



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

10.07.2024

Numărul dosarului

22243

PUNCTAJ: 65 de puncte



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 - France
- 1.6. Tip DCI: DCI nouă
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare și mărimea ambalajului

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

- 1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 2.408/19 iulie 2023, actualizat la data de 11.09.2024

Mărimea ambalajului	<i>Cutie cu 1 flacon a 25 ml</i>	<i>Cutie cu 1 flacon a 5 ml</i>
Concentrație	20 mg/ml	20 mg/ml
Prețul cu amănuntul pe ambalaj	9.995,89 lei	1.998,29 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	9.995,89 lei	1.998,29 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Sarclisa

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.

Premedicație

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

- Dexametazonă 40 mg administrată oral sau intravenos (sau 20 mg oral sau intravenos la pacienți cu vârsta ≥ 75 ani): atunci când este administrată în asociere cu isatuximab și pomalidomidă.

Dexametazonă 20 mg (administrată intravenos în zilele perfuziilor cu isatuximab și/sau carfilzomib și oral în celelalte zile): atunci când este administrată în asociere cu isatuximab și carfilzomib.

- Paracetamol 650 mg până la 1000 mg administrat oral (sau echivalent).

- Difenhidramină 25 mg până la 50 mg administrat intravenos sau oral (sau echivalent [de exemplu cetirizină, prometazină, dexclorfeniramină]).

Calea intravenoasă este preferată cel puțin în cazul primelor patru perfuzii.

Doza de dexametazonă recomandată mai sus (administrată oral sau intravenos) corespunde dozei totale care trebuie administrată doar o singură dată înainte de perfuzie, ca parte a premedicației și a tratamentului de bază, înainte de administrarea isatuximab și a pomalidomidei și înainte de administrarea isatuximabului și carfilzomibului.

Premedicația recomandată trebuie administrată cu 15-60 de minute înainte de inițierea perfuziei cu SARCLISA. Este posibil ca pacienții care nu prezintă o reacție asociată cu administrarea perfuziei la primele 4 administrări de SARCLISA să necesite o abordare diferită a premedicației ulterioare.

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.

Mecanism de acțiune

Isatuximab este un anticorp monoclonal derivat din IgG1, care se fixează pe un epitop extracelular specific al receptorului CD38. CD38 este o glicoproteină transmembranară, foarte bine exprimată la nivelul celulelor mielomatoase.

In vitro, isatuximab acționează prin mecanisme dependente de fragmentul cristalizabil al IgG, incluzând: citotoxicitate mediată celular dependentă de anticorpi (CCDA), fagocitoză celulară dependentă de anticorpi (FCDA) și citotoxicitate dependentă de complement (CDC). În plus, isatuximab poate declanșa, de asemenea, moartea celulelor tumorale prin inducerea apoptozei, pe baza unui mecanism independent de fragmentul cristalizabil (Fc).

In vitro, isatuximab blochează activitatea enzimatică a CD38 care catalizează sinteza și hidroliza ADP-ribozei ciclice (ADPRc), un agent de mobilizare a calciului. Isatuximab inhibă producția de ADPRc din nicotinamida adenin dinucleotida (NAD) extracelulară la nivelul celulelor de mielom multiplu.

In vitro, isatuximab poate activa limfocitele Natural Killer (NK) în absența celulelor tumorale țintă CD38 pozitiv. In vivo a fost observată o scădere a numărului absolut de limfocite NK CD16+ și CD56+, limfocite B CD19+, limfocite T CD4+ și TREG (CD3+, CD4+, CD25+, CD127-) în sângele periferic al pacienților tratați cu isatuximab în monoterapie.

La pacienți cu mielom multiplu, SARCLISA administrat în monoterapie a indus expansiunea clonală a repertoriului receptorilor de la nivelul limfocitelor T, indicând un răspuns imunologic adaptativ.

Precizare SETS privind criteriile de evaluare solicitate

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 4 din ordin, respectiv: „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi”.

2. GENERALITĂȚI PRIVIND MIELOMUL MULTIPLU

Mielomul multiplu (MM) este o boală malignă ce constă în proliferarea monoclonală a celulelor plasmocitare, cu o frecvență de 1% din totalul afecțiunilor maligne și 10% din cele hematologice și reprezintă a 2-a malignitate hematologică ca frecvență. Mielomul multiplu se caracterizează prin infiltrarea măduvei osoase hematopoietice cu celule plasmocitare monoclonale. Clonele plasmocitare produc imunoglobuline monoclonale, evidențiate prin intermediul electroforezei proteinelor serice care identifică componentul monoclonal (CM). Proteina M reprezintă un „marker tumoral” serologic util în diagnostic și monitorizare. Acumularea la nivelul organismului a imunoglobulinelor monoclonale, care pot fi identificate atât în sânge cât și în urină, va genera disfuncții organice.

Mielomul multiplu este diagnosticat cel mai frecvent la pacienții vârstnici, cu vârste cuprinse în intervalul 60-70 de ani. Însă și pacienți tineri au fost diagnosticați cu această afecțiune. Bărbații sunt mai frecvent afectați decât femeile, iar incidența la rasa neagră este dublă față de incidența observată la rasa albă.

Mediana supraviețuirii globale a pacienților cu mielom multiplu a crescut de-a lungul timpului de la 2-3 ani la 8-10 ani, în principal datorită înțelegerii mecanismelor complexe care stau la baza manifestării acestei boli, a heterogenității acesteia, a utilizării transplantului autolog de celule stem precum și a dezvoltării de noi opțiuni terapeutice.

Cauza mielomului nu este cunoscută. S-a observat că mielomul a apărut mai frecvent la cei expuși la radiații nucleare, în cel de-al II-lea război mondial, după o latență de 20 ani. Spre deosebire de majoritatea celorlalte tumori cu celule B, în cazul mielomului nu au fost detectate alterări cromozomiale majore, deși anomalii citogenetice au fost observate într-un procent substanțial din cazuri. Expimarea în exces a genelor *myc* sau *ras* a fost observată în câteva cazuri de mielom multiplu.

Stimularea antigenică cronică poate avea un rol în transformarea unei anumite clone de celule B. De asemenea, există și o predispoziție genetică către mielom multiplu.

Mielomul a fost raportat mai frecvent la fermieri, la cei care lucrează cu lemn sau cu piei și la cei expuși la produsele petroliere.

Evenimentul neoplazic în mielomul multiplu poate afecta mai degrabă celulele mai tinere în procesul diferențierii către celulele B, decât plasmocitul. La pacienții cu mielom sunt prezente celule B circulante purtătoare de imunoglobuline de suprafață, care prezintă același idiotip al componentului M. Este posibil ca clona malignă să eludeze mecanismele normale de control în stadiul de preplasmocit, iar expunerea cronică la un anumit stimul antigenic să conducă celula spre diferențierea terminală. Interleukina (IL) 6 poate juca un rol în determinarea proliferării celulelor mielomatoase.

În ceea ce privește incidența și mortalitatea în bolile hematologice, nu există o situație exactă a acestora. Pentru mielomul multiplu, Societatea Română de Hematologie a demarat un registru național, începând cu anul 2019, unde au fost incluse 500 de cazuri din 7 centre universitare (Institutul Clinic Fundeni, Spitalul Universitar Colțea, SUUV, IRO Iași, IO Cluj, Spitalul Universitar Cluj, Spitalul Clinic Județean Craiova, Spitalul Județean Sibiu, Spitalul Clinic Județean Timiș). Nu există încă o înregistrare completă a cazurilor. Datele furnizate de ultima actualizare a GLOBOCAN (martie 2021) pentru anul 2020 raportează un număr de 880 de cazuri noi/an. Este posibil ca acest număr să fie supraevaluat. Se estimează, însă, un număr de 500 de cazuri noi/an în România din cauza subdiagnosticării.

În România nu există un program de screening pentru limfoamele maligne, pentru mielomul multiplu și nici pentru sindroamele mieloproliferative cronice și limfoproliferative cronice. Din această cauză, majoritatea pacienților ajung la medicul specialist în stadii tardive ale bolii.

Tabloul clinic este variabil de la pacient la pacient și poate cuprinde următoarele manifestări:

- 1) afectare osoasă: dureri osoase, fracturi pe os patologic, osteoliză (rar osteoscleroză), plasmocitoame;
 - 90% dintre pacienți prezintă afectare osoasă.
- 2) anemie: paloare, fatigabilitate
 - 70% dintre pacienți prezintă anemie.
- 3) afectare renală (Cr>2mg/dl):
 - afectare tubulară (nefropatia mielomatoasă cu depozite de cilindri formați în principal din lanțuri monoclonale ușoare precipitate – proteină Bence Jones)
 - factori favorizanți pentru insuficiență renală: hipercalcemia, deshidratarea, hiperuricemia, utilizarea medicamentelor nefrotoxice sau a substanței de contrast în radiologie.
 - factori predictori pentru recuperarea insuficienței renale: Cr ser. < 4 mg/dl, calcemia < 11.5 mg/dl, proteinurie < 1 g/24 ore, rehidratarea adecvată.
 - 20% dintre pacienți, la diagnostic, prezintă afectare renală.
- 4) hipercalcemie (>= 11 mg/dl): astenie fizică, fatigabilitate, polidipsie, poliurie, litiază renală, constipație, anorexie, greață, vomă, confuzie, stupoare sau comă.
 - 10-15% dintre pacienți prezintă hipercalcemie.

Lipsa recunoașterii hipercalcemiei poate duce la afectare renală cronică sau chiar deces.

5) afectare neurologică: compresia medulară, compresia rădăcinii nervilor, neuropatia periferică, plasmocitomul intracranian și determinarea la nivelul leptomeningelui.

➤ 10-20% dintre pacienți prezintă afectare neurologică

6) infecții bacteriene recurente și persistente:

– MM la diagnostic: Streptococcus pneumonie, Staphylococcus aureus și Haemophilus influenzae

– MM Refractor/Recădere/Insuficiență renală: BGN sau Staphylococcus aureus

– factori de risc: scăderea nivelului Imunoglobulinelor serice (prin afectarea producției de anticorpi), boala activă, granulocitopenia indusă de chimioterapie, afectarea funcției renale și tratamentul cu glucocorticoizi (în special dozele mari de dexametazona).

7) hipervâscozitate: sângerare (mai ales oro-nazal), purpură, scăderea acuității vizuale, retinopatie, simptome neurologice, dispnee, dispnee cu insuficiență cardiacă congestivă. De obicei apare la valori ale proteinei monoclonale de: IgM>30g/l, IgA>40g/l, IgG>60g/l. Majoritatea pacienților devin simptomatici la o valoare de peste 6-7 cp (N<1.8 cp).

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.

Criteriile de diagnostic pozitiv și diferențial pentru mielomul multiplu asimptomatic și simptomatic, conform Protocolului de diagnostic, tratament și monitorizare pentru mielomul multiplu elaborat de către Centrul de Hematologie și Transplant Medular, Institutul Clinic Fundeni, București, sunt:

- pentru diagnosticul mielomului multiplu asimptomatic este necesară prezența ambelor criterii dintre cele prezentate mai jos:

1. CM plasmă (IgG sau IgA) ≥ 3 g/dl sau CM urină ≥ 500 mg/24h și/sau plasmocite medulare 10-60%

2. Absența criteriilor de mielom activ

- pentru diagnosticul mielomului multiplu simptomatic este necesară îndeplinirea următoarelor criterii:

✓ plasmocite medulare $\geq 10\%$ sau plasmocitom extramedular

și

✓ cel puțin unul dintre următoarele criterii:

1. Prezența markerului tumoral:

- ◆ $\geq 60\%$ plasmocite medulare
- ◆ raport FLC (free light chain) în ser ≥ 100
- ◆ > 1 leziune descrisă la IRM (dimensiune ≥ 5 mm)

2. Evidențierea afectării de organ ce poate fi atribuită proliferării plasmocitare (criterii CRAB):

- ◆ hipercalcemie ≥ 11.5 mg/dl sau creșterea cu >1 mg/dl peste limita superioară a normalului
- ◆ insuficiență renală: Cr serică > 2 mg/dl sau ClCr < 40 ml/min (folosind formula MDRD/CKD-EPI)
- ◆ anemie: scăderea Hb cu >2 g/dl față de normal, sau < 10 g/dl
- ◆ leziuni osoase: ≥ 1 leziuni osteolitice evidențiate la CT, Rx sau PET-CT.



Din punct de vedere al evoluției bolii, mielomul multiplu se caracterizează printr-o fază cronică care durează câțiva ani și o fază terminală agresivă. Aproape toți pacienții cu mielom multiplu care supraviețuiesc tratamentului inițial vor recidiva în cele din urmă și vor necesita terapie suplimentară. S-au înregistrat progrese în ultimii ani în tratamentul mielomului multiplu, astfel încât supraviețuirea pacienților cu mielom multiplu nou diagnosticat a crescut de la aproximativ 3 ani din anii 1985 până în 1998 la 6 până la 10 ani.

În România, majoritatea cazurilor de mielom multiplu se prezintă la medicul hematolog în stadii avansate din cauza diagnosticării târzii. Această întârziere este cauzată, în principal, de lipsa includerii electroforezei proteinelor serice în lista analizelor anuale de screening la 3 ani recomandate de către medicii de familie pacienților. Această analiză nu este decontată de către CNAS pe lista analizelor gratuite anuale.

De asemenea, pentru diagnosticul mielomului multiplu, în prezent, în multe spitale din România nu poate fi efectuată gratuit electroforeza proteinelor serice cu dozări de imunoglobuline (Ig A, Ig G, Ig M) și dozări ale lanțurilor ușoare libere (free kappa și free lambda) și a imunofixării proteinelor serice, care sunt obligatorii pentru diagnosticul corect și stabilirea răspunsului la tratament.

În România există doar un centru public (Institutul Clinic Fundeni) care efectuează testul FISH (din măduvă) pentru pacienții cu mielom multiplu. Această analiză este recomandată standard în toate ghidurile pentru pacienți deoarece precizează factorii de risc citogenetic (cu prognostic negativ sau bun), în funcție de care se alege conduita terapeutică viitoare.

În multe spitale nu este posibilă efectuarea examinării "CT whole body low dose", investigație standard recomandată de toate ghidurile internaționale și naționale, medicii fiind nevoiți să efectueze doar teste radiologice tip radiografie simplă, examinare care poate pierde 50% din leziuni.

Opțiunile de tratament de primă linie conțin cel puțin una dintre terapiile noi, adică inhibitori de proteazom și/sau medicamente imunomodulatoare, urmate de transplantul autolog de celule stem (ASCT), dacă este indicat. Profunzimea răspunsului după transplantul autolog pare să se coreleze cu durata controlului bolii până la progresia bolii în care este necesară utilizarea terapiei de salvare. Deși remisiile a doua și ulterioare pot fi obținute cu o terapie ulterioară, mielomul reappare de obicei mai agresiv după fiecare recădere, ducând la scăderea duratei răspunsului și culminând cu o boală refractară la tratament cu timp de supraviețuire scurtă.

Opțiunile de tratament actuale recomandate de ghidul ESMO 2021 sunt prezentate în figura următoare.

Figura nr. 1 Alternative terapeutice de linia a II-a în mielomul multiplu

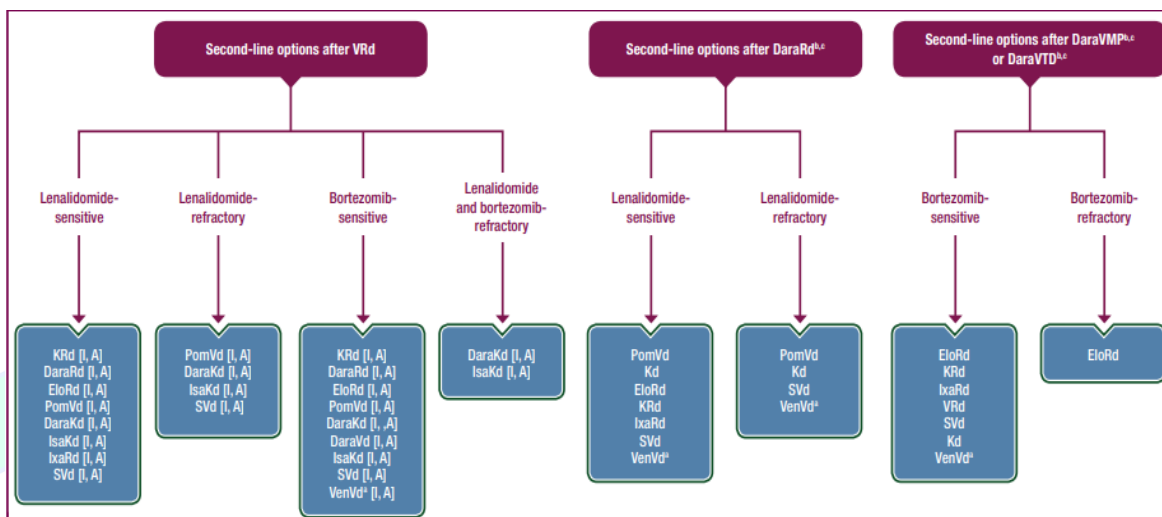


Figure 2. Second-line options for MM patients who received VRd and Dara-based front-line therapies.
 The three different flow-charts shown in this figure depict three different scenarios—depending on the first-line treatment given (from left to right):
 • second-line options after VRd first-line treatment
 • 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/prednisone; VRd, bortezomib/lenalidomide/dexamethasone; Ven, venetoclax; VTD, bortezomib/thalidomide/dexamethasone.
^a Patients with t(11;14).
^b Patients who progress while on monthly Dara are considered as Dara-refractory.
^c 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.

Sursa: ESMO 2021 Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

3. EFICACITATEA ȘI SIGURANȚA CLINICĂ A TERAPIEI CU ISATUXIMABUM

Eficacitatea și siguranța SARCLISA în asociere cu carfilzomib și dexametazonă au fost evaluate în studiul de fază III IKEMA, cu protocol EFC15246, studiu multicentric, internațional, randomizat, cu design deschis, cu 2 brațe, 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.

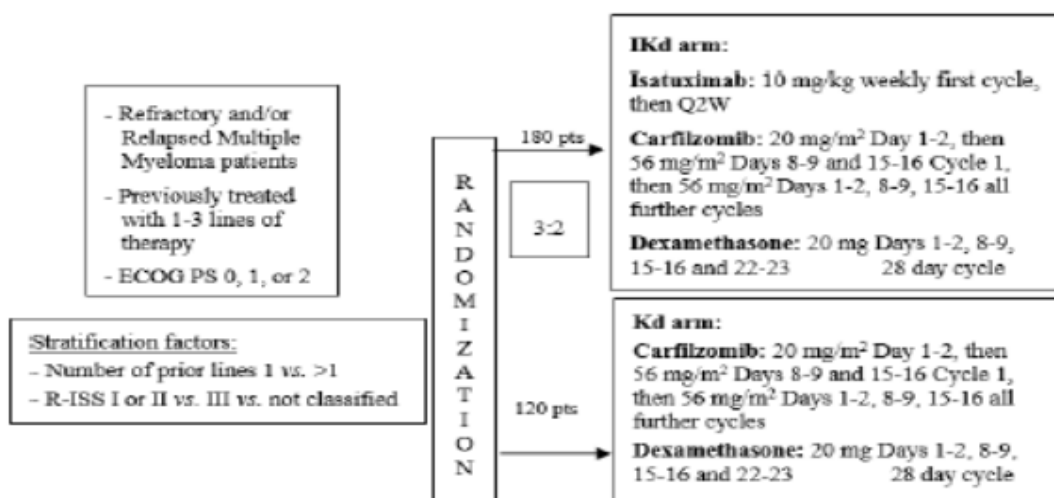
Un număr de 302 pacienți au fost randomizați într-un raport de 3:2 pentru a li se administra fie SARCLISA în asociere cu carfilzomib și dexametazonă (Isa-Kd, 179 pacienți), fie carfilzomib și dexametazonă (Kd, 123 pacienți). Tratamentul a fost administrat în ambele grupuri în cicluri de 28 de zile până 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/m² în zilele 1 și 2; 56 mg/m² în zilele 8, 9, 15 și 16 ale ciclului 1; și în doză de 56 mg/m² 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.

Figura nr. 2 Design-ul studiului EFC15246 (IKEMA)



Sursa: Extras din EPAR Sarclisa

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 (RFGe) <60 ml/min și 1,73 m²) 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 imunomoduloarele 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.

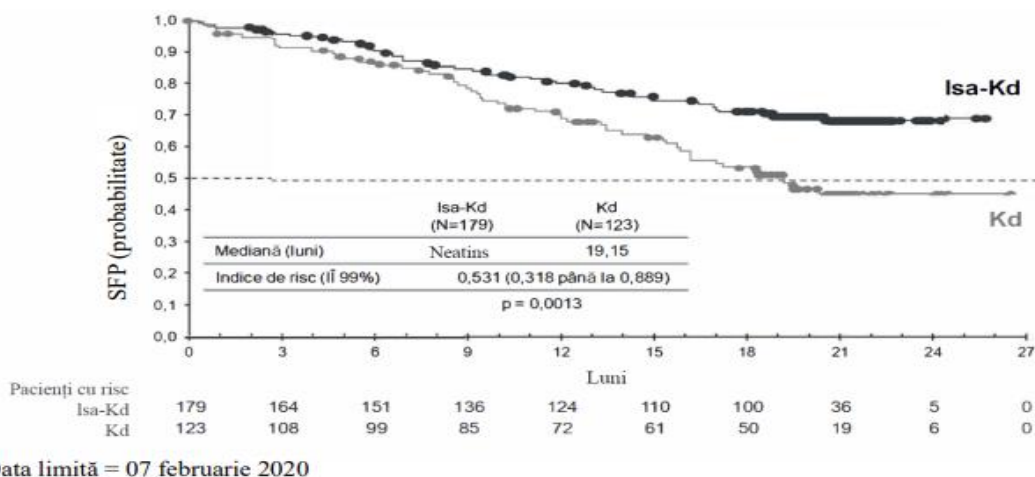
Supraviețuirea fără progresie a bolii (SFP) a fost criteriul final principal de evaluare a eficacității în IKEMA. Ameliorarea SFP a reprezentat o scădere cu 46,9% a riscului de progresie a bolii sau deces la pacienții tratați cu Isa-Kd, comparativ cu pacienții tratați cu Kd.

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 RFGe de referință (MDRD - Modification of Diet in Renal Disease, modificarea dietei în boala renală) < 60 ml/min și 1,73 m² (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.

Figura nr. 3 Curbele Kaplan-Meier ale PFS – populația ITT – IKEMA (evaluare de către IRC)



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

Criteriu final de evaluare	SARCLISA + carfilzomib + dexametazonă N = 179	Carfilzomib + dexametazonă N = 123
Supraviețuire fără progresie a bolii^a Mediană (luni) [ÎI 95%] Indice de risc ^b [ÎI 95%] valoare p (test log-rank stratificat) ^b	NR [NR -NR]	19,15 [15,77-NR]
		0,531 [0,318-0,889] 0,0013
Rată generală de răspuns^c Responsivi (sCR+CR+VGPR+PR) [ÎI 95%] ^d valoare p (test Cochran-Mantel-Haenszel stratificat) ^b	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%
VGPR sau superior (sCR+CR+VGPR) [ÎI 95%] ^d valoare p (test Cochran-Mantel-Haenszel stratificat) ^{b e}	72,6% [0,6547-0,7901]	56,1% [0,4687-0,6503]
		0,0021
CR^f [ÎI 95%] ^d	39,7% [0,3244-0,4723]	27,6% [0,1996 până la 0,3643]
Rată negativă a bolii minime reziduale^g [ÎI 95%] ^d valoare p (test Cochran-Mantel-Haenszel stratificat) ^{b e}	29,6% [0,2303-0,3688]	13,0% [0,0762-0,2026]
		0,0008
Durata răspunsului^h *(PR sau superior) Mediană în luni [ÎI 95%] ⁱ Indice de risc ^b [ÎI 95%]	NR [NR-NR]	NR [14,752-NR]
		0,425 [0,269-0,672]

^a 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).

^b 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).

^c sCR, CR, VGPR și PR au fost evaluate de IRC utilizând criteriile de răspuns IMWG.

^d Estimat cu ajutorul metodei Clopper-Pearson.

^e Valoare p nominală.

^f CR care urmează să fie testat în cadrul analizei finale.

^g Pe baza unui nivel de sensibilitate de 10-5 prin secvențiere de nouă generație în populația ITT.

^h Pe baza pacienților responsivi din populația ITT. Estimate Kaplan-Meier pentru durata răspunsului.

ⁱ 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.

Între pacienții cu RFGc (MDRD) <50 ml/min și 1,73 m² la momentul inițial, răspunsul renal complet (≥60 ml/min și 1,73 m² la ≥1 evaluare după momentul inițial) a fost observat la 52,0% (13/25) dintre pacienții din grupul cu Isa-Kd și la 30,8% (4/13) din grupul cu Kd. Răspunsul renal complet susținut (≥60 zile) a apărut la 32,0% (8/25) dintre pacienții din grupul cu Isa- Kd și la 7,7% (1/13) din grupul cu Kd.

La cei 4 pacienți din grupul cu Isa-Kd și la cei 3 pacienți din grupul cu Kd cu insuficiență renală severă la momentul inițial (RFG_e (MDRD) >15 până la <30 ml/min și 1,73 m²), răspunsul renal minim (≥30 până la <60 ml/min și 1,73 m² la ≥1 evaluare după momentul inițial) a fost observat la 100% dintre pacienții din grupul cu Isa-Kd și la 33,3% dintre pacienții din grupul cu Kd.

La un timp median de monitorizare de 43,96 luni, analiza finală a SFP a indicat o SFP mediană de 35,65 luni pentru grupul Isa-Kd comparativ cu 19,15 luni pentru grupul Kd, cu un indice de risc de 0,576 (ÎI 95,4%: 0,418 până la 0,792).

Răspunsul final complet, determinat prin analiza IFE validată SFP (probabilitate) 21 specifică isatuximabului (Sebia Hydrashift), a fost de 44,1% în grupul cu Isa-Kd comparativ cu 28,5% în grupul cu Kd, cu un raport al probabilităților de 2,094 (ÎI 95%: 1,259 până la 3,482, descriptiv p=0,0021).

La 26,3% dintre pacienții din grupul cu Isa-Kd, atât BMR-ul negativ, cât și RC au fost atinse comparativ cu 12,2% din grupul cu Kd, cu un raport al probabilităților de 2,571 (ÎI 95%: 1,354 până la 4,882, descriptiv p=0,0015).

În IKEMA, cele mai frecvente reacții adverse (≥20%) sunt reacții la administrarea perfuziei (45,8%), hipertensiune arterială (36,7%), diaree (36,2%), infecții ale tractului respirator superior (36,2%), pneumonie (28,8%), fatigabilitate (28,2%), dispnee (27,7%), insomnie (23,7%), bronșită (22,6%) și dureri de spate (22,0%).

Evenimentele adverse grave au apărut la 59,3% dintre pacienții tratați cu Isa-Kd. Cea mai frecventă reacție adversă gravă este pneumonia (21,5%). Întreruperea definitivă a tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost raportată la 8,5% dintre pacienții tratați cu Isa-Kd.

Evenimentele adverse cu evoluție letală, apărute în timpul tratamentului, au fost raportate la 3,4% dintre pacienții tratați cu Isa-Kd (acelea care au apărut la mai mult de 1% dintre pacienți au fost pneumonie și insuficiență cardiacă, ambele apărând la 1,1% dintre pacienți).

În IKEMA, reacțiile la administrarea perfuziei au fost raportate la 81 pacienți (45,8%) tratați cu Isa-Kd. Reacțiile la administrarea perfuziei, de gradul 1, au fost raportate la 13,6%, de gradul 2 la 31,6% și de gradul 3 la 0,6% dintre pacienții tratați cu Isa-Kd.

Toate reacțiile la administrarea perfuziei au fost reversibile și s-au remis în aceeași zi în 73,8% din episoadele la pacienții cu Isa-Kd și în mai mult de 2 zile în 2,5% din episoadele la pacienții cu Isa-Kd.

Semnele și simptomele reacțiilor la administrarea perfuziei, de gradul 3, au inclus dispnee și hipertensiune arterială. Incidența pacienților cu întreruperi ale perfuziei cu isatuximab din cauza reacțiilor la administrarea perfuziei a fost de 29,9%. Intervalul de timp median până la întreruperea perfuziei cu isatuximab a fost de 63 minute. Isatuximab a fost întrerupt la 0,6% dintre pacienți din cauza reacțiilor la administrarea perfuziei.

Tabel nr. 2. Evenimente adverse raportate la pacienți cu mielom multiplu tratați cu isatuximab în asociere cu carfilzomib și dexametazonă (IKEMA)

Termenul preferat pentru clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvență	Incidență (%) (N=177)	
			Oricare grad	Gradul ≥3
Infecții și infestări	Pneumonie ^{b c}	Foarte frecventă	28,8%	20,9%
	Infecție a tractului respirator superior*	Foarte frecventă	36,2%	3,4%
	Bronșită *	Foarte frecventă	22,6%	2,3%
	Herpes zoster	Frecvent	2,3%	0,6%
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială*	Foarte frecventă	36,7%	20,3%
Tumori benigne, maligne și nespecificate, (incluzând chisturi și polipi)	Neoplasm cutanat*	Frecventă	5,1%	0,6%
	Tumori solide, altele decât neoplasmul cutanat	Frecventă	3,4 %	1,7%
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie ^d	Frecventă	4,5%	4,0%
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacție anafilactică ^e	Mai puțin frecventă	5 (0,3%)	5 (0,3%)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee*	Foarte frecventă	27,7%	5,1%
	Tuse*	Foarte frecventă	19,8%	0%
Tulburări gastrointestinale	Diaree*	Foarte frecventă	36,2%	2,8%
	Vărsături*	Foarte frecventă	15,3%	1,1%
Afecțiuni generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate*	Foarte frecventă	28,2%	3,4%
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Reacții la administrarea perfuziei ^e *	Foarte frecventă	45,8%	0,6%

a Sunt raportate doar evenimentele adverse apărute la administrarea tratamentului.

b Termenul pneumonie grupează următorii termeni: pneumonie atipică, pneumonie cu Pneumocystis jirovecii, pneumonie, pneumonie gripală, pneumonie cu Legionella, pneumonie streptococică, pneumonie virală și sepsis pulmonar.

d Valorile testelor hematologice de laborator au fost înregistrate ca reacții adverse apărute la administrarea tratamentului, doar dacă acestea au determinat întreruperea tratamentului și/sau modificarea dozei sau au întrunit un criteriu de gravitate.

e Pe baza studiilor clinice pentru indicația de mielom multiplu.

* Fără gradul 4 sau 5.

În IKEMA, insuficiența cardiacă (inclusiv insuficiența cardiacă, insuficiența cardiacă congestivă, insuficiența cardiacă acută, insuficiența cardiacă cronică, insuficiența ventriculară stângă și edemul pulmonar) a fost raportată la 7,3% dintre pacienții din grupul cu Isa-Kd (4,0% cu gradul ≥3) și la 6,6% dintre pacienții din grupul cu Kd (4,1% cu gradul ≥3).

Insuficiența cardiacă gravă a fost observată la 4,0% dintre pacienții din grupul cu Isa-Kd și la 3,3% dintre pacienții din grupul cu Kd. Insuficiența cardiacă cu evoluție letală în timpul tratamentului a fost raportată la 1,1% dintre pacienții din grupul cu 12 Isa-Kd și nu a fost raportată în grupul cu Kd.

Tabelul nr. 3 – Anomalii ale testelor hematologice de laborator la pacienți tratați cu isatuximab în asociere cu carfilzomib și dexametazonă, comparativ cu carfilzomib și dexametazonă (IKEMA)

Parametru de laborator	SARCLISA + carfilzomib + dexametazonă (N=177)			Carfilzomib + dexametazonă (N=122)		
	Toate gradele	Gradul 3	Gradul 4	Toate gradele	Gradul 3	Gradul 4
Anemie	99,4%	22,0%	0%	99,2%	19,7%	0%
Neutropenie	54,8%	17,5%	1,7%	43,4%	6,6%	0,8%
Limfopenie	94,4%	52,0%	16,9%	95,1%	43,4%	13,9%
Trombocitopenie	94,4%	18,6%	11,3%	87,7%	15,6%	8,2%

Numitorul utilizat pentru calculul procentual este numărul de pacienți cu cel puțin o evaluare a testului de laborator în perioada de observare analizată.

4. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

4.1. ETM BAZATĂ PE ESTIMAREA BENEFICIULUI TERAPEUTIC (SMR)

HAS - Haute Autorité de Santé

Comisia pentru 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**. În acordarea avizului favorabil rambursării, Comisia a evaluat rezultatele studiului IKEMA.

Comisia a prezentat în raportul de evaluare mai mulți comparatori clinic relevanți (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, panobinostatium. Există și comparatori non-medicament listați în raport, respectiv transplantul autolog de celule stem și îngrijirea paliativă.

4.2. 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 care să ateste 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 NHS Scotland, pentru că nu există o solicitare din partea deținătorului autorizației de punere pe piață, pentru indicația de la punctul 1.9.

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
- bortezomibum în asociere cu dexametazonă
- lenalidomidum în combinație cu dexametazonă
- elotuzumab în asociere cu lenalidomidum și dexametazonă
- carfilzomib în asociere cu lenalidomidum și dexametazonă
- carfilzomib în asociere cu dexametazonă
- daratumumabum în asociere cu lenalidomidum și dexametazonă
- daratumumabum în asociere cu bortezomibum și dexametazonă.

G-BA - der Gemeinsame Bundesausschuss

Decizia G-BA adoptată în data de 4 noiembrie 2021 atestă 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
- Bortezomib în asociere cu dexametazonă
- lenalidomidum în combinație cu dexametazonă
- elotuzumab în asociere cu lenalidomidum și dexametazonă
- carfilzomib în asociere cu lenalidomidum și dexametazonă
- carfilzomib în asociere cu dexametazonă
- daratumumabum în asociere cu lenalidomidum și dexametazonă
- daratumumabum în asociere cu bortezomibum și dexametazonă.

5. 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 **11** state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie, după cum urmează: Austria, Bulgaria, Cehia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Italia, Luxemburg, Spania și Țările de Jos.

6. COSTUL TERAPIEI

Comparatorul propus de către companie pentru tehnologia Sarclisa are DCI Daratumumabum și DC Darzalex, fiind listat în H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, în programul P3: Programul național de oncologie, din cadrul Secțiunii C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc,, parte a Sublistei C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%,, având alocat simbolul „**,, aferent terapiilor care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății.

Compania a optat pentru asocierea dintre daratumumab + carfilzomib + dexametazonă, drept comparator pentru Sarclisa.

Indicațiile listate în RCP Darzalex sunt:

- „în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă sau cu bortezomib, melfalan și prednison pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu nou diagnosticat și care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem.
- în asociere cu bortezomib, talidomidă și dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu nou diagnosticat și care sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem.
- 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.
- 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,,.

Protocolul aprobat pentru DCI Daratumumabum și listat în OMS/CNAS nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare este redat succint în cele ce urmează:

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

I. INDICAȚII:

- Mielom Multiplu (MM)

(...)

II. CRITERII DE INCLUDERE

Mielom Multiplu (MM)

- 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.

- 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.

- În asociere cu lenalidomidă și dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu nou diagnosticat și care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem.

- 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.

- În asociere cu bortezomib, talidomidă și dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu nou diagnosticat și care sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem.



- În asociere cu bortezomib, melfalan și prednison pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu nou diagnosticat și care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem.
- În combinații terapeutice conform ghidurilor ESMO și NCCN actualizate

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

Tratamentul cu daratumumab, concentrat soluție perfuzabilă, trebuie administrat de un profesionist în domeniul sănătății, într-un mediu unde posibilitatea resuscitării este disponibilă.

Daratumumabul se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă după diluare cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă. Soluția perfuzabilă se pregătește respectând tehnica aseptică, conform instrucțiunilor din RCP-ul produsului.

Daratumumab, soluție injectabilă subcutanată nu este destinat administrării intravenoase și trebuie administrat numai prin injecție subcutanată, folosind dozele specificate și trebuie administrat de un profesionist în domeniul sănătății, iar prima doză trebuie administrată într-un mediu unde posibilitatea resuscitării este disponibilă.

Este important să se verifice eticheta flacoanelor pentru a vă asigura că pacientului i se administrează forma farmaceutică (intravenoasă sau subcutanată) și doza adecvată, conform prescripției.

Pentru pacienții cărora în prezent li se administrează daratumumab intravenos, soluția injectabilă subcutanată poate fi utilizat ca tratament alternativ la forma farmaceutică daratumumab intravenos, începând cu următoarea doză planificată

Înainte de inițierea tratamentului cu Daratumumab se vor face testări pentru depistarea infecției cu VHB. La pacienții care dezvoltă reactivarea VHB, tratamentul cu daratumumab trebuie oprit și trebuie solicitat consultul unui medic gastroenterolog/infecționist specializat în tratamentul infecției cu VHB.

Reluarea tratamentului cu daratumumab la pacienții în cazul cărora reactivarea VHB este controlată adecvat se face numai cu avizul medicului gastroenterolog/infecționist.

Doza recomandată este de:

- 16 mg/kg greutate corporală pentru concentrate soluție perfuzabilă
- 1800 mg pentru soluție injectabilă cu administrare subcutanată

Schema de administrare:

Mielom multiplu

1. Mielom multiplu recent diagnosticat

A. Daratumumab în asociere cu bortezomib, melfalan și prednison (regim de tratament cu cicluri de câte 6 săptămâni) pentru pacienți care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule (TACS)

Săptămâni	Schemă
Săptămânile 1 - 6	săptămânal (6 doze în total)
Săptămânile 7 - 54 ^{a)}	la interval de trei săptămâni (16 doze în total)
Din săptămâna 55 până la progresia bolii ^{b)}	la interval de patru săptămâni

^{a)} Prima doză din schema de administrare la interval de trei săptămâni se administrează în săptămâna 7.

^{b)} Prima doză din schema de administrare la interval de patru săptămâni se administrează în săptămâna 55.

Bortezomib se administrează de două ori pe săptămână în săptămânile 1, 2, 4 și 5 pentru primul ciclu de 6 săptămâni, după care se administrează o dată pe săptămână în săptămânile 1, 2, 4 și 5 în următoarele opt cicluri de 6 săptămâni

Melfalan 9 mg/m² și prednison 60 mg/m² se administrează pe cale orală în zilele 1 - 4 ale celor nouă cicluri de 6 săptămâni (Ciclurile 1 - 9).

B. Daratumumab în asociere cu bortezomib, talidomidă și dexametazonă (regimuri de tratament cu cicluri de 4 săptămâni) pentru tratamentul pacienților nou diagnosticați și care sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem (TACS)

Etapa de tratament	Săptămâni	Schemă
Inducție	Săptămânile 1 - 8 Săptămânile 9 - 16 ^{a)}	săptămânal (8 doze în total) la interval de două săptămâni (4 doze în total)
Oprește pentru chimioterapie în doză mare și TACS		
Consolidare	Săptămânile 1 - 8 ^{b)}	la interval de două săptămâni

a) Prima doză din schema de administrare la interval de 2 săptămâni se administrează în săptămâna 9.

b) Prima doză din schema de administrare la interval de 2 săptămâni se administrează în săptămâna 1, odată cu reluarea tratamentului în urma TACS.

Bortezomib se administrează prin injecție subcutanată sau perfuzie intravenoasă în doză de 1,3 mg/m² de arie a suprafeței corporale, de două ori pe săptămână timp de două săptămâni (zilele 1, 4, 8 și 11) din ciclurile de tratament de inducție repetate cu durata de 28 de zile (4 săptămâni) (ciclurile 1 - 4) și două cicluri de consolidare (ciclurile 5 și 6) în urma TACS după ciclul 4.

Talidomida se administrează oral în doze de 100 mg pe zi în șase cicluri cu bortezomib.

Dexametazona (orală sau intravenoasă) se administrează în doze de 40 mg în zilele 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 și 23 din ciclurile 1 și 2 și în doze de 40 mg în zilele 1 - 2 și de 20 mg în următoarele zile de administrare (zilele 8, 9, 15, 16) din ciclurile 3 - 4. Dexametazona 20 mg se administrează în zilele 1, 2, 8, 9, 15, 16 din ciclurile 5 și 6

C. Daratumumab în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă (regim de tratament cu ciclu de 4 săptămâni) pentru pacienți care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem

Săptămâni	Schemă
Săptămânile 1 - 8 Săptămânile 9 - 24 ^{a)}	săptămânal (8 doze în total) la interval de două săptămâni (8 doze în total)
Din săptămâna 25 progresia bolii ^{b)}	la interval de patru săptămâni

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

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

Lenalidomida 25 mg o dată pe zi pe cale orală în zilele 1 - 21 ale ciclului repetat de 28 de zile (4 săptămâni)

Dexametazonă 40 mg/săptămână sub formă de doză redusă pe cale orală sau injecție intravenoasă (sau o doză redusă 20 mg/săptămână la pacienții cu vârsta > 75 de ani sau cu indicele de masă corporală (IMC) <18,5)



2. Mielom multiplu recidivant/refractor

A. Daratumumab în monoterapie sau în asociere cu lenalidomida (regim de tratament cu ciclu de 4 săptămâni):

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

^{a)} Prima doză din schema de administrare la interval de două săptămâni se administrează în săptămâna 9.

^{b)} Prima doză din schema de administrare la interval de patru săptămâni se administrează în săptămâna 25.

Lenalidomida 25 mg o dată pe zi pe cale orală în zilele 1-21 ale ciclului repetat de 28 de zile (4 săptămâni)
Dexametazonă 40 mg/săptămână sub formă de doză redusă pe cale orală sau injecție intravenoasă (sau o doză redusă 20 mg/săptămână la pacienții cu vârsta > 75 de ani sau cu indicele de masă corporală (IMC) < 18,5)

B. Daratumumab în asociere cu pomalidomida și dexametazona (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 ^{a)}	la interval de două săptămâni (8 doze în total)
Din săptămâna 25 până la progresia bolii ^{b)}	la interval de patru săptămâni

^{a)} Prima doză din schema de administrare la interval de două săptămâni se administrează în săptămâna 9.

^{b)} 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

C. Daratumumab în asociere cu bortezomib (regim de tratament cu ciclu de 3 săptămâni):

Săptămâni	Schemă
Săptămânile 1 - 9	săptămânal (9 doze în total)
Săptămânile 10 - 24 ^{a)}	la interval de două săptămâni (5 doze în total)
Din săptămâna 25 până la progresia bolii ^{b)}	la interval de patru săptămâni

^{a)} Prima doză din schema de administrare la interval de trei săptămâni se administrează în săptămâna 10.

^{b)} Prima doză din schema de administrare la interval de patru săptămâni se administrează în săptămâna 25.

Bortezomib se administrează prin injecție subcutanată sau perfuzie i.v., în doză de 1,3 mg/m² de suprafață

corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni (zilele 1, 4, 8 și 11) din ciclurile de tratament repetate cu durată de 21 de zile (3 săptămâni), timp de 8 cicluri de tratament în total.

Dexametazona se administrează pe cale orală în doză de 20 mg, în zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 și 12 ale fiecăruia dintre cele 8 cicluri de bortezomib (80 mg pe săptămână în două din cele trei săptămâni ale ciclului de bortezomib) sau în doză redusă, de 20 mg/săptămână pentru pacienții cu vârsta >75 de ani, cu IMC <18,5, cu diabet zaharat insuficient controlat sau cu intoleranță anterioară la administrarea de steroizi
(....)

VI. PRESCRIPTORI:

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie sau după caz, specialiști în oncologie medicală cu avizul medicului hematolog,,

Compania a subliniat faptul că a fost ales drept comparator daratumumab pentru SARCLISA, deoarece face parte din aceeași clasă cu isatuximab (anticorpi monoclonali anti CD38). În plus, compania a prezentat opinia Societății Române de Hematologie, obținută în data de 13.10.2023, obținută ca urmare a solicitării Sanofi, care atestă că schema terapeutică reprezentată de daratumumab + carfilzomib + dexametazonă este considerată comparator direct pentru tehnologia Sarclisa inclusă în asocierea isatuximab + carfilzomib + dexametazonă având indicația menționată la punctul 1.9.

În acest context, SETS menționează că, în acord cu prevederile OMS nr. 861/2014 actualizate, alegerea unui medicament comparator din Listă presupune respectarea protocolului terapeutic aferent acelei DCI. Așadar, în protocolul medicamentului cu DCI Daratumumabum nu este cuprinsă indicația de asociere cu carfilzomib și dexametazonă. Însă, asocierea este cuprinsă în protocolul aferent medicamentului cu DCI Carfilzomibum.

Medicamentul cu DCI Carfilzomibum și DC Kyprolis este listat în H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, în programul P3: Programul național de oncologie, din cadrul Secțiunii C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc,, parte a Sublistei C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, având alocat simbolul „**,, aferent terapilor care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății.

Indicația listată în RCP Kyprolis este: „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,,

Protocolul aprobat pentru DCI Carfilzomibum și listat în OMS/CNAS nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare este redat succint în cele ce urmează:

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

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

- Mielomul multiplu (MM)



II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

- În combinație cu daratumumab și dexametazonă, cu lenalidomidă și dexametazonă, și respectiv în combinație numai cu dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu la care s-a administrat anterior cel puțin o linie terapeutică.
- Indicat în combinații terapeutice conform ghidurilor ESMO și NCCN actualizate

III. CRITERII DE EXCLUDERE

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

IV. DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

DOZA DE ADMINISTRAT

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

Carfilzomibum în combinație cu daratumumab și cu dexametazonă

Un ciclul terapeutic are 28 zile.

Carfilzomib:

- PEV 10 minute, 2 zile consecutive în fiecare săptămână, pentru 3 săptămâni (ziua 1 + 2, 8 + 9, 15 + 16); urmează 12 zile pauză (ziua 17 - 28).
- Se începe cu o doză de 20 mg/m² (maxim = 44 mg) în ciclul 1, ziua 1 + 2; dacă este tolerată, doza se crește în ziua 8 a ciclului 1 la 56 mg/m² (maxim = 123 mg)
- Începând cu ciclul 2 de tratament, se administrează 56 mg/m² pentru fiecare din cele 6 administrări/ciclu

Daratumumab:

- Daratumumab se administrează intravenos în doză de 16 mg/kg greutate corporală reală; cu o doză fracționată de 8 mg/kg în zilele 1 și 2 ale ciclului 1 de tratament.

Ulterior, daratumumab se administrează în doză de 16 mg/kg o dată pe săptămână în zilele 8, 15 și 22 ale ciclului 1 de tratament și în zilele 1, 8, 15 și 22 ale ciclului 2 de tratament, apoi o dată la 2 săptămâni timp de 4 cicluri de tratament (ciclurile 3 - 6 de tratament) și, apoi, o dată la 4 săptămâni în ciclurile rămase sau până la progresia bolii.

- **Alternativ, daratumumab poate fi administrat subcutanat în doză de 1800 mg în zilele 1, 8, 15 și 22 ale ciclului 1 de tratament și în zilele 1, 8, 15 și 22 ale ciclului 2 de tratament, apoi o dată la 2 săptămâni timp de 4 cicluri de tratament (ciclurile 3-6 de tratament) și, apoi, o dată la 4 săptămâni în ciclurile rămase sau până la progresia bolii.**

În zilele în care se administrează mai mult de unul dintre aceste medicamente, ordinea recomandată de administrare este următoarea: dexametazonă, medicamente pre-perfuzie pentru daratumumab, carfilzomib, daratumumab și medicamente post-perfuzie pentru daratumumab

Dexametazona:

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

Carfilzomibum în combinație cu lenalidomidă și cu dexametazonă

Un ciclul terapeutic are 28 zile.



Carfilzomib:

- PEV 10 minute, 2 zile consecutive în fiecare săptămână, pentru 3 săptămâni (ziua 1 + 2, 8 + 9, 15 + 16); urmează 12 zile pauză (ziua 17 - 28).
- Se începe cu o doză de 20 mg/m² (maxim = 44 mg) în ciclul 1, ziua 1 + 2; dacă este tolerată, doza se crește în ziua 8 a ciclului 1 la 27 mg/m² (maxim = 60 mg). * Alternativ carfilzomib se poate administra săptămânal în doza de 56 mg/m² (maxim 123 mg)
- În ciclurile 2 - 12 de tratament, se administrează 27 mg/m² pentru fiecare din cele 6 administrări/ciclu
- Începând cu ciclul 13 de tratament, dozele de carfilzomib din ziua 8 și 9 nu se mai administrează

Lenalidomida:

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

Dexametazona:

- 40 mg oral sau intravenos în zilele: 1,8,15,22 ale ciclului de 28 zile.
 - Trebuie administrată cu 30 minute - 4 ore înainte de carfilzomib
- Tratamentul se continuă până la progresia bolii sau până când apar toxicități inacceptabile.
Tratamentul cu Carfilzomib în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă pentru o perioadă mai mare de 18 cicluri trebuie să se bazeze pe o evaluare individuală a raportului beneficiu-risc.

Carfilzomibum în combinație cu dexametazonă

Un ciclul terapeutic are 28 zile.

Carfilzomib:

- PEV 30 minute, 2 zile consecutive în fiecare săptămână, pentru 3 săptămâni (ziua 1 + 2, 8 + 9, 15 + 16); urmează 12 zile pauză (ziua 17 - 28).
- Se începe cu o doză de 20 mg/m² (maxim = 44 mg) în ciclul 1, ziua 1 + 2; dacă este tolerată, doza se crește în ziua 8 a ciclului 1 la 56 mg/m² (maxim = 123 mg). * Alternativ carfilzomib se poate administra săptămânal în doza de 70 mg/m² (maxim 154 mg)

Dexametazona:

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

Tratament complementar:

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

Toți pacienții se monitorizează pentru evitarea încărcării hidrice; volumul total al fluidelor administrate se ajustează în funcție de starea clinică la pacienții cu insuficiență cardiacă la momentul începerii tratamentului sau la care există riscul apariției insuficienței cardiace

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

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

(...)

VI. PRESCRIPTORI

- Medici specialiști / primari hematologi
- Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog,,

Luând în considerare opinia Societății Române de Hematologie depusă de către compania Sanofi precum și prevederile OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, SETS consideră că atât medicamentul cu DCI Carfilzomibum cât și medicamentul cu DCI Daratumumabum sunt medicamente comparator pentru Sarclisa.

Întrucât compania a solicitat validarea schemei de tratament *carfilzomib + daratumumab + dexametazonă* pentru Sarclisa, iar Societatea Română de Hematologie a considerat această schemă de tratament ca fiind cea mai potrivită pentru tehnologia Sarclisa, SETS a efectuat analiza costurilor terapiilor schemelor de tratament *Isatuximab + carfilzomib + dexametazonă* versus *daratumumab + carfilzomib + dexametazonă*.

Având în vedere următoarele aspecte:

- ciclurile de tratament pentru ambele scheme terapeutice reprezentate de *carfilzomib + daratumumab + dexametazonă*, respectiv *isatuximab + carfilzomib + dexametazonă* sunt de 28 de zile
- medicamentul cu DCI Carfilzomibum se recomandă pentru tratamentul mielomului multiplu atât în schema de tratament cu *daratumumab* și *dexametazonă* cât în schema de tratament cu *isatuximabum* și *dexametazonă*, având același regim de dozare (respectiv, în ciclul 1, în zilele 1 și 2 se recomandă doza de $20\text{mg}/\text{m}^2$, iar în zilele 8,9,15 și 16 ale ciclului 1 se recomandă doza de $56\text{mg}/\text{m}^2$, urmat de ciclurile ulterioare, cu doza recomandată de $56\text{mg}/\text{m}^2$ în zilele 1, 2, 8, 9, 15 și 16)
- *dexametazona* se administrează în doză totală /ciclu de tratament de 160mg în ambele scheme de tratament

nu a fost calculat costul asocierilor terapeutice, respectiv costul asocierii *carfilzomib + dexametazonă*.

Costul terapiei cu Darzalex

Conform CANAMED, medicamentul cu DCI Daratumumabum (Darzalex 1800 mg) este condiționat în 1 flacon din sticlă x 15 ml sol. inj, având preț de vânzare cu amănuntul cu TVA de **24.087,79 lei**.

În conformitate cu RCP-ul Carfilzomibum și cu Protocolul de prescriere pentru Carfilzomibum, doza de daratumumab de 1800 mg soluție injectabilă, se administrează conform următoarei scheme de tratament:

- Ciclul 1 și 2 (de 28 de zile): zilele 1, 8, 15, 22
- Ciclurile 3-6 (de 28 de zile): la interval de două săptămâni
- Ciclurile 7- ulterioare: la interval de 4 săptămâni.

Pentru anul 1 de tratament sunt necesare 44 flacoane de Darzalex.

Pentru anul 2 de tratament sunt necesare 13 flacoane de Darzalex.

Pentru anul 3 de tratament sunt necesare 13 flacoane de Darzalex.

Astfel, numărul de administrări de Darzalex pentru 3 ani = 70

Cost tratament Darzalex/3 ani = 70 x 24.087,79 = 1.686.145,3 lei

Costul terapiei cu Sarclisa

În conformitate cu RCP-ul Isatuximabum, 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}.

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."

Doză administrare: 70 kg x 10 mg/kg = 700 mg

Total administrări pentru o perioadă de 3 ani: 28 + 26 + 26 = 80

Costul pe o perioadă de 3 ani cu Sarclisa este 1.119.042,40 lei (1.998,29 x 7 x 80), utilizând 7 cutii de Sarclisa 20 mg/ml, fiecare cutie cu 1 flacon a 5 ml (100 mg/5 ml).

Costul pe o perioadă de 3 ani cu Sarclisa este 1.119.397,60 lei [(9.995,89 x 80) + (1.998,29 x 2 x 80)] utilizând 2 cutii de Sarclisa 20 mg/ml, fiecare cutie cu 1 flacon a 5 ml (100 mg/5 ml) și 1 cutie de Sarclisa 20 mg/ml, cutie cu 1 flacon a 25 ml (500 mg/25 ml).

Așadar, comparând cele 2 terapii, se observă că tehnologia Sarclisa generează economii de -33,63% față de comparator, per pacient, pe baza dozelor recomandate conform RCP, rezultând un impact bugetar negativ.

7. PUNCTAJUL OBȚINUT

Criteria de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care permit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
NICE/SMC	0
IQWIG/G-BA	0
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	
DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, compensate în 8 - 13 state membre ale UE și Marea Britanie	20
4. Costurile terapiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care generează mai mult de 5% economii față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului	30
TOTAL	65 de puncte

8. 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 carfilzomib și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară”, **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.

9. RECOMANDARE

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI 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”,.

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)
2. EPAR (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_v1-0.pdf)
5. Raport HAS (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)
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-82611199077829>)
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. 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
11. 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
12. Ordinul MS nr. 2408/2023 actualizat
13. Legea nr. 293/2022 actualizată
14. Harrison ed. 14, Principiile medicinei interne
15. Protocolului de diagnostic, tratament și monitorizare pentru mielomul multiplu elaborat de către Centrul de Hematologie și Transplant Medular, Institutul Clinic Fundeni, București
16. RCP Darzalex (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230110158045/anx_158045_ro.pdf).

Raport finalizat
la data de: 26.09.2024

DIRECTOR GENERAL DGIF

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu