



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: CARFILZOMIBUM

INDICAȚIE: *in asociere cu daratumumab si dexametazona, cu lenalidomida si cu dexametazona sau numai cu dexametazona este indicat pentru tratamentul pacientilor adulti cu mielom multiplu la care s-a administrat cel puțin o terapie anterioara*

Data depunerii dosarului

27.05.2021

Număr dosar

10179

Actualizare protocol terapeutic



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: CARFILZOMIBUM

1.2. DC: Kyprolis 60 mg pulbere pentru solutie injectabila

1.3. Cod ATC: L01XX45

1.4. Data eliberării APP: 1060/2015/01

1.5. Deținătorul de APP: Amgen Europe BV

1.6. Tip DCI: cunoscută

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	PULB. PT. SOL. INJ.
Concentrația	60 mg
Calea de administrare	i.v
Mărimea ambalajului pentru Kyprolis 60 mg	Cutie x 1 flacon din sticlă transparentă tip I de 50 ml pentru utilizare unică, dop elastomeric laminat cu fluoropolimeri și o capsă de aluminiu de tip <i>flip off</i>

1.8. Preț conform O.M.S nr. 1165 din 2020, actualizat

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru Kyprolis 60 mg

4.943,03 lei

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru Kyprolis 60 mg

82,38 lei

1.10. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ului Kyprolis 60 mg

Indicație	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Kyprolis administrat în asociere cu daratumumab și cu dexametazonă, cu lenalidomidă și cu dexametazonă sau numai cu dexametazonă este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu la care s-a administrat cel puțin o terapie anterioară	Kyprolis se administrează în doză inițială de 20 mg/m ² (doza maximă 44 mg) în zilele 1 și 2 ale ciclului 1 de tratament. Dacă este tolerată, doza trebuie crescută în ziua 8 a ciclului 1 de tratament la 56 mg/m ² (doza maximă 123 mg)	Tratamentul poate fi continuat până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

1.10. Compensarea actuală

Conform HG nr. 720/2008 actualizată, cu ultima actualizare din data de 01.08.2021, medicamentul cu DCI Carfilzomib este inclus în Sublista C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim



de compensare 100%, 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, poziția 113.

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 243 cod (L01XX45): DCI CARFILZOMIBUM

1. Indicația terapeutică:

Administrat în asociere cu daratumumab și cu dexametazonă, cu lenalidomidă și cu dexametazonă sau numai cu dexametazonă este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu la care s-a administrat cel puțin o terapie anterioară

I. Criterii de includere în tratamentul specific

- În combinație cu lenalidomidă și dexametazonă, și respectiv în combinație numai dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu la care s-a administrat anterior cel puțin o linie terapeutică.

- Indicat în combinații terapeutice conform ghidurilor ESMO și NCCN actualizate.

II. CRITERII DE EXCLUDERE

- hipersensibilitatea la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- sarcina și alăptarea

III. DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE:

DOZA DE ADMINISTRAT

- se calculează pe suprafața corporală până la maxim 2,2 m²;
- pacienții cu o suprafață corporală mai mare de 2,2 m² vor primi doza calculată pentru 2,2 m²; nu se ajustează doza pentru modificări ale greutateii mai mici sau egale cu 20%.

Carfilzomibum în combinație cu lenalidomidă și cu dexametazonă

Un ciclul terapeutic are 28 zile.

Carfilzomibum:

- PEV 10 minute, 2 zile consecutive în fiecare săptămână, pentru 3 săptămâni (ziua 1 + 2, 8 + 9, 15 + 16); urmează 12 zile pauză (ziua 17 - 28).
- Se începe cu o doză de 20 mg/m² (maxim = 44 mg) în ciclul 1, ziua 1 + 2; dacă este tolerată, doza se crește în ziua 8 a ciclului 1 la 27 mg/m² (maxim = 60 mg)
- în ciclurile 2 - 12 de tratament, se administrează 27 mg/m² pentru fiecare din cele 6 administrări/ciclu
- începând cu ciclul 13 de tratament, dozele de carfilzomib din ziua 8 și 9 nu se mai administrează

Lenalidomida:

- se administrează în doză de 25 mg pe cale orală, în zilele 1 - 21
- Se va avea în vedere reducerea în funcție de necesități a dozei inițiale de lenalidomidă conform recomandărilor din varianta actuală a rezumatului caracteristicilor produsului pentru lenalidomidă, de exemplu în cazul pacienților cu insuficiență renală la începutul tratamentului.

Dexametazona:

- 40 mg oral sau intravenos în zilele: 1, 8, 15, 22 ale ciclului de 28 zile.
 - Trebuie administrată cu 30 minute - 4 ore înainte de carfilzomib
- Tratamentul se continuă până la progresia bolii sau până când apar toxicități inacceptabile.

Tratamentul cu Carfilzomib în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă pentru o perioadă mai mare de 18 cicluri trebuie să se bazeze pe o evaluare individuală a raportului beneficiu-risc.



Carfilzomibum în combinație cu dexametazonă

Un ciclul terapeutic are 28 zile.

Carfilzomib:

- PEV 30 minute, 2 zile consecutive în fiecare săptămână, pentru 3 săptămâni (ziua 1 + 2, 8 + 9, 15 + 16); urmează 12 zile pauză (ziua 17 - 28).
- Se începe cu o doză de 20 mg/m² (maxim = 44 mg) în ciclul 1, ziua 1 + 2; dacă este tolerată, doza se crește în ziua 8 a ciclului 1 la 56 mg/m² (maxim = 123 mg)

Dexametazona:

- 20 mg oral sau intravenos în zilele: 1 + 2, 8 + 9, 15 + 16, 22 - 23 ale ciclului de 28 zile
 - Trebuie administrată cu 30 minute - 4 ore înainte de carfilzomib.
- Tratamentul se continuă până la progresia bolii sau până când apar toxicități inacceptabile.

Tratament complementar:

- Profilaxie antivirală - pentru reducerea riscului reactivării herpes zoster
 - Se recomandă profilaxia antitrombotică - după reluarea riscurilor și în funcție de statusul pacientului
 - Hidratare și monitorizare hidro-electrolitică
- Hidratare adecvată înainte de administrarea dozei în cazul ciclului 1 de tratament, în special la pacienții cu risc crescut de sindrom de liză tumorală sau toxicitate renală.
- Se recomandă hidratare atât oral (30 ml/kg/zi timp de 48 ore înainte de ziua 1 din ciclul 1) cât și intravenos (250 - 500 ml de lichide adecvate înainte de administrarea fiecărei doze din ciclul 1)
 - Se administrează suplimentar 250 - 500 ml de lichide intravenoase, după necesități, după administrarea carfilzomibului în ciclul 1.

Hidratarea orală și/sau intravenoasă trebuie continuată, în funcție de necesități, în ciclurile subsecvente. Toți pacienții se monitorizează pentru evitarea încărcării hidrice; volumul total al fluidelor administrate se ajustează în funcție de starea clinică la pacienții cu insuficiență cardiacă la momentul începerii tratamentului sau la care există riscul apariției insuficienței cardiace.

Nivelele potasiului seric trebuie monitorizate lunar, sau mai frecvent în funcție de:

- datele clinic
- nivelele măsurate înaintea începerii tratamentului
- terapia concomitentă utilizată
- comorbidități

IV. Monitorizare:

- la inițierea terapiei și periodic (fie lunar, fie la aprecierea medicului):
 - criteriile IMWG de evaluare a bolii
 - examen clinic
 - electrocardiograma; consult cardio-vascular (dacă se impune)
 - hemoleucograma complete
 - coagulogramă
 - probe hepatice (transaminaze, bilirubina)
 - probe renale

- electroliți

V. PRECAUȚII ȘI ATENȚIONĂRI:

- afecțiuni cardiace
- pacienții cu semne/simptome de insuficiență cardiacă cls. III/IV NYHA, cu istoric recent de infarct miocardic (în ultimele 4 luni), și pacienții cu angină sau aritmii necontrolate trebuie evaluați cardiologie



Înainte de începerea tratamentului pentru optimizarea statusului (atenție particulară pe tensiunea arterială și managementul lichidelor); ulterior, trebuie tratați cu grijă, rămânând sub strictă observație.

- riscul de insuficiență cardiacă este mai mare la pacienții peste 75 ani.
- se oprește carfilzomibum în cazul evenimentelor adverse gr. 3 și 4 până la recuperare; se reia cu o doză redusă în funcție de evaluarea risc/beneficiu.
- nu se poate exclude prelungirea intervalului QT
- tromboembolismul venos - pacienții cu risc sau cu antecedente trebuie atent monitorizați; tromboprofilaxie
- toxicitate hepatică și renală - evaluare inițială și monitorizare ulterioară a probelor hepatice și renale
- metode contraceptive pentru femeile la vârstă fertilă

VI. REACȚII ADVERSE:

- toxicitate cardiacă: insuficiență cardiacă; infarct miocardic; ischemie miocardică; hipertensiune arterială
- toxicitate pulmonară: dispnee; hipertensiune pulmonară; infecții
- toxicitatea renală: insuficiență renală acută
- toxicitate hepatică
- toxicitate hematologică: trombocitopenie și hemoragii
- evenimente tromboembolice venoase
- sindrom de liză tumorală
- reacții alergice legate de perfuzie

VII. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

Definiția răspunsului terapeutic, elaborată de către Grupul Internațional de Lucru pentru Mielom în anul 2006 a fost modificată recent (Tabel nr. 1):

Tabel nr. 1

Subcategorii de răspuns	Criterii de răspuns
CR molecular	CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10 ⁻³
CR imunofenotipic	CR strict plus Absența PC cu aberații fenotipice (clonale) la nivelul MO, după analiza unui număr total minim de 1 milion de celule medulare prin citometrie de flux multiparametric (cu > 4 culori)
CR strict (sCR)	CR conform definiției de mai jos plus Raport normal al FLC și Absența PC clonale, evaluate prin imunohistochimie sau citometrie de flux cu 2 - 4 culori
CR	Rezultate negative la testul de imunofixare în ser și urină și Dispariția oricăror plasmocitoame de la nivelul țesuturilor moi și :: 5% PC în MO
VGPR	Proteina M decelabilă prin imunofixare în ser și urină, dar nu prin electroforeză sau Reducere de cel puțin 90% a nivelurilor serice de protein M plus Protein M urinară < 100 mg/24 ore
PR	Reducere ≥ a proteinei M serice și reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu ≥ 90% sau până la < 200 mg în 24 ore Dacă proteina M serică și urinară nu sunt decelabile este necesară o reducere ≥ 50% a diferenței dintre nivelurile FLC implicate și cele neimplicate, în locul criteriilor care reflectă statusul proteinei M. Dacă proteina M serică și urinară nu sunt decelabile, iar testul lanțurilor ușoare libere este nedecelabil, o reducere ≥ 50% a PC este necesară în locul proteinei M, dacă procentul inițial al PC din MO a fost ≥ 30% Pe lângă criteriile enumerate mai sus, este necesară o reducere ≥ 50% a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul țesuturilor moi, dacă acestea au fost inițial prezente.

PC = plasmocite; MO = măduvă osoasă; CR = răspuns complet; VGPR = răspuns parțial foarte bun; PR = răspuns parțial; ASO-PCR = reacția în lanț a polimerazei, specifică anumitor alele; FLC = lanțuri ușoare libere.

VIII. PRESCRIPTORI

- Medici specialiști hematologi

- Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog.

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNEI DCI COMPENSATE

În vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANMDMR, pentru un segment sau grup populațional nou/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr.1. la O 861/2014.

Compania a solicitat actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Carfilzomibum prin includerea unei noi linii de tratament, respectiv: „în asociere cu daratumumab și dexametazonă, cu lenalidomidă și cu dexametazonă sau numai cu dexametazonă este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu la care s-a administrat cel puțin o terapie anterioară”.

2.1. Crearea adresabilității pentru pacienți

Mielomul multiplu (MM) este o neoplazie hematologică agresivă, incurabilă, caracterizată prin proliferarea necontrolată a liniilor celulare plasmatică cu caracteristici de mielom, în măduva osoasă (Durie, 2018; MMRF, 2017; Palumbo & Anderson, 2011). Istoricul natural specific al bolii implică afectarea precoce a funcției normale a măduvei osoase, rezultatul fiind apariția anemiei și/sau reducerea numărului leucocite și trombocite în sânge. Modificările progresează către invazia și distrugerea țesutului osos din jurul cavității măduvei osoase, ceea ce determină apariția unor leziuni osoase litice caracteristice și hipercalcemie. Proliferarea necontrolată a celulelor plasmatică clonale cauzează, de asemenea, producerea și eliberarea unor cantități mari de proteine monoclonale de celulele MM în sânge și/sau urină, cu disfuncție de organ (mai ales afectare renală) și funcție imunitară compromisă.

MM reprezintă o povară semnificativă pentru pacienți, întrucât se asociază cu o serie de complicații legate de boală și reacții adverse asociate cu tratamentul, care au un impact negativ asupra calității vieții legate de sănătate (HRQL). Manifestările care pot să apară includ durere, fatigabilitate, stare de slăbiciune, infecții, fracturi, anemie, neuropatie, dificultăți de respirație, pierderea apetitului alimentar, dureri și scădere în greutate (Baz et al, 2015; MMRF, 2017; Ramsenthaler et al, 2016). Durerea este unul dintre cele mai frecvente simptome care poate cauza apariția altor probleme, cum sunt anxietatea și depresia, creând o nevoie suplimentară pentru alte tratamente și suport din partea familiei, aparținătorilor și sistemului de sănătate (Baz et al, 2015; Molassiotis et al, 2011).

Majoritatea pacienților cu MM au raportat, de asemenea, dificultăți moderate până la extreme în ceea ce privește desfășurarea activităților obișnuite (68%) și probleme de mobilitate (63%), iar 49% au raportat probleme moderate până la extreme asociate anxietății/depresiei. Opiniile pacienților cu privire la impactul simptomelor MM

sugerează că cea mai afectată este capacitatea de muncă, urmată de capacitatea de a face exerciții fizice, de a călători, de a face voluntariat, de a desfășura activitățile obișnuite, de a-și îndeplini obligațiile casnice și de a petrece timp cu familia (CADTH, 2017).

Recidiva și toxicitățile asociate tratamentului reduc HRQL, ceea ce face importantă maximizarea duratei răspunsului, scăderea riscului de reacții adverse și reducerea necesității administrării liniei următoare de tratament (Baz et al, 2015; Sparano et al, 2018)

Criteriile Grupului internațional de lucru pentru mielom (*The International Myeloma Working Group, IMWG*) pentru diagnosticul activ de MM impun prezența $\geq 10\%$ plasmocite medulare sau plasmocitom osos sau cu altă localizare extramedulară, dovedite prin biopsie și cel puțin 1 dintre următoarele (Rajkumar, 2016):

- evidențierea afectării de organ sau țesut, care pot fi atribuite bolii, în special creșterea nivelului calciului, insuficiență renală, anemie și/sau leziuni osoase (Criterii CRAB)
- detectarea biomarkerilor de malignitate, în mod specific plasmocitoză medulară $\geq 60\%$
- raport FLC (*free light chain*) implicat/neimplicat seric ≥ 100
- > 1 leziune focală identificată prin rezonanță magnetică, cu dimensiuni ≥ 5 mm.

Unul dintre cele mai importante aspecte privind MM este natura recidivantă și progresivă a bolii, care revine mai rapid și mai agresiv cu fiecare recidivă (Durie, 2018; Yong et al, 2016b). Deși s-au înregistrat progrese terapeutice recente, MM este o afecțiune incurabilă, iar pacienții care răspund la opțiunile de tratament disponibile pot dezvolta rezistență, aproape toți pacienții au recidivă sau rezistență la tratament în evoluția bolii (Durie, 2018; Jakubowiak, 2012b). Mai mult, unii pacienți nu reușesc să obțină un răspuns la nicio terapie (rezistență primară).

Atunci când nu existau multe tratamente, lenalidomida reprezenta una dintre primele opțiuni conform ghidurilor terapeutice internaționale. Lenalidomida este din ce în ce mai utilizată în prima linie de tratament, fiind administrată de obicei până la progresia bolii (Moreau et al, 2019); și se anticipează că administrarea în prima linie să fie în continuă creștere în anii următori datorită disponibilității lenalidomidei generice cu cost redus. Prin urmare, procentul pacienților cu recidivă fie în timpul, fie după tratamentul cu lenalidomidă în prima linie va crește și, după cum au recunoscut experții clinicieni, **există nevoie neadresată crescută pentru regimuri terapeutice fără lenalidomidă la acești pacienți** (Societatea Americană de Hematologie, 2019). Ghidurile/recomandările din practica clinică susțin schimbarea clasei terapeutice sau trecerea la un agent de generație următoare din aceeași clasă la momentul recidivei, pentru pacienții care prezintă progresia bolii în timpul tratamentului cu lenalidomidă (care dezvoltă rezistență) și/sau după expunerea prelungită la lenalidomidă (Dingli et al, 2017; Harousseau & Attal, 2017;



Mateos et al, 2019b; Mikhael et al, 2019; Moreau et al, 2017b; Moreau et al, 2019). Multe dintre triplele terapii aprobate în prezent pentru R/RMM includ lenalidomidă (de ex., daratumumab în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă [DRd], ixazomib în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă [NRd], elotuzumab în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă [ERd], KRd) și, deși există dovezi limitate, rezultatele după repetarea tratamentului cu lenalidomidă par să fie suboptime (Dimopoulos et al, 2017b; Kunacheewa et al, 2019). **Eficacitatea cu regimurile terapeutice actuale fără lenalidomidă pentru R/RMM este modestă, supraviețuirea mediană fără progresie (SFP) fiind mai puțin de 19 luni în studiile de înregistrare** (de ex., 16,7 luni cu DVd, 11,2 luni cu pomalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă [PVd], 18,7 luni cu Kd, 10,3 luni cu EPd, 12,0 luni cu panobinostat în asociere cu bortezomib și dexametazonă [FVd]) (Dimopoulos et al, 2018; Dimopoulos et al, 2016; Mateos et al, 2019a; Richardson et al, 2019; San-Miguel et al, 2014) și semnificativ mai redusă la pacienții refractari la lenalidomidă (7,8 până la 9,5 luni) (Moreau et al, 2017a; Richardson et al, 2019; Spencer et al, 2018; Usmani et al, 2018).

Conform *Touzeau et al. 2021*, pacienții tratați cu regimuri pe bază de lenalidomidă în linia a 2-a au avut o rată de mortalitate mai mică decât cei tratați cu regimuri terapeutice fără lenalidomidă (23,0/100 pacienți-ani vs 36,4/100 pacienți-ani). Analizele ulterioare utilizând un model multivariat de regresie Cox ajustat au arătat că pacienții tratați cu regimuri fără lenalidomidă în linia a 2-a au prezentat un risc de deces cu aproximativ 60% mai mare decât pacienții care au primit regimuri pe bază de lenalidomidă (rata de risc [95% CI] 1,6 [1,5–1,8]); timpul de supraviețuire a scăzut de la 35,5 (34,5–37,1) luni la pacienții care au primit un regim pe bază de lenalidomidă la 22,9 (21,7–24,8) luni la pacienții care au primit regim fără lenalidomidă în linia a 2-a.

Carfilzomib, produs al companiei Amgen, este aprobat și compensat în România din 2018 pentru utilizare la pacienții adulți cu R/RMM în cadrul Programului Oncologic Național C2P3 cu următoarele indicații:

- în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă (KRd) în doză de 20/27 mg/m² carfilzomib de două ori pe săptămână
- în asociere cu dexametazonă (Kd) în doză de 20/56 mg/m² carfilzomib de două ori pe săptămână

Tratamentul pentru R/RMM este foarte individualizat, la alegerea strategiei terapeutice fiind luată în calcul o combinație de factori în legătură cu boala și pacientul (inclusiv tipul terapiilor anterioare și răspunsul la acestea) (*Durie, 2018; Jakubowiak, 2012a; Jakubowiak, 2012b; Offidani et al, 2018*). Adaptarea atentă a tratamentului la fiecare pacient în parte este concepută pentru a maximiza probabilitatea și profunzimea răspunsului, minimizând în același timp povara tratamentului și a bolii asupra pacienților. Deși unii pacienți pot fi mai potriviți pentru administrarea terapiei triple, iar alții mai potriviți pentru dublă terapie, în ultimul deceniu s-a pus tot mai mult accentul pe utilizarea triplei terapii, întrucât cei trei agenți pot acționa sinergic pe mai multe căi, favorizând un răspuns mai rapid/mai profund (*Nooka & Lonial, 2012; Offidani et al, 2018*). Prin urmare, tripla terapie este, în



general, preferată la prima recidivă, la pacienții care pot tolera acest regim (Kumar et al, 2020; Moreau et al, 2017b; Offidani et al, 2018).

Eficacitatea convingătoare observată anterior în studiile clinice randomizate de fază 3 cu inhibitorul proteazomului, carfilzomib și anticorpul monoclonal anti-CD38, daratumumab sugerează că este probabil ca acești 2 agenți să prezintă cea mai mare potență din clasele lor.

Carfilzomib în asociere cu dexametazonă și daratumumab (KdD) combină acești 2 agenți foarte puternici pentru a valorifica efectele celor 2 mecanisme complementare de acțiune; studiile non-clinice și clinice anterioare au demonstrat că daratumumab și inhibitorii de proteazom acționează sinergic atunci când sunt utilizate în asociere (Palumbo et al, 2016; van der Veer et al, 2011).

Carfilzomib (Kyprolis®) este un inhibitor al proteazomului de tip tetrapeptid epoxicetonic, puternic selectiv și ireversibil. Inhibitorii de proteazom se leagă de situsurile active ale proteazomului care conțin treonină la extremitatea N-terminală (Bennett & Kirk, 2008), situsul unre are loc cel mai frecvent degradarea proteinelor (Orlowski & Kuhn, 2008). Inhibarea proteazomului afectează mai multe componente de la nivelul căilor de semnalizare celulară, determină oprirea ciclului celular și stimulează apoptoza prin stabilizarea proteinelor pro-apoptotice, reducând în același timp nivelurile unora dintre proteinele anti-apoptotice (Orlowski & Kuhn, 2008; Shah & Orlowski, 2009).

Daratumumab (Darzalex®) este primul anticorp uman monoclonal anti-CD 38 IgG1k din clasa sa (Sanchez et al, 2016). Constituie o terapie țintită mediată imun, daratumumab legându-se de celulele tumorale care exprimă în procent ridicat CD38, care este o glicoproteină transmembranară.

La începutul anului 2021, Amgen a obținut aprobarea pentru o nouă triplă terapie de asociere cu **carfilzomib, daratumumab și dexametazonum- KdD** (toate produsele fiind deja compensate de sistemul de sănătate din România) pentru pacienții cu recidivă în timpul tratamentului anterior, care asociază cele mai eficiente variante de inhibitor de proteazom și anticorp monoclonal, având capacitatea de a genera rezultate în conformitate cu datele din **studiile clinice: 28,6 luni de SFP mediană la pacienții cu R/RMM**, inclusiv pacienții expuși sau refractari la lenalidomidă, demonstrând o îmbunătățire semnificativă clinic a **SFP cu o reducere de 41% a riscului față de Kd**. De asemenea, a fost observată o tendință spre un beneficiu al supraviețuirii globale în cazul KdD, dar datele sunt încă în curs de acumulare.

Comparatorul din studiul CANDOR (Kd) oferă un cadru relevant clinic de referință pentru contextualizarea impactului incremental asupra eficacității clinice, siguranței și calității vieții în legătură cu sănătatea (HRQL) în plus față de adăugarea daratumumab la dubla terapie Kd. Kd este o terapie aprobată pentru R/RMM, o opțiune de



tratament recomandată în ghidurile terapeutice (Dingli et al, 2017; Kumar et al, 2020; Moreau et al, 2017b) și utilizată de rutină în practica clinică (Amgen data on file, 2019a).

Pacienții din studiul CANDOR au primit KdD sau Kd în cicluri de 28 de zile (Dimopoulos et al, 2020b). În ambele brațe, carfilzomib 20/56 mg/m² a fost administrat intravenos (i.v.) de două ori pe săptămână timp de 30 de minute (20 mg/m² în zilele 1 și 2 ale ciclului 1, iar dozele următoare crescute la 56 mg/m²) conform schemei de administrare a carfilzomib aprobată de autoritățile de reglementare pentru terapia Kd pe baza studiului clinic randomizat, controlat, de fază 3, ENDEAVOR (Kd vs Vd) (Dimopoulos et al, 2020b; KYPROLIS PI, 2020; KYPROLIS SmPC, 2020). Daratumumab (numai în brațul cu KdD) a fost administrat i.v. în doză de 8 mg/kg în zilele 1 și 2 ale ciclului 1, iar dozele următoare crescute la 16 mg/kg (o dată pe săptămână pentru dozele rămase pentru ciclurile 1 și 2, apoi la interval de 2 săptămâni timp de 4 cicluri, iar ulterior la 4 săptămâni) (CANDOR CSR, 2019; Dimopoulos et al, 2020b). Dozele de daratumumab din studiul CANDOR au fost stabilite în funcție de un profil de siguranță acceptabil, efect clinic maximal, iar farmacocinetica a fost consistentă cu saturația la țintă, fiind în concordanță cu schema de administrare a daratumumab aprobată de autoritățile de reglementare pentru terapia DRd (CANDOR CSR, 2019; DARZALEX PI, 2020; DARZALEX SmPC, 2020). Dexametazona (ambele brațe) a fost administrată oral sau i.v. în doză de 40 mg/săptămână (la pacienții cu vârsta ≤ 75 de ani) sau 20 mg/săptămână (la pacienții cu vârsta > 75 de ani) (Dimopoulos et al, 2020b).

Obiectivul primar în studiul CANDOR a fost evaluarea SFP, iar principalele obiective secundare au fost rata răspunsului global (RRG), rata răspunsului complet cu boală reziduală minimă negativă (BRM[-]RC) la 12 luni și SG (CANDOR CSR, 2019; Dimopoulos et al, 2020b). Pacienții au fost evaluați pentru răspunsul la tratamentul din MM în conformitate cu Criteriile uniforme de răspuns ale Grupului internațional de lucru pentru mielom (*The International Myeloma Working Group*, IMWG-URC) utilizând rezultatele testelor la un laborator central la fiecare 28 de zile până la confirmarea progresiei bolii (Dimopoulos et al, 2020b). La momentul progresiei sau întreruperii tratamentului, pacienții au efectuat 2 vizite de urmărire (la 30 de zile și la 8 săptămâni de la ultima administrare a medicației din studiu) și apoi au intrat în perioada de urmărire pe termen lung pentru determinarea supraviețuirii și a tratamentului subsecvent pentru mielom (CANDOR CSR, 2019; Dimopoulos et al, 2020b). Răspunsul și progresia bolii au fost determinate de o Comisie independentă de revizuire (IRC) care nu cunoștea alocarea medicației din studiu; au fost efectuate analize de sensibilitate în cadrul cărora răspunsul la tratament și progresia bolii au fost determinate pe baza evaluărilor investigatorilor sau a unui algoritm de calcul validat (*Onyx Response Computational Assessment*) (CANDOR CSR, 2019; Dimopoulos et al, 2020b). În general, se consideră că evaluarea SFP este un obiectiv acceptabil în studiile de fază 3, de confirmare, din oncologie și prelungirea SFP oferă pacienților un beneficiu semnificativ clinic (EMA, 2017; FDA, 2018). Evaluarea SG este considerată în mod clasic *standardul de aur* al obiectivelor din studiile din oncologie; cu toate acestea, are anumite limitări, inclusiv necesitatea unei perioade mai lungi de urmărire și riscul de a fi influențată de administrarea tratamentelor post-progresie (FDA, 2018). Prin urmare, FDA și EMA consideră



acceptabil stabilirea SFP ca obiectiv primar, iar SG ca obiectiv secundar (care arată, în mod ideal, o tendință spre superioritate) (EMA, 2017; FDA, 2018). În plus, EMA afirmă că există suficiente dovezi pentru ca rata de răspuns prin evaluarea bolii reziduale minime (BRM) să fie considerată un obiectiv intermediar în studiile clinice randomizate în MM, atât timp cât poate fi confirmat beneficiul de eficacitate pe termen lung (EMA, 2018). În studiul CANDOR, BRM[-]RC la nivelul măduvei osoase a fost determinată prin tehnica de secvențierea de ultimă generație (NGS) cu un prag de 1 celulă tumorală la 10-5 leucocite, evaluare realizată la 12 și 24 luni, la momentul la care s-a estimat obținerea răspunsului complet (RC) și la 12 luni de la RC confirmat (CANDOR CSR, 2019).

Analiza primară a SFP a fost determinată de apariția evenimentelor din studiu, iar data limită de colectare a datelor a fost 14 iulie 2019 (CANDOR CSR, 2019; Dimopoulos et al, 2020b). Testarea obiectivelor primare și a principalelor obiective secundare din această analiză a fost realizată utilizând o procedură de testare ierarhică cu secvență fixă (CANDOR CSR, 2019). Dacă SFP a fost semnificativă statistic (la nivelul de semnificație 0,025 uni-partit), obiectivele secundare principale au fost testate secvențial în următoarea ordine: RRG (la nivelul 0,025 uni-partit), rata BRM[-]RC la 12 luni (la nivelul 0,025 uni-partit) și SG (la nivelul 0,001 uni-partit) (CANDOR CSR, 2019). Această analiză a SG a fost prima din cele 3 analize interimare planificate ale SG.

A doua analiză interimară planificată a SG a fost realizată la 11 luni de la prima analiză a SFP (la 36 de luni de la înrolarea primului pacient; data limită de colectare a datelor 15 iunie 2020) (OS testată la nivelul 0,004 uni-partit) și a inclus o analiză descriptivă actualizată planificată a SFP (date nepublicate Amgen, 2020c; CANDOR SAP, 2019). Analizele subsecvente ale SG sunt planificate la aproximativ 48 de luni (a treia analiză interimară) și 58 de luni de la înrolarea primului pacient (sau atunci când au fost observate ~230 de evenimente, oricare dintre situații apare prima) (analiza finală) (CANDOR CSR, 2019).

Tripla terapie KdD are un profil beneficiu-risc favorabil și se adresează nevoii pentru o nouă opțiune terapeutică foarte eficientă fără lenalidomidă, fiind unul dintre cele mai eficiente regimuri terapeutice disponibile pentru pacienții cu R/RMM.

Disponibilitatea unor opțiuni de tratament eficiente încă de la începutul tratamentului la pacienții cu R/RMM (la prima recidivă) este de o deosebită importanță având în vedere că supraviețuirea scade din ce în ce mai mult odată cu liniile progresive de terapie și că doar ~4 din 10 pacienți diagnosticați ajung la terapia de linia a treia (Hajek et al, 2018; Verelst et al, 2018; Yong et al, 2016).

Având în vedere eficacitatea convingătoare observată până în prezent cu regimul **KdD în studiul clinic randomizat CANDOR**, se anticipează că regimul KdD va fi utilizat în practica clinică cât mai devreme posibil în algoritmul terapeutic (la prima recidivă). Se anticipează că va fi utilizat în practica clinică mai ales la prima recidivă (linia a doua), iar disponibilitatea sa este deosebit de importantă pentru pacienții care ar beneficia cel mai mult de accesul la opțiuni de tratament noi și eficiente fără lenalidomidă (de ex., pacienți tratați anterior și/sau rezistenți la

lenalidomidă), dar eficacitatea observată cu KdD în studiul de înregistrare CANDOR a fost, în general, similară pentru mai multe subgrupuri prespecificate de pacienți, stabilie în funcție de caracteristici clinice importante și tratamentul administrat anterior (*Dimopoulos et al, 2020b*).

CANDOR este un studiu randomizat de fază 3, cu design deschis, care compară terapia KdD cu Kd la pacienți adulți cu R/RMM (*Dimopoulos et al, 2020b*). Motivația realizării studiului constă în faptul că asocierea dintre carfilzomib și daratumumab, medicamente cu mecanisme de acțiune sinergice, probabil cei mai puternici agenți din clasele lor, va furniza o opțiune terapeutică nouă și foarte eficientă (*CANDOR CSR, 2019; Usmani et al, 2019*). Având în vedere creșterea gradului de utilizare a lenalidomidei în prima linie, s-a anticipat, de asemenea, că regimul KdD va răspunde nevoii semnificative neadresate privind existența unor opțiuni de tratament noi și eficiente, fără lenalidomidă, pentru pacienții cu R/RMM (*Dimopoulos et al, 2020b*).

Concluzii:

Deși s-au înregistrat progrese terapeutice recente, mielomul multiplu (MM) rămâne o afecțiune incurabilă, aproape toți pacienții recidivând și necesitând linii ulterioare de tratament (*Harousseau & Attal, 2017; Jakubowiak, 2012; Laubach et al, 2016*). Există necesitatea unor opțiuni de tratament mai eficiente pentru pacienții cu R/RMM, cu profiluri de siguranță ușor de gestionat, cu rate ridicate de răspuns și posibilitatea de prelungire a timpului până la progresia bolii/deces.

Având în vedere heterogenitatea importantă a abordărilor în practica clinică și strategia foarte individualizată a selecției tratamentului, clinicienii trebuie să aibă flexibilitatea necesară pentru a adapta tratamentul R/RMM la nevoile individuale ale pacienților și pentru a stabili când este adecvată utilizarea KdD din punct de vedere clinic, ținând cont de indicațiile aprobate ale produsului. Odată cu introducerea KdD, populația eligibilă de pacienți pentru carfilzomib va rămâne aceeași cu cea din indicațiile aprobate anterior pentru carfilzomib în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă (KRd) și carfilzomib în asociere cu dexametazonă (Kd) la pacienții cu R/RMM.

(KdD-carfilzomib/dexametazonă/daratumumab, MR-răspuns minim, R/RMM-mielom multiplu recidivat sau refractor)

2.2. Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI Carfilzomibum, *indicat în asociere cu daratumumab și dexametazona, cu lenalidomida și cu dexametazona sau numai cu dexametazona este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu la care s-a administrat cel puțin o terapie anterioară*, este compensat în 3 țări din UE: Germania, Luxemburg, Austria, Finlanda și Marea Britanie.



3. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 modificat și completat prin O.M.S. nr.1353/30.07.2020, medicamentul cu DCI Carfilzomibum cu indicația „în asociere cu daratumumab și dexametazona, cu lenalidomida și cu dexametazona sau numai cu dexametazona este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu la care s-a administrat cel puțin o terapie anterioară” întrunește criteriile de **adăugare** 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.

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere a **DCI Carfilzomibum** cu adăugarea noii linii de tratament.

Raport finalizat la data de:

Coordonator DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu