



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: LENALIDOMIDUM

INDICAȚIE: LENALIDOMIDĂ SANDOZ ESTE INDICAT, ÎN ASOCIERE CU DEXAMETAZONĂ, PENTRU TRATAMENTUL PACIENȚILOR ADULȚI CU MIELOM MULTIPLU CĂRORA LI S-A ADMINISTRAT CEL PUȚIN UN TRATAMENT ANTERIOR

Data depunerii dosarului	29.01.2019
Numărul dosarului	968

PUNCTAJ: 67





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Lenalidomidum

1.2.1. DC: Lenalidomidă Sandoz 5 mg capsule

1.2.2. DC: Lenalidomidă Sandoz 10 mg capsule

1.2.3. DC: Lenalidomidă Sandoz 15mg capsule

1.2.4. DC: Lenalidomidă Sandoz 25mg capsule

1.3 Cod ATC: L04AX04

1.4 Data eliberării APP: Decembrie 2018

1.5. Deținătorul de APP: SC Sandoz SRL, România

1.6. Tip DCI: generic care nu are DCI compensată în Listă

1.7. Forma farmaceutică

Forma farmaceutică	capsule
Concentrații	5mg, 10mg, 15mg, 25 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	cutie cu blist. PVC-Aclar/Al x 21 caps.

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1468/2018

Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Lenalidomidă Sandoz 5 mg capsule	7,691.16 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Lenalidomidă Sandoz 5 mg capsule	366.24 lei
Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Lenalidomidă Sandoz 10 mg capsule	8,160.23 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Lenalidomidă Sandoz 10 mg capsule	388.58 lei
Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Lenalidomidă Sandoz 15 mg capsule	8,578.81 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Lenalidomidă Sandoz 15 mg capsule	408.51 lei
Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Lenalidomidă Sandoz 25 mg capsule	9,444.85 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Lenalidomidă Sandoz 25 mg capsule	449.75 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ului Lenalidomidă Sandoz

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Lenalidomidă Sandoz este indicat, în asociere cu dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin un tratament anterior.	Doza inițială recomandată este de 25 mg lenalidomidă, o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile. Doza recomandată de dexametazonă este de 40 mg, o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 4, 9 până la 12 și 17 până la 20 ale fiecărui ciclu de 28 zile, pentru primele	Nu este menționată.



	4 cicluri de tratament și, ulterior, de 40 mg o dată pe zi, în zilele 1 până la 4, la fiecare 28 zile.	
--	--	--

Alte informații din RCP Lenalidomidă Sandoz :

Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie inițiat dacă $NAN < 1,0 \times 10^9/l$ și/sau numărul de trombocite $< 75 \times 10^9/l$ sau, dependent de infiltrarea măduvei osoase de către plasmocite, dacă numărul de trombocite $< 30 \times 10^9/l$.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic

2.1. HAS

Autoritatea de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța a evaluat medicamentul lenalidomidă (concentrațiile 5mg, 10 mg, 15 mg și 25 mg) pentru indicația menționată la punctul 1.9. Pe site-ul autorității franceze au fost publicate în data de 10 octombrie 2007 și 6 iunie 2012, 2 rapoarte de evaluare a medicamentului lenalidomidă.

- ❖ Conform primului raport publicat, **beneficiul terapeutic prezentat de lenalidomidă+dexametazona este important (Avizul favorabil rambursării a fost acordat în data de 10 octombrie 2007 de către Comisia de Transparență)**

Eficacitatea și siguranța lenalidomidei au fost evaluate în două studii de fază III, cu design dublu-orb, randomizate (MM-009 și MM-010), în care schema terapeutică lenalidomida+dexametazonă a fost comparată cu monoterapia cu dexametazonă, la pacienții cu mielom multiplu care au prezentat eșec sau recidivă după cel puțin un tratament anterior.

Rezultatele analizei intermediare planificate în cele 2 studii clinice, au arătat o îmbunătățire a mediane timpului până la progresia bolii (obiectivul primar) pentru pacienții din grupul tratat cu lenalidomidă+dexametazonă, comparativ cu pacienții care au primit monoterapia cu dexametazonă:

- în studiul MM-009, mediana timpului până la progresia bolii a fost de 41,1 săptămâni pentru grupul tratat cu lenalidomidă + dexametazonă, versus 20,1 săptămâni pentru grupul tratat cu dexametazonă (HR [IC 95%]=3.07 [2,15; 4,40], $p < 0,001$);
- în studiul MM-010, mediana timpului până la progresia bolii nu a fost atinsă pentru pacienții care au primit dubla terapie (HR [IC 95%]=3.25 [2,23; 4,7], $p < 0,001$), comparativ cu pacienții tratați cu monoterapia cu dexametazonă, pentru care timpul până la progresia bolii a fost de 20,1 săptămâni.

Rezultatele studiului MM-009 au evidențiat o creștere semnificativ statistică a supraviețuirii globale în cazul pacienților tratați cu lenalidomidă + dexametazonă (20,9% decese) comparativ cu grupul care a primit dexametazonă (35,2% decese) în monoterapie ($p < 0,001$). Mediana supraviețuirii globale nu a fost obținută pentru grupul tratat cu dubla terapie, datorită numărului mic de decese înregistrate, însă pentru grupul tratat cu monoterapie mediana supraviețuirii a fost de 21,5 luni. Beneficiul terapeutic obținut în studiul MM-090 nu a fost confirmat de rezultatele



studiului clinic MM-010 (47 de decese în grupul de lenalidomidă+dexametazonă față de 59 în grupul tratat cu dexametazonă).

Analiza datelor provenite din aceste studii, la care au participat 704 de pacienți, efectuată la sfârșitul perioadei de tratament dublu-orb, a evidențiat următoarele:

- o creștere semnificativă a medianeii timpului până la progresia bolii ($p < 0,001$), pentru pacienții tratați cu dubla terapie (48,3 săptămâni) versus cei tratați cu monoterapie (20,1 săptămâni);
- o creștere semnificativă a ratei de răspuns global în cazul pacienților tratați cu lenalidomidă+dexametazonă comparativ cu pacienții tratați cu dexametazonă (60,6% față de 21,9%, $p < 0,001$);
- o creștere a ratei de supraviețuire globală la un an, pentru pacienții tratați cu dubla terapie versus pacienții care au primit monoterapie (82% față de 75%, $p = 0,015$);
- o rată crescută a evenimentelor adverse tip toxicitate hematologică, cardiacă și tromboembolică, pentru pacienții tratați cu lenalidomidă + dexametazonă.

Locul lenalidomidei în strategia terapeutică

Rezultatele unui studiu clinic au evidențiat că administrarea chimioterapiei în regim intensiv urmată de practicarea autogrefei crește semnificativ supraviețuirea la 5 ani, în cazul pacienților cu mielom multiplu cu vârste sub 70 de ani.

După utilizarea regimului intensiv chimioterapic, aplicarea unui tratament de consolidare poate crește rata de remisie (prin diminuarea masei tumorale), durata răspunsului și creșterea supraviețuirii.

Pacienții cu vârste ≥ 65 ani sau care nu sunt eligibili pentru tratamentul intensiv sunt tratați cu diferite regimuri terapeutice ce includ cel puțin un medicament de tip alchilant precum este melfalanul (M) și un corticosteroid, cum este prednisonul (P). Acesta asociere reprezintă modelul de regim clasic MP (cicluri de 28 zile cu 4 zile de tratament cu M administrat în doza de 0,25 mg/kg și P în doză de 1 mg/kg). Regimul MP s-a asociat cu mai puțin de 50% răspunsuri complete (scăderea vârfului monoclonal $> 50\%$). Însă prin adăugarea talidomidei (T) la MP, rata răspunsului la terapie a crescut, la 80%; schema MPT tinde să devină un standard terapeutic.

Se cunoaște că rata de răspuns aferentă pacienților tratați cu:

- dexametazonă în monoterapie este de 25-35%,
- talidomidă în monoterapie este de 25-45%
- bortezomib în monoterapie este de 38%
- lenalidomidă în monoterapie este de 25%.

Asocierile terapeutice au determinat obținerea unor rate crescute de răspuns la tratament. Spre exemplu, administrarea de ciclofosamidă+talidomidă+dexametazonă a determinat o rată de răspuns de 75%.

La data evaluării, nu au existat recomandări pentru o strategie uniformă aplicabilă tuturor pacienților care prezintau eșec sau recăderi la tratament.

În cazul apariției recidivei tardive (timp > 6 luni) la pacienții care nu au fost eligibili pentru autogrefă, s-a considerat că readministrarea tratamentului inițial ar putea aduce beneficii.

În caz contrar (recădere precoce), terapia trebuie reconsiderată, ținându-se cont de starea generală a pacientului și în special de funcția renală. Posibilitățile oferite de asocierea medicamentelor sunt numeroase, iar lipsa comparațiilor directe a determinat creșterea dificultății în ierarhizarea acestor asocieri, pentru a definitiva strategia terapeutică. Asocierea lenalidomidei cu dexametazonă reprezintă o nouă opțiune în tratamentul mielomului multiplu, care se recomandă a fi administrată în cazul eșecului sau a recidivei după cel puțin o linie de tratament.



Populația țintă

Populația țintă pentru lenalidomidă este reprezentată de pacienții tratați pentru mielom multiplu. Medicamentul evaluat este considerat a doua linie de tratament.

În anul 2000, incidența mielomului multiplu și a plasmocitomului a fost de ordinul a 3.000 de cazuri (3111 de cazuri de mielom și plasmocitom conform datelor provenite din studiul FRANCIM și respectiv 2868 de cazuri de mielom conform datelor furnizate de GLOBOCAN 2000).

Luând în considerare următoarele date:

- plasmocitomul solitar reprezintă un procent mic dintre tumorile plasmocitare;
 - în 60% din cazuri se inițiază terapia de linia a II-a
- experții francezi au apreciat că incidența populației țintă este de 1900 de pacienți per an.

Medicamentele considerate comparator pentru lenalidomidă de către experții Comisiei de Transparență au fost următoarele: talidomidă, melfalan, ciclofosamidă, vincristină, carmustină, interferon alfa 2a, bortezomib și corticosteroizii (prednison sau dexametazonă).

❖ Conform celui de-al doilea raport publicat, beneficiul terapeutic prezentat de lenalidomidă+dexametazona este important.

Reevaluarea medicamentului lenalidomidă de către experții Comisiei de Transparență a fost efectuată ca urmare a creșterii de 4 X a incidenței cancerelor nou apărute la pacienții care au primit lenalidomidă comparativ cu pacienții tratați cu placebo în studiile efectuate pentru aprobarea unei noi indicații pentru lenalidomidă, respectiv ca tratament de primă linie.

În două studii clinice, incidența cancerului nou apărut a fost mai mare în grupul cu lenalidomidă+ dexametazonă comparativ cu grupul în care s-a administrat placebo + dexametazonă (3,98 față de 1,38 la 100 pacienți/an).

Excluzând cancerul cutanat non-invasiv, incidența cancerelor invaziv primare la pacienții cu mielom multiplu a fost de:

- 1,71 din 100 pacienți/an în grupul tratat cu lenalidomidă + dexametazonă,
- 0,91 din 100 pacienți/an în grupul tratat cu placebo+ dexametazonă.

În alte studii clinice realizate pentru aprobarea aceleiași indicații, incidența cancerului nou apărut a fost similară cu cea observată în studiile clinice menționate (3,85 la 100 pacienți/an).

Carcinomul bazo-celular sau scuamos a fost raportat cu o frecvență mare, între cancerul nou apărut, non-invasiv, iar dintre cele invazive, cel mai frecvent au fost observate tumorile solide.

Datele colectate de la pacienții francezi în perioada 17 septembrie 2007 - 26 iunie 2011 au arătat că un număr de 12,119 de pacienți au fost expuși la lenalidomidă și numărul de cancer secundare de tip primar, invazive a fost de 46 din care:

- 27 cazuri au fost cancer de origine hematologică
- 19 cazuri au fost tumori solide.

Numărul cazurilor de cancer neinvaziv nu a fost indicat în dosarul depus de către companie.

Incidența noilor cazuri de cancer invaziv în rândul pacienților din populația generală, a fost estimată la 1,47 din 100 de pacienți/ an, conform datelor prezentate în registrul suedez și de 1,71 din 100 pacienți/an, conform datelor din Registrul SUA SEER (Supravegherea, epidemiologia și rezultatele finale din SUA).



În ceea ce privește eficacitatea lenalidomidei, rezultatele analizei intermediare din studiile MM-009 și MM-010 evaluate de Comisia de Transparență în 2007, au arătat o îmbunătățire a medianei timpului până la progresia bolii, precum și a supraviețuirii globale în favoarea grupului tratat cu lenalidomidă + dexametazonă. Având în vedere că jumătate din pacienții care primeau dexametazonă, au trecut pe brațul cu lenalidomidă+dexametazonă, în momentul în care rezultatul analizei a fost cunoscut, experții francezi au considerat că nu poate fi trasă nicio concluzie în privința riscului de apariție a neoplaziei între grupurile de pacienți.

Prin urmare, pentru lenalidomidă cu indicația menționată la punctul 1.9., raportul beneficiu/risc a fost considerat important de către experții Comisiei de Transparență. Implicat și beneficiul terapeutic aferent lenalidomidei (cu indicația menționată la punctul 1.9) a rămas important.

2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate

2.2.1. NICE

Institutul Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale din Regatul Unit a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare a medicamentului lenalidomidă cu indicația menționată la punctul 1.9.

Conform raportului TA 171, publicat în data de 18 iunie 2009 pe site-ul institutului amintit, medicamentul lenalidomidă este rambursat ca tratament pentru pacienții cu mielom multiplu care au primit anterior 2 sau mai multe terapii. Rambursarea este condiționată de susținerea financiară de către fabricant a costului terapiei pentru pacienții care depășesc 26 de cicluri terapeutice cu lenalidomidă, echivalentul unei perioade de 2 ani de tratament.

Experții britanici au analizat rezultatele studiilor clinice MM-009 și MM-010, precum și dovezi provenite de la Consiliul de Cercetare Medicală în domeniul mielomului multiplu din Regatul Unit. În urma analizării acestor date, Comitetul de experți a concluzionat că speranța de viață a pacienților cu mielom multiplu fără administrarea de lenalidomidă este între 24 de luni și 9 luni. Comitetul a subliniat că dovezile provenite din studiile clinice evaluate au sugerat că lenalidomida crește speranța de viață cu peste 3 luni, comparativ cu dexametazona, iar beneficiu terapeutic adus de lenalidomidă este subestimat, datorită trecerii pacienților care primiseră dexametazonă pe brațul de tratament cu lenalidomidă+dexametazonă. De asemenea, posibilele alternative terapeutice, precum talidomida sau bortezomibul, nu reprezintă terapii disponibile de rutină în sistemul de sănătate național. Numărul de pacienți diagnosticați cu mielom multiplu considerați eligibili pentru inițierea terapiei cu lenalidomidă a fost estimat de compania care a depus dosarul de evaluare, la 2100.

Prin urmare, Comitetul de experți a considerat că lenalidomida îndeplinește criteriile de creștere a supraviețuirii pentru pacienții cu o speranță de viață mică.

2.2.2. SMC

Pe site-ul autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Scoția, sunt publicate 2 rapoarte de evaluare a lenalidomidei având indicația menționată la punctul 1.9.

Primul raport, datat 9 aprilie 2010, prezintă avizul favorabil rambursării lenalidomidei pentru pacienții care au primit anterior 2 linii de tratament. Medicamentele comparator relevante pentru sistemul de sănătate din Scoția sunt: bortezomib, ciclofosamidă+vincristină+doxorubicină+dexametazonă, ciclofosamidă-monoterapie, dexametazonă-monoterapie, melfalan+prednison.



Cel de-al doilea raport de evaluare, datat 7 martie 2014, prezintă avizul favorabil rambursării lenalidomidei pentru pacienții care au primit anterior o singură linie de tratament. Avizul de rambursare este însoțit de restricția de a iniția terapia cu lenalidomidă doar pacienților care au primit anterior tratament cu bortezomib și pentru care terapia cu talidomidă este fie contraindicată fie pacienții prezintă intoleranță la talidomidă.

2.2.3. IQWIG

Pe site-ul Institutului pentru Calitate și Eficiență în Sănătate (IQWIG) din Germania nu a fost publicat niciun raport pentru lenalidomida cu indicația menționată la punctul 1.9.

2.2.4. G-BA

Raportul privind rambursarea medicamentului lenalidomidă având indicația menționată la punctul 1.9, emisă de către Comitetul Federal Comun nu este publicat pe site-ul oficial.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Deținătorul autorizației de punere pe piață a declarat pe propria răspundere că medicamentul lenalidomidă având indicația menționată la punctul 1.9 este rambursat în 20 state membre ale Uniunii Europene.

4. RECOMANDAREA GHIDULUI EUROPEAN PRIVIND TERAPIA MIELOMULUI MULTIPLU

Conform ghidului Societății de Oncologie Medicală publicat în anul 2017 și intitulat „*Mielomul multiplu: Ghidul ESMO de practică clinică pentru diagnosticare, tratament și monitorizare*” principalele regimuri terapeutice destinate tratării mielomului multiplu recidivat sau refractar sunt:

1. Carfilzomib/lenalidomidă/dexametazonă (KRd)

Carfilzomib 20 mg/m² (ciclul 1) și 27 mg/m² (ciclurile ulterioare) i.v. în zilele 1, 2, 8, 9, 15, 16; lenalidomidă 25mg pe cale orală în zilele 1-21; dexametazonă 40 mg în zilele 1, 8, 15, 22; cicluri a câte 28 de zile

2. Bortezomib/dexametazonă/panobinostat (VD-Pano)

Bortezomib 1,3 mg/m² subcutanat în zilele 1, 8, 15, 22; dexametazonă 20 mg în ziua administrării bortezomib și în ziua de după aceasta; panobinostat 20 mg pe cale orală în zilele 1, 3, 5 din săptămâna 1 și 2; repetat la fiecare 3 săptămâni (ciclurile 1-8)

3. Carfilzomib/dexametazonă (Kd)

Carfilzomib 56 mg/m² i.v. în zilele 1, 2, 8, 9, 15, 16 (20 mg/m² în zilele 1, 2, numai în ciclul 1); dexametazonă 20 mg în zilele 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23; cicluri a câte 28 de zile

4. Lenalidomidă/dexametazonă/elotuzumab (Rd-Elo)

Lenalidomidă 25 mg pe cale orală în zilele 1-21; dexametazonă 40 mg pe săptămână; elotuzumab 10 mg/kg i.v. săptămânal ciclul 1 și 2, la 2 săptămâni în ciclurile 3+; repetat la fiecare 28 de zile

5. Lenalidomidă/dexametazonă/ ixazomib (IRd)

Lenalidomidă 25 mg pe cale orală în zilele 1-21; dexametazonă pe cale orală 40 mg în zilele 1, 8, 15, 22; ixazomib 4 mg pe cale orală în zilele 1, 8, 15; repetat la fiecare 28 de zile



6. Bortezomib/dexametazonă/daratumumab (VRd)

Bortezomib 1,3 mg/m² subcutanat în zilele 1, 4, 8, 11 (ciclurile 1-8); dexametazonă 20 mg pe cale orală în zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 (ciclurile 1-8); daratumumab 16 mg/kg i.v. săptămânal (ciclurile 1-3), la fiecare 3 săptămâni (ciclurile 4-8), la fiecare 4 săptămâni (ciclurile 9+); ciclurile 1-8: repetate la fiecare 21 de zile; ciclurile 9+: repetate la fiecare 28 de zile

7. Lenalidomidă/dexametazonă/daratumumab (DRd)

Lenalidomidă 25 mg pe cale orală în zilele 1-21; dexametazonă 40 mg pe cale orală săptămânal; daratumumab 16 mg/kg i.v. săptămânal (ciclurile 1-2), la 2 săptămâni (ciclurile 3-6), la fiecare 4 săptămâni (ciclurile 7+)

Alegerea terapiei în cazul recidivelor depinde de mai mulți parametri, cum ar fi vârsta, statusul de performanță, afecțiunile concomitente, tipul, eficacitatea și tolerabilitatea tratamentului anterior, numărul de linii terapeutice anterioare, opțiunile terapeutice rămase disponibile, intervalul scurs de la ultimul tratament și tipul recidivei (recidivă clinică sau biochimică; în cazul recidivei biochimice, tratamentul poate fi amânat).

Până în anul 2015, Agenția Europeană a Medicamentului (European Medicines Agency- EMA) a aprobat pentru momentul primei recidive dar și după această perioadă, tratamentul cu lenalidomidă în asociere cu dexametazonă [I, A] și tratamentul cu bortezomib administrat în monoterapie sau în asociere cu doxorubicină PEGilată [I, A]. Cu toate acestea, bortezomib este utilizat în principal în asociere cu dexametazonă în cazurile recidivate.

În anii 2015 și 2016, pe baza rezultatelor studiilor randomizate prospective de faza III, EMA a aprobat noi combinații triple. Panobinostat, un inhibitor al panHDAC, în asociere cu bortezomib și dexametazonă, este indicat în prezent pentru tratamentul pacienților cu mielom multiplu recidivat/refractor care au primit cel puțin două regimuri anterioare care au inclus bortezomib și un agent imunomodulator [II, C].

De asemenea, carfilzomib, al doilea agent din clasa inhibitorilor proteazomului, a fost aprobat în doza de 27 mg/m² în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă pentru tratamentul pacienților cu mielom multiplu care au primit cel puțin o terapie anterioară [II, A]. În plus, carfi lzomib a fost aprobat în doza de 56 mg/m² în asociere numai cu dexametazonă pentru pacienții cu cel puțin o linie de tratament anterior [II, A].

Elotuzumab, un anticorp monoclonal cu acțiune țintită asupra SLAM-F7, a fost aprobat în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă pentru tratamentul mielom multiplu la pacienții care au primit cel puțin o terapie anterioară [II, B].

Ixazomib, primul inhibitor al proteazomului cu administrare pe cale orală, în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă a fost aprobat de asemenea de EMA în anul 2016 la pacienții care au primit cel puțin o linie anterioară de tratament [II, A].

În boala aflată în stadii foarte avansate, alte două medicamente sunt aprobate de EMA pentru tratamentul mielomului multiplu recidivat. Pomalidomida, al treilea agent din clasa MIM, în asociere cu dexametazonă în doze mici, este aprobat la pacienții care au primit cel puțin două terapii anterioare, care au inclus lenalidomidă și bortezomib, și care au prezentat progresia bolii după tratamentul cu aceste medicamente [II, A].

De asemenea, daratumumab, un anticorp monoclonal cu acțiune țintită asupra CD38, a fost aprobat recent pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivat/refractor al căror tratament anterior a inclus un inhibitor al proteazomului și un agent imunomodulator și care au prezentat progresia bolii în urma tratamentului [II, A].

În plus, daratumumab a demonstrat o eficacitate semnificativă în stadiile precoce ale bolii, la prima recidivă și după aceasta, în asociere cu bortezomib-dexametazonă [II, A] sau cu lenalidomidă-dexametazonă [II, A] în două studii clinice randomizate de faza III. Aceste două noi combinații triple pot fi considerate standardul de îngrijire în viitorul apropiat în cazul în care primesc aprobarea autorităților de reglementare.



5. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

4.1. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 12 luni

Ghidul Societății Medicale de Oncologie (European Society for Medical Oncology) intitulat „*Mielomul multiplu: Ghidul ESMO de practică clinică pentru diagnosticare, tratament și monitorizare*” publicat în anul 2017, precizează că prin utilizarea sistemului de stadializare a riscului revizuit „R-ISS” (prezentat în tabelul următor), poate fi crescută acuratețea evaluării prognosticului vital pentru pacienții cu mielom multiplu, sub aspectul supraviețuirii fără progresia bolii (SFP) și a supraviețuirii globale (SG).

Astfel,

- pentru pacienții cu stadiul I R-ISS, SFP mediană a fost de 66 de luni iar SG la 5 ani a fost de 82%
- pentru pacienții cu stadiul II R-ISS, SFP mediană a fost de 42 de luni, iar SG la 5 ani a fost de 62%
- pentru pacienții cu stadiul III R-ISS, SFP mediană a fost de 29 de luni, iar SG la 5 ani a fost de 40%.

Mediana SG nu a fost atinsă la pacienții cu stadiul I R-ISS, iar pentru pacienții din stadiul II R-ISS și respectiv, stadiul III R-ISS, SG a fost de 83 și 43 de luni.

Așadar, conform datelor prezentate în Ghidul European al Societății de Oncologie Medicală, pacienții diagnosticați cu mielom multiplu au o speranță medie de supraviețuire peste 12 luni.

În tabelul următor este prezentat sistemul de stadializare a riscului revizuit aplicabil pacienților cu mielom multiplu.



Tabel 1: Factorii de risc standard pentru MM și R-ISS

Factorul de prognostic	Criterii
Stadiul ISS	
I	Nivelul seric al $\beta 2M < 3,5 \text{ mg/L}$, nivelul seric al albuminei $\geq 3,5 \text{ g/dl}$
II	Nu se încadrează în stadiul ISS I sau III
III	Nivelul seric al $\beta 2M \geq 5,5 \text{ mg/l}$
AC conform iFISH	
Risc înalt	Prezența del(17p) și/sau a translocației t(4;14) și/sau a translocației t(14;16)
Risc standard	Fără AC cu risc înalt
LDH	
Normal	Nivelul seric al LDH < limita superioară a valorilor normale
Crescut	Nivelul seric al LDH > limita superioară a valorilor normale
Un nou model pentru stratificarea riscului în MM	
Stadiul R-ISS	
I	Stadiul ISS I și AC cu risc standard conform iFISH și LDH normal
II	Nu se încadrează în stadiile R-ISS I sau III
III	Stadiul ISS III și AC cu risc înalt conform iFISH sau LDH crescut
$\beta 2M$, $\beta 2$ microglobulină; AC, anomalii cromozomiale; iFISH, hibridizare prin fluorescență in situ în interfază (interphase fluorescent in situ hybridisation); ISS, International Staging System (Sistemul Internațional de Stadializare); LDH, lactat dehidrogenaza; MM, mielom multiplu; R-ISS, versiunea revizuită a International Staging System.	

În privința opțiunilor terapeutice rambursate pentru mielomul multiplu, precizăm că acestea sunt prevăzute în Hotărârea de Guvern nr. 720/2008 actualizată și în Ordinul ministrului sănătății și al Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008 cu modificările și completările ulterioare.

În tabelul următor sunt prezentate indicațiile aferente DCI rambursate pentru tratamentul mielomului multiplu, conform O.M.S./CNAS nr. 1301/500/2008 actualizat.



Tabel 2: Alternative terapeutice compensate pentru mielomul multiplu menționate în OMS/CNAS nr. 1301/500/2008 actualizat

Nr. crt.	DCI	Indicație rambursată
1.	Daratumumabum	<ul style="list-style-type: none">• în monoterapie, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivant și refractar, care au fost tratați anterior cu un inhibitor de proteazom și un agent imunomodulator și care au înregistrat progresia bolii sub ultimul tratament;• în asocieră cu lenalidomidă și dexametazonă sau cu bortezomib și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu la care s-a administrat cel puțin un tratament anterior
2.	Panobinostatum	<ul style="list-style-type: none">• în asocieră cu bortezomib și dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivant și/sau refractar, cărora li s-au administrat cel puțin două scheme anterioare de tratament, incluzând bortezomib și o substanță imunomodulatoare
3.	Melphalanum	<ul style="list-style-type: none">• indicat în schemele de tratament al mielomului multiplu
4.	Bortezomibum	<ul style="list-style-type: none">• ca monoterapie sau în combinații terapeutice, conform ghidurilor ESMO și NCCN, la pacienții adulți cu mielom multiplu progresiv la care s-a administrat anterior cel puțin un tratament și cărora li s-a efectuat un transplant de celule stem hematopoietice sau nu au indicație pentru un astfel de transplant• în combinație cu melfalan și prednison sau în alte combinații terapeutice conform ghidurilor ESMO și NCCN la pacienții adulți cu mielom multiplu netratați anterior, care nu sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stem hematopoietice• indicat în combinații terapeutice conform ghidurilor ESMO și NCCN pentru inițierea tratamentului pacienților adulți cu mielom multiplu netratați anterior, care sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stem hematopoietice
5.	Interferon Alfa 2b	<ul style="list-style-type: none">• ca terapie de întreținere, la pacienții la care s-a obținut o remisiune obiectivă (o scădere cu peste 50% a proteinelor mielomatoase), ca urmare a chimioterapiei inițiale de inducție, reinducție și/ sau postautotransplant de celule stem hematopoietice
6.	Talidomidum	<ul style="list-style-type: none">• pacienții cu mielom multiplu netratat, cu vârsta ≥ 65 de ani sau care nu sunt eligibili pentru chimioterapie cu doze mari, în asocieră terapeutică cu melfalan și prednison sau alte combinații conform ghidurilor ESMO sau NCCN
7.	Carfilzomibum	<ul style="list-style-type: none">• în combinație cu dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu la care s-a administrat anterior cel puțin o linie terapeutică



Așadar, pentru pacienții adulți cu mielom multiplu, cărora li s-a administrat cel puțin un tratament anterior, sunt disponibile în regim rambursat mai multe alternative terapeutice.

4.2. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni

Bortezomibum reprezintă una dintre opțiunile terapeutice ce vizează pacienții adulți cu mielom multiplu, cărora li s-a administrat cel puțin un tratament anterior.

Comparativ cu dexametazona, bortezomibul, după o perioadă de monitorizare a tratamentului de 8 luni, a crescut timpul până la progresia bolii la 2,7 luni, comparativ cu monoterapia cu dexametazonă, în cazul pacienților înrolați în studiul clinic APEX și diagnosticați cu mielom multiplu, refractar sau recidivat după una, două sau trei linii terapeutice: 6,2 luni versus 3,5 luni ($p < 0,0001$). Rezultatele studiului APEX, de fază III, cu design deschis, au fost analizate de către experții francezi în cadrul raportului de evaluare a medicamentului Velcade (DCI Bortezomibum) publicat de către autoritatea de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța pe site-ul propriu în data de 12 aprilie 2006. Pe baza acestor rezultate, bortezomibul a primit aviz pozitiv pentru rambursare din partea autorității franceze.

După 22 de luni de monitorizare a tratamentului s-a constatat că bortezomibul crește semnificativ mediana supraviețuirii globale, diferența dintre rezultatele obținute cu bortezomib și cele obținute cu dexametazonă fiind de 6,1 luni, conform raportului publicat pe site-ul oficial francez în data de 28 martie 2007.

Rezultatele acestui studiu clinic au fost analizate și de către experții scoțieni precum și de către experții Institutului Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale din Regatul Unit și au stat la baza recomandării de rambursare a acestui medicament în Regatul Unit.

În RCP Velcade aprobat de către Agenția Europeană a Medicamentului se menționează următoarele:

„ În lipsa unei comparații directe între monoterapia cu VELCADE și asocierea terapeutică cu VELCADE și dexametazonă la pacienți cu mielom multiplu progresiv, s-a efectuat o analiză statistică pe perechi corespunzătoare pentru a compara rezultatele obținute în brațul de tratament ne-randomizat cu VELCADE în asociere cu dexametazonă (studiu deschis, de fază II, MMY-2045), cu rezultatele obținute în brațele de tratament cu VELCADE în monoterapie din diferite studii randomizate, de fază III (M34101-039 [APEX] și DOXIL MMY-3001) în aceeași indicație. Analiza pe perechi corespunzătoare este o metodă statistică în care pacienții din grupul de tratament (de exemplu VELCADE în asociere cu dexametazonă) și pacienții din grupul de comparație (de exemplu VELCADE) sunt comparabili în ceea ce privește factorii de confuzie prin asocierea individuală a subiecților din studiu. Aceasta minimizează efectele factorilor de confuzie observați atunci când se estimează efectele tratamentului, folosind date care nu sunt randomizate. Au fost identificate o sută și douăzeci și șapte de perechi corespunzătoare pacienților. Analiza a demonstrat îmbunătățirea ratei de răspuns global (RC + RP) (risc relativ 3,769, ÎI 95% 2,045-6,947, $p < 0,001$), a supraviețuirii fără progresia bolii (rata de risc 0,511; ÎI 95% 0,309-0,845; $p = 0,008$) și a timpului până la progresie (rata de risc 0,385; ÎI 95% 0,212-0,698, $p = 0,001$) pentru VELCADE în asociere cu dexametazona comparativ cu monoterapia cu VELCADE.”

Terapia cu carfilzomib în asociere cu dexametazonă, comparativ cu bortezomib +dexametazonă, a determinat creșterea semnificativă a mediane supraviețuirii fără progresia bolii cu 9,3 luni, în studiul ENDEAVOR, după o perioadă de monitorizare a tratamentului de 11,9 luni (HR=0,533 ; IC95 % [0,437 ; 0,651] ; $p < 0,0001$). Acest studiu clinic de fază III, randomizat, cu design deschis a înrolat pacienți cu mielom multiplu tratați cu una sau maxim 3 linii de tratament, anterior participării la studiu.



Supraviețuirea globală în urma administrării carfilzomibului a fost 47,6 luni versus 40 luni cu bortezomib (HR=0,791; IC95 % [0,648 ; 0,964]; p=0,0100). Rezultatele acestui studiu au fost analizate de către experții francezi în cadrul raportului de evaluare a medicamentului Kyprolis (DCI Carfilzomibum) publicat în data de 27 august 2018, pe site-ul instituției franceze.

Având în vedere datele prezentate, putem deduce că există alternative terapeutice rambursate în România care cresc supraviețuirea pacienților cu mielom multiplu cu minim 3 luni.

Dintre opțiunile terapeutice recent rambursate în România care vizează pacienții adulți cu mielom multiplu, cărora li s-a administrat cel puțin un tratament anterior, lenalidomida este singura terapie cu administrare orală.

În tabelul de mai jos sunt menționate alternative terapeutice recent rambursate ale căror indicații vizează același segment populațional: pacienții adulți cu mielom multiplu, cărora li s-a administrat cel puțin un tratament anterior, cu specificarea căii de administrare a medicamentului.

DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Calea de administrare
Lenalidomidum	5mg, 10 mg, 15 mg și 25 mg	capsule	orală
Bortezomibum	3,5 mg	pulb. pt. sol. inj.	intravenoasă
Daratumumabum	20 mg/ml	concentrat pentru soluție perfuzabilă	intravenoasă
Carfilzomibum	60 mg	pulbere pentru soluție perfuzabilă	intravenoasă

4.3. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai multe de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului

Până la data de 19 iunie 2017, DCI lenalidomidum destinat tratării mielomului multiplu, a fost încadrat ca medicament orfan de către Agenția Europeană a Medicamentului. Conform Regulamentului cu nr. 141/2000 aprobat de către Parlamentul European la data de 16 decembrie 1999, un medicament este orfan dacă se adresează tratamentului bolilor rare care nu afectează mai multe de 5 din 10 000 de persoane din Uniunea Europeană sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului.

Prin urmare, mielomul multiplu a fost încadrat ca boală rară, respectând criteriul 4.3. Chiar dacă medicamentul lenalidomidă a pierdut statutul de orfan pentru indicația „*tratamentul mielomului multiplu*”, afecțiunea este considerată în continuare ca fiind o boală rară în statele membre ale Uniunii Europene.

De asemenea, mielomul multiplu este menționat și pe site-ul orphanet ca boală rară, având atribuit numărul **ORPHA: 29073**.





6. PUNCTAJUL OBȚINUT

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic	
1.1. HAS – conform raportului publicat, DCI lenalidomidum a primit clasificarea BT1-major/important din partea autorității franceze	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. NICE/SMC – rapoarte publicate, cu aviz pozitiv pentru DCI lenalidomidum, cu restricții comparativ cu RCP	7
2.2. IQWIG/G-BA –rapoarte nepublicate	0
3. Statutul de compensare în statele membre ale UE	
Statutul de compensare al DCI lenalidomidum în statele membre ale UE – 20 state	25
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 12 luni	0
4.2. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni	10
4.3. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai multe de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului	10
TOTAL PUNCTAJ	67 de puncte

7. PRECIZĂRI DETM

Medicamentul lenalidomidă a pierdut statutul de medicament orfan pentru indicația „*tratamentul mielomului multiplu*” la data de 19 iunie 2017. Prin urmare, medicamentul nu a fost evaluat conform criteriilor prevăzute în tabelul nr. 5 din O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, respectiv criteriile destinate „*DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan*”.

8. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Lenalidomidum** **întrunește punctajul de admitere condiționată** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate*, pentru indicația: „*în asociere cu dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin un tratament anterior.*”

9. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru DCI Lenalidomidum având indicația „*în asociere cu dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin un tratament anterior.*”

Șef DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu