



## **RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE**

**DCI: ELRANATAMABUM**

***INDICAȚIE: ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar, care au primit cel puțin trei tratamente anterioare, inclusiv un medicament imunomodulator, un inhibitor de proteazom și un anticorp anti-CD38 și au prezentat o progresie a bolii la ultimul tratament***

**Data depunerii dosarului**

**27.08.2024**

**Numărul dosarului**

**27295**

**Punctaj: 60**



## 1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Elranatamabum  
1.2. DC: ELREXFIO 40 mg/ml soluție injectabilă  
1.3. Cod ATC: nealocat  
1.4. Data eliberării APP: 07 decembrie 2023  
1.5. Deținătorul de APP: PFIZER EUROPE MA EEIG - BELGIA  
1.6. Tip DCI: DCI nouă  
1.7. Forma farmaceutică: soluție injectabilă

<b>Forma farmaceutică</b>	Soluție injectabilă (injecție)	
<b>Concentrație</b>	44 mg în 1,1 ml (40 mg/ml)	
<b>Calea de administrare</b>	Administrare intravenoasă	
<b>Mărimea ambalajului</b>	Cutie cu 1 flac. care conține elranatamabum 44 mg în 1,1 ml sol	Cutie cu 1 flac. care conține elranatamabum 76 mg în 1,9 ml sol

- 1.8. Preț conform avizului PISEG 441451/23.08.2024 emis de Ministerul Sănătății:

<b>Mărimea ambalajului</b>	Cutie cu 1 flac. care conține elranatamabum 44 mg în 1,1 ml sol	Cutie cu 1 flac. care conține elranatamabum 76 mg în 1,9 ml sol
<b>Concentrație</b>	44 mg în 1,1 ml (40 mg/ml)	
<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj</b>	16.087,66	27.738,52
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică</b>	16.087,66	27.738,52

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

### Indicație terapeutică :

ELREXFIO este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar, care au primit cel puțin trei tratamente anterioare, inclusiv un medicament imunomodulator, un inhibitor de proteazom și un anticorp anti-CD38 și au prezentat o progresie a bolii la ultimul tratament.

### Doze și mod de administrare

Dozele recomandate sunt doze progresive de 12 mg în ziua 1 și 32 mg în ziua 4, urmate de doza completă de tratament de 76 mg săptămânal, din săptămâna 2 până în săptămâna 24.

Pentru pacienții care au primit tratament cel puțin 24 de săptămâni și care au obținut un răspuns, intervalul de dozare ar trebui să treacă la o schemă de administrare o dată la două săptămâni.

Înainte de a începe tratamentul, trebuie efectuată o hemoleucogramă completă. Trebuie exclusă orice posibilitate a unei infecții active și/sau a unei sarcini la femeile aflate la vârstă fertilă.

#### Mod de administrare

ELREXFIO trebuie administrat prin injecție subcutanată de către un profesionist din domeniul sănătății care dispune de personal medical pregătit corespunzător și de echipament medical adecvat pentru a gestiona reacțiile severe, inclusiv sindromul de eliberare de citokine (CRS) și sindromul de neurotoxicitate asociat cu celulele efectoare imune (ICANS). Doza necesară trebuie injectată în țesutul subcutanat al abdomenului (locul de injecție preferat). În mod alternativ, poate fi injectat în țesutul subcutanat al coapsei.

#### *Medicamente recomandate înainte de tratamentul*

Următoarele medicamentele de administrat anterior tratamentului trebuie administrate cu aproximativ 1 oră înainte de primele trei doze de ELREXFIO, care includ doza progresivă 1, doza progresivă 2 și prima doză completă de tratament, pentru a reduce riscul de CRS:

- paracetamol 500 mg pe cale orală (sau echivalent)
- dexametazonă 20 mg pe cale orală sau intravenoasă (sau echivalent)
- difenilhidramină 25 mg pe cale orală (sau echivalent).

Trebuie avută în vedere administrarea profilactică de antimicrobiene și antivirale în conformitate cu reglementările locale.

#### **Grupe speciale de pacienți**

Vârștnici

Nu este necesară ajustarea dozelor.

#### *Insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubina totală > 1 până la 1,5 × LSN și orice AST, sau bilirubina totală ≤ LSN și AST > LSN).

#### *Pacienți cu insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (rata estimată a filtrării glomerulare [RFGe] > 30 mL/minut/1,73 m<sup>2</sup>). Sunt disponibile date limitate de la pacienții cu insuficiență renală severă.

#### *Copii și adolescenți*

Nu există date privind utilizarea relevantă a ELREXFIO la copii și adolescenți pentru tratamentul mielomului multiplu.



## Precizare SETS (Serviciul Evaluare Tehnologie de Sănătate din cadrul DGIF - Direcția Generală Inspecție

### Farmaceutică)

Reprezentantul autorizației de punere pe piață, Pfizer România SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI Elranatamabum și DC ELREXFIO 40 mg/ml soluție injectabilă, pentru indicația terapeutică „*monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar, care au primit cel puțin trei tratamente anterioare, inclusiv un medicament imunomodulator, un inhibitor de proteazom și un anticorp anti-CD38 și au prezentat o progresie a bolii la ultimul tratament*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 7 al OMS 861 actualizat, 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*”.

ANMDMR a solicitat opinia comisiei de specialitate (comisia de hematologie) din cadrul Ministerului Sănătății privind identificarea unui posibil comparator sau alternativă terapeutică, prin structura de specialitate din cadrul ministerului (Reg1/21193 din 20 septembrie 2024), dar până la data finalizării prezentului raport, ANMDMR nu a primit răspuns.

ANMDMR a evaluat cu decizie de includere condiționată (decizia Președintelui ANMDMR nr. 118/31.01.2024) medicamentul cu DCI TECLISTAMABUM și DC TECVAYLI 10 mg/ml soluție injectabilă; TECVAYLI 90 mg/ml soluție injectabilă, pentru indicația TECVAYLI este indicat ca *monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar, cărora li s-au administrat cel puțin trei terapii anterioare, inclusiv un agent imunomodulator, un inhibitor de proteazom și un anticorp anti-CD38 și care au înregistrat progresia bolii sub ultima schemă terapeutică*.

Conform prevederilor legale în vigoare pentru medicamentele pentru care ANMDMR a emis decizii de includere condiționată în Lista, este necesară încheierea contractului cost-volum sau cost-volum rezultat între CNAS și reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață. Doar după încheierea contractului, ANMDMR poate iniția Proiectul de Hotărâre de Guvern privind modificarea și completarea anexei la Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru includerea acestor DCI în Lista.

Până la data prezentului raport, CNAS nu a informat ANMDMR cu privire la semnarea de noi contracte cost-volum sau cost-volum rezultat, astfel încât medicamentul cu DCI TECLISTAMABUM nu a putut fi inclus în ultimul Proiect de Hotărâre de Guvern privind modificarea și completarea anexei la Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 inițiat de ANMDMR.

Prin urmare, deși este emisă o decizie de includere în *Lista* la momentul evaluării, DCI TECLISTAMABUM nu respectă definiția comparatorului din OMS 861/2014 actualizat: **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 aceleiași segment populațional sau aceleiași 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;

SETS nu a identificat niciun comparator în Lista; au fost luate în considerare următoarele DCI:

DCI DARATUMUMABUM, indicație în monoterapie, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivant și refractar, care au fost tratați anterior cu un inhibitor de proteazom și un agent imunomodulator și care au înregistrat progresia bolii sub ultimul tratament și 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.

DCI PANOBINOSTATUM, indicație în asociere cu bortezumib și dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivant și/sau refractar, cărora li s-au administrat cel puțin două scheme anterioare de tratament, incluzând bortezumib și o substanță imunomodulatoare.

DCI CARFILZOMIBUM, indicație 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 LENALIDOMIDUM, indicație în asociere cu dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin un tratament anterior.

DCI POMALIDOMIDUM, indicație în asociere cu bortezumib și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin o schemă de tratament anterioară, inclusiv lenalidomidă.

Medicamentul cu DCI Elranatamabum și DC ELREXFIO 40 mg/ml soluție injectabilă a avut atribuită desemnare de medicament orfan (19 iulie 2021); aceasta a fost retrasă în 27 octombrie 2023.

### **Mielomul multiplu - Generalități**

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.

Conform informațiilor publicate pe site-ul [www.orpha.net](http://www.orpha.net), mielomul multiplu (MM), având codul ORPHA: 29073, prezintă o prevalență de 1-5/ 10.000 de persoane. Menționăm că Orphanet utilizează definiția europeană pentru boli rare, acestea fiind boli care nu afectează mai mult de 1 persoană din 2.000 din populația europeană, sau altfel spus nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane.

Figura 1. Recomandări de tratament con form ghidurilor ESMO



## Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea ELREXFIO în monoterapie a fost evaluată la pacienții cu mielom multiplu recidivat sau refractar într-un studiu de fază 2, în regim deschis, non-randomizat, multicentric (MagnetisMM-3). Studiul a inclus pacienți care au fost refractari la cel puțin un inhibitor de proteazom (IP), un medicament imunomodulator (IMiD) și un anticorp monoclonal anti-CD38. MagnetisMM-3 a inclus 123 pacienți neexpuși la tratament anterior direcționat împotriva BCMA (b-cell maturation antigen) (Cohorta pivot A). Pacienții au avut boală măsurabilă conform criteriilor Grupului de lucru internațional pentru mielom (IMWG) la înrolare. Studiul a inclus pacienți cu un scor ECOG de  $\leq 2$ , cu funcții adecvate la momentul inițial ale măduvei osoase (număr absolut de neutrofile  $\geq 1,0 \times 10^9 /l$ , număr de trombocite  $\geq 25 \times 10^9 /l$ , valoarea hemoglobinei  $\geq 8$  g/dl), renale (CrCL  $\geq 30$  ml/min) și hepatice [aspartat aminotransferaza (AST) și alanin transaminaza (ALT)  $\leq 2,5 \times$  limita superioară a normalului (LSN), bilirubina totală  $\leq 2 \times$  LSN], și fracția de ejeție a ventriculului stâng  $\geq 40\%$ . Pacienții cu mielom multiplu asimptomatic, leucemie activă cu celule plasmatică, amiloidoză, POEMS (polineuropatie, organomegalie, endocrinopatie, tulburări ale celulelor plasmatică monoclonale, modificări ale pielii), transplant de celule stem în interval de 12 săptămâni înainte de înrolare, infecții active, ori neuropatii și boală cardiovasculară semnificative clinic au fost excluși din studiu.

Pacienților li s-a administrat subcutanat ELREXFIO cu doze progresive de 12 mg în ziua 1 și 32 mg în ziua 4 de tratament, urmate de prima doză completă de tratament de ELREXFIO (76 mg) în ziua 8 de tratament. Ulterior, pacienții au primit 76 mg o dată pe săptămână. După 24 de săptămâni, la pacienții care au obținut o categorie de răspuns IMWG de răspuns parțial sau mai bine, cu răspuns care persistă timp de cel puțin 2 luni, intervalul de dozare a fost modificat de la o dată pe săptămână la o dată la 2 săptămâni.

În rândul celor 123 de pacienți tratați în cohorta pivot A, vârsta medie a fost de 68 (interval: 36 până la 89) ani, cu 19,5% dintre pacienți având vârsta de  $\geq 75$  ani. 44,7% au fost femei; 58,5% au fost albi, 13,0% au fost asiatici, 8,9% au fost hispanici/latino și 7,3% au fost negri. Stadiul bolii (R-ISS) la intrarea în studiu a fost de 22,8% în Stadiul I, 55,3% în Stadiul II și de 15,4% în Stadiul III. Timpul median de la diagnosticul inițial de mielom multiplu până la înrolare a fost de 72,9 (interval: 16 până la 228) luni. Pacienții au primit în medie 5 linii anterioare de tratament (interval: 2 până la 22); cu 96,0% care au primit  $\geq 3$  linii anterioare de tratament. 96,7% au fost refractari la trei clase și 95,9% au fost refractari la ultima lor linie de tratament. 68,3% au primit anterior transplant de celule stem autolog și 5,7% au primit anterior transplant de celule stem alogen. Analize de citogenetică cu risc crescut [t(4;14), t(14;16) sau del(17p)] au fost prezente la 25,2% dintre pacienți. 31,7% dintre pacienți au avut boală extramedulară [prezența oricărui plasmocitom (extramedular și/sau paramedular) cu o componentă de țesuturi moi] prin Evaluarea centrală independentă „în orb” (Blinded Independent Central Review – BICR) la momentul inițial.

Rezultatele privind eficacitatea s-au bazat pe rata răspunsului și durata răspunsului (DR), așa cum au fost evaluate de BICR pe baza criteriilor IMWG. Rezultatele de eficacitate din Cohorta pivot A sunt prezentate în Tabelul

7. Monitorizarea medie (interval) de la doza inițială pentru cei care au prezentat răspuns a fost de 15,2 (2,4, 24,2) luni.

## 2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

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

Este un anticorp bispecific care vizează receptorul CD3 exprimat la suprafața celulelor T și antigenul de maturare a celulelor B (BCMA), care se exprimă pe suprafața celulelor maligne ale liniei B ale mielomului multiplu. El este al doilea reprezentant al acestei clase, alături de TECVAYLI (teclistamab) evaluat de CT pentru această indicație.

Activitatea anticanceroasă a elranatamabului implică țintirea terapeutică selectivă și activarea limfocitelor T redirecționate împotriva plasmocitelor maligne care exprimă BCMA. Elranatamab activează limfocitele T, determină eliberarea de citokine proinflamatorii și provoacă liza celulară de mielom multiplu.

Comisia de Transparență, prin avizul aprobat la data de 24 aprilie 2024, consideră că **beneficiul real** al terapiei cu medicamentul cu DCI Elranatamabum și DC ELREXFIO 40 mg/ml soluție injectabilă, pentru indicația terapeutică „monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar, care au



primit cel puțin trei tratamente anterioare, inclusiv un medicament imunomodulator, un inhibitor de proteazom și un anticorp anti-CD38 și au prezentat o progresie a bolii la ultimul tratament”, este **important**.

Comisia consideră că, în starea actuală a datelor și în așteptarea rezultatele studiului de fază III MagnetisMM-5, ELREXFIO (elranatamab) în monoterapie nu oferă nicio îmbunătățire a beneficiului real (ASMR V) în strategia terapeutică a pacienților adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar, care au primit cel puțin trei tratamente anterioare, inclusiv un agent imunomodulator, un inhibitor de proteazom și un anticorp anti-CD38 și a cărui boală a progresat în timpul ultimului tratament.

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

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

Pe site-ul NICE este publicat un draft al ghidului care urmează să fie aprobat. Nu este încă publicat raportul NICE. Conform draftului, Elranatamab este recomandat ca opțiune pentru tratarea mielomului multiplu recidivat și refractar la adulți, numai după 3 sau mai multe linii de tratament (inclusiv un medicament imunomodulator, un inhibitor de proteazom și un anticorp anti-CD38) când mielomul multiplu a progresat în timpul ultimului tratament. Este recomandat doar dacă sunt respectate condițiile din acordul de acces gestionat pentru elranatamab.

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

Conform recomandărilor SMC nr. 2669/9 august 2024, Elrexio (Elranatamab) **este acceptat** pentru utilizare în cadrul NHSScotland pe o bază intermediară, sub rezerva evaluării continue și reevaluării viitoare pentru indicația ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar, care au primit cel puțin trei terapii anterioare, inclusiv un agent imunomodulator, un inhibitor de proteazom și un anticorp anti-CD38 și au demonstrat progresia bolii la ultima terapie.

Într-un studiu de fază II cu un singur braț, la pacienții cu mielom multiplu recidivat și refractar, elranatamab a fost asociat cu o rată de răspuns obiectiv de 61%. Această recomandare se aplică numai în contextul unui aranjament aprobat al NHSScotland Patient Access Scheme (PAS) care oferă rezultatele de rentabilitate pe care s-a bazat decizia sau un PAS/preț de listă care este echivalent sau mai mic.



## **IQWIG/G-BA**

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

Concluzia raportului A24-12 din data de 11 aprilie 2024 pentru Elrexfio (Elranatamab) este următoarea: pentru indicația *tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar, care au primit cel puțin trei tratamente anterioare, inclusiv un medicament imunomodulator, un inhibitor de proteazom și un anticorp anti-CD38 și au prezentat o progresie a bolii la ultimul tratament*, probabilitatea și amploarea beneficiului terapeutic adițional, în raport cu terapia de comparație adecvată, **nu este dovedit**.

Au fost considerate terapii de comparație adecvată următoarele: monoterapie cu bortezomib, bortezomib în asociere cu doxorubicină, bortezomib în asociere cu dexametazonă, Carfilzomib + lenalidomidă și dexametazonă, Carfilzomib + dexametazonă, Daratumumab + Lenalidomidă + Dexametazonă, Daratumumab + Bortezomib + Dexametazonă, Daratumumab în monoterapie, Daratumumab + Pomalidomid + Dexametazonă, Elotuzumab + Lenalidomid + Dexametazonă, Elotuzumab + Pomalidomidă + Dexametazonă, Isatuximab + Pomalidomidă + Dexametazonă, Ixazomib + Lenalidomidă + Dexametazonă, Lenalidomidă + Dexametazonă, Panobinostat + bortezomib și Dexametazonă, Pomalidomidă + Bortezomib + Dexametazonă, Pomalidomidă + Dexametazonă, Ciclofosfamida în combinaie cu alte medicamente antineoplazice, Melphalan în monoterapie sau în asociere cu prednisolon, Doxorubicină în monoterapie sau în asociere cu alte neoplazice, Vincristina în asociere cu alte medicamente antineoplazice, dexametazonă în asociere cu alte medicamente antineoplazice, prednisolon în asociere cu alte medicamente antineoplazice și cea mai bună îngrijire de susținere.

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

**G-BA:** Decizia G-BA adoptată în data de 4 iulie 2024 stabilește că pentru medicamentul Elrexfio, indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar, care au primit cel puțin trei tratamente anterioare, inclusiv un medicament imunomodulator, un inhibitor de proteazom și un anticorp anti-CD38 și au prezentat o progresie a bolii la ultimul tratament, **nu este dovedit un terapeutic adițional față de comparator**. Terapia de comparație adecvată a fost considerată - Carfilzomib în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă, Elotuzumab în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă, Elotuzumab în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă, Daratumumab în asociere cu bortezomib și dexametazonă, Daratumumab în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă, Daratumumab în asociere cu carfilzomib și dexametazonă, Daratumumab în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă (numai pentru persoanele refractare la lenalidomidă), Isatuximab în asociere cu carfilzomib și dexametazonă, Isatuximab în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă, - Pomalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă (numai pentru pacienții care sunt refractari la anticorpi anti-CD38 și lenalidomidă), -

Ixazomib în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă (numai pentru persoanele refractare la bortezomib, carfilzomib și un anticorp anti-CD3, Carfilzomib în asociere cu dexametazonă.

Nu a fost dovedit un beneficiu terapeutic adițional nici pentru pacienții cu mielom recidivat și refractar, care au primit cel puțin patru tratamente anterioare, inclusiv un medicament imunomodulator, un inhibitor de proteazom și un anticorp anti-CD38 și au prezentat o progresie a bolii la ultimul tratament.

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

Pfizer România SRL a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Elranatamab este rambursat, pentru indicația de la punctul 1.9, în **8** state membre ale Uniunii Europene, după cum urmează: Austria, Cehia, Danemarca, Franța, Germania, Portugalia, Spania și Suedia.

### 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.

Pacienții cu mielom multiplu au un prognostic prost; supraviețuirea globală mediană la pacienții care au primit cel puțin trei linii anterioare de terapie și care sunt refractari atât la un agent imunomodulator, cât și la un inhibitor de proteazom este de 13 luni.

Mielomul poate fi responsabil de o boală osoasă dureroasă, posibil asociată cu hipercalcemie sau complicații neurologice compresive (leziuni ale măduvei spinării sau coadă de cal). Mai rar, pot fi observate

complicații legate de sinteza imunoglobulinei monoclonale și în special insuficiență renală, sindrom de hipervâscozitate, leziuni de organ legate de amiloidoza AL.

În cele din urmă, insuficiența măduvei osoase caracterizată prin citopenii mai mult sau mai puțin severe sau imunosupresia mediată umoral se poate manifesta ca infecții care sunt uneori grave la diagnosticare sau în timpul atacurilor progresive.

În ciuda apariției unor noi tratamente, în special tratamente de primă linie, mielomul multiplu este încă considerat incurabil. Pacienții alternează între recidive și faze de remisie, acestea din urmă devenind din ce în ce mai scurte în timp.

În ultimii ani, mai multe medicamente noi au devenit disponibile pentru pacienții cu mielom multiplu recidivat și refractar. Alegerea tratamentului este influențată de mai mulți factori, cum ar fi preferința pacientului, vârsta, profilul citogenetic, comorbiditățile, statusul de performanță și, cel mai important, tipul de terapii primite anterior și răspunsul la acestea.

Pacienții, la începutul tratamentului, pot primi combinații de agenți imunomodulatori (cum ar fi lenalidomidă sau talidomidă), inhibitori de proteazom (cum ar fi bortezomib) sau anticorpi anti-CD38 (cum ar fi daratumumab) în asocieră cu dexametazonă.

Studiul *Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: the MagnetisMM-1 phase 1 trial*: Elranatamab a demonstrat activitate anti-mielom și a obținut răspunsuri clinice și moleculare durabile.

Pentru a confirma rezultatele obținute din studiul pivot cu un singur braț (C1071003, denumit și Studiul 1003 sau MAGNETISMM-3), solicitantul efectuează un studiu deschis, cu 3 brațe, multicentric, randomizat de fază 3 pentru a evalua eficacitatea și siguranța monoterapiei cu elranatamab și elranatamab + daratumumab versus daratumumab + pomalidomidă + dexametazonă la participanți cu mielom multiplu recidivat și refractar care au primit cel puțin o linie anterioară de terapie, dar nu mai mult de 3, inclusiv lenalidomidă și un inhibitor de proteazom (MagnetisMM-5, denumit și Studiul C1071005).

Partea 1 a studiului a fost finalizată și doza randomizată de fază 3 (RP3D) de elranatamab în combinația a fost selectată în iulie 2022. Înscrierea completă în Faza 3 era așteptată în august 2023 cu IA#2 privind evenimentele PFS (supraviețuire fără progresie) 75% în trimestrul 2 2024 și analiza finală a PFS în trimestrul 3 din 2026.

Rezultatele eficacității elranatamabului din C1071003 au arătat o rată de răspuns obiectivă confirmată prin BICR (blinded independent central review) de 61,0% în cohortă Un pacient care depășește în mod semnificativ ORR (rata de răspuns obiectivă) pentru Blenrep, Nexpovio și Pepaxti și similar cu cel al teclistamab talquetamab și CAR-T. Elranatamab poate oferi un tratament alternativ la CAR-T.

Conform raportului HAS rezultate privind obiectivele secundare (cohorta A) au inclus: timpul mediu de răspuns a fost de 1,22 luni, durata mediană a răspunsului nu a fost atinsă, supraviețuirea globală mediană nu a fost atinsă.



### 5. PUNCTAJUL OBTINUT

**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**

<i>Criterii de evaluare</i>	<i>Punctaj</i>
<b>1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)</b>	
1.1. 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, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS	<b>15</b>
<b>2. ETM bazată pe cost-eficacitate</b>	
2.1. 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, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără 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>15</b>
2.6. 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 raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWIG/G-BA) nu demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator sau beneficiul este mai mic față de comparator sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare	<b>0</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>	
3.2. 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 compensată în 8 - 13 state membre ale UE și Marea Britanie	<b>20</b>
3.5. <b>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>0</b>
<b>4. Stadiul evolutiv al patologiei</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>0</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: 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	<b>0</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>10</b>
<b>TOTAL</b>	<b>60</b>



## 6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Elranatamabum și DC ELREXFIO 40 mg/ml soluție injectabilă, pentru indicația *ELREXFIO este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar, care au primit cel puțin trei tratamente anterioare, inclusiv un medicament imunomodulator, un inhibitor de proteazom și un anticorp anti-CD38 și au prezentat o progresie a bolii la ultimul tratament, 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, 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 ELRANATAMABUM și DC ELREXFIO 40 mg/ml soluție injectabilă** pentru indicația terapeutică „*ELREXFIO este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar, care au primit cel puțin trei tratamente anterioare, inclusiv un medicament imunomodulator, un inhibitor de proteazom și un anticorp anti-CD38 și au prezentat o progresie a bolii la ultimul tratament*”.

### Referințe bibliografice:

1. RCP ELREXFIO 40 mg/ml soluție injectabilă ([https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2023/20231207161098/anx\\_161098\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2023/20231207161098/anx_161098_ro.pdf))
2. Raport IQWIG ([https://www.iqwig.de/download/a24-12\\_elranatamab\\_nutzenbewertung-35a-sqb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a24-12_elranatamab_nutzenbewertung-35a-sqb-v_v1-0.pdf))
3. Raport SMC (<https://scottishmedicines.org.uk/media/8576/elranatamab-elrefxio-final-august-2024-amended-20240902-for-website.pdf>)
4. Raport NICE (<https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10918/documents/674>)
5. Decizie G-BA ([https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6699/2024-07-04\\_AM-RL\\_XII\\_Elranatamab\\_D-1033\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6699/2024-07-04_AM-RL_XII_Elranatamab_D-1033_BAnz.pdf))
6. Raport HAS ([https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20592\\_ELREXFIO\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT20592.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20592_ELREXFIO_PIC_INS_AvisDef_CT20592.pdf))
7. Cancer Research UK. Myeloma Incidence Statistics (<https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/myeloma/incidence#heading-Zero>)
8. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report. Elranatamab (Elrefxio®). EMA/544323/2023. ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu))
9. Raport retragere desemnare de medicament orfan Elrefxio ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/elrefxio-orphan-designation-withdrawal-assessment-report-initial-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/elrefxio-orphan-designation-withdrawal-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf))
10. Raport EPAR ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/elrefxio-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/elrefxio-epar-public-assessment-report_en.pdf))
11. Studiul Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: the MagnetisMM-1 phase 1 trial (<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10579053/>) doi: [10.1038/s41591-023-02589-w](https://doi.org/10.1038/s41591-023-02589-w)
12. 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, neincluderea 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. 687/31.07.2020*

13. *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, actualizată în 11.10.2024*
14. *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 22.11.2024*

Raport finalizat la data de: 29.11.2024

**Director General Direcția Inspecție Farmaceutică**  
**Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu**