



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

**DCI: ISATUXIMABUM**

**INDICAȚIE: în asociere cu carfilzomib și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară**

**Data depunerii dosarului**

**30.06.2022**

**Numărul dosarului**

**9691**

**PUNTAJ: 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 nouă  
1.7. Forma farmaceutică: enriimea ambalajului

<b>Forma farmaceutică</b>	Concentrat pentru soluție perfuzabilă
<b>Concentrație</b>	Un ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține isatuximab 20 mg
<b>Calea de administrare</b>	Administrare intravenoasă
<b>Mărimea ambalajului</b>	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 actualizat:

<b>Mărimea ambalajului</b>	<b>Cutie cu 1 flacon a 25 ml</b>	<b>Cutie cu 1 flacon a 5 ml</b>
<b>Concentrație</b>	20 mg/ml	20 mg/ml
<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj</b>	13970,58	2851,88
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică</b>	13970,58	2851,88

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

### Indicație terapeutică :

SARCLISA este indicat în asociere cu carfilzomib și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară.

### Doze și mod de administrare

Doza recomandată de SARCLISA este de 10 mg/kg greutate corporală, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă în asociere cu carfilzomib și dexametazonă (Isa-Kd), potrivit schemei 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.

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.

#### Mod de administrare

Perfuzie intravenoasă în asociere cu carfilzomib și dexametazonă (Isa-Kd), potrivit schemei de administrare.

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 20 mg (administrată intravenos în zilele perfuziilor cu isatuximab și/sau carfilzomib și oral în celelalte zile);
- 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, dexchlorfeniramină]). Călea 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 isatuximabului și carfilzomibului. Premedicația recomandată trebuie administrată cu 15-60 de minute înainte de inițierea perfuziei cu SARCLISA.

#### 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.*

##### **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.*

##### **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 autorizației de punere pe piață, 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 carfilzomib și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 7 la ordin, respectiv: „**Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă**”



Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață a depus la dosar o notificare pentru desfășurarea unui studiu noninterventiv, multinational, observational 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. Notificarea a fost înregistrată la ANMDMR cu nr. 21283/10.12.2021.

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 plasmactice 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 erupțiilor progresive.

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

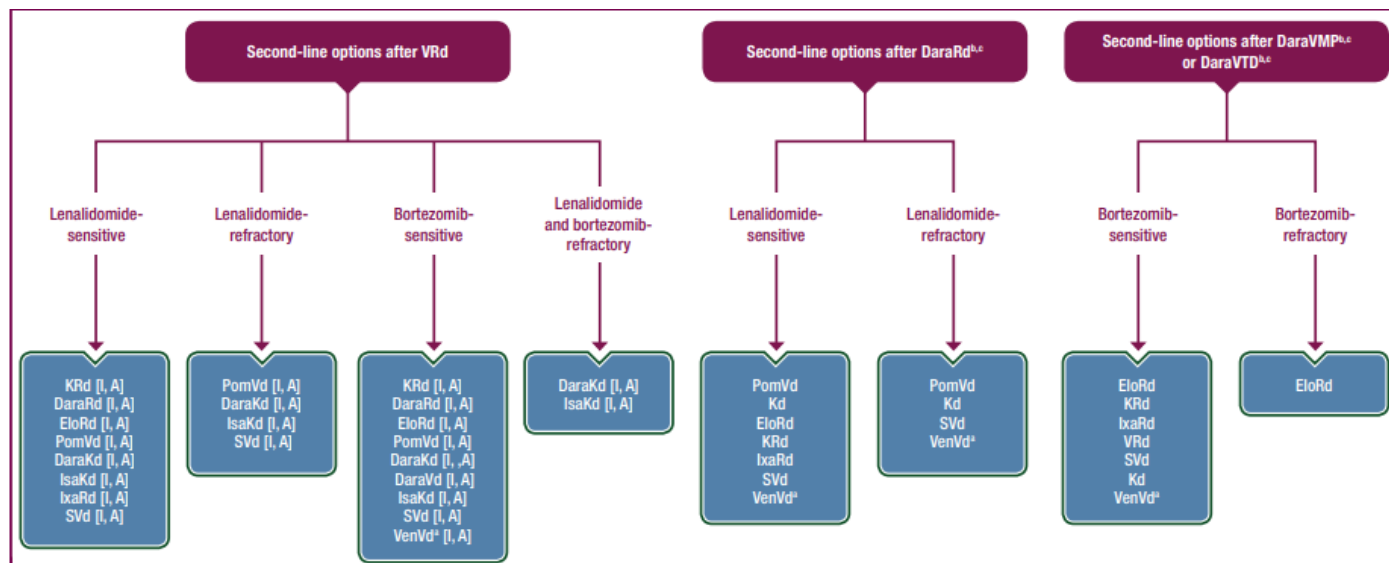


Figura 2. Second-line options for MM patients who received VRd and Dara-based front-line therapies.

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/prednisone; 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

Eficacitatea și siguranța SARCLISA în asociere cu carfilzomib și dexametazonă au fost evaluate în IKEMA (EFC15246), un studiu multicentric, multinațional, randomizat, deschis, cu 2 brațe, de fază III, efectuat la pacienți cu mielom multiplu recidivat și/sau refractar. Pacienților li s-au administrat una până la trei terapii anterioare. Au fost excluși pacienții cu boală refractară primară, care au fost tratați anterior cu carfilzomib sau care au fost refractari la tratamentul anterior cu anticorpi monoclonali anti-CD38.

Un total de 302 pacienți au fost randomizați într-un raport de 3:2 pentru a li se administra fie SARCLISA în asociere cu carfilzomib și dexametazonă (Isa-Kd, 179 pacienți), fie carfilzomib și dexametazonă (Kd, 123 pacienți). Tratamentul a fost administrat în ambele grupuri în cicluri de 28 de zile până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. SARCLISA 10 mg/kg a fost administrat sub formă de perfuzie intravenoasă săptămânal în primul ciclu și, ulterior, la interval de două săptămâni. Carfilzomib a fost administrat sub formă de perfuzie intravenoasă în doză de 20 mg/m<sup>2</sup> în zilele 1 și 2; 56 mg/m<sup>2</sup> în zilele 8, 9, 15 și 16 ale ciclului 1; și în doză de 56 mg/m<sup>2</sup> în zilele 1, 2, 8, 9, 15 și 16 pentru ciclurile ulterioare ale fiecărui ciclu de 28 zile. Dexametazona (administrată intravenos în zilele perfuziilor cu isatuximab și/sau carfilzomib și oral în celelalte zile) în doză de 20 mg a fost administrată în zilele 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 și 23 pentru fiecare ciclu de 28 de zile.

În general, caracteristicile demografice și ale bolii la momentul inițial au fost similare între cele două grupuri de tratament. Vârsta mediană a pacientului a fost de 64 ani (interval 33-90), 8,9% dintre pacienți având ≥75 ani. Scorul ECOG PS a fost 0 la 53,1% dintre pacienții din grupul cu Isa-Kd și la 59,3% din grupul cu Kd, 1 la 40,8% din

grupul cu Isa-Kd și la 36,6% din grupul cu Kd, și 2 la 5,6% din grupul cu Isa-Kd și la 4,1% din grupul cu Kd, și 3 la 0,6% din grupul cu Isa-Kd și la 0% din grupul cu Kd. Proporția pacienților cu insuficiență renală (rata de filtrare glomerulară estimată (RFG<sub>e</sub>) <60 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>) a fost de 24,0% în grupul cu Isa-Kd, față de 14,6% în grupul cu Kd. La intrarea în studiu, stadiul conform Sistemului internațional de stadializare (International Staging System - ISS) a fost I la 53,0%, II la 31,1% și III la 15,2% dintre pacienți. La intrarea în studiu, stadiul conform ISS revizuit (Revised ISS - R-ISS) a fost I la 25,8%, II la 59,6% și III la 7,9% dintre pacienți.

În general, 24,2% dintre pacienți au avut anomalii cromozomiale cu risc crescut la intrarea în studiu; del(17p), t(4;14), t(14;16) au fost prezente la 11,3%, 13,9% și, respectiv, 2,0% dintre pacienți. În plus, câștigul(1q21) a fost prezent la 42,1% dintre pacienți.

Numărul median de linii anterioare de tratament a fost de 2 (interval 1-4), cu 44,4% dintre pacienți cărora li s-a administrat 1 linie anterioară de tratament. Global, 89,7% dintre pacienți au fost tratați anterior cu inhibitori de proteazom, 78,1% au fost tratați anterior cu imunomodulatoare (inclusiv 43,4% care au fost tratați anterior cu lenalidomidă) și 61,3% au fost tratați anterior prin transplant de celule stem. Global, 33,1% dintre pacienți au fost refractari la inhibitori ai proteazei administrați anterior, 45,0% au fost refractari la imunomodulatoarele administrate anterior (inclusiv 32,8% refractari la lenalidomidă), iar 20,5% au fost refractari atât la un inhibitor de proteazom, cât și la un imunomodulator.

Durata mediană a tratamentului a fost de 80,0 săptămâni pentru grupul cu Isa-Kd, comparativ cu 61,4 săptămâni pentru grupul cu Kd.

Supraviețuirea fără progresie a bolii (SFP) a fost criteriul final principal de evaluare a eficacității în IKEMA. Ameliorarea SFP a reprezentat o scădere cu 46,9% a riscului de progresie a bolii sau deces la pacienții tratați cu Isa-Kd, comparativ cu pacienții tratați cu Kd.

Îmbunătățirile SFP în grupul cu Isa-Kd au fost observate la pacienții cu citogenetică cu risc crescut (evaluare de către laboratorul central, HR = 0,724; ÎI 95%: 0,361 până la 1,451), cu câștig(1q21) al unei anomalii cromozomiale (HR = 0,569; ÎI 95%: 0,330 până la 0,981), ≥65 ani (HR = 0,429; ÎI 95%: 0,248 până la 0,742), cu RFG<sub>e</sub> de referință (MDRD - Modification of Diet in Renal Disease, modificarea dietei în boala renală) < 60 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup> (HR = 0,273; ÎI 95%: 0,113 până la 0,660), cu >1 linie anterioară de tratament (HR = 0,479; ÎI 95%: 0,294 până la 0,778), cu stadiul III conform sistemului internațional de stadializare la intrarea în studiu (HR = 0,650; ÎI 95% : 0,295 până la 1,434) și la pacienții refractari la tratamentul anterior cu lenalidomidă (HR = 0,598; ÎI 95%: 0,339 până la 1,055).

La analiza sensibilității fără cenzurare, pentru tratament suplimentar împotriva mielomului, SFP mediană nu a fost atinsă (not reached, NR) în grupul cu Isa-Kd, comparativ cu 19,0 luni (ÎI 95%: 15,38 până la NR) în grupul cu Kd (HR = 0,572; ÎI 99% : 0,354 până la 0,925, p = 0,0025). Sunt disponibile date insuficiente pentru a concluziona asupra eficacității Isa-Kd la pacienții tratați anterior cu daratumumab (1 pacient în brațul cu isatuximab și niciun pacient în brațul cu comparator).



Durata de timp mediană până la primul răspuns a fost de 1,08 luni în grupul cu Isa-Kd și de 1,12 luni în grupul cu Kd. Cu o durată de urmărire mediană de 20,73 luni, 17,3% pacienți din brațul cu Isa-Kd și 20,3% pacienți din brațul cu Kd au decedat.

Tabelul 1 Eficacitatea SARCLISA în asociere cu carfilzomib și dexametazonă, comparativ cu carfilzomib și dexametazonă în tratamentul mielomului multiplu (analiza în intenție de tratament)

<b>Criteriu final de evaluare</b>	<b>SARCLISA + carfilzomib + dexametazonă N = 179</b>	<b>Carfilzomib + dexametazonă N = 123</b>
<b>Supraviețuire fără progresie a bolii<sup>a</sup></b> Mediană (luni) [Î 95%] Indice de risc <sup>b</sup> [Î 95%]  valoare p (test log-rank stratificat) <sup>b</sup>	NR [NR -NR]	19,15 [15,77-NR]
	0,531 [0,318-0,889]	
<b>Rată generală de răspuns<sup>c</sup></b> Responsivi (sCR+CR+VGPR+PR) [Î 95%] <sup>d</sup> valoare p (test Cochran-Mantel-Haenszel stratificat) <sup>b</sup>	86,6% [0,8071-0,9122]	82,9% [0,7509-0,8911]
	0,3859	
Răspuns complet ( <i>Complete response</i> , CR)	39,7%	27,6%
Răspuns parțial foarte bun ( <i>Very Good Partial Response</i> , VGPR)	33,0%	28,5%
Răspuns parțial ( <i>Partial Response</i> , PR)	14,0%	26,8%
<b>VGPR sau superior</b> (sCR+CR+VGPR) [Î 95%] <sup>d</sup> valoare p (test Cochran-Mantel-Haenszel stratificat) <sup>b e</sup>	72,6% [0,6547-0,7901]	56,1% [0,4687-0,6503]
	0,0021	
<b>CR<sup>f</sup></b> [Î 95%] <sup>d</sup>	39,7% [0,3244-0,4723]	27,6% [0,1996 până la 0,3643]
<b>Rată negativă a bolii minime reziduale<sup>g</sup></b> [Î 95%] <sup>d</sup>  valoare p (test Cochran-Mantel-Haenszel stratificat) <sup>b e</sup>	29,6% [0,2303-0,3688]	13,0% [0,0762-0,2026]
	0,0008	
<b>Durata răspunsului<sup>h</sup> *(PR sau superior)</b> Mediană în luni [Î 95%] <sup>i</sup> Indice de risc <sup>b</sup> [Î 95%]	NR [NR-NR]	NR [14,752-NR]
	0,425 [0,269-0,672]	

- <sup>a</sup> Rezultatele privind SFP au fost evaluate de un Comitet independent pentru evaluarea răspunsului la tratament, pe baza datelor privind proteina M colectate de laboratorul central și a evaluării imagistice radiologice efectuate la nivel central, utilizând criteriile Grupului internațional de lucru pentru mielom (International Myeloma Working Group, IMWG).
- <sup>b</sup> Stratificat în funcție de numărul de linii de tratament utilizate anterior (1 față de >1) și R-ISS (I sau II față de III față de neclasificate), prin intermediul tehnologiei cu răspuns interactiv (Interactive Response Technology, IRT).
- <sup>c</sup> sCR, CR, VGPR și PR au fost evaluate de IRC utilizând criteriile de răspuns IMWG.
- <sup>d</sup> Estimat cu ajutorul metodei Clopper-Pearson.
- <sup>e</sup> Valoare p nominală.
- <sup>f</sup> CR care urmează să fie testat în cadrul analizei finale.
- <sup>g</sup> Pe baza unui nivel de sensibilitate de 10-5 prin secvențiere de nouă generație în populația ITT.
- <sup>h</sup> Pe baza pacienților responsivi din populația ITT. Estimate Kaplan-Meier pentru durata răspunsului.
- <sup>i</sup> ÎI pentru estimatele Kaplan-Meier sunt calculate prin transformarea log-log a funcției de supraviețuire și metodele Brookmeyer și Crowley.
- \* Data limită este 7 februarie 2020. Durata mediană a perioadei de urmărire = 20,73 luni. Indice de risc (HR) <1 favorizează brațul cu Isa-Kd.  
NR: parametrul nu a fost atins.

## 2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

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

Comisia de Transparență, prin avizul aprobat la data de 20 octombrie 2021, consideră că **beneficiul real** al terapiei cu medicamentul cu DCI Isatuximabum și DC SARCLISA 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, în asociere cu carfilzomib și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară este **important**.

Comisia a prezentat în raprtul de evaluare mai mulți comparatori clinic relevanți (alte terapii utilizate pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară: BORTEZOMIBUM, LENALIDOMIDUM, DARATUMUMABUM, IXAZOMIB, POMALIDOMIDUM, CARFILZOMIBUM, PANOBINOSTATUM. Raportul face referire și la existența comparatorilor non-medicament, respectiv transplantul autolog de celule stem și îngrijirea paliativă.

### ETM BAZATĂ PE COST-EFICACITATE

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

Conform ghidului de evaluare publicat la data de 22 septembrie 2021, NICE nu poate emite o recomandare în ceea ce privește utilizarea medicamentului cu DCI Isatuximabum și DC SARCLISA 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, în asociere cu carfilzomib și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară, întrucât Sanofi a transmis că nu intenționează să





depună documentele în vederea evaluării. Sanofi consideră că nu există suficiente dovezi că terapia cu Isatuximabum reprezintă o utilizare rentabilă a resurselor NHS (National Health Service) pentru această populație de pacienți.

### ***SMC - Scottish Medical Consortium***

Conform recomandărilor SMC nr. 2423/10 septembrie 2021, Sarclisa (Isatuximabum) nu este acceptat pentru utilizare în cadrul NHSScotland, pentru că nu există o solicitare din partea deținătorului autorizației de punere pe piață, pentru indicația de la punctul 1.9.

### ***IQWIG/G-BA***

#### ***IQWIG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen***

Concluzia raportului A21-60 din data de 12 august 2021 este următoarea: pentru indicația pacienți adulți cu mielom multiplu care au primit cel puțin 1 terapie anterioară, probabilitatea și amploarea beneficiului suplimentar, în raport cu terapia de comparație adecvată, **beneficiul adăugat nu este dovedit**.

Au fost considerate terapii de comparație adecvată următoarele asocieri: bortezomibum în asociere cu doxorubicinum *sau* bortezomibum în asociere cu dexametazonă *sau* lenalidomidum în combinație cu dexametazonă *sau* elotuzumab în asociere cu lenalidomidum și dexametazonă *sau* carfilzomib în asociere cu lenalidomidum și dexametazonă *sau* carfilzomib în asociere cu dexametazonă *sau* daratumumabum în asociere cu lenalidomidum și dexametazonă *sau* daratumumabum în asociere cu bortezomibum și dexametazonă.

### ***G-BA der Gemeinsame Bundesausschuss***

**G-BA:** Decizia G-BA adoptată în data de 4 noiembrie 2021 stabilește că pentru medicamentul Sarclisa, indicat în asociere cu carfilzomib și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară, **nu este dovedit un beneficiu suplimentar**. Terapia de comparație adecvată a fost considerată bortezomib în asociere cu doxorubicină lipozomală pegilată *sau* Bortezomib în asociere cu dexametazonă *sau* lenalidomidum în combinație cu dexametazonă *sau* elotuzumab în asociere cu lenalidomidum și dexametazonă *sau* carfilzomib în asociere cu lenalidomidum și dexametazonă *sau* carfilzomib în asociere cu dexametazonă *sau* daratumumabum în asociere cu lenalidomidum și dexametazonă *sau* daratumumabum în asociere cu bortezomibum și dexametazonă.

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

Sanofi România SRL a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Isatuximabum este rambursat, pentru indicația de la punctul 1.9, în **9** state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie, după cum urmează: Austria, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Italia, Luxemburg, Spania și Țările de Jos.

### **4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI**

*4.1 DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni.*

*4.2 DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:*

*a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau*

*b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni.*

*4.3 DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale.*

Site-ul OrphaNet încadrează mielomul multiplu în categoria bolilor rare, cu o prevalență de 1-5/10000., dar în acord cu evaluările internaționale (HAS, IQWIG, G-BA), Direcția Evaluare Tehnologii Medicale din cadrul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, a identificat mai mulți comparatori, astfel încât, terapia cu Sarclisa nu poate fi considerată singura alternativă terapeutică.



## 5. PUNCTAJUL OBȚINUT

**Tabelul nr. 7 Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă**

<b>Criterii de evaluare</b>	<b>Punctaj</b>
<b>1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)</b>	
<b>2. ETM bazată pe cost-eficacitate</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>3.5. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, 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. Stadiul evolutiv al patologiei</b>	
<b>4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni</b>	
<b>4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:</b> <i>a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau</i> <i>b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni</i>	
<b>4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale</b>	
<b>TOTAL</b>	<b>0</b>

Având în vedere prevederile Ordinului Ministerului Sănătății nr. 861 din 23 iulie 2014, cu modificările și completările ulterioare, pot fi evaluate aplicând criteriile tabelului 7, *Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă*, DCI-uri pentru care **nu există comparator**.

În acord cu prevederile Art. 1 punctul c) din Anexa Nr. 1 *CRITERIILE DE EVALUARE a tehnologiilor medicale privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excludere 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 a ordinului MS nr. 861/23.07.2014, cu modificările și completările ulterioare, **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.**

Ținând cont de prevederile ordinului MS nr. 861/23.07.2014, cu modificările și completările ulterioare, după consultarea Hotărârii Nr. 720 Republicată\*) din 9 iulie 2008 cu modificările și completările ulterioare, a Ordinului ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 actualizat și a RCP-urilor corespunzătoare, Direcția Evaluare Tehnologii Medicale din cardul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, a identificat mai mulți comparatori:

- DCI CARFILZOMIBUM DC Kyprolis 10 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă

Conform H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 29.12.2022, DCI CARFILZOMIBUM 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”, subsecțiunea „P3: Programul național de oncologie” la poziția 113 și este adnotat cu „\*\*1” aferent terapiilor cu DCI-uri care 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.

RCP: 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.

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 188 cod (L01XX45): DCI CARFILZOMIBUM:

(...) În combinație cu daratumumab și dexametazonă, 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 (...)

- DCI DARATUMUMABUM DC DARZALEX 1800 mg soluție injectabilă

Conform H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 29.12.2022, DCI CARFILZOMIBUM este încadrat în sublista C, Secțiunea C2, subsecțiunea „P3: Programul național de oncologie” la poziția 115 și este adnotat cu „\*\*1”.

RCP: DARZALEX este indicat în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă sau cu bortezomib și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu la care s-a administrat cel puțin un tratament anterior.

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

(...) În asociere cu lenalidomidă și dexametazonă sau cu bortezomib și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu la care s-a administrat cel puțin un tratament anterior (...)

- DCI IXAZOMIB DC NINLARO 2,3 mg capsule

Conform H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 29.12.2022, DCI IXAZOMIB este încadrat în sublista C, Secțiunea C2, subsecțiunea „P3: Programul național de oncologie” la poziția 128 și este adnotat cu „\*\*1”.

RCP: NINLARO, în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu care au urmat cel puțin un tratament anterior.

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 190, cod (L01XX50): DCI IXAZOMIB

(...) Ixazomib, în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu care au urmat cel puțin un tratament anterior (...)

- DCI LENALIDOMIDUM DC Lenalidomidă Alkaloid-INT 5 mg capsule

Conform H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 29.12.2022, DCI LENALIDOMIDUM este încadrat în sublista C, Secțiunea C2, subsecțiunea „P3: Programul național de oncologie” la poziția 152 și este adnotat cu „\*\*”.

RCP: Lenalidomidă Alkaloid-INT este indicat, în asociere cu dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin un tratament anterior.

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 212 cod (L04AX04): DCI LENALIDOMIDUM

(...) Lenalidomida este indicată, în asociere cu dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin un tratament anterior.

- DCI POMALIDOMIDUM DC Imnovid 4 mg capsule

Conform H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 29.12.2022, DCI POMALIDOMIDUM este încadrat în sublista C, Secțiunea C2, subsecțiunea „P3: Programul național de oncologie” la poziția 139 și este adnotat cu „\*\*1”.

RCP: Imnovid este indicat, în asociere cu bortezomib și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin o schemă de tratament anterioară, inclusiv lenalidomidă.

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 213 cod (L04AX06): DCI POMALIDOMIDUM



(...) În asociere cu bortezomib și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin o schemă de tratament anterioară, inclusiv lenalidomidă (...)

Precizăm că ordinal nr. 861 din 23 iulie 2014 actualizat, menționează *studiile nonintervenționale pentru colectarea de date reale pentru indicația depusă*, însă **nu există norme pentru ca acest criteriu să poată fi aplicat, respectiv nu există documentația care trebuie depusă de solicitanți și nici instrumente metodologice care să poată fi utilizate în procesul de evaluare.**

Întrucât criteriile de evaluare pentru care a optat compania în cazul medicamentului cu DCI Isatuximabum și DC SARCLISA 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă nu pot aplicate, conform prevederilor legislative și având în vedere faptul că orice evaluare a DETM trebuie să se finalizeze cu un punctaj, în baza căruia se acordă Decizia Președintelui ANMDMR cu privire la rambursarea medicamentului evaluat, a fost acordat punctajul de zero puncte.

## 6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu Isatuximabum și DC SARCLISA 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația SARCLISA este *indicat în asociere cu carfilzomib și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară*, **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 Sarclisa 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă ([https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2022/20221220158032/anx\\_158032\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2022/20221220158032/anx_158032_ro.pdf))
2. EPAR ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sarclisa-epar-public-assessment-report\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sarclisa-epar-public-assessment-report_en-0.pdf))
3. Raport SMC (<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6335/isatuximab-sarclisa-non-submission-final-sept-2021-for-website.pdf>)
4. Raport IQWiG ([https://www.iqwig.de/download/a21-60\\_isatuximab\\_nutzenbewertung-35a-sqb-v\\_1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-60_isatuximab_nutzenbewertung-35a-sqb-v_1-0.pdf))
5. Raport HAS ([https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19256\\_SARCLISA\\_PIC\\_EI\\_AvisD%C3%A9f\\_modifiele16112021\\_CT19256.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19256_SARCLISA_PIC_EI_AvisD%C3%A9f_modifiele16112021_CT19256.pdf))
6. Raport G-BA ([https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5107/2021-11-04\\_AM-RL-XII\\_Isatuximab\\_nAWG\\_D-676\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5107/2021-11-04_AM-RL-XII_Isatuximab_nAWG_D-676_BAnz.pdf))
7. Raport NICE (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta727/resources/isatuximab-with-carfilzomib-and-dexamethasone-for-treating-relapsed-or-refractory-multiple-myeloma-terminated-appraisal-pdf-8261199077829>)
8. Ghidurile ESMO (<https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2943169-2>)
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. Nr. 364/28.04.2023

10. ORDIN Nr. 443 din 23 februarie 2022 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. Nr. 371/02.05.2023
11. 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. Nr. 322/18.04.2023
12. ORDIN Nr. 564/499/2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute 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, și a normelor metodologice privind implementarea acestora, actualizat în 16.03.2023
13. RCP Kyprolis (<https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1060.htm>)
14. RCP Darzalex ([https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230110158045/anx\\_158045\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230110158045/anx_158045_ro.pdf))
15. RCP Ninlaro ([https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220913156777/anx\\_156777\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220913156777/anx_156777_ro.pdf))
16. RCP Lenalidomide Accord ([https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230130158098/anx\\_158098\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230130158098/anx_158098_ro.pdf))
17. RCP Imnovid ([https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221014157317/anx\\_157317\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221014157317/anx_157317_ro.pdf))

Raport finalizat la data de: 08.05.2023

**Coordonator DETM**

**Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu**