



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

**DCI: ISATUXIMABUM**

***INDICAȚIE: 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**

**15.09.2023**

**Numărul dosarului**

**28769**

**PUNCTAJ: 62**

## 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 - FRANTA

1.6. Tip DCI: nouă

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

<b>Forma farmaceutică</b>	Concentrat pentru soluție perfuzabilă	
<b>Concentrație</b>	20 mg/ml	20 mg/ml
<b>Calea de administrare</b>	Administrare intravenoasă în perfuzie	
<b>Mărimea ambalajului</b>	Cutie cu 1 flacon a 5 ml (100 mg/5 ml)	Cutie cu 1 flacon a 25 ml (500 mg/25 ml)

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 2408/2023 actualizat:

<b>Mărimea ambalajului</b>	Cutie cu 1 flacon a 5 ml (100 mg/5 ml)	Cutie cu 1 flacon a 25 ml (500 mg/25 ml)
<b>Concentrație</b>	20 mg/ml	20 mg/ml
<b>Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj</b>	2.583,21 RON	13222,31 RON
<b>Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică</b>	2.583,21 RON	13222,31 RON

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

*Indicație terapeutică :*

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

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  $\geq 75$  ani): atunci când este administrată în asociere cu isatuximab și pomalidomidă.
- 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.

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)

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Vârstnici*

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

##### *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.

##### *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.

##### *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.

## **Precizare DETM**

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, SC Sanofi România SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI ISATUXIMABUM și DC SARCLISA 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația terapeutică *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, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4, respectiv : „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi”.*

## **Mielomul multiplu**

Mielomul multiplu este responsabil de 1-1,8% dintre neoplazii (a 2-a malignitate hematologică ca frecvență) și reprezintă o boală caracterizată prin proliferarea unei clone de celule plasmatic tumorale care invadează măduva osoasă hematopoietică și provoacă cel mai adesea secreția în cantități mari a totalității sau parțial a unei imunoglobuline monoclonale în sânge și/sau urină. Mielomul poate fi responsabil pentru o boală osoasă dureroasă, posibil asociată cu hipercalcemie sau complicații neurologice compresive (lezarea măduvei spinării sau cauda equina). Mai rar, pot fi observate complicații legate de sinteza imunoglobulinei monoclonale și în special insuficiență renală, sindrom de hipervâscozitate, leziuni de organ legate de amiloidoză AL. În cele din urmă, insuficiența măduvei osoase caracterizată prin citopenii mai mult sau mai puțin severe sau imunosupresia mediată umoral se poate manifesta uneori ca infecții grave la diagnosticare sau în timpul evoluției progresive.

Manifestările clinice comune includ dureri osoase, insuficiență renală, hipercalcemie, anemie infecții recurente.

De obicei stabilirea diagnosticului implică identificarea proteinei M (uneori prezentă în urină și nu în sânge) și a leziunilor osoase litice, proteinuria cu lanțuri mari sau excesul celulelor plasmatic în măduva osoasă. De obicei este necesară efectuarea biopsiei de măduvă osoasă.

Evoluția bolii este progresivă, dar în ultimii ani supraviețuirea mediană s-a îmbunătățit, crescând la peste 5 ani. Semnele de prognostic nefavorabil la momentul diagnosticului sunt albumina serică scăzută, nivelul mare de  $\beta$ -2 microglobulină, insuficiența renală.

Clasificarea actuală a mielomului elaborată după criteriile International Myeloma Working Group distinge două categorii de pacienți: pacienți asimptomatici pentru care se recomandă în general monitorizarea simplă și pacienți simptomatici (leziuni osoase, insuficiență renală, hipercalcemie, anemie, infecții intercurrente, amiloidoză), care necesită un management adaptat vârstei și comorbidităților.

Figura 1. Recomandări de tratament con form ghidurilor ESMO

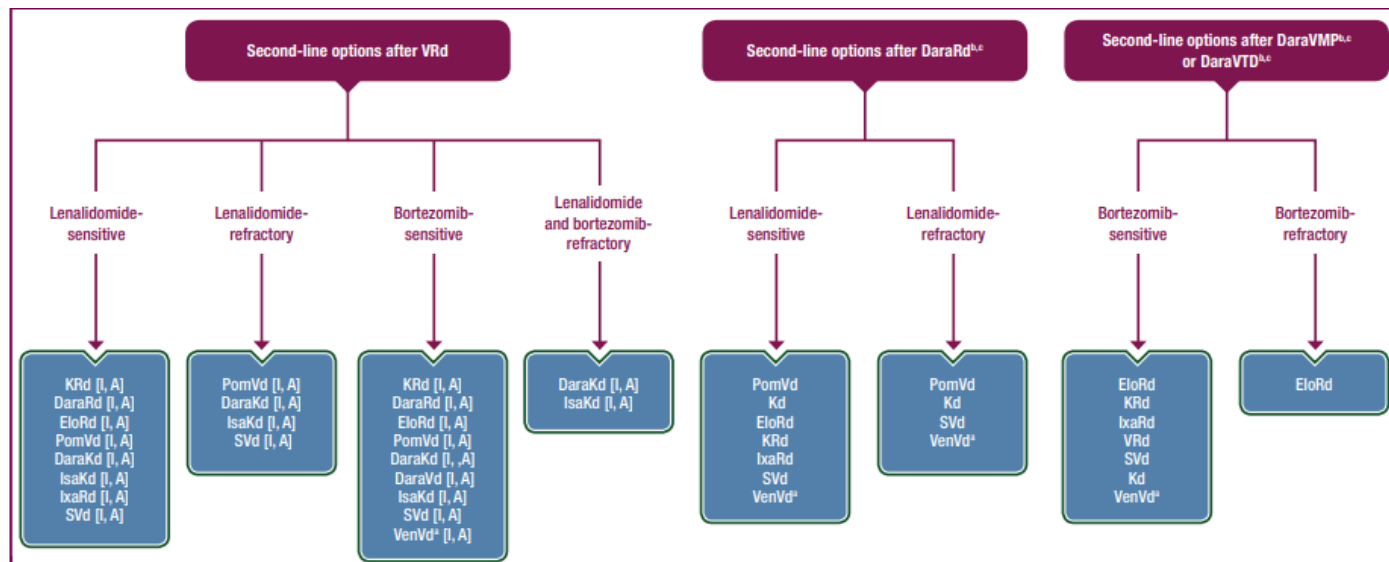


Figure 2. Second-line options for MM patients who received VRd and Dara-based front-line therapies.

The three different flow-charts shown in this figure depict three different scenarios—depending on the first-line treatment given (from left to right):

• second-line options after VRd first-line treatment

• second-line options after DaraRd first-line treatment and

• second-line options after DaraVMP or DaraVTD first-line treatment.

Dara, daratumumab; Elo, elotuzumab; Isa, **ISATUXIMAB**; Ixa, ixazomib; K, carfilzomib; Kd, carfilzomib/dexamethasone; MM, multiple myeloma; PomVd, pomalidomide/bortezomib/dexamethasone; Rd, lenalidomide/dexamethasone; S, selinexor; Vd, bortezomib/dexamethasone; VMP, bortezomib/melphalan/prednisolone; VRd, bortezomib/lenalidomide/dexamethasone; Ven, venetoclax; VTD, bortezomib/thalidomide/dexamethasone.

<sup>a</sup> Patients with t(11;14).

<sup>b</sup> Patients who progress while on monthly Dara are considered as Dara-refractory.

<sup>c</sup> All recommendations for patients who receive front-line therapy with Dara-based therapies are based on panel consensus as there are no trials evaluating regimens in second-line therapy that include patients refractory or exposed to Dara.

## **EFICACITATE ȘI SIGURANȚĂ CLINICĂ ISATUXIMABUM (Sarclisa)**

Eficacitatea și siguranța administrării SARCLISA asociat cu pomalidomidă și dexametazonă au fost evaluate în studiul ICARIA-MM (EFC14335), un studiu de fază III, multicentric, internațional, randomizat, deschis, cu 2 brațe de tratament, la pacienți cu mielom multiplu recidivat și/sau refractar la tratament. Pacienților li s-au administrat minim două terapii anterioare, inclusiv lenalidomidă și un inhibitor de proteazom, prezentând progresia bolii la sau în termen de 60 de zile de la încheierea terapiei anterioare. Au fost excluși pacienții cu boală refractară primară.

În studiu au fost randomizați, în raport de 1:1, un număr total de 307 de pacienți, fie pentru a li se administra tratament cu SARCLISA asociat cu pomalidomidă și dexametazonă (Isa-Pd, 154 pacienți), fie tratament cu pomalidomidă și dexametazonă (Pd, 153 pacienți). În ambele grupuri de studiu, tratamentul a fost administrat în cicluri de 28 de zile până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile. SARCLISA 10 mg/kg a fost administrat în perfuzie i.v. săptămânal în primul ciclu de tratament și la interval de două săptămâni ulterior. Pomalidomida 4 mg a fost administrată oral o dată pe zi, din ziua 1 până în ziua 21 a fiecărui ciclu de tratament de 28 de zile. Dexametazona (oral/intravenos) în doză de 40 mg (20 mg pentru pacienții cu vârsta ≥75 ani) a fost administrată în zilele 1, 8, 15 și 22 pentru fiecare ciclu de tratament de 28 de zile.

În general, caracteristicile demografice și caracteristicile bolii la momentul inițial au fost similare între cele două grupuri de tratament, cu unele discrepanțe minore. Vârsta mediană a pacientului a fost de 67 de ani (interval 36-86 ani), 19,9% dintre pacienți au avut vârsta  $\geq 75$  ani. Scorul de performanță ECOG a fost 0 la 35,7% dintre pacienții incluși în brațul de tratament cu isatuximab și la 45,1% dintre pacienții incluși în brațul de tratament comparator, 1 la 53,9% dintre pacienții incluși în brațul de tratament cu isatuximab și la 44,4% dintre pacienții incluși în brațul de tratament comparator și 2 la 10,4% dintre pacienții incluși în brațul de tratament cu isatuximab versus 10,5% dintre pacienții incluși în brațul de tratament comparator, 10,4% dintre pacienții incluși în brațul de tratament cu isatuximab versus 10,5% dintre pacienții incluși în brațul de tratament comparator au intrat în studiu având BPOC sau astm bronșic în antecedente, iar 38,6% versus 33,3% dintre pacienții cu insuficiență renală (Clearance al creatininei  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) au fost incluși în brațul de tratament cu isatuximab, respectiv în brațul de tratament comparator. La intrarea în studiu, stadiul - în conformitate cu Sistemul Internațional de Stadializare (SIS) - a fost I la 37,5% (41,6% în brațul de tratament cu isatuximab și 33,3% în brațul de tratament comparator), II la 35,5% (34,4% în brațul de tratament cu isatuximab și 36,6% în brațul de tratament comparator și) și III la 25,1% (22,1% în brațul de tratament cu isatuximab și 28,1% în brațul de tratament comparator) dintre pacienți. În total, la intrarea în studiu, 19,5% dintre pacienți (15,6% în brațul de tratament cu isatuximab și 23,5% în brațul de tratament comparator) au prezentat anomalii cromozomiale cu risc ridicat; del(17p), t(4;14) și t(14;16) au fost prezente la 12,1% (9,1% în brațul de tratament cu isatuximab și 15,0% în brațul de tratament comparator), la 8,5% (7,8% în brațul de tratament cu isatuximab și 9,2% în brațul de tratament comparator) și respectiv la 1,6% (0,6% în brațul de tratament cu isatuximab și 2,6% în brațul de tratament comparator) dintre pacienți.

Numărul median de linii anterioare de tratament a fost 3 (interval 2-11). Tuturor pacienților li s-a administrat un tratament anterior cu un inhibitor de proteazom, tuturor pacienților li s-a administrat anterior lenalidomidă și 56,4% dintre pacienți au beneficiat de transplant de celule stem în prealabil. Majoritatea pacienților (92,5%) au fost refractari la tratamentul cu lenalidomidă, 75,9% la tratamentul cu un inhibitor de proteazom și 72,6% atât la tratamentul cu un imunomodulator, cât și la tratamentul cu un inhibitor de proteazom, iar 59% dintre pacienți au fost refractari la lenalidomidă ca ultimă linie de tratament.

Durata mediană a tratamentului a fost de 41,0 săptămâni pentru grupul de tratament cu Isa-Pd, comparativ cu 24,0 săptămâni pentru grupul cu Pd.

Supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) a fost criteriul final principal de evaluare a eficacității în cadrul studiului ICARIA-MM. Îmbunătățirea SFP a reprezentat o reducere cu 40,4% a riscului de progresie a bolii sau deces la pacienții tratați cu Isa-Pd.



Tabelul 1. Eficacitatea SARCLISA în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă versus pomalidomidă și dexametazonă în tratamentul mielomului multiplu (analiză în intenție-de tratament)

Criteriu final de evaluare	SARCLISA + pomalidomidă + dexametazonă N =154	Pomalidomidă + dexametazonă N = 153
<b>Supraviețuire fără progresia bolii<sup>a</sup></b>		
Valoare mediană (luni) [Î 95%]	11,53 [8,936-13,897]	6,47 [4,468-8,279]
Indice de risc <sup>c</sup> [Î 95%]	0,596 [0,436-0,814]	
Valoare p (test log-rank stratificat) <sup>c</sup>	0,0010	
<b>Rată generală de răspuns<sup>d</sup></b>		
Responsivi (sCR+CR+VGPR+PR) n (%) [Î 95%] <sup>e</sup>	93 (60,4) [0,5220-0,6817]	54 (35,3) [0,2775-0,4342]
Indice de probabilitate vs comparator [Î exact 95%]	2,795 [1,715-4,562]	
Valoare p (test Cochran-Mantel-Haenszel stratificat) <sup>e</sup>	<0,0001	
Răspuns complet riguros ( <i>Stringent Complete Response</i> , sCR) + Răspuns complet ( <i>Complete Response</i> , CR) n (%)	7 (4,5)	3 (2,0)
Răspuns parțial foarte bun ( <i>Very Good Partial Response</i> , VGPR) n (%)	42 (27,3)	10 (6,5)
Răspuns parțial ( <i>Partial Response</i> , PR) n (%)	44 (28,6)	41 (26,8)
<b>VGPR sau superior n (%)</b> [Î 95%] <sup>e</sup>	49 (31,8) [0,2455-0,3980]	13 (8,5) [0,0460-0,1409]
Indice de probabilitate vs comparator [Î exact 95%]	5,026 [2,514-10,586]	
Valoare p (test Cochran-Mantel Haenszel stratificat) <sup>e</sup>	<0,0001	
<b>Durata răspunsului<sup>f</sup> *</b>		
Valoare mediană exprimată în luni [Î 95%] <sup>g</sup>	13,27 [10,612-NR]	11,07 [8,542-NR]

<sup>a</sup> Rezultatele privind SFP au fost evaluate de un Comitet independent pentru evaluarea răspunsului la tratament, pe baza datelor colectate de laboratorul central pentru proteina M și a evaluării imagistice radiologice efectuate la nivel central, utilizând criteriile Grupului internațional de lucru pentru mielom multiplu (*International Myeloma Working Group*, IMWG).

<sup>b</sup> Pacienții la care nu s-a observat boală progresivă sau deces înainte de data limită pentru analiza secțională sau data inițierii unui tratament ulterior împotriva mielomului multiplu au fost cenzurați la data ultimei evaluări valide a bolii care nu a relevat progresia bolii, evaluare efectuată înainte de inițierea unui tratament ulterior împotriva mielomului multiplu (dacă este cazul) sau la data limită pentru analiza secțională, oricare dintre acestea a survenit mai întâi.

<sup>c</sup> Stratificată în funcție de vârstă (<75 ani vs ≥75 ani) și numărul de linii de tratament utilizate anterior (2 sau 3 vs >3), prin intermediul tehnologiei cu răspuns interactiv (*Interactive Response Technology*, IRT).

<sup>d</sup> sCR, CR, VGPR și PR au fost evaluate de IRC utilizând criteriile de răspuns IMWG.

<sup>e</sup> Estimată cu ajutorul metodei Clopper-Pearson.

<sup>f</sup> Durata răspunsului a fost determinată la pacienții care au obținut un răspuns ≥PR (93 de pacienți în brațul de tratament cu isatuximab și 54 de pacienți în brațul de tratament comparator). Estimate Kaplan-Meier ale duratei răspunsului.

<sup>g</sup> Intervalele de încredere Î pentru estimatele Kaplan-Meier sunt calculate prin transformarea log-log a funcției de supraviețuire și metodele Brookmeyer și Crowley.

\* Data limită este 11 octombrie 2018. Durata mediană a perioadei de urmărire =11,60 luni. Indicele de risc (HR)<1 favorizează brațul cu Isa-Pd.

NR: parametrul nu a fost atins

La pacienții cu risc citogenetic ridicat (evaluare la nivelul laboratorului central), valoarea mediană a SFP a fost 7,49 (ÎI 95%: 2,628 până la NC) în grupul cu Isa-Pd și 3,745 (ÎI 95%: 2,793 până la 7,885) în grupul cu Pd (Indice de risc, Hazard ratio HR = 0,655; ÎI 95%: 0,334 până la 1,283). S-au observat, de asemenea, îmbunătățiri ale SFP în grupul cu Isa-Pd la pacienții cu vârsta >75 ani (HR = 0,479; ÎI 95%: 0,242 până la 0,946), aflați în stadiul III conform SIS la intrarea în studiu (HR = 0,635; ÎI 95%: 0,363 până la 1,110), cu valoare inițială a Clearance-ului creatininei 3 linii anterioare de tratament (HR = 0,590; ÎI 95%: 0,356 până la 0,977), la pacienții refractari la tratamentul anterior cu lenalidomidă (HR = 0,593; ÎI 95%: 0,431 până la 0,816) sau inhibitor de proteazom (HR = 0,578; ÎI 95%: 0,405 până la 0,824), precum și la pacienții refractari la tratamentul cu lenalidomidă ca ultima linie de tratament, înainte de intrarea în studiu (HR = 0,601; ÎI 95%: 0,436 până la 0,828).

Nu sunt disponibile date suficiente pentru a concluziona cu privire la eficacitatea schemei terapeutice cu Isa-Pd la pacienții tratați anterior cu daratumumab (1 pacient în brațul de tratament cu isatuximab și niciun pacient din brațul de tratament comparator).

Valoarea mediană a intervalului de timp până la primul răspuns la tratament, în cazul pacienților respondenți, a fost 35 de zile în grupul de tratament cu Isa-Pd față de 58 de zile în grupul cu Pd. Cu o durată mediană de urmărire de 11,56 luni în grupul de tratament cu Isa-Pd și de 11,73 luni în grupul cu Pd, supraviețuirea generală mediană nu a fost atinsă pentru niciun grup de tratament. Indicele de risc (Hazard ratio, HR) pentru supraviețuirea generală a fost 0,687 (ÎI 95%: 0,461 până la 1,023, valoarea p = 0,0631).

În studiul ICARIA-MM (EFC14335), pentru perfuzia cu isatuximab a fost utilizat un volum calculat în funcție de greutatea corporală. Metoda de perfuzare cu volum fix a fost evaluată în studiul TCD14079 partea B, iar simulările farmacocinetice au confirmat diferențe minime între farmacocinetica după injectare, dacă se administrează un volum de perfuzie în funcție de greutatea corporală a pacientului și un volum fix de 250 ml. În studiul TCD14079 partea B, nu au existat noi semnale de siguranță sau diferențe în ceea ce privește eficacitatea și siguranța în comparație cu ICARIA-MM.

## 2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

### 2.1. ETM BAZATĂ PE ESTIMAREA BENEFICIULUI TERAPEUTIC (SMR) - HAS (*Haute Autorité de Santé*)

Comisia de Transparență, prin avizul favorabil de rambursare aprobat la data de 18 noiembrie 2020, a considerat că **beneficiul** terapeutic al tratamentului cu medicamentul cu DCI ISATUXIMABUM și DC Sarclisa, este **important** 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.

SARCLISA (isatuximab) este un anticorp monoclonal care vizează receptorul CD38. El este al doilea reprezentant al clasei de anticorpi monoclonali care vizează receptorul CD38 care include de asemenea DARZALEX (daratumumab), deja evaluat de Comisia de Transparență în mai multe rânduri în tratamentul mielomului multiplu (ultimul aviz din 22 iulie 20201).

Având în vedere opțiunile terapeutice disponibile în tratamentul pacienților cu mielom multiplu, nevoia este parțial acoperită la pacienții aflați în recădere și refractari, care au primit cel puțin două tratamente anterioare, inclusiv lenalidomidă și a inhibitor de proteazom (IP) și a cărui boală a progresat în timpul ultimului tratament.

Au fost considerați comparatori relevanți ai medicamentului Sarclisa: IMNOVID (pomalidomidă), FARYDAK (panobinostat), DARZALEX (daratumumab) și EMLICITI (elotuzumab - neevaluat prin Comisia de Transparență) și terapia de suport.

Darzalex (daratumumab) a fost dezvoltat anterior terapiei cu sarclisa (isatuximab, dar nu există date comparative între cele două.

Mielomul multiplu este o boală gravă cu un prognostic care pune viața în pericol.

## **2.2. ETM BAZATĂ PE COST-EFICACITATE**

### **2.2.1. NICE - National Institute for Health and Care Excellence**

Conform ghidului de evaluare publicat la data de 18 noiembrie 2020, isatuximab în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă este recomandat pentru administrarea în cadrul Cancer Drug Fund ca opțiune pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar care au beneficiat de tratament anterior, inclusiv lenalidomidă și un inhibitor de proteazom, iar boala a progresat, doar dacă pacienții au avut 3 linii anterioare de tratament și sunt respectate condițiile prevăzute în acordul încheiat cu compania.

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

Estimările cost-eficacității 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 utilizare de rutină în cadrul NHS.

Directia Evaluare Tehnologii Medicale a interpretat avizul NICE ca fiind pozitiv cu restricții comparativ cu RCP.

# 1 Recommendations

1.1 Isatuximab, plus pomalidomide and dexamethasone, is recommended for use within the Cancer Drugs Fund as an option for treating relapsed and refractory multiple myeloma in adults who have had lenalidomide and a proteasome inhibitor, and whose disease has progressed on their last treatment, only if:

- they have had 3 previous lines of treatment
- the conditions in the [managed access agreement](#) for isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone are followed.

1.2 This recommendation is not intended to affect treatment with isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone that was started in the NHS before this guidance was published. People having treatment outside this recommendation may continue without change to the funding arrangements in place for them before this guidance was published, until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop.

## Why the committee made these recommendations

The company proposes that isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone is used only for people who have already had 3 lines of treatment. Although effective options after 2 lines of treatment are also needed, the clinical- and cost-effectiveness data for isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone at this point in the treatment pathway are not suitable for decision making.

### 2.2.2. SMC - Scottish Medical Consortium

Conform raportului publicat la data de 5 martie 2021, SMC a acceptat isatuximab pentru utilizare în cadrul NHSScotland 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, cu următoarea **restricție** - pacienții care primesc terapie de linia a patra.

Adăugarea de isatuximab la pomalidomidă plus dexametazonă a crescut semnificativ supraviețuirea fără progresie la adulții cu RRMM care au primit înainte cel puțin două linii de terapie incluzând lenalidomidă și un IP.

Această recomandare se aplică numai în contextul unui aranjament aprobat al NHSScotland Patient Access Scheme (PAS) care oferă rezultate de rentabilitate pe care s-a bazat decizia sau un PAS/preț de listă care este echivalent sau mai mic.

05 March 2021

The Scottish Medicines Consortium (SMC) has completed its assessment of the above product and advises NHS Boards and Area Drug and Therapeutic Committees (ADTCs) on its use in NHSScotland. The advice is summarised as follows:

**ADVICE:** following a full submission under the end of life and orphan equivalent process

**isatuximab (Sarclisa®)** is accepted for restricted use within NHSScotland.

**Indication under review:** in combination with pomalidomide and dexamethasone, for the treatment of adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM) who have received at least two prior therapies including lenalidomide and a proteasome inhibitor (PI) and have demonstrated disease progression on the last therapy.

**SMC restriction:** patients receiving fourth-line therapy.

Addition of isatuximab to pomalidomide plus dexamethasone significantly increased progression-free survival (PFS) in adults with RRMM who had received at least two prior lines of therapy including lenalidomide and a PI.

This advice applies only in the context of approved NHSScotland Patient Access Scheme (PAS) arrangements delivering the cost-effectiveness results upon which the decision was based, or PAS/ list prices that are equivalent or lower.

This advice takes account of the views from a Patient and Clinician Engagement (PACE) meeting.

### 2.2.3. IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

#### G-BA - der Gemeinsame Bundesausschuss

**IQWiG:** Conform raportului 1222 (A21-124) din 15 octombrie 2021, adendum la raportul A21-61 concluziile evaluării tratamentului cu Sarclisa/Isatuximab în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă sunt: 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, **beneficiul suplimentar nu a fost dovedit**; au fost considerate terapii de comparație adecvate bortezomib în asociere cu dexametazonă, lenalidomidă în combinație cu dexametazonă, pomalidomidă în asociere

cu dexametazonă sau elotuzumab în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă sau elotuzumab în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă sau carfilzomib în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă sau carfilzomib în asociere cu dexametazonă sau daratumumab în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă sau daratumumab în asociere cu bortezomib și dexametazonă.

**G-BA:** Decizia G-BA adoptată în data de 4 noiembrie 2021 stabilește că **beneficiul suplimentar** al isatuximab 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 **este minor** în raport cu terapia de comparație adecvată (bortezomib în asociere cu dexametazonă, lenalidomidă în combinație cu dexametazonă, pomalidomidă în asociere cu dexametazonă sau elotuzumab în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă sau elotuzumab în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă sau carfilzomib în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă sau carfilzomib în asociere cu dexametazonă sau daratumumab în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă sau daratumumab în asociere cu bortezomib și dexametazonă).

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

Sanofi Romania SRL a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI ISATUXIMABUM este rambursat, pentru indicația de la punctul 1.9 în **14** state membre ale Uniunii Europene și în Marea Britanie, după cum urmează: Austria, Belgia, Cehia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Italia, Luxemburg, Polonia, Portugalia, Slovacia, Țările de Jos și Marea Britanie.

(\*) Avizul NICE a aprobat tratamentul cu isatuximabum cu restricții față de RCP. Sanofi România SRL a declarat pe propria răspundere că medicamentul este rambursat în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP. În consecință, au fost validate 14 state la criteriul 3. *Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România*, al tabelului pe care s-a solicitat evaluarea.

### 4. COSTURILE TERAPIEI

Conform OMS 861/2014 actualizat, Anexa nr.1, art.1, lit.c):

"c) **comparator** - un medicament aferent unei **DCI care se află în Lista** cuprinzând 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, 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;

Conform Metodologiei la ordin, Alin. A, punctul 23:

**“Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici.”**

Pentru calculul costurilor terapiei, solicitantul a ales **comparator** medicamentul cu DCI DARATUMUMABUM.

Conform H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 31.08.2023, DCI DARATUMUMABUM este încadrat 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 la poziția 115, cu adnotarea „\*\*1”. Tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu \*\*1 se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi.





Conform RCP DARZALEX 1800 mg soluție injectabilă indicația este: „în asociere 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”.

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

#### **„ I. INDICAȚII:**

- Mielomul Multiplu (MM)

În asociere 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 - doar DARATUMUMABUM s.c. (...)

#### **CRITERII DE EXCLUDERE**

- hipersensibilitate la substanța(e) activă(e) sau la oricare dintre excipienți
- sarcina și alăptarea.
- infecția activă VHB necontrolată adecvat
- vârsta sub 18 ani
- Pacienți cu afecțiuni ereditare de intoleranță la fructoză

#### **II. TRATAMENT**

##### **B. Daratumumab în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă** (regim de tratament cu ciclu de 4 săptămâni)

Doza recomandată de daratumumabum este de 1800 mg soluție injectabilă, administrată subcutanat pe durata a aprox. 3 - 5 minute, în conformitate cu următoarea schemă de administrare din tabelul de mai jos

Săptămâni	Schemă
Săptămânile 1 - 8	săptămânal (8 doze în total)
Săptămânile 9 - 24 <sup>a)</sup>	la interval de două săptămâni (8 doze în total)
Din săptămâna 25 până la progresia bolii <sup>b)</sup>	la interval de patru săptămâni

<sup>a)</sup> Prima doză din schema de administrare la interval de două săptămâni se administrează în săptămâna 9.

<sup>b)</sup> Prima doză din schema de administrare la interval de patru săptămâni se administrează în săptămâna 25.

Pomalidomida (4 mg o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1-21 ale ciclurilor repetate de 28 de zile [4 săptămâni]) se administrează împreună cu o doză mică de dexametazonă, administrată pe cale orală sau intravenos, de 40 mg/săptămână (sau o doză redusă de 20 mg/săptămână pentru pacienții cu vârsta >75 ani).

În zilele de administrare a daratumumabum în formă subcutanată, se administrează 20 mg din doza de dexametazonă ca un medicament înaintea administrării, iar restul dozei se administrează în prima zi după administrare. La pacienții tratați cu o doză redusă de dexametazonă, întreaga doză de 20 mg se administrează ca medicament înaintea administrării daratumumabum în formă subcutanată

#### **Administrare daratumumab soluție injectabilă subcutanată**

- Injecții 15 ml daratumumab soluție injectabilă subcutanată în țesutul subcutanat al abdomenului, la o distanță de aprox. 7,5 cm la dreapta sau stânga ombilicului, timp de aproximativ 3 - 5 minute. Nu injectați daratumumab soluție injectabilă subcutanată în alte părți ale corpului, deoarece nu există date disponibile în acest scop.

- Locurile de administrare trebuie alternate de la o injecție la alta

- Daratumumab soluție injectabilă subcutanată nu trebuie niciodată administrată în zone în care pielea este roșie, tumefiată, dureroasă, întărită sau în zone cu țesut cicatrizat

- Pe durata tratamentului cu daratumumab soluție injectabilă subcutanată, nu administrați altă medicație subcutanată în același loc în care a fost administrat daratumumabum.

#### **4. Premedicație și medicație adjuvantă:**

**a. Medicație administrată înaintea perfuziei sau injecției subcutanate.**

Pentru a reduce riscul reacțiilor legate de perfuzie (RLP) se administrează tuturor pacienților cu 1-3 ore înainte de fiecare perfuzie sau injecție de daratumumab:

**Corticosteroid** (cu acțiune prelungită sau intermediară)

**- Monoterapie:**

- Metilprednisolon 100 mg sau doza echivalentă, administrat intravenos. După a doua perfuzie sau injecție, doza de corticosteroid poate fi redusă la metilprednisolon 60 mg administrat oral sau intravenos.

**- Tratament asociat:**

- Dexametazonă 20 mg, administrată înainte de fiecare perfuzie sau injecție cu daratumumab.
- Dexametazona se administrează intravenos înainte de prima perfuzie cu daratumumab; administrarea orală poate fi avută în vedere înainte de perfuziile ulterioare.
- Când dexametazona este corticosteroidul specific tratamentului de fond doza de tratament cu dexametazonă va avea rol de premedicație în zilele în care se administrează perfuzia sau injecția cu daratumumab
- În zilele de administrare subcutanată cu daratumumab când pacienții iau dexametazonă (sau un produs echivalent) ca premedicație, nu trebuie administrați alți corticosteroizi specifici tratamentului de fond (de exemplu, prednison)
- Antipiretice (paracetamol administrat oral între 650 și 1000 mg).
- Antihistaminice (difenhidramină între 25 și 50 mg sau echivalent, cu administrare orală sau intravenoasă).

**b. Medicație administrată după perfuzie sau injecție subcutanată.**

Medicația administrată după perfuzie sau injecție are rolul de a reduce riscul reacțiilor întârziate legate de perfuzie (RLP) și se administrează astfel:

**- Monoterapie:**

- În prima și a doua zi după toate perfuziile sau injecțiile, trebuie să se administreze pacienților corticosteroizi pe cale orală (20 mg metilprednisolon sau doza echivalentă a unui corticosteroid cu acțiune intermediară sau prelungită, în conformitate cu standardele locale).

**- Tratament asociat:**

- Se poate administra pe cale orală o doză mică de metilprednisolon ( $\leq 20$  mg) sau echivalent, în prima zi după perfuzia sau injecția cu daratumumab
- Totuși, dacă în prima zi după perfuzia sau injecția cu daratumumab se administrează un corticosteroid specific tratamentului de fond (de exemplu, dexametazona), există posibilitatea ca alte medicații administrate după perfuzie să nu mai fie necesare
- Dacă pacientul nu suferă RLP majore după primele trei injecții subcutanate, administrarea corticosteroizilor post-injecție (excluzând corticosteroizii specifici tratamentului de fond) poate fi întreruptă la pacienții cu antecedente de boală pulmonară obstructivă cronică, trebuie luată în considerare utilizarea unor medicații post-perfuzie, inclusiv bronhodilatatoare cu durată scurtă și lungă de acțiune, precum și corticosteroizi inhalatori.

După primele patru perfuzii sau injecții, în cazul în care pacientul nu prezintă RLP majore, aceste medicamente inhalatorii post-perfuzie se pot întrerupe, la latitudinea medicului.

**c. Profilaxia reactivării virusului herpes zoster**



Trebuie luată în considerare profilaxia anti-virală pentru prevenirea reactivării virusului herpes zoster.

#### 5. Modificarea dozelor.

Nu se recomandă niciun fel de reducere a dozelor de daratumumab.

Poate fi necesară în schimb temporizarea administrării dozei, pentru a permite restabilirea numărului de celule sanguine în caz de toxicitate hematologică.

#### 6. Omiterea unei (unor) doze.

Dacă se omite o doză planificată de daratumumab, doza trebuie administrată cât mai curând posibil, iar schema de administrare trebuie modificată în consecință, menținându-se intervalul de tratament.

### V. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

#### Mielom Multiplu

Se utilizează criteriile elaborate de către Grupul Internațional de Lucru pentru Mielom (IMWG)

Subcategorii de răspuns	Criterii de răspuns
CR molecular	CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10-5
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 $\leq 5\%$ 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 $\geq$ a proteinei M serice și reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu $\geq 90\%$ sau până la < 200 mg în 24 ore. Dacă protein M serică și urinară nu sunt decelabile este necesară o reducere $\geq 50\%$ a diferenței dintre nivelurile FLC implicate și cele neimplicate, în locul criteriilor care reflectă statusul proteinei M. Dacă protein M serică și urinară nu sunt decelabile, iar testul lanțurilor ușoare libere este nedecelabil, o reducere $\geq 50\%$ a PC este necesară în locul proteinei M, dacă procentul inițial al PC din MO a fost $\geq 30\%$ . Pe lângă criteriile enumerate mai sus, este necesară o reducere $\geq 50\%$ 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.

(.....)"

DETM consideră că medicamentul cu DCI DARATUMUMABUM respectă prevederile legislative privind definiția comparatorului. Ca urmare, calculul costului terapiei a fost efectuat față de acest comparator.

Tabelul nr. 2 – Calculul costurilor terapiei

DCI	DC	Ambalaj	PAM/ambalaj (lei)	PAM/UT (lei)
ISATUXIMABUM	Sarclisa	Cutie cu 1 flacon a 5 ml (100 mg/5 ml)	2.583,21	2.583,21
ISATUXIMABUM	Sarclisa	Cutie cu 1 flacon a 25 ml (500 mg/25 ml)	13222,31	13222,31
DARATUMUMABUM	Darzalex	1 flacon din sticlă x 15 ml sol. inj.	23614,24	23614,24

PAM – prețul cu amănuntul maximal cu TVA; UT - unitate terapeutică

\*prețuri conform Ordinului nr. 2408/2023 actualizat la data de 4.12.2023

**Calculul costului terapiei cu DC SARCLISA 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă**

Conform RCP: „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”

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).

Ciclul 1: Zilele 1, 8, 15 și 22 (săptămânal).

Ciclul 2: 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.”

13 cicluri a câte 28 de zile (365/8 = 13,03)/an

Administrări tratament în primul an: 4 administrări (ciclul 1) + 12 x 2 administrări (ciclul 2 are 2 administrări) = 4+24 = 28 de administrări

Administrări tratament/anii 2 și 3: 13 x 2 = 26 de cicluri x 2 administrări = 52 de administrări

Total administrări/3 ani = 28 + 52 = 80

Pt 1 pacient de 70 kg sunt necesare 7 fl Sarclisa 5 ml (100 mg/5 ml)

**Cost tratament Sarclisa/3 ani: 2583,21 x 7 x 80 = 1446597,6 RON**



Cost tratament Sarclisa/3 ani (dacă se folosesc 1 fl a 25 ml (500 mg/25 ml) și 2 fl a 5 ml (100 mg/5 ml): 1471098,4 RON

**Calculul costului terapiei cu DARZALEX 1800 mg soluție injectabilă**

Conform RCP: „în asociere 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”

Doza recomandată de DARZALEX este de 1800 mg soluție injectabilă, administrată subcutanat pe durata a aprox. 3-5 minute, în conformitate cu următoarea schemă de administrare:

Săptămânile 1-8: săptămânal (8 doze în total)

Săptămânile 9-24<sup>a</sup>: la interval de două săptămâni (8 doze în total)

<sup>a</sup> Prima doză din schema de administrare la interval de 2 săptămâni se administrează în săptămâna 9

Din săptămâna 25 până la progresia bolii<sup>b</sup>: la interval de patru săptămâni.

<sup>b</sup> Prima doză din schema de administrare la interval de 4 săptămâni se administrează în săptămâna 25.

În primele 24 de săptămâni se administrează 16 doze. Din primul an de tratament rămân 28 de săptămâni (52-24), la care se adaugă 52 + 52 (anii 2 și 3), rezultând un total de 132 de săptămâni, în care administrarea se face la interval de 4 săptămâni = 33 de administrări.

Total administrări/3 ani = 49

**Cost tratament Darzalex/3 ani = 49 x 23614,24 = 1157097,76 RON**

	Cost terapie/3 ani (lei)	% diferență
<b>ISATUXIMABUM</b>	1446597,6 (1471098,4)	25,01 (27,13)
<b>DARATUMUMABUM</b>	1157097,76	

Din calculul costului terapiei se observă că DC Sarclisa generează mai mult de 3% costuri față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului.



## 5. PUNCTAJUL OBTINUT

**Tabelul nr. 4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi**

<b>Criterii de evaluare</b>	<b>Punctaj</b>
<b>1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)</b>	
<b>1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit clasificarea BT 1 major/important din partea HAS</b>	<b>15</b>
<b>2. ETM bazată pe cost-eficacitate</b>	
<b>2.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit avizul pozitiv, cu restricții comparativ cu RCP, din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere ca beneficiază de compensare în Marea Britanie cu restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă</b>	<b>7</b>
<b>2.4. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricții comparativ cu RCP sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de IQWiG, deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, fără restricții comparativ cu RCP</b>	<b>15</b>
<b>3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România</b>	
<b>3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care se solicită includerea noii indicații terapeutice în Listă compensate în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie</b>	<b>25</b>
<b>3.5. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație sau combinații în doză fixă a DCI-urilor deja compensate, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente:</b> <i>(i) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;</i> <i>(ii) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;</i> <i>(iii) dovada notificării la ANMDMR a derulării unui studiu nonintervențional pentru colectarea de date reale pentru indicația depusă.</i>	
<b>4. Costurile terapiei</b>	
<b>4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care generează mai mult de 3% costuri față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului</b>	<b>0</b>
<b>TOTAL</b>	<b>62</b>

## 6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI ISATUXIMABUM și DC SARCLISA 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația „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", întrunește punctajul de includere condiționată în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, *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”.*

## 7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI ISATUXIMABUM și DC SARCLISA 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă** pentru indicația terapeutică „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”, ținând cont și de ultima actualizare a RCP Imnovid capsule (DCI POMALIDOMIDUM), din data de 23 august 2023.

### Referințe bibliografice:

1. RCP Sarclisa ([https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221220158032/anx\\_158032\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221220158032/anx_158032_ro.pdf))
2. Raport SMC (<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5873/isatuximab-sarclisa-final-march-2021-amended-060421-for-website.pdf>)
3. Raport IQWiG ([https://www.iqwi.de/download/a21-124\\_isatuximab\\_addendum-zum-auftrag-a21-61\\_v1-0.pdf](https://www.iqwi.de/download/a21-124_isatuximab_addendum-zum-auftrag-a21-61_v1-0.pdf))
4. Raport HAS ([https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18779\\_SARCLISA\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT18779.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18779_SARCLISA_PIC_INS_AvisDef_CT18779.pdf))
5. Decizia G-BA ([https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5104/2021-11-04\\_AM-RL-XII\\_Isatuximab\\_D-675\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5104/2021-11-04_AM-RL-XII_Isatuximab_D-675_BAnz.pdf))
6. Raport NICE (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta658/resources/isatuximab-with-pomalidomide-and-dexamethasone-for-treating-relapsed-and-refractory-multiple-myeloma-pdf-82609205373637>)
7. RCP Imnovid (<https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h850.htm>)
8. HOTĂRÂRE Nr. 720 Republicată\*) din 9 iulie 2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, Publicată în M.Of. 31.08.2023
9. ORDIN Nr. 861 din 23 iulie 2014 pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, precum și a căilor de atac, Publicat în M.Of. 28.04.2023
10. ORDIN Nr. 2408 din 19 iulie 2023 pentru aprobarea prețurilor maxime ale medicamentelor de uz uman, valabile în România, care pot fi utilizate/comercializate de către deținătorii de autorizație de punere pe piață a medicamentelor sau reprezentanții acestora, distribuitorii angro și furnizorii de servicii medicale și medicamente pentru acele medicamente care fac obiectul unei relații contractuale cu Ministerul Sănătății, casele de asigurări de sănătate și/sau direcțiile de sănătate publică județene și a municipiului București, cuprinse în Catalogul național al prețurilor medicamentelor autorizate de punere pe piață în România, a prețurilor de referință generice și a prețurilor de referință inovative, Publicat în M.Of. 04.12.2023.

Raport finalizat la data de: 20.12.2023

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu