



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 Alvogen, ca tratament combinat, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu netratat anterior care nu sunt eligibili pentru transplant

Data depunerii dosarului	03.12.2018
Numărul dosarului	9878

PUNCTAJ: 47/25





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Lenalidomidum

1.2.1. DC: Lenalidomidă Alvogen 5 mg capsule

1.2.2. DC: Lenalidomidă Alvogen 10 mg capsule

1.2.3. DC: Lenalidomidă Alvogen 15mg capsule

1.2.4. DC: Lenalidomidă Alvogen 25mg capsule

1.3 Cod ATC: L04AX04

1.4 Data eliberării APP: August 2018

1.5. Deținătorul de APP: Alvogen Malta Operations (ROW) Ltd., Malta

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 avizului acordat de Ministerul Sănătății cu nr. 53417/14.01.2019

Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Lenalidomidă Alvogen 5 mg capsule	7,691.19 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Lenalidomidă Alvogen 5 mg capsule	366.24 lei
Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Lenalidomidă Alvogen 10 mg capsule	8,159.74 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Lenalidomidă Alvogen 10 mg capsule	388.56 lei
Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Lenalidomidă Alvogen 15 mg capsule	8,578.81 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Lenalidomidă Alvogen 15 mg capsule	408.51 lei
Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Lenalidomidă Alvogen 25 mg capsule	9,444.85 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Lenalidomidă Alvogen 25 mg capsule	449.75 lei

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

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Lenalidomidă Alvogen, ca tratament combinat, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu netratat anterior care nu sunt eligibili pentru transplant.	<u>Lenalidomidă în asociere cu dexametazonă până la progresia bolii la pacienții care nu sunt eligibili pentru transplant</u> Doza inițială recomandată de lenalidomidă este de 25 mg, o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile.	<u>Lenalidomidă în asociere cu dexametazonă până la progresia bolii la pacienții care nu sunt eligibili pentru transplant</u> Pacienții pot continua tratamentul cu lenalidomidă și dexametazonă până la progresia bolii sau instalarea intoleranței.



	<p>Doza recomandată de dexametazonă este de 40 mg, o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1, 8, 15 și 22 ale ciclurilor repetitive de 28 zile.</p> <p><u>Lenalidomidă în asociere cu melfalan și prednison, urmată de întreținere cu lenalidomidă, la pacienții care nu sunt eligibili pentru transplant</u></p> <p>Doza inițială recomandată este de 10 mg de lenalidomidă o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile, timp de până la 9 cicluri, 0,18 mg/zi de melfalan, pe cale orală, în zilele 1 până la 4 ale ciclurilor repetitive de 28 zile, 2 mg/zi de prednison, pe cale orală, în zilele 1 până la 4 ale ciclurilor repetitive de 28 zile.</p> <p>Pacienții care finalizează 9 cicluri sau care nu pot finaliza tratamentul asociat din cauza intoleranței vor fi tratați cu lenalidomidă în monoterapie, după cum urmează: 10 mg o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile, până la progresia bolii.</p>	<p><u>Lenalidomidă în asociere cu melfalan și prednison, urmată de întreținere cu lenalidomidă, la pacienții care nu sunt eligibili pentru transplant</u></p> <p>Pacienții care finalizează 9 cicluri sau care nu pot finaliza tratamentul asociat din cauza intoleranței vor fi tratați cu lenalidomidă în monoterapie până la progresia bolii.</p>
--	--	--

Alte informații din RCP Lenalidomidă Alvogen:

Lenalidomidă în asociere cu dexametazonă până la progresia bolii la pacienții care nu sunt eligibili pentru transplant: Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie inițiat dacă $NAN < 1,0 \times 10^9 / l$ și/sau numărul de trombocite $< 50 \times 10^9 / L$.

Lenalidomidă în asociere cu melfalan și prednison, urmată de de întreținere cu lenalidomidă, la pacienții care nu sunt eligibili pentru transplant: Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie inițiat dacă numărul absolut de neutrofile (NAN) $< 1,5 \times 10^9 / l$ și/sau numărul de trombocite $< 75 \times 10^9 / L$.

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 având concentrațiile 2,5mg, 5mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20mg și 25 mg, pentru indicația menționată la punctul 1.9., conform raportului publicat pe site-ul oficial în data de 11 mai 2017 (avizul Comisiei de Transparență este datat 25 ianuarie 2017).

Mielomul multiplu, afecțiunea pentru care a fost aprobat tratamentul cu lenalidomidă de către Agenția Europeană a Medicamentului (EMA), este o boală rară caracterizată prin proliferarea unei clone tumorale plasmocitare



care infiltrează măduva osoasă hematopoietică determinând secreția în cantitate importantă a unei imunoglobuline monoclonale identificată în sânge și/sau urină. În 99% din cazuri mielomul multiplu este precedat de o stare promielomatoasă cu debut indolent, denumită gamapatie monoclonală cu semnificație nedeterminată sau MGUS; rata de transformare în mielom este de 1% pe an.

Incidența mielomului multiplu/plasmocitomului în Franța în anul 2012 a fost estimată la 4900 de pacienți, media deceselor anuale raportată fiind de 2700, conform informațiilor statistice din raportul Institutului Național de Cancer datat 2014. În pofida progresului terapeutic, mielomul multiplu a rămas o afecțiune incurabilă, asociată cu o speranță medie de viață de 5-7 ani.

Conform clasificării actuale a mielomului multiplu, elaborată pe baza criteriilor propuse de către Grupul Internațional de Lucru pentru Mielom, există 2 categorii de pacienți: pacienți asimptomatici pentru care se recomandă doar monitorizarea evoluției bolii și pacienți simptomatici (cu afectare osoasă, boală renală, hipercalcemie, anemie, infecții intercurrente, amiloidoză), pentru care se recomandă terapia ajustată în funcție de vârstă și comorbiditățile prezente.

Pentru pacienții simptomatici, terapia de primă intenție este adaptată în funcție de îndeplinirea sau nu a criteriilor de eligibilitate pentru inițierea chimioterapiei intensive asociată autogrefei cu celule stem din sângele periferic. Această abordare terapeutică s-a dovedit a crește semnificativ supraviețuirea pacienților cu vârste mai mici de 65-70 de ani.

Pentru pacienții cu vârste de peste 65 de ani, sau care nu sunt eligibili pentru practicarea unei grefe, tratamentul standard este reprezentat de chimioterapie fără intensificare pentru autogrefă, respectiv asocierea melfalan + prednison + talidomidă (MPT) sau melfalan + prednison + bortezomib (MPV). Aceste scheme sunt administrate pe o perioadă limitată de timp datorită profilului lor de siguranță și nu au fost evaluate comparativ în niciun studiu clinic. Aceste tratamente nu asigură controlul bolii pe termen lung și nici nu mențin o suprimare durabilă a proliferării celulelor plasmatiche maligne.

Bendamustina asociată prednisonului reprezintă altă opțiune terapeutică aprobată de EMA și este indicată pentru pacienții care prezintă neuropatie clinică și pentru care la momentul diagnosticului de mielom multiplu este contraindicată administrarea talidomidei, sau a bortezomibului.

Terapia cu lenalidomidă în asociere cu dexametazonă a fost evaluată în vederea rambursării în Franța, pe baza rezultatelor provenite din studiul clinic de fază III, cu protocol MM-020 sau IFM 07-01 sau FIRST. La acest studiu au participat 1623 de pacienți, diagnosticați cu mielom multiplu, netratați în prealabil și care nu îndeplineau criteriile de eligibilitate pentru efectuarea transplantului. Pacienții au fost randomizați pentru a primi fie lenalidomida +dexametazonă fie melfalan+prednison+talidomidă.

În urma efectuării analizei principale la data de 24 mai 2013, după o perioadă mediană de supraveghere de 3 ani, rezultatele obținute au arătat:

- o diferență semnificativă statistic (HR=0,72 [0,61-0.85]; p=0,00006) de 4,3 luni, în favoarea pacienților tratați cu lenalidomidă+dexametazonă (25,5 luni) comparativ cu cei tratați cu tripla terapie (21,2 luni), în privința parametrului supraviețuire fără progresia bolii,
- o diferență nesemnificativă statistic între cele două brațe de tratament, în privința parametrului supraviețuire globală.

Analiza finală efectuată la data de 21 ianuarie 2016, după o perioadă de supraveghere de 67 de luni (>5,5 ani) și după înregistrarea a 906 de decese a evidențiat că mediana supraviețuirii globale este de 59,1 luni pentru pacienții care au primit lenalidomida+dexametazonă versus 49,1 luni pentru pacienții care au primit talidomidă. Diferența de 10 luni, între cele două brațe de tratament a fost semnificativă statistic (p =0,00234).



La data de 21 ianuarie 2016, 53,5% pacienți dintre cei care au primit schema de tratament cu lenalidomidă au decedat, versus 61,6% dintre pacienții tratați cu talidomidă.

55,9% (299/535) dintre pacienții tratați cu lenalidomidă și respectiv 69,7% (381/547) dintre pacienții tratați cu talidomidă au primit un tratament de linia a II-a, iar 3% (9/299)-8,9% (34/381) au primit un tratament de linia a III-a, ceea ce limitează cuantificarea efectului schemelor terapeutice administrate în prima linie.

Rezultatele obținute în acest studiu clinic au arătat că profilul de siguranță aferent schemei cu lenalidomidă este diferit de cel corespunzător schemei cu talidomidă. Diferența a fost reprezentată în principal de toxicitatea de grad 3 și 4. În grupul cu talidomidă a fost raportată o incidență crescută a evenimentelor adverse de natură hematologică (trombocitopenie) și neurologică (neuropatie senzitivă periferică), iar în grupul care a primit lenalidomidă, au fost identificate cazuri de toxicitate digestivă (diaree) și infecțioasă. În plus, în grupul cu talidomidă au fost raportate mai multe cazuri de cataractă sau de evenimente adverse de origine cardiacă.

În urma evaluării rezultatelor provenite din studiul clinic prezentat succint precum și a informațiilor menționate în RCP Revlimid, Comisia de Transparență a decis următoarele:

- **lenalidomida în asociere cu dexametazona** prezintă un **beneficiu terapeutic important** pentru pacienții adulți cu mielom multiplu netratat anterior care nu sunt eligibili pentru transplant,
- **lenalidomida în asociere cu melfalan și prednison, urmată de monoterapia cu lenalidomidă** pentru pacienții adulți cu mielom multiplu netratat anterior care nu sunt eligibili pentru transplant, **nu prezintă beneficiul terapeutic**.
- comparativ cu talidomidă+melfalan+prednison, *lenalidomida în asociere cu dexametazona prezintă un beneficiu terapeutic adițional moderat.*

În raportul autorității franceze sunt menționate și alte medicamente destinate pacienților cu mielom multiplu care nu sunt eligibili pentru transplant. Indicațiile evaluate de autoritatea franceză pentru aceste medicamente considerate comparator pentru lenalidomidă și beneficiul terapeutic estimat în urma evaluării tehnice, sunt expuse în tabelul următor:

Tabel 1: Medicamente comparator pentru lenalidomidă

Denumire Comercială/DCI	Indicația evaluată	Beneficiul terapeutic
Thalidomide Celgene/Talidomidum	Thalidomide Celgene în asociere cu melfalan și prednison este indicat ca tratament de primă linie la pacienții cu mielom multiplu netratat, cu vârsta ≥ 65 de ani sau care nu sunt eligibili pentru chimioterapie cu doze mari.	Important
Velcade/Bortezomibum	Velcade în asociere cu melfalan și prednison este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu netratați anterior, care nu sunt eligibili pentru chimioterapie în doze mari asociată cu transplant de celule stem hematopoietice.	Important



Levact/Bendamustinum	Tratament de primă linie al mielomului multiplu (stadiul II progresiv sau stadiul III Durie-Salmon), în asociere cu prednison, la pacienți cu vârsta peste 65 de ani, care nu sunt eligibili pentru transplantul autolog de celule stem și care prezintă neuropatie clinică în momentul diagnosticului, ceea ce exclude tratamentul cu talidomidă sau bortezomib.	Important
-----------------------------	---	------------------

Poziția lenalidomidei în strategia terapeutică pentru mielom multiplu

Lenalidomida în asociere cu dexametazonă, schemă administrată până la progresia bolii, reprezintă o nouă opțiune terapeutică pentru pacienții cu mielom multiplu care nu a fost tratați anterior și care nu sunt eligibili pentru transplant. Locul lenalidomidei prin raportare la bortezomib nu este cunoscut, datorită absenței datelor din studii clinice comparative. În acest context și în opinia experților francezi, alegerea lenalidomidei sau a bortezomibului ca terapie pentru mielom multiplu, este dictată de profilul de siguranță al acestora și de manifestările bolii existente. Lenalidomida este apropiată dpdv structural de talidomidă. Utilizarea lenalidomidei este contraindicată la femeile gravide și la femeile de vârstă fertilă, cu excepția cazului în care sunt îndeplinite toate condițiile prevăzute în programul de prevenire a sarcinii.

Populația țintă

În contextul indicației evaluate, experții francezi au decis că tratamentul cu lenalidomida se adresează pacienților nou diagnosticați cu mielom multiplu care nu sunt eligibili pentru transplant. În anul 2012, în Franța au fost identificate 4888 cazuri noi de pacienți care au primit diagnostic de mielom multiplu. Procentajul pacienților care nu au prezentat simptomatologie a fost estimat a fi între 15-20% , pentru aceștia fiind recomandată doar monitorizarea evoluției bolii. Procentajul pacienților care nu sunt eligibili pentru efectuarea transplantului ca terapie de primă linie a fost de 60-68%, corespunzător unui număr de 2650-2825 de pacienți.

2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate

2.2.1. NICE

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

2.2.2. SMC

Autoritatea de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Scoția a evaluat medicamentul lenalidomidă pentru indicația menționată la punctul 1.9. Raportul a fost publicat pe site-ul oficial al instituției scoțiene cu nr. 1096/15 și menționează concentrațiile de lenalidomidă: 2,5mg, 5mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20mg și 25 mg. În urma analizei tehnice efectuate, recomandarea terapiei cu lenalidomidă a fost restricționată la un anumit grup de pacienți, respectiv la pacienții care nu sunt eligibili pentru administrarea schemei terapeutice ce include thalidomida.



Lenalidomida aparține clasei de medicamente imunosupresoare, acționând prin:

- inhibarea, în mod specific, a proliferației anumitor celule tumorale hematopoietice, inclusiv a plasmocitelor tumorale caracteristice mielomului multiplu și a celulelor care prezintă deleții la nivelul cromozomului 5,
- amplificarea răspunsului imun mediat celular al limfocitelor T și al celulelor NK (Natural Killer cells) și
- creșterea numărului celulelor NKT,
- inhibarea angiogenezei prin blocarea migrării și adeziunii celulelor endoteliale, precum și a formării microvascularizației,
- creșterea producției de hemoglobină fetală de către celulele stem hematopoietice CD34+
- inhibarea producerii de citokine pro-inflamatorii (cum sunt TNF- α și IL-6) de către monocite.

La nivel european, lenalidomida este cel de-al treilea medicament, după talidomidă și bortezomib, autorizat pentru tratamentul pacienților cu mielom multiplu nou diagnosticat, care nu sunt eligibili pentru transplantul cu celule stem hematopoietice.

Mielomul multiplu a fost diagnosticat preponderent la persoanele vârstnice, vârsta mediană la momentul diagnosticului fiind de aproximativ 70 de ani. Evoluția naturală a bolii este heterogenă, iar prognosticul poate fi influențat de factori precum: momentul diagnosticării, stadiul afecțiunii, rezultatele testelor citogenetice și a probelor tumorale, vârsta, statusul de performanță al pacientului și funcția renală.

O parte dintre pacienți s-au dovedit a fi refractari la tratamentul administrat, în timp ce alții au prezentat remisiunea bolii timp de 15 ani de la inițierea terapiei. Tratamentul pentru anumite categorii de pacienți este reprezentat de transplantul hematopoietic cu celule stem. Această terapie vizează în special tinerii. În schimb, o mare parte dintre pacienții diagnosticați cu mielom multiplu nu sunt eligibili pentru administrarea chimioterapiei în doze mari necesară efectuării transplantului cu celule stem datorită vârstei înaintate, comorbidităților prezente sau a statusului de performanță crescut. Pentru aceste categorii de pacienți, tratamentul standard este reprezentat de asocierea melfalan, prednison și talidomidă (MPT) sau de asocierea bortezomib, melfalan și prednison (VMP). Administrarea unor doze mai mici de ciclofosamidă, thalidomidă și dexametazonă, medicamente administrate în asociere, a fost de asemenea utilizată pentru tratarea mielomului multiplu.

Evaluarea restrictivă a lenalidomidei pentru indicația menționată la punctul 1.9, a fost solicitată de către compania care a depus cererea de evaluare tehnică.

Experții scoțieni au analizat rezultatele provenite din studiile clinice MM020 și MM015. Rezultatele acestor studii au evidențiat că administrarea lenalidomidei asociată cu doze mici de dexametazonă, comparativ cu asocierea melfalan, prednison și talidomidă, îmbunătățește semnificativ supraviețuirea fără progresia bolii pentru pacienții netratați anterior, nou diagnosticați cu mielom multiplu, care nu au fost eligibili pentru transplant.

Datele privind supraviețuirea globală a pacienților cu mielom multiplu au fost considerate imature. Rezultatele analizei intermediare efectuate au sugerat un beneficiu în ceea ce privește supraviețuirea în cazul pacienților tratați cu lenalidomidă și dexametazonă comparativ cu cei care au primit melfalan, prednisolon și talidomidă.

Datele furnizate de companie pentru evaluarea tehnică s-au axat pe asocierea lenalidomidei cu dexametazonă, deși lenalidomida în asociere cu melfalan și prednison a fost autorizată de către Agenția Europeană a Medicamentului ca tratament pentru aceeași categorie de pacienți.

În vederea finalizării evaluării tehnice a lenalidomidei a fost solicitată opinia specialiștilor clinicieni scoțieni. Aceștia au considerat că lenalidomida reprezintă un tratament de primă intenție care ar trebui să se adreseze tuturor pacienților cu mielom multiplu, neeligibili pentru transplant, argumentând că acest medicament poate determina obținerea unui răspuns inițial complet precum și o prelungire a timpului de recădere a bolii, având o toxicitate



controlabilă și conducând la o îmbunătățire anticipată a calității vieții pacienților, comparativ cu alternativele terapeutice existente.

Întrucât solicitarea companiei a fost de evaluare restrictivă, specialiștilor clinicieni le-a fost solicitată opinia privind identificarea categoriei de pacienți cu mielom multiplu pentru care talidomida nu reprezintă o opțiune de tratament. Dintre pacienții cărora li se adresează terapia cu lenalidomidă având restricția menționată fac parte:

- pacienți cu risc crescut de a dezvolta neuropatie periferică
- pacienți care au dezvoltat neuropatie periferică severă.

Pe baza experienței clinice, specialiștii clinicieni scoțieni au arătat că terapia cu lenalidomidă se asociază cu un risc mai mic de dezvoltare a neuropatiei periferice, comparativ cu administrarea talidomidei sau a bortezomibului.

Exceptând schema cu talidomidă, opțiunile terapeutice pentru mielomul multiplu, au fost limitate la administrarea intravenoasă sau subcutanată de bortezomib în asociere cu melfalan și prednison și la administrarea orală de melfalan și prednison, această ultimă asociere prezentând o eficacitate clinică redusă.

Numărul de pacienți eligibili pentru terapia cu lenalidomidă a fost estimat de către compania care a solicitat evaluarea dosarului la 61 pentru primul an de tratament și respectiv la 62 de pacienți pentru anul al cincilea de tratament.

Concluzia raportului publicat a fost: **rambursarea lenalidomidei numai în asociere cu dexametazonă pentru pacienții care nu sunt considerați eligibili pentru administrarea schemei terapeutice ce include thalidomida.**

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 17 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 de linia întâi în mielomul multiplu sunt:



1. Bortezomib/melfalan/prednison (VMP)

Bortezomib 1,3 mg/m² subcutanat în zilele 1, 8, 15, 22; melfalan 9 mg/m² pe cale orală în zilele 1-4; prednison 60 mg/m² pe cale orală în zilele 1-4; repetat la fiecare 35 de zile

2. Lenalidomidă/dexametazonă în doză mică (Rd)

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

3. Melfalan/prednison/talidomidă (MPT)

Melfalan 0,25 mg/kg pe cale orală în zilele 1-4 (se utilizează doza de 0,20 mg/kg/zi pe cale orală în zilele 1-4 la pacienții cu vârsta mai mare de 75 de ani); prednison 2 mg/kg pe cale orală în zilele 1-4; talidomidă 100-200 mg pe cale orală în zilele 1-28 (se utilizează doza de 100 mg la pacienții cu vârsta >75 de ani); repetat la fiecare 6 săptămâni

4. Bortezomib/ciclofosfamidă/dexametazonă (VCD)

Ciclofosfamidă 300 mg/m² pe cale orală în zilele 1, 8, 15 și 22; bortezomib 1,3 mg/m² i.v. în zilele 1, 8, 15, 22; dexametazonă 40 mg pe cale orală în zilele 1, 8, 15, 22; repetat la fiecare 4 săptămâni

5. Bortezomib/talidomidă/dexametazonă (VTD)

Bortezomib 1,3 mg/m² subcutanat în zilele 1, 8, 15, 22; talidomidă 100-200 mg pe cale orală în zilele 1-21; dexametazonă 20 mg în ziua administrării bortezomib și în ziua de după aceasta (sau 40 mg în zilele 1, 8, 15, 22); repetat la fiecare 4 săptămâni x 4 cicluri ca terapie de inducție pre-transplant

6. Bortezomib/talidomidă/dexametazonă (VTD)

Bortezomib 1,3 mg/m² subcutanat în zilele 1, 8, 15; lenalidomidă 25 mg pe cale orală în zilele 1-14; dexametazonă 20 mg în ziua administrării bortezomib și în ziua de după aceasta (sau 40 mg în zilele 1, 8, 15, 22); repetat la fiecare 3 săptămâni.

Referitor la pacienții vârstnici (în absența transplantului) în ghidul european sunt menționate următoarele:

Două opțiuni sunt recomandate pe baza datelor obținute din studii randomizate de fază III [I, A]: bortezomib (administrat sub cu tanat)/melfalan/prednison (VMP) sau lenalidomidă plus dexametazonă în doze mici (Rd); atât VMP, cât și Rd sunt aprobate pentru această indicație de EMA. Rd este aprobat până la progresia bolii.

De asemenea, regimul melfalan/ prednison/talidomidă (MPT) este aprobat de EMA, dar este inferior față de Rd în privința supraviețuirii fără progresia bolii (SFP) și a supraviețuirii globale (SG).

Regimul bortezomib-ciclofosfamidă și dexametazonă (VCD) nu este aprobat de EMA (nu există date provenite din studii controlate), dar este utilizat pe scară largă și induce rate înalte de răspuns și creșterea SFP [III, A].

Rd a fost comparat recent în mod prospectiv cu Rd plus bortezomib (VRd), iar asocierea cu bortezomib a determinat ameliorarea semnificativă a SFP și a SG și a avut un profil risc-beneficiu acceptabil. Cu toate acestea, această combinație triplă nu este încă aprobată de EMA.



De asemenea, tratamentul cu bendamustină plus prednison este aprobat de EMA la pacienții care au prezentat neuropatie manifestă clinic la momentul stabilirii diagnosticului, care contraindică utilizarea talidomidei conform regimului MPT sau a bortezomib conform regimului VMP [II, C].

Tratamentul cu melfalan/prednison/lenalidomidă (MPR) a fost evaluat în cadrul a 2 studii prospective, randomizate comparativ cu melfalan și prednison (MP) și comparative cu MPT, însă MPR nu s-a dovedit superior față de celelalte, combinații cu un număr fix de cicluri [II, C]. Această combinație triplă este aprobată de EMA, dar nu este utilizată de rutină și nu poate fi considerată un standard de îngrijire.

De asemenea, tratamentul cu ciclofosamidă/talidomidă/ dexametazonă (CTD) a fost comparat cu MP și este superior în privința ratelor de răspuns, însă nu induce un avantaj.

5. COSTUL TERAPIEI

Solicitantul a propus medicamentele cu următoarele DCI drept comparator pentru medicamentul evaluat:

1. bortezomibum
2. daratumumabum
3. talidomidum.

Cele 3 DCI sunt listate în H.G. nr. 720/2008 actualizat, fiind incluse în sublista C, Secțiunea C2 *DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc*, P3: Programul național de oncologie.

Conform Ordinului Ministrului Sănătății și al Președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008 cu modificările și completările ulterioare, indicațiile rambursate aferente celor 3 DCI sunt:

1. pentru bortezomibum: • *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 stern 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;*
 - *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 stern hematopoietice;*
2. pentru daratumumabum: • *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 asociere 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;*
3. pentru talidomidum: • *pacienții cu mielom multiplu netratat, cu vârsta ≥ 65 de ani sau care nu sunt eligibili pentru chimioterapie cu doze mari, în asociere terapeutică cu melfalan și prednison sau alte combinații conform ghidurilor ESMO sau NCCN.*



Precizăm că dintre cele 3 DCI, doar talidomida respectă definiția comparatorului prevăzută în O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

Prin urmare, costul terapiei va fi efectuat respectând prevederile O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare. Conform prevederilor legislative, costul terapiei cu lenalidomidă va fi efectuat pentru aceeași concentrație, formă farmaceutică sau cale de administrare cu cea a comparatorului.

Talidomidă + Melphalan + Prednison

Medicamentul cu DCI Talidomidum este comercializat cu denumirea de Thalidomide Celgene 50 mg și este condiționat în cutie x tip portofel x 28 capsule (14 capsule x 2 blistere PVC/PE/ACLAR/Al), având un preț maximal cu TVA de 1.722,68 lei.

Conform RCP Thalidomide Celgene, talidomida se asociază cu melfalan și prednison, iar doza recomandată de talidomidă este de 200 mg pe zi, cu administrare orală. Trebuie utilizat un număr maxim de 12 cicluri de câte 6 săptămâni (42 zile). Dozele recomandate de melfalan, prednison și talidomidă sunt prezentate în tabelul următor:

Vârsta (ani)	NAN (μL)		Număr de trombocite (μL)	Talidomidă	Melfalan	Prednison
≤ 75	≥ 1500	ȘI	≥ 100000	200 mg pe zi	0,25 mg/kg pe zi	2 mg/kg pe zi
≤ 75	< 1500 dar ≥ 1000	SAU	< 100000 dar ≥ 50000	200 mg pe zi	0,125 mg/kg pe zi	2 mg/kg pe zi
> 75	≥ 1500	ȘI	≥ 100000	100 mg pe zi	0,20 mg/kg pe zi	2 mg/kg pe zi
> 75	< 1500 dar ≥ 1000	SAU	< 100000 dar ≥ 50000	100 mg pe zi	0,10 mg/kg pe zi	2 mg/kg pe zi

Pentru efectuarea costului terapiei s-au luat în considerare dozele corespunzătoare unui pacient adult cu vârsta sub 75 de ani și cu valoarea NAN $\geq 1500/\mu\text{L}$.

Costul monoterapiei cu talidomidă timp de 42 de zile este 10,336.08 lei.

Medicamentul cu DCI melphalanum se comercializează cu denumirea de Alkeran 2 mg comprimate filmate, fiind condiționat în cutie x 1 flacon din sticlă brună x 25 comprimate filmate având un preț maximal cu TVA de 325.19 lei.

Costul monoterapiei cu melphalanum timp de 42 de zile (pentru un adult de 70kg) este 4,916.87 lei.

Medicamentul cu DCI prednisonum se comercializează cu denumirea de Prednison Arena 5 mg, fiind condiționat în cutie x 100 blistere Al/PVC x 10 comprimate, având un preț maximal cu TVA de 63,51 lei.

Costul monoterapiei cu prednisonum timp de 42 de zile (pentru un adult de 70kg) este 74.68 lei.

Costul terapiei asociate talidomidă + melphalan + prednison timp de 42 de zile este 15,327.63 lei. Având în vedere durata limitată a tratamentului cu talidomidă + melphalan + prednison, conform RCP Thalidomide Celgene, considerăm că tripla terapie are un cost anual de 15,327.63 lei.

Lenalidomidă în asociere cu dexametazonă

Conform RCP Lenalidomidă Alvogen „doza inițială recomandată de lenalidomidă este de 25 mg, 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, 8, 15 și 22 ale ciclurilor repetitive de 28 zile. ...Pacienții pot continua tratamentul cu lenalidomidă și dexametazonă până la progresia bolii sau instalarea intoleranței.”



Costul terapiei anuale cu lenalidomidă este 123,119.0625 lei (365X449.75X21/28).

Medicamentul cu DCI Dexamethasonum se comercializează cu denumirea de Dexametazona Krka 40 mg, fiind condiționat în cutie cu blistere OPA-Al-PVC/ Al x 20 comprimate, având un preț maximal cu TVA de 23.83 lei.

Costul terapiei anuale cu dexametazonă este 62.13 lei (23.83X4X365/20 x28).

Costul anual al tratamentului asociat **lenalidomidă + dexametazonă este 123,181.19 lei.**

Comparând costurile anuale ale terapiilor cu lenalidomidă + dexametazonă versus talidomidă + melphalan + prednison se constată că administrarea schemei terapeutice cu lenalidomidă generează cheltuieli bugetare de 703%, determinând un impact bugetar pozitiv față de comparator.

Precizăm că indiferent de concentrațiile de lenalidomidă utilizate pentru administrarea dozei de 25 mg, respectiv 15mg +10 mg, sau 15 mg + 5mg + 5mg, sau 10 mg + 10mg + 5 mg sau 10mg + 3x5mg, sau 5x5mg, impactul bugetar determinat de lenalidomidă raportat la comparator, rămâne pozitiv.

Lenalidomidă în asociere cu melfalan și prednison, urmată de tratament de întreținere cu lenalidomidă

Conform RCP Lenalidomidă Alvogen „Doza inițială recomandată este de 10 mg de lenalidomidă o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile, timp de până la 9 cicluri, 0,18 mg/zi de melfalan, pe cale orală, în zilele 1 până la 4 ale ciclurilor repetitive de 28 zile, 2 mg/zi de prednison, pe cale orală, în zilele 1 până la 4 ale ciclurilor repetitive de 28 zile.

Pacienții care finalizează 9 cicluri sau care nu pot finaliza tratamentul asociat din cauza intoleranței vor fi tratați cu lenalidomidă în monoterapie, după cum urmează: 10 mg o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile, până la progresia bolii."

Precizăm că doza de melphalan recomandată în RCP Revlimid (lenalidomidă) tradus în limba engleză și publicat de site-ul Comisiei Europene la secțiunea <<Union Register of medicinal products for human use>> este 0.18 mg/kg administrată pe cale orală în zilele 1-4 a ciclului de 28 de zile, iar doza de prednison este de 2mg/kg în zilele 1-4 a ciclului de 28 de zile.

Prin urmare, pentru efectuarea calculului costului terapiei cu melfalan și prednison au fost luate în considerare informațiile prevăzute în RCP Lenalidomide Accord tradus în limba engleză.

Costul terapiei anuale cu lenalidomidă este 106,368.3 lei.

Medicamentul cu DCI melphalanum se comercializează cu denumirea de Alkeran 2 mg comprimate filmate, fiind condiționat în cutie x 1 flacon din sticlă brună x 25 comprimate filmate având un preț maximal cu TVA de 325.19 lei.

Costul terapiei cu melfalan în doză de 0,18 mg/kg, timp de 9 cicluri a câte 28 de zile este 3,277.91lei.

Medicamentul cu DCI prednisonum se comercializează cu denumirea de Prednison Arena 5 mg, fiind condiționat în cutie x 100 blistere Al/PVC x 10 comprimate, având un preț maximal cu TVA de 63,51 lei.

Costul terapiei cu prednison în doză de 2mg/kg administrată în zilele 1-4 a ciclului de 28 de zile, pe o perioadă de 9 cicluri este de 64.02 lei.

Costul terapiei anuale cu lenalidomidă+melfalan+prednison, urmată de monoterapia cu lenalidomidă este 109,710.23 lei (106,368.3 +3,277.91+64.02).



Comparând costurile anuale ale terapiilor cu lenalidomidă + melphalan + prednison versus talidomidă + melphalan + prednison se constată că administrarea schemei terapeutice cu lenalidomidă generează cheltuieli bugetare de 615.76%, determinând un impact bugetar pozitiv față de comparator.

Precizăm că indiferent de concentrațiile de lenalidomidă utilizate pentru administrarea dozei de 10 mg, respectiv 5mg+5mg, impactul bugetar determinat de lenalidomidă raportat la comparator, rămâne pozitiv.

6. PUNCTAJUL OBȚINUT

6.1. PUNCTAJ PENTRU ASOCIEREA LENALIDOMIDA + DEXAMETAZONA recomandată pacienților care nu sunt considerați eligibili pentru administrarea schemei terapeutice ce include thalidomida

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 HAS	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. NICE – raport nepublicat SMC – raport publicat, cu aviz pozitiv, cu restricții comparativ cu RCP din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Scoția	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 – 19 state	25
4. Costul terapiei	
Impact bugetar pozitiv pentru lenalidomidum raportat la medicamentele comparator	0
TOTAL PUNCTAJ	47 de puncte

6.2. PUNCTAJ PENTRU ASOCIEREA LENALIDOMIDA + MELFALAN + PREDNISON

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic	
1.1. HAS – conform raportului publicat nu se recomandă rambursarea DCI lenalidomidum pentru categoria de pacienți menționată mai sus-clasificare BT3 - insuficient	0
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. NICE – raport nepublicat SMC – conform raportului publicat nu se recomandă rambursarea DCI lenalidomidum administrat în asociere cu melfalan și prednison	0
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 – 19 state	25
4. Costul terapiei	
Impact bugetar pozitiv pentru lenalidomidum raportat la medicamentele comparator	0
TOTAL PUNCTAJ	25 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 nu întrunește punctajul de admitere 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.*

9. RECOMANDARE

Recomandăm întocmirea dosarului în acord cu cerințele prevăzute în tabelul nr.7 din O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, respectiv "*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică.*"

Șef DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu



MINISTERUL SĂNĂȚII
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

