



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ISATUXIMABUM

INDICAȚIA: în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar, care au beneficiat de minim două tratamente anterioare, inclusiv lenalidomidă și un inhibitor de proteazom și care au demonstrat progresia bolii sub ultimul tratament administrat

Data depunerii dosarului 18.02.2022

Numărul dosarului 2380

PUNCTAJ: 0



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: ISATUXIMABUM

1.2. DC: SARCLISA 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.3. Cod ATC: L01XC38

1.4. Data eliberării APP: 30 mai 2020

1.5. Deținătorul de APP: Sanofi Winthrop Industrie Franța

1.6. Tip DCI: DCI nou

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

Forma farmaceutică	concentrat pentru soluție perfuzabilă	
Concentrația	20 mg/ml	
Calea de administrare	administrare intravenoasă	
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flacon a 25 ml (500 mg/ 25 ml)	Cutie cu 1 flacon a 5 ml (100 mg/ 5 ml)

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 443/2022:

Denumire Comercială	SARCLISA 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă (500 mg/ 25 ml)	SARCLISA 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă (100 mg/5 ml)
Prețul cu amănuntul pe ambalaj	13.970,58 lei	2851,88 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	13.970,58 lei	2851,88 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP :

Indicații terapeutice

SARCLISA este indicat:

- în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar, care au beneficiat de minim două tratamente anterioare, inclusiv lenalidomidă și un inhibitor de proteazom și care au demonstrat progresia bolii sub ultimul tratament administrat.



Doze și mod de administrare

SARCLISA trebuie administrat de către un profesionist din domeniul sănătății, într-un mediu clinic în care sunt disponibile echipamente de resuscitare.

Premedicație

Înainte de administrarea SARCLISA în perfuzie, trebuie utilizată premedicație cu următoarele medicamente, în scopul de a reduce riscul și severitatea reacțiilor adverse la administrarea perfuziei:

- Dexametazonă 40 mg administrată oral sau intravenos (sau 20 mg oral sau intravenos la pacienți cu vârsta ≥ 75 ani): atunci când este administrată în asociere cu isatuximab și pomalidomidă. Dexametazonă 20 mg (administrată intravenos în zilele perfuziilor cu isatuximab și/sau carfilzomib și oral în celelalte zile): atunci când este administrată în asociere cu isatuximab și carfilzomib.
 - Paracetamol 650 mg până la 1000 mg administrat oral (sau echivalent).
 - Difenhidramină 25 mg până la 50 mg administrat intravenos sau oral (sau echivalent [de exemplu cetirizină, prometazină, dexclorfeniramină]). Calea intravenoasă este preferată cel puțin în cazul primelor patru perfuzii.
- Doza de dexametazonă recomandată mai sus (administrată oral sau intravenos) corespunde dozei totale care trebuie administrată doar o singură dată înainte de perfuzie, ca parte a premedicației și a tratamentului de bază, înainte de administrarea isatuximab și a pomalidomidei și înainte de administrarea isatuximabului și carfilzomibului. Premedicația recomandată trebuie administrată cu 15-60 de minute înainte de inițierea perfuziei cu SARCLISA. Este posibil ca pacienții care nu prezintă o reacție asociată cu administrarea perfuziei la primele 4 administrări de SARCLISA să necesite o abordare diferită a premedicației ulterioare.

Managementul neutropeniei

În scopul de a diminua riscul de neutropenie, trebuie avută în vedere utilizarea factorilor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (de exemplu G-CSF). În caz de neutropenie de gradul 4, administrarea SARCLISA trebuie temporizată până la momentul în care numărul de neutrofile crește la valori de minim $1,0 \times 10^9/l$.

Prevenirea infecțiilor

Profilaxia antibacteriană și antivirală (cum este profilaxia herpes zoster) trebuie avută în vedere în timpul tratamentului.

Doze

Doza recomandată de SARCLISA este de 10 mg/kg greutate corporală, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă (Isa-Pd) sau în asociere cu carfilzomib și dexametazonă (Isa-Kd), potrivit schemei de administrare din tabelul 1:

Tabelul 1 – Schema de administrare pentru SARCLISA în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă sau în asociere cu carfilzomib și dexametazonă

Cicluri de tratament	Schemă de administrare
Ciclul 1	Zilele 1, 8, 15 și 22 (săptămânal)
Ciclul 2 și ulterior	Zilele 1, 15 (la interval de 2 săptămâni)

Fiecare ciclu de tratament se desfășoară pe parcursul unei perioade de 28 zile. Tratamentul se repetă până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile. Pentru alte medicamente care sunt administrate în asociere cu SARCLISA, și versiunile actualizate ale Rezumatului caracteristicilor produsului corespunzător. Schema de administrare trebuie respectată cu strictețe. Dacă o doză planificată de SARCLISA este omisă, se administrează doza cât mai curând posibil și se ajustează schema de tratament în consecință, menținând intervalul dintre doze.

Ajustarea dozei

Nu se recomandă scăderea dozei de SARCLISA. Dacă pacientul prezintă reacții asociate cu administrarea perfuziei, este necesară ajustarea administrării (vezi „Mod de administrare” mai jos). În cazul administrării altor medicamente în asociere cu SARCLISA, trebuie avute în vedere versiunile actualizate ale Rezumatului caracteristicilor produsului corespunzător.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Din perspectiva analizei farmacocinetice populaționale, nu se recomandă ajustarea dozei la pacienți vârstnici.

Pacienți cu insuficiență renală

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale și a siguranței clinice, nu se recomandă ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară până la severă.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, nu se recomandă ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară. Datele disponibile la pacienți cu insuficiență hepatică moderată și severă sunt limitate, însă nu există dovezi care să sugereze că ajustarea dozei este necesară la acești pacienți.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării SARCLISA la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

SARCLISA se administrează intravenos. Pentru instrucțiuni privind diluția acestui medicament înainte de administrare.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS

Comisia de Transparență a acordat, prin avizul aprobat la data de 18 Noiembrie 2020, un beneficiu terapeutic important medicamentului cu DC SARCLISA (isatuximab) pentru indicația de la punctul 1.9. Opinia Comisiei este favorabilă rambursării în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu (MM) recidivat și refractar, care au primit cel puțin două tratamente anterioare, inclusiv lenalidomidă și un inhibitor de proteazom (IP) și a căror boală a progresat sub ultimul tratament.

Comparatorii relevanți clinic utilizați la pacienții adulți cu mielom multiplu recidivant și refractar, care au primit cel puțin două tratamente anterioare, inclusiv lenalidomidă și un inhibitor de proteazom (IP) și a căror boala a progresat în timpul ultimului tratament sunt:

IMNOVID (pomalidomidă) – SMR important

FARYDAK (panobinostat) – SMR moderat

DARZALEX (daratumumab) – SMR important

EMPLICITI (elotuzumab) – nu a fost evaluat

Locul în strategia terapeutică:

Începând cu a doua recidivă, la pacienții care au fost deja tratați cu VELCADE (bortezomib) și REVLIMID (lenalidomidă), are autorizație de punere pe piață IMNOVID (pomalidomidă) în asociere cu dexametazonă. Cu toate acestea, datorită evoluției strategiei terapeutice cu medicamente noi în mielomul multiplu, care au integrat arsenalul terapeutic din liniile anterioare de tratament, locul IMNOVID (pomalidomidă) în combinație cu dexametazonă a devenit restrâns. În plus, utilizarea anterioară de IMNOVID (pomalidomidă) în contextul asocierii cu bortezomib și dexametazonă, din a doua linie ar trebui să reducă considerabil beneficiul terapiei duale pomalidomidă-dexametazonă în liniile ulterioare. FARYDAK (panobinostat) în combinație cu bortezomib și dexametazonă reprezintă o altă opțiune terapeutică ca tratament de ultimă instanță la pacienții cu mielom recidivat și/sau refractar care au primit deja două linii de tratament anterior, inclusiv bortezomib și un IMiD. În cele din urmă, DARZALEX (daratumumab) reprezintă o opțiune și la pacienții cu mielom multiplu recidivat și refractar, pentru care tratamentele anterioare au inclus un IP și un IMiD, cu toate acestea utilizarea sa mai devreme (posibilă în prezent de la prima linie) în contextul asocierii cu un inhibitor de proteazom sau un IMiD, reduce considerabil interesul acestei monoterapii în liniile ulterioare la pacienții cu mielom recidivat și/sau refractar care au primit deja două linii de tratament anterior, inclusiv bortezomib și un IMiD.



Locul medicamentului

Având în vedere superioritatea până la progresia bolii a protocolului Isa-Pd care combină SARCLISA (isatuximab) cu IMNOVID (pomalidomidă) plus dexametazonă (Pd), demonstrată comparativ cu asocierea Pd în ceea ce privește supraviețuirea fără progresie și în așteptarea rezultatelor finale în ceea ce privește supraviețuirea globală, combinația Isa-Pd este opțiunea de tratament preferată față de combinația Pd la pacienții adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar, care au primit cel puțin două tratamente anterioare, inclusiv lenalidomidă și un inhibitor de proteazom (IP) și a căror boală a progresat sub ultimul tratament.

Comisia regretă totuși, că studiul disponibil nu face posibilă definirea secvenței optime de tratament între utilizarea de la început a unei triple combinații a unui anticorp anti-CD38 cu pomalidomidă și dexametazonă și utilizarea secvențială de pomalidomidă plus dexametazonă și un anticorp anti-CD38 din a 2-a recidivă. Într-adevăr, monoterapia cu DARZALEX (daratumumab) este încă o opțiune la pacienții cărora li s-a administrat un IP și un imunomodulator.

Datorită mecanismului similar de acțiune, care vizează receptorul CD38 și neinclusiunea în studiul ICARIA-MM a pacienților refractari la un anticorp anti-CD38 primiți într-o linie anterioară de tratament, Comisia nu recomandă utilizarea SARCLISA (isatuximab) la pacienții refractari la un anticorp anti-CD38. În plus, nu există date solide care să susțină beneficiul utilizării SARCLISA (isatuximab) la pacienții tratați în prealabil cu un anticorp anti-CD38, dar care nu sunt refractari la un anticorp anti-CD38.

NICE

Pe site-ul NICE a fost publicat la data de 18 Noiembrie 2020 raportul de evaluare nr. TA658, al medicamentului Isatuximab cu indicația precizată la punctul 1.9. Conform acestuia, Isatuximab, plus pomalidomidă și dexametazonă, este recomandat pentru utilizarea în cadrul Cancer Drugs Fund ca o opțiune pentru tratarea pacienților adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar, care au primit lenalidomidă și un inhibitor de proteazom și a căror boală a progresat sub ultimul tratament, numai dacă:

- **au primit 3 linii de tratament anterioare** (*N.B. restricție de indicație față de RCP*)
- sunt urmate condițiile din acordul de acces gestionat.

Argumentele Comisiei care au stat la baza acestor recomandări:

Compania a propus să se utilizeze isatuximab plus pomalidomidă și dexametazonă numai pentru persoanele care au primit deja 3 linii de tratament. Deși sunt necesare opțiuni eficiente după 2 linii de tratament, în acest moment al căii de tratament datele clinice și de cost-eficacitate pentru isatuximab plus pomalidomidă și dexametazonă nu sunt potrivite pentru luarea unei decizii.



După 3 linii de tratament, pacienții primesc de obicei **pomalidomidă plus dexametazonă** sau **daratumumab în monoterapie** (în cadrul Cancer Drugs Fund). Dovezile din studiile clinice sugerează că isatuximab plus pomalidomidă și dexametazonă întârzie progresia bolii și crește durata de viață a oamenilor în comparație cu pomalidomidă plus dexametazonă. Totuși, studiul nu s-a încheiat, astfel încât beneficiul pe termen lung este incert.

Estimările cost-eficacitate pentru isatuximab plus pomalidomidă și dexametazonă după 3 linii anterioare de tratament sunt incerte din cauza limitărilor datelor clinice. Estimările sunt mai mari decât ceea ce NICE consideră în mod normal o utilizare acceptabilă a resurselor NHS. Deci, isatuximab plus pomalidomidă și dexametazonă nu poate fi recomandat pentru utilizarea de rutină în cadrul NHS.

SMC

Conform raportului de evaluare nr. SMC2303 publicat la data de 12 Aprilie 2021 SMC a acceptat isatuximab în combinație cu pomalidomidă și dexametazonă, pentru utilizare conform indicației de la punctul 1.9 la anumiți pacienți (utilizare restricționată). Restricția înseamnă că pacienții trebuie să fie în **tratamentul de linia a patra** (au primit trei tratamente anterioare).

IQWIG/G-BA

Raportul de evaluare IQWIG publicat la data 16 August 2021, referitor la medicamentul Isatuximab în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă, pentru indicația de la punctul 1.9, față de terapia de comparație pomalidomidă în asociere cu dexametazonă, menționează că un beneficiu adițional nu este dovedit.

Conform deciziei G-BA din data de 04 Noiembrie 2021, pentru medicamentul Isatuximab în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă, pentru indicația de la punctul 1.9, s-a alocat un **indiciu de beneficiu adițional față de terapia de comparație** pomalidomidă în asociere cu dexametazonă.

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Isatuximabum și DC Sarclisa este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9. în **14 state**, membre ale Uniunii Europene (Austria, Belgia, Cehia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Italia, Luxemburg, Olanda, Polonia, Portugalia, Slovacia) și Marea Britanie.

4. Ghidurile ESMO 2021 de tratament al mielomului multiplu recidivat și refractar

Recomandările de tratament pentru mielomul multiplu sunt următoarele:

- pentru pacienții care au primit bortezomib și lenalidomid sunt recomandate: DaraKd [I, A], IsaPd [I, A], IsaKd [I, A] and EloPd [II, B]
- pacienții care sunt refractari la lenalidomidă, dar care au răspuns la inhibitori de proteozom pot fi tratați cu: VenVd [I, A]
- pacienții triplu-refractari Sd or belantamab mafodotin monotherapy is recommended [II, B]

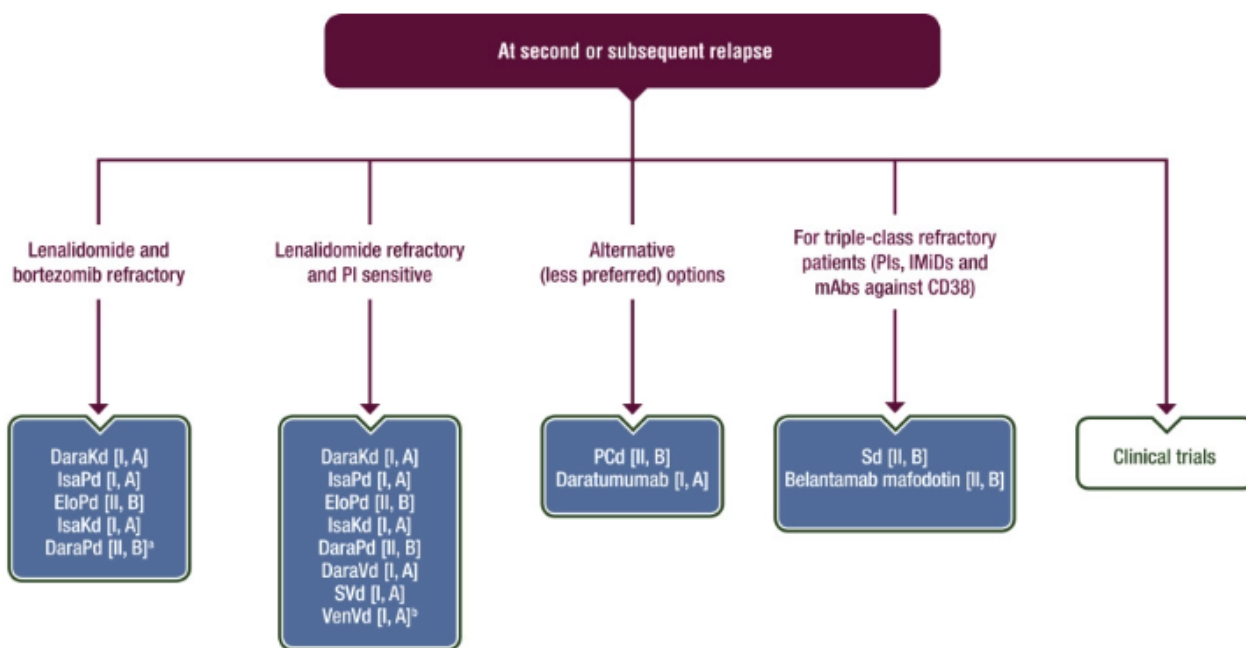


Figure 3 Recommendations for MM patients who receive a third or subsequent line of therapy.

^ Hide caption

Dara, daratumumab; Elo, elotuzumab; IMiD, immunomodulatory drug; Isa, isatuximab; Kd, carfilzomib/dexamethasone; mAb, monoclonal antibody; MM, multiple myeloma; PCd, pomalidomide/cyclophosphamide/dexamethasone; Pd, pomalidomide/dexamethasone; PI, proteasome inhibitor; S, selinexor; Sd, selinexor/dexamethasone; Vd, bortezomib/dexamethasone; Ven, venetoclax.

ª Only phase IB data are published for DaraPd. Publication of phase III data are expected in 2021.

ª For patients with t(11;14) or high *BCL2* levels.



5. PRECIZĂRI DETM

Reprezentantul în România al deținătorului autorizației de punere pe piață, S.C. Sanofi România S.R.L., a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI Isatuximabum și DC SARCLISA pentru indicația menționată la punctul 1.9, solicitând aplicarea criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 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 DCI este singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă**”.

Solicitantul a depus la dosar o notificare (înregistrată la ANMDMR cu nr. 21283/10.12.2021) pentru desfășurarea unui studiu nonintervențional, multinațional, observațional pentru administrarea isatuximab pentru mielom multiplu recidivant și/sau refractar. Studiul ar urma să se desfășoare în 150 de locații din Europa, Asia, America Latină și America de Nord, pe o durată de aproximativ 6 ani.

În acest context, DETM subliniază următoarele :

I. Aspecte legislative:

1) definiția comparatorului, conform OMS 1353/2020, Anexa 1, Art.1, lit. c) :

*“c) comparator - un medicament aferent unei DCI care se află în Lista cuprinzând denumirile commune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care **are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată**”*

2) prevederile legislative care vizează consultările științifice dintre ANMDMR și MS:

“24¹.) ANMDMR se consultă cu comisiile de specialitate din cadrul Ministerului Sănătății și ia în considerare opiniile acestora, în limitele prevederilor legale în vigoare, în următoarele situații:*

a) atunci când punctul de vedere al ANMDMR este diferit de cel al deținătorului autorizației de punere pe piață cu privire la alegerea comparatorului;



b) în vederea validării populației eligibile, conform documentului depus de către DAPP, pentru calculul impactului bugetar;

c) pentru poziționarea medicamentului în strategia terapeutică.

Opinia comisiei de specialitate comunicată către ANMDMR va fi însoțită de referințele bibliografice care susțin fundamentarea opiniei.”

3) referitor la **studiile nonintervenționale pentru colectarea de date reale** pentru indicația depusă, în prezent nu există norme pentru ca acest criteriu să poată fi aplicat și nici instrumente metodologice care să poată fi utilizate în procesul de evaluare; sunt necesare clarificări legislative importante cum ar fi: metodologia aprobării, derulării și analizei rezultatelor studiului nonintervențional, pentru a putea efectua în mod transparent o analiză a rezultatelor studiului.

II. Situația rambursării în România, la data prezentei evaluări a medicamentelor identificate ca alternative terapeutice:

DCI DARATUMUMABUM este inclus în HG 720/2008 republicată, fiind rambursat pentru următoarele indicații terapeutice conform OMS/CNAS 564/499/2021, actualizat:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 151 cod (L01XC24): DCI DARATUMUMABUM

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

- Mielomul Multiplu (MM)

II. CRITERII DE INCLUDERE

- **În asocieră cu pomalidomidă și dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu la care s-a administrat cel puțin un tratament anterior conținând un inhibitor de proteazom și lenalidomidă și care au fost refractari la lenalidomidă, sau care au primit cel puțin două terapii anterioare care au inclus lenalidomidă și un inhibitor proteazom și care au înregistrat progresia bolii în timpul sau după ultimul tratament. (...)**”

În concluzie, DETM a identificat un comparator în Listă pentru medicamentul supus evaluării cu DCI Isatuximabum, având aceeași indicație aprobată și care se adresează aceluiași segment populațional, respectiv medicamentul cu DCI Daratumumabum.

6. PUNCTAJUL OBTINUT

Întrucât orice evaluare realizată conform criteriilor menționate în tabelul nr. 7 din OMS nr. 861/2014 actualizat trebuie să se finalizeze cu un punctaj, în baza căruia se acordă Decizia Președintelui ANMDMR cu privire la rambursarea medicamentului evaluat, DETM consideră că punctajul obținut în acest caz este zero.

7. CONCLUZIE

Conform OMS nr. 861/2014, cu toate modificările, medicamentul cu DCI Isatuximabum având indicația *”în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar, care au beneficiat de minim două tratamente anterioare, inclusiv lenalidomidă și un inhibitor de proteazom și care au demonstrat progresia bolii sub ultimul tratament administrat”* nu întrunește punctajul de includere 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.

Referințe bibliografice :

1. RCP ISATUXIMABUM (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221220158032/anx_158032_ro.pdf)
2. RCP DARATUMUMABUM (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230110158045/anx_158045_ro.pdf)
3. AVIZ HAS (https://www.has-sante.fr/jcms/p_3223297/fr/sarclisa-isatuximab)
4. NICE GUIDANCE (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta658>)
5. SMC ADVICE (<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/isatuximab-sarclisa-full-smc2303/>)
6. G-BA (https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-5104/2021-11-04_AM-RL-XII_Isatuximab_D-675_EN.pdf)
7. EHA-ESMO ([https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)43169-2/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)43169-2/fulltext))
8. O.M.S. Nr. 861/2014, actualizat
9. ORDIN Nr. 564/499/2021 actualizat.

Raport finalizat la data de 08.05.2023

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