



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ISATUXIMABUM

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

Data depunerii dosarului

21.02.2024

Numărul dosarului

5797

PUNCTAJ: 92



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: ISATUXIMABUM

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

1.3 Cod ATC: L01XC38

1.4 Data eliberării APP: 30 mai 2020

1.5. Deținătorul de APP: Sanofi Winthrop Industrie, Franța

1.6. Tip DCI: DCI nou

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

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

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 2408/2023 actualizat, publicat în M.Of. Nr. 408/30.04.2024:

Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flacon a 5 ml (100 mg/5 ml)	Cutie cu 1 flacon a 25 ml (500 mg/25 ml)
Concentrație	20 mg/ml	20 mg/ml
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	1.998,29	9.995,89
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	1.998,29	9.995,89

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP :

Indicația terapeutică :

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

Doze și mod de administrare

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



Premedicație

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

- Dexametazonă 40 mg administrată oral sau intravenos (sau 20 mg oral sau intravenos la pacienți cu vârsta ≥ 75 ani): atunci când este administrată în asociere cu isatuximab și pomalidomidă. Dexametazonă 20 mg (administrată intravenos în zilele perfuziilor cu isatuximab și/sau carfilzomib și oral în celelalte zile): atunci când este administrată în asociere cu isatuximab și carfilzomib.
- Paracetamol 650 mg până la 1000 mg administrat oral (sau echivalent).
- Difenhidramină 25 mg până la 50 mg administrat intravenos sau oral (sau echivalent [de exemplu cetirizină, prometazină, dexclorfeniramină]). Calea intravenoasă este preferată cel puțin în cazul primelor patru perfuzii.

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

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

Managementul neutropeniei

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

Prevenirea infecțiilor

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

Doze

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

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

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



Fiecare ciclu de tratament se desfășoară pe parcursul unei perioade de 28 zile. Tratamentul se repetă până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile.

Schema de administrare trebuie respectată cu strictețe. Dacă o doză planificată de SARCLISA este omisă, se administrează doza cât mai curând posibil și se ajustează schema de tratament în consecință, menținând intervalul dintre doze.

Ajustarea dozei

Nu se recomandă scăderea dozei de SARCLISA.

Dacă pacientul prezintă reacții asociate cu administrarea perfuziei, este necesară ajustarea administrării.

În cazul administrării altor medicamente în asociere cu SARCLISA, trebuie avute în vedere versiunile actualizate ale Rezumatului caracteristicilor produsului corespunzător

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

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

Pacienți cu insuficiență renală

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

Pacienți cu insuficiență hepatică

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

Copii și adolescenți

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

Mod de administrare

SARCLISA se administrează intravenos.

Vitezele de administrare a perfuziei

După diluție, perfuzia cu SARCLISA trebuie administrată intravenos, cu o viteză de administrare a perfuziei prezentată în tabelul 2 de mai jos. Creșterea progresivă a vitezei de administrare a perfuziei trebuie avută în vedere numai în absența reacțiilor asociate cu administrarea perfuziei.

Tabelul 2 – Vitezele de administrare a SARCLISA în perfuzie

	Volum de diluție	Viteză inițială	Absența reacției asociate cu administrarea perfuziei	Creștere progresivă a vitezei de administrare a perfuziei	Viteză maximă
Prima perfuzie	250 ml	25 ml/oră	Timp de 60 de minute	25 ml/oră la interval de 30 minute	150 ml/oră
A doua perfuzie	250 ml	50 ml/oră	Timp de 30 de minute	50 ml/oră timp de 30 minute, apoi creștere cu 100 ml/oră	200 ml/oră
Perfuzii ulterioare	250 ml	200 ml/oră	-	-	200 ml/oră

Dacă pacienții prezintă reacții asociate cu administrarea perfuziei, sunt necesare ajustări ale modului de administrare

- La pacienții care necesită intervenție (reacții moderate la administrarea perfuziei, de gradul 2), trebuie avută în vedere o întrerupere temporară a perfuziei și administrarea unui tratament simptomatic suplimentar. După ameliorarea simptomului până la gradul ≤ 1 (ușor), perfuzia cu SARCLISA poate fi reluată în condițiile unei viteze de administrare redusă la jumătate din viteza inițială, sub monitorizare atentă și tratament de susținere, după caz. Dacă simptomele nu reapar după 30 de minute, viteza de perfuzie poate fi mărită până la viteza inițială și apoi majorată progresiv, după cum se arată în tabelul 2.
- Dacă simptomele nu se remit rapid sau nu se ameliorează până la gradul ≤ 1 după întreruperea perfuziei cu SARCLISA, persistă sau se agravează în pofida administrării de medicamente adecvate sau necesită spitalizare ori prezintă risc vital, tratamentul cu SARCLISA trebuie întrerupt definitiv și trebuie instituit tratamentul de susținere suplimentar, după caz.

Mecanism de acțiune

Grupa farmacoterapeutică a substanței active este următoarea: Agenți antineoplazici, anticorpi monoclonali.

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.

Isatuximab în asociere cu pomalidomidă amplifică *in vitro* liza celulelor mielomatoase care exprimă glicoproteina CD38, prin intermediul celulelor efectoare (CCDA) și prin distrucția directă a celulelor tumorale comparativ cu isatuximab exclusiv. Experimentele *in vivo* efectuate la animale, folosind un model de xenogrefă

umană de mielom multiplu la șoareci, au demonstrat că isatuximab în asociere cu pomalidomidă are ca rezultat o activitate antitumorală crescută comparativ cu activitatea isatuximab sau a pomalidomidei exclusiv.

Precizare DETM

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, Sanofi Romania SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI ISATUXIMABUM și DC SARCLISA 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația terapeutică: „SARCLISA este indicat în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar, care au beneficiat de minim două tratamente anterioare, inclusiv lenalidomidă și un inhibitor de proteazom și care au demonstrat progresia bolii sub ultimul tratament administrat”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4, respectiv „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi”.

Mielom multiplu - caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament

Caracteristicile bolii

Mielomul multiplu este o formă rară de cancer caracterizată prin producția excesivă (proliferare) și funcționarea necorespunzătoare a anumitor celule (celule plasmatic) găsite în măduva osoasă. Celulele plasmatic, care sunt un tip de globule albe, sunt produse în măduva osoasă și, în mod normal, rămân acolo. Celulele plasmatic excesive pot să se adune pentru a forma o tumoare sau tumori în diverse locuri ale corpului, în special în măduva osoasă. Dacă este prezentă o singură tumoare, se folosește termenul de plasmocitom solitar. Când sunt prezente multiple tumori sau măduva osoasă are peste 10% celule plasmatic, se folosește termenul de mielom multiplu.

Celulele plasmatic sunt o componentă cheie a sistemului imunitar și secretă o substanță cunoscută sub numele de proteine imunoglobulinice (proteine M), un tip de anticorp. Anticorpii sunt proteine speciale pe care organismul le produce pentru a combate microorganismele invadatoare, toxinele sau alte substanțe străine. Supraproducția de celule plasmatic la persoanele afectate duce la niveluri anormal de ridicate ale acestor proteine în organism, cunoscute sub numele de proteine M. Simptomele majore ale mielomului multiplu pot include dureri osoase, în special în spate și coaste, niveluri scăzute de globule roșii circulante (anemie), care duc la slăbiciune, oboseală și paloare și anomalii renale. Unele persoane afectate sunt mai susceptibile la infecții bacteriene, precum pneumonia.

Cauza exactă a mielomului multiplu nu este cunoscută. Simptomele apar ca rezultat al unui proces inițiat de multiplicarea anormală a celulelor plasmatic în măduva osoasă. Oamenii de știință suspectează că pot exista o varietate de cauze care pot include factori de mediu (de exemplu, efectele expunerii la radiații), anomalii genetice și/sau factori suplimentari care pot juca roluri variate. Expunerea la dioxină a fost asociată cu un risc crescut de mielom.

Un factor de interes pentru cercetători este faptul că multe celule mielomatoase au anomalii genetice specifice care influențează prognosticul. De asemenea, dezvoltarea mielomului multiplu este precedată, în aproape toate cazurile, de o afecțiune numită gamopatie monoclonală de semnificație nedeterminată sau MGUS. Cauza MGUS nu este cunoscută.

Epidemiologie

Mielomul multiplu (MM) este o neoplazie a celulelor plasmatiche care reprezintă 1%-1,8% din toate cazurile de cancer și este a doua cea mai frecventă malignitate hematologică, cu o incidență estimată în Europa de 4,5-6,0 la 100.000 pe an. În ciuda îmbunătățirii semnificative a supraviețuirii pacienților în ultimii 20 de ani, doar 10%-15% dintre pacienți ating sau depășesc supraviețuirea așteptată în comparație cu populația generală similară.

Conform informațiilor publicate pe site-ul 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.

Management și tratament

Simptomele specifice, vârsta de debut și rata de progresie a mielomului multiplu variază de la un pacient la altul. Unii indivizi afectați nu vor prezenta niciun simptom (asimptomatici sau în fază latentă). Mielomul multiplu poate progresa și poate provoca complicații care pun viața în pericol. Este important de menționat că persoanele afectate nu vor avea toate simptomele enumerate mai jos.

Pacienții cu MM experimentează o varietate de evenimente și simptome legate de boală, inclusiv insuficiență renală, anemie, oboseală, dispnee la efort, distrugerea oaselor care duce la durere, fracturi și imunodeficiență/infecții recurente. O deteriorare a calității vieții este deosebit de marcată la pacienții vârstnici și fragili, care reprezintă aproximativ 30% dintre pacienții cu MM.

Procedurile și intervențiile terapeutice specifice pot varia în funcție de numeroși factori, precum stadiul bolii, dimensiunea tumorii, prezența sau absența anumitor simptome, vârsta și starea generală de sănătate a individului și/sau alte elemente. Deciziile privind utilizarea anumitor scheme de tratament trebuie luate de medici în consultare atentă cu pacientul, pe baza specificului istoricului său medical, a unei discuții detaliate a beneficiilor și a riscurilor potențiale, inclusiv efectele secundare posibile și efectele pe termen lung.

Opțiunile de tratament de primă linie includ cel puțin una dintre terapiile noi, precum inhibitori de proteazom și/sau medicamente imunostimulatoare, urmate de transplantul autolog de celule stem (ASCT), dacă acesta este recomandat. Calitatea răspunsului după transplantul autolog pare să coreleze cu durata controlului bolii până la progresia acesteia, astfel necesitând terapii de salvare.

Deși opțiunile de terapie au crescut și rezultatele s-au îmbunătățit în ultimul deceniu, majoritatea pacienților cu MM vor recidiva în cele din urmă. Remisiunile secundare și ulterioare pot fi obținute cu terapie suplimentară, însă

mielomul reapare de obicei mai agresiv după fiecare recidivă, ducând la o durată redusă a răspunsului și culminând cu o boală refractară la tratament și perioade scurte de supraviețuire.

Pacienții cu recidivă și/sau refractari primesc de obicei terapie de salvare. Dacă este posibil, aceasta ar putea include un al doilea transplant autolog sau alogen de celule stem hematopoietice până la apariția recidivei sau a toxicității, urmând apoi altă opțiune de salvare. În acest context, schemele pe bază cu bortezomib și lenalidomidă sunt cel mai frecvent utilizate în combinație cu corticosteroizi, la care uneori se adaugă și un agent alchilant sau o antraciclină. Odată cu introducerea acestor terapii noi, s-a raportat o îmbunătățire a supraviețuirii mediane la 45 până la 60 de luni de la diagnosticarea bolii. În ciuda îmbunătățirii supraviețuirii fără progresie și a supraviețuirii globale pentru pacienții cu MM recidivat precoce, tratați cu aceste medicamente, 40-60% dintre pacienți nu răspund la terapie și aproape toți recidivează după una dintre aceste scheme.

Schema de terapie pentru pacienții cu MM recidivat și refractar se schimbă rapid după aprobarea recentă a trei medicamente aparținând a două clase noi de agenți: inhibitorul de histon deacetilază (HDAC) panobinostat (Farydak) și doi anticorpi monoclonali, daratumumab (Darzalex) și elotuzumab (Empliciti). În plus, adăugarea IMiD-urilor (medicamente imunomodulatoare) de a doua generație, lenalidomidă (Revlimid) și pomalidomidă (Imnovid), și a inhibitorilor de proteazom de a doua generație, carfilzomib (Kyprolis) și ixazomib (Ninlaro), oferă opțiuni suplimentare de tratament în cadrul aceleași clase pentru pacienții cu MM recidivat/refractar.

Carfilzomib, elotuzumab, ixazomib și daratumumab au fost aprobate în diferite combinații pentru pacienții cu cel puțin o linie anterioară de terapie.

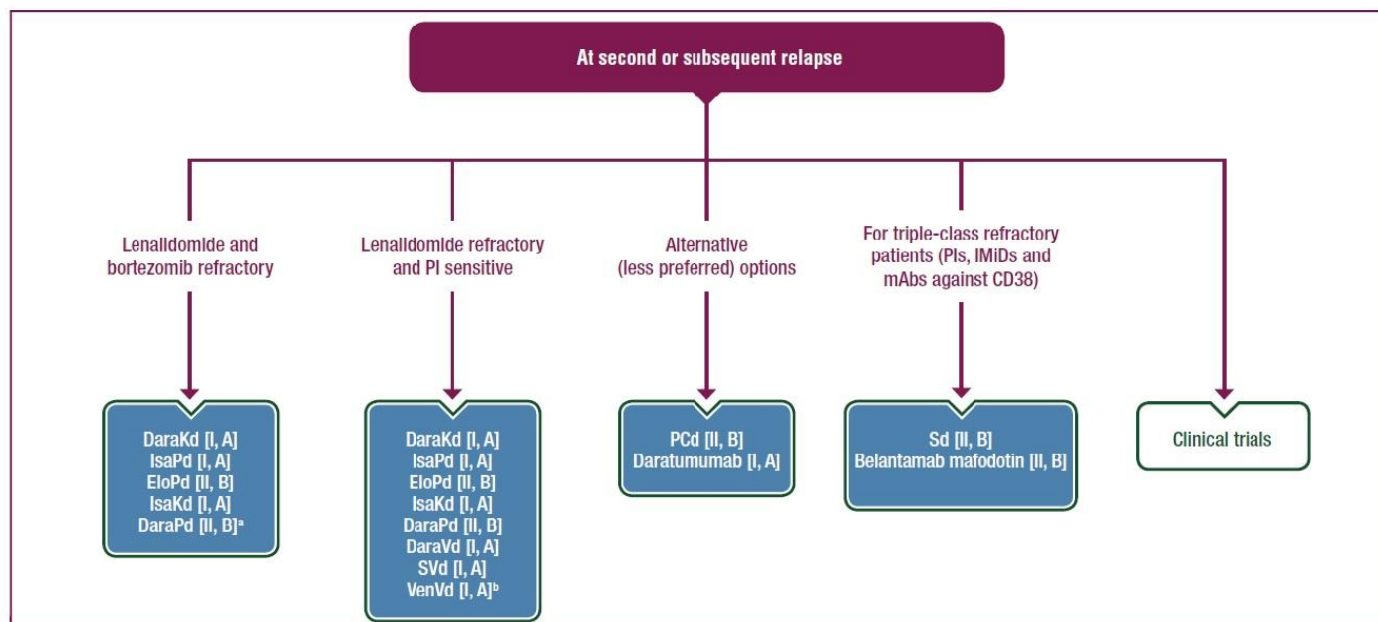
În stadiul foarte avansat al bolii (a treia linie de tratament și ulterior), au fost aprobate pomalidomida, daratumumabul și panobinostatul:

- Pomalidomida, al treilea IMiD din clasă, în combinație cu dexametazonă în doză mică, a fost aprobată pentru pacienții care au primit cel puțin două regimuri de tratament anterioare, inclusiv lenalidomidă și bortezomib, și a căror boală a progresat după tratamentul cu aceste medicamente.
- Daratumumab în monoterapie a fost aprobat pentru tratamentul adulților cu MM recidivat/refractar, al căror tratament anterior a inclus un inhibitor de proteazom și un agent imunomodulator și a căror boală s-a agravat după tratament.
- Panobinostatul a fost, de asemenea, aprobat în combinație cu bortezomib și dexametazonă pentru pacienții cu mielom multiplu recidivat și/sau refractar care au primit cel puțin două regimuri anterioare, inclusiv bortezomib și un agent imunomodulator. Panobinostatul în combinație cu bortezomib și dexametazonă este asociat cu o toxicitate semnificativă și nu este o opțiune de tratament recomandată în ghidul de practică clinică ESMO.

Conform ghidurilor ESMO, schema pentru a treia linie de tratament și ulterior este prezentată în figura 1.

Alegerea terapiei în contextul recidivei depinde de mai mulți parametri, cum ar fi vârsta, starea de performanță, comorbiditățile, tipul, eficacitatea și toleranța tratamentului anterior, numărul liniilor de tratament anterioare, opțiunile de tratament disponibile, intervalul de la ultima terapie și tipul recidivei.

Figura 1: Schema tratament după cel puțin două recidive pentru pacienți cu mielom multiplu



Dara, daratumumab; Elo, elotuzumab; IMiD, immunomodulatory drug; Isa, isatuximab; Kd, carfilzomib/dexamethasone; mAb, monoclonal antibody; MM, multiple myeloma; PCd, pomalidomide/cyclophosphamide/dexamethasone;

Pd, pomalidomide/dexamethasone; PI, proteasome inhibitor; S, selinexor; Sd, selinexor/dexamethasone; Vd, bortezomib/dexamethasone; Ven, venetoclax.

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

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

Eficacitate și siguranță clinică Studiul ICARIA-MM (EFC14335)

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

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

Dexametazona (oral/intravenos) în doză de 40 mg (20 mg pentru pacienții cu vârsta ≥ 75 ani) a fost administrată în zilele 1, 8, 15 și 22 pentru fiecare ciclu de tratament de 28 de zile.

În general, caracteristicile demografice și caracteristicile bolii la momentul inițial au fost similare între cele două grupuri de tratament, cu unele discrepanțe minore. Vârsta mediană a pacientului a fost de 67 de ani (interval 36-86 ani), 19,9% dintre pacienți au avut vârsta ≥ 75 ani. Scorul de performanță ECOG a fost 0 la 35,7% dintre pacienții incluși în brațul de tratament cu isatuximab și la 45,1% dintre pacienții incluși în brațul de tratament comparator, 1 la 53,9% dintre pacienții incluși în brațul de tratament cu isatuximab și la 44,4% dintre pacienții incluși în brațul de tratament comparator și 2 la 10,4% dintre pacienții incluși în brațul de tratament cu isatuximab versus 10,5% dintre pacienții incluși în brațul de tratament comparator. 10,4% dintre pacienții incluși în brațul de tratament cu isatuximab versus 10,5% dintre pacienții incluși în brațul de tratament comparator au intrat în studiu având BPOC sau astm bronșic în antecedente, iar 38,6% versus 33,3% dintre pacienții cu insuficiență renală (Clearance al creatininei < 60 ml/min/1,73 m²) au fost incluși în brațul de tratament cu isatuximab, respectiv în brațul de tratament comparator. La intrarea în studiu, stadiul - în conformitate cu Sistemul Internațional de Stadializare (SIS) - a fost I la 37,5% (41,6% în brațul de tratament cu isatuximab și 33,3% în brațul de tratament comparator), II la 35,5% (34,4% în brațul de tratament cu isatuximab și 36,6% în brațul de tratament comparator și) și III la 25,1% (22,1% în brațul de tratament cu isatuximab și 28,1% în brațul de tratament comparator) dintre pacienți. În total, la intrarea în studiu, 19,5% dintre pacienți (15,6% în brațul de tratament cu isatuximab și 23,5% în brațul de tratament comparator) au prezentat anomalii cromozomiale cu risc ridicat; del(17p), t(4;14) și t(14;16) au fost prezente la 12,1% (9,1% în brațul de tratament cu isatuximab și 15,0% în brațul de tratament comparator), la 8,5% (7,8% în brațul de tratament cu isatuximab și 9,2% în brațul de tratament comparator) și respectiv la 1,6% (0,6% în brațul de tratament cu isatuximab și 2,6% în brațul de tratament comparator) dintre pacienți.

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

Durata mediană a tratamentului a fost de 41,0 săptămâni pentru grupul de tratament cu Isa-Pd, comparativ cu 24,0 săptămâni pentru grupul cu Pd. Supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) a fost criteriul final principal de evaluare a eficacității în cadrul studiului ICARIA-MM. Îmbunătățirea SFP a reprezentat o reducere cu 40,4% a riscului de progresie a bolii sau deces la pacienții tratați cu Isa-Pd.

Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul 3, iar curbele Kaplan-Meier pentru SFP și SG sunt prezentate în figurile 2 și 3:

Tabelul 3: Eficacitatea SARCLISA în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă versus pomalidomidă și dexametazonă în tratamentul mielomului multiplu (analiză în intenție-de-tratament)

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

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

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

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

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

e - Estimat cu ajutorul metodei Clopper-Pearson.

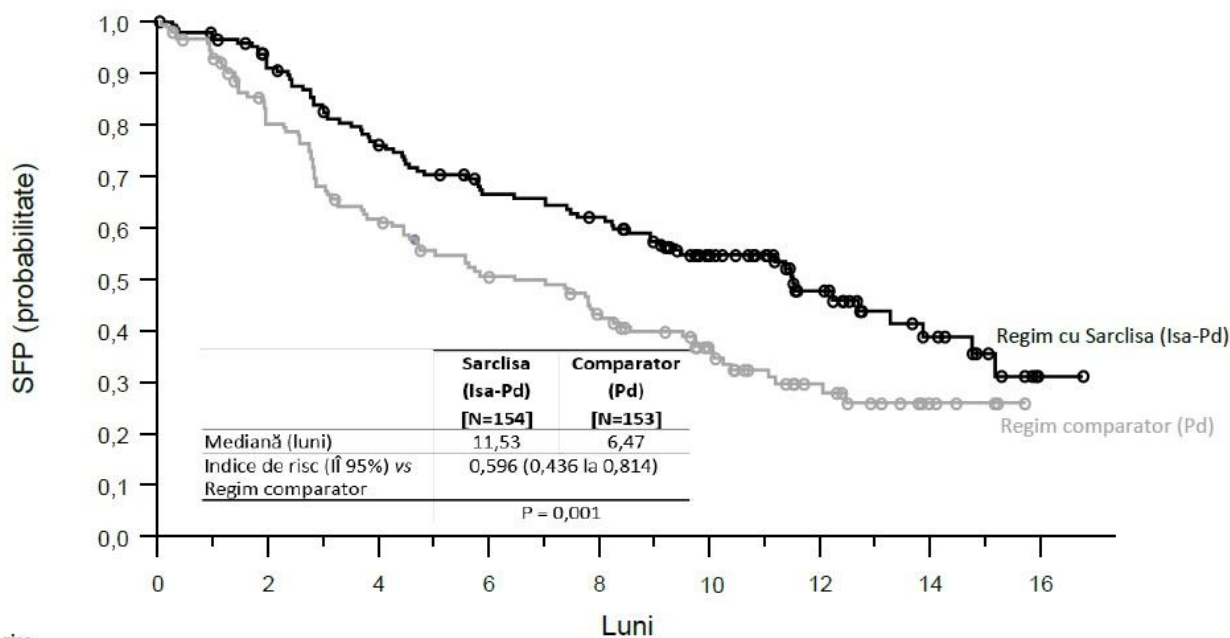
f - Durata răspunsului a fost determinată la pacienții care au obținut un răspuns ≥PR (93 de pacienți în brațul de tratament cu isatuximab și 54 de pacienți în brațul de tratament comparator). Estimate Kaplan-Meier ale duratei răspunsului.

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

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

NR: parametrul nu a fost atins

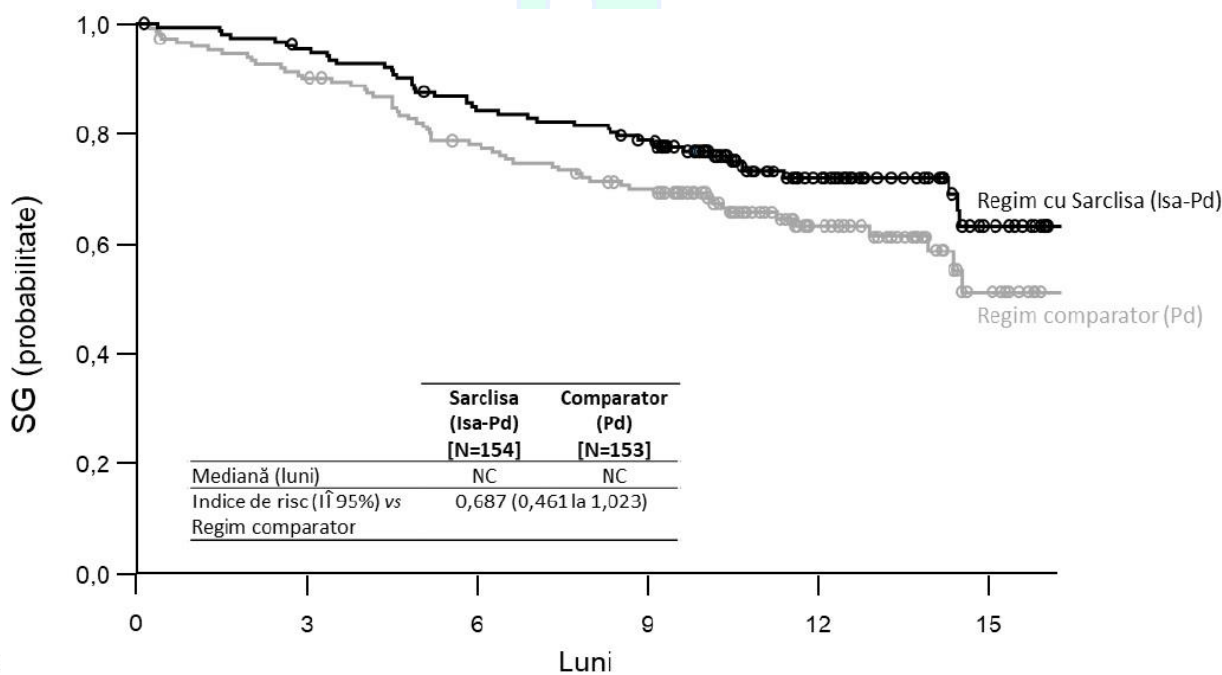
Figura 2: Curbă Kaplan-Meier pentru SFP – populație ITT – studiul ICARIA-MM (evaluare efectuată de Comitetul independent pentru evaluarea răspunsului la tratament)



Pacienți cu risc

	0	2	4	6	8	10	12	14	16
Regim cu Sarclisa (Isa-Pd)	154	129	106	89	81	52	30	14	1
Regim comparator (Pd)	153	105	80	63	51	33	17	5	0

Figura 3 – Curbă Kaplan-Meier pentru supraviețuirea generală (SG) – populație ITT – studiul ICARIA-MM



Pacienți cu risc

	0	3	6	9	12	15
Regim cu Sarclisa (Isa-Pd)	154	145	127	116	51	15
Regim comparator (Pd)	153	137	116	101	46	11

Data limită = 11 octombrie 2018

La pacienții cu risc citogenetic ridicat (evaluare la nivelul laboratorului central), valoarea mediană a SFP a fost 7,49 (ÎI 95%: 2,628 până la NC) în grupul cu Isa-Pd și 3,745 (ÎI 95%: 2,793 până la 7,885) în grupul cu Pd (Indice de risc, Hazard ratio HR = 0,655; ÎI 95%: 0,334 până la 1,283). S-au observat, de asemenea, îmbunătățiri ale SFP în grupul cu Isa-Pd la pacienții cu vârsta >75 ani (HR = 0,479; ÎI 95%: 0,242 până la 0,946), aflați în stadiul III conform SIS la intrarea în studiu (HR = 0,635; ÎI 95%: 0,363 până la 1,110), cu valoare inițială a Clearance-ului creatininei <60 ml/min/1,73 m² (HR = 0,502; ÎI 95%: 0,297 până la 0,847), cu > 3 linii anterioare de tratament (HR = 0,590; ÎI 95%: 0,356 până la 0,977), la pacienții refractari la tratamentul anterior cu lenalidomidă (HR = 0,593; ÎI 95%: 0,431 până la 0,816) sau inhibitor de proteazom (HR = 0,578; ÎI 95%: 0,405 până la 0,824), precum și la pacienții refractari la tratamentul cu lenalidomidă ca ultima linie de tratament, înainte de intrarea în studiu (HR = 0,601; ÎI 95%: 0,436 până la 0,828).

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

Valoarea mediană a intervalului de timp până la primul răspuns la tratament, în cazul pacienților respondenți, a fost 35 de zile în grupul de tratament cu Isa-Pd față de 58 de zile în grupul cu Pd. La un timp median de urmărire de 52,44 luni, supraviețuirea generală mediană finală a fost de 24,57 luni în grupul de tratament cu Isa-Pd și de 17,71 luni în grupul cu Pd (HR = 0,776; ÎI 95%: 0,594 până la 1,015).

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

Profilul de siguranță

În ICARIA-MM, cele mai frecvente reacții adverse (>20%) sunt neutropenie (46,7%), reacții la administrarea perfuziei (38,2%), pneumonie (30,9%), infecții ale tractului respirator superior (28,3%), diaree (25,7%) și bronșită (23,7%). Reacțiile adverse grave au apărut la 61,8% dintre pacienții tratați cu Isa-Pd. Cele mai frecvente reacții adverse grave sunt pneumonia (25,7%) și neutropenia febrilă (6,6%). Întreruperea definitivă a tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost raportată la 7,2% dintre pacienții tratați cu Isa-Pd. Reacțiile adverse cu evoluție letală în timpul tratamentului au fost raportate la 7,9% dintre pacienții tratați cu Isa-Pd (acelea care au apărut la mai mult de 1% dintre pacienți au fost pneumonia, care a apărut la 1,3% dintre pacienți, și alte infecții, care au apărut la 2,0% dintre pacienți).

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt descrise folosind criteriile comune de toxicitate ale Institutului Național de Oncologie din SUA (NCI Common Toxicity Criteria), precum și termenii COSTART și MedDRA. Frecvențele au fost definite utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$); foarte rare ($< 1/10.000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

În studiul ICARIA-MM, reacțiile adverse au fost raportate de la cei 152 pacienți cărora li s-a administrat Isa-Pd cu o durată mediană de expunere de 41 săptămâni.

Tabelul 4^a – Reacții adverse raportate la pacienți cu mielom multiplu tratați cu isatuximab în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă (ICARIA-MM)^b

Termenul preferat pentru clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvență	Incidență (%) (N=152)	
			Oricare grad	Gradul ≥ 3
Infecții și infestări	Pneumonie ^{c,d}	Foarte frecventă	47 (30,9)	40 (26,3)
	Infecție a tractului respirator superior*	Foarte frecventă	43 (28,3)	5 (3,3)
	Bronșită*	Foarte frecventă	36 (23,7)	5 (3,3)
	Herpes zoster	Frecvent	7 (4,6)	1 (0,7)
Tumori benigne, maligne și nespecificate, (incluzând chisturi și polipi) ^e	Neoplasm cutanat	Frecvent	6 (3,9)	4 (2,6)
	Tumoră solidă (neoplasm noncutanat)	Frecvent	3 (2,0)	2 (1,3)
	Afecțiune malignă hematologică	Mai puțin frecventă	1 (0,7)	1 (0,7)
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie ^f	Foarte frecventă	71 (46,7)	70 (46,1)
	Neutropenie febrilă	Foarte frecventă	18 (11,8)	18 (11,8)
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacție anafilactică ^g	Mai puțin frecventă	5 (0,3%)	5 (0,3%)
Tulburări metabolice și de nutriție	Apetit alimentar diminuat*	Frecvent	15 (9,9)	2 (1,3)
Tulburări cardiace	Fibrilație atrială	Frecvent	7 (4,6)	3 (2,0)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee*	Foarte frecventă	23 (15,1)	6 (3,9)
Tulburări gastrointestinale	Diaree*	Foarte frecventă	39 (25,7)	3 (2,0)
	Greață*	Foarte frecventă	23 (15,1)	0
	Vărsături*	Foarte frecventă	18 (11,8)	2 (1,3)
Investigații diagnostice	Scădere ponderală*	Frecventă	10 (6,6)	0
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Reacție la administrarea perfuziei ^d	Foarte frecventă	58 (38,2)	4 (2,6)

a - În tabelul 5 sunt raportate rezultatele testelor hematologice de laborator. b - Data limită este 11-Oct-2018. Durata mediană a perioadei de urmărire = 11,60 luni. c - Termenul pneumonie grupează următorii termeni: pneumonie atipică, aspergiloză bronhopulmonară, pneumonie, pneumonie cu H. influenzae, pneumonie gripală, pneumonie pneumococică, pneumonie streptococică, pneumonie virală, pneumonie bacteriană, infecție cu H. influenzae, infecție pulmonară, pneumonie fungică și pneumonie cu Pneumocystis jirovecii. d - Vezi „Descrierea reacțiilor adverse selectate”. e - Data limită este 14-Mar-2022. Durata mediană a perioadei de de urmărire = 52,44 luni. Pe baza celei de-a doua neoplazii maligne primare raportată în timpul perioadei de tratament de studiu și în timpul perioadei post-tratament.

f - 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. g - Pe baza studiilor clinice pentru indicația de mielom multiplu. * - Fără gradul 4

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții asociate cu administrarea perfuziei

În studiul ICARIA-MM, au fost raportate reacții asociate cu administrarea perfuziei la 58 de pacienți (38,2%) cărora li s-a administrat tratament cu SARCLISA. Toți pacienții la care s-au manifestat reacții asociate cu administrarea perfuziei au prezentat aceste reacții în timpul primei perfuzii cu SARCLISA, 3 pacienți (2,0%) având, de asemenea, reacții asociate cu administrarea celei de a 2-a perfuzii și 2 pacienți (1,3%) la administrarea celei de a 4-a perfuzii. Reacțiile de gradul 1 asociate cu administrarea perfuziei au fost raportate la 3,9%, reacțiile de gradul 2 la 31,6%, reacțiile de gradul 3 la 1,3% și reacțiile de gradul 4 la 1,3% dintre pacienți. Toate reacțiile adverse asociate cu administrarea perfuziei au fost reversibile și s-au remis în aceeași zi în cazul a 98% din perfuziile administrate.

Semnele și simptomele reacțiilor adverse de gradul 3 sau 4 asociate cu administrarea perfuziei au inclus dispnee, hipertensiune arterială și bronhospasm. Incidența cazurilor de întrerupere a perfuziei din cauza reacțiilor asociate cu administrarea perfuziei a fost 28,9%. Intervalul de timp median până la întreruperea perfuziei a fost de 55 de minute. Au fost raportate cazuri de întrerupere a tratamentului ca urmare a reacțiilor adverse asociate cu administrarea perfuziei la 2,6% dintre pacienții grupului de tratament cu Isa-Pd.

Infecții

În studiul ICARIA-MM, incidența infecțiilor de gradul 3 sau mai mare a fost de 42,8%. Pneumonia a fost cea mai frecvent raportată infecție severă de gradul 3, la 21,7% dintre pacienții incluși în grupul de tratament cu Isa-Pd față de 16,1% în grupul de tratament cu Pd și de gradul 4 la 3,3% dintre pacienții grupului de tratament cu Isa-Pd, comparativ cu 2,7% în grupul de tratament cu Pd. S-au raportat cazuri de întrerupere a tratamentului ca urmare a infecției la 2,6% dintre pacienții grupului de tratament cu Isa-Pd, comparativ cu 5,4% în grupul cu tratament cu Pd. Infecțiile letale au fost raportate la 3,3% dintre pacienții grupului de tratament cu Isa-Pd și la 4,0% în grupul cu tratament cu Pd. În studiile clinice privind mielomul multiplu recidivat și refractar, herpes zoster a fost raportat la 2,0% dintre pacienți. În ICARIA-MM, incidența herpesului zoster a fost de 4,6% în grupul cu Isa-Pd comparativ cu 0,7% în grupul cu Pd.

Valori ale testelor hematologice de laborator

Tabelul 5 – Anomalii ale testelor hematologice de laborator la pacienți tratați cu isatuximab asociat cu pomalidomidă și dexametazonă, comparativ cu pomalidomidă și dexametazonă (studiul ICARIA-MM)

Parametru de laborator	SARCLISA + pomalidomidă + dexametazonă n (%) (N=152)			Pomalidomidă + dexametazonă n (%) (N=147)		
	Toate gradele	Gradul 3	Gradul 4	Toate gradele	Gradul 3	Gradul 4
Anemie	151 (99,3)	48 (31,6)	0	145 (98,6)	41 (27,9)	0
Neutropenie	146 (96,1)	37 (24,3)	92 (60,5)	137 (93,2)	57 (38,8)	46 (31,3)
Limfopenie	140 (92,1)	64 (42,1)	19 (12,5)	137 (93,2)	52 (35,4)	12 (8,2)
Trombocitopenie	127 (83,6)	22 (14,5)	25 (16,4)	118 (80,3)	14 (9,5)	22 (15,0)

Numitorul utilizat pentru calculul procentual este numărul de pacienți cu minim o evaluare a testului de laborator în perioada de examinare analizată.

Imunogenitate

Pe parcursul a 9 studii clinice efectuate la pacienți cu mielom multiplu (MM), cărora li s-a administrat isatuximab ca monoterapie, precum și în asocieri terapeutice, inclusiv ICARIA-MM și IKEMA (N = 1018), incidența anticorpilor anti-medicament apăruti la tratament a fost 1,9%. Nu a fost observat niciun efect al anticorpilor anti-medicament asupra farmacocineticii, siguranței sau eficacității isatuximab.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS (Haute Autorité de Santé)

Comisia de Transparență, prin avizul favorabil de rambursare aprobat la data de 18 noiembrie 2020, a considerat că **beneficiul terapeutic** al medicamentului cu DCI ISATUXIMABUM și DC SARCLISA 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, *în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu (MM) recidivant și refractar, care au primit cel puțin două tratamente anterioare, inclusiv lenalidomidă și un inhibitor de proteazom (IP), și a căror boală a progresat în timpul ultimului tratament, este important.*

Luând în considerare următoarele aspecte:

- demonstrarea superiorității asocierii SARCLISA (isatuximab) cu IMNOVID (pomalidomidă) și dexametazonă (protocol Isa-Pd), în comparație cu asocierea IMNOVID (pomalidomidă) și dexametazonă (Pd), în ceea ce privește supraviețuirea fără progresie (criteriul principal de evaluare), cu un câștig median de +5 luni (HR = 0,596; IC95 % [0,436-0,814]), după o perioadă de urmărire mediană de 11,6 luni, considerată *relevant clinic*,
- profilul de toleranță, în concordanță cu cel cunoscut pentru anticorpul anti-CD38, marcat în special de infecții și neutropenii febrile,
- absența demonstrării până în prezent a unui beneficiu în ceea ce privește supraviețuirea globală (criteriul secundar de evaluare ierarhizat) din două analize intermediare, fiind în așteptarea analizei finale a supraviețuirii globale,
- absența impactului demonstrat asupra calității vieții,

Comisia consideră că SARCLISA (isatuximab) în asociere cu IMNOVID (pomalidomidă) plus dexametazonă (protocol Isa-Pd) aduce o *îmbunătățire minoră* a serviciului medical oferit (ASMR IV) în comparație cu asocierea IMNOVID (pomalidomidă) plus dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivant și refractar, care au primit cel puțin două tratamente anterioare, inclusiv lenalidomidă și un inhibitor de proteazom și a căror boală a progresat în timpul ultimului tratament.

Locul în strategia terapeutică

Ținând cont de superioritatea protocolului Isa-Pd, care asociază SARCLISA (isatuximab) cu IMNOVID (pomalidomidă) și dexametazonă (Pd), demonstrată în comparație cu asocierea Pd în termeni de supraviețuire fără progresie, și în așteptarea rezultatelor finale privind supraviețuirea globală, asocierea Isa-Pd este *opțiunea de tratament preferată* față de asocierea Pd pentru pacienții adulți cu mielom multiplu (MM) recidivant și refractar, care au primit cel puțin două tratamente anterioare, inclusiv lenalidomidă și un inhibitor de proteazom (IP), și a căror boală a progresat în timpul ultimului tratament.

Comisia regretă, totuși, că studiul disponibil nu permite definirea secvenței optime de tratament între utilizarea imediată a unei triple combinații de un anticorp anti-CD38 cu pomalidomidă și dexametazonă și utilizarea secvențială a pomalidomidei cu dexametazonă și a unui anticorp anti-CD38, de la a doua recidivă. De fapt, DARZALEX (daratumumab) în monoterapie este întotdeauna o opțiune la pacienții care au primit un IP și un imunomodulator.

Datorită mecanismului de acțiune similar, care țintește receptorul CD38, și ne-includerii în studiul ICARIA-MM a pacienților refractari la un anticorp anti-CD38 administrat într-o linie de tratament anterioară, Comisia nu recomandă utilizarea SARCLISA (isatuximab) în cazul pacienților refractari la un anticorp anti-CD38. În plus, nu există date robuste care să susțină beneficiul reutilizării SARCLISA (isatuximab) la pacienții tratați anterior cu un anticorp anti-CD38, dar care nu sunt refractari la un anticorp anti-CD38.

Comisia atrage atenția medicilor prescriptori asupra necesității unei vigilențe speciale în privința riscului de deficiență imună indus de administrarea pe termen lung de SARCLISA (isatuximab), așa cum a făcut și pentru DARZALEX (daratumumab). Un exces de episoade infecțioase, în special ale căilor respiratorii, uneori severe, a fost observat în grupul de studiu care primea SARCLISA (isatuximab). Balanța beneficiu/risc a continuării injecțiilor cu SARCLISA (isatuximab) pe termen lung trebuie reevaluată regulat, înainte de fiecare administrare, și în mod special în caz de apariție a unui episod infecțios.

[NICE \(National Institute for Health and Care Excellence\)](#)

Conform ghidului de evaluare, TA658, publicat la data de 18 noiembrie 2020, Isatuximab, în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă, este recomandat pentru utilizare în cadrul Fondului de Medicamente pentru Cancer ca *opțiune pentru tratarea mielomului multiplu recidivant și refractar la adulți care au primit lenalidomidă și un inhibitor de proteazom, iar boala lor a progresat în timpul ultimului tratament, numai dacă:*

- au avut trei linii anterioare de tratament;
- isatuximab este recomandat doar dacă compania îl furnizează în conformitate cu acordul comercial stabilit.

Compania propune ca isatuximab împreună cu pomalidomidă și dexametazonă să fie utilizat doar pentru pacienții care au avut deja 3 linii de tratament. Deși sunt necesare și opțiuni eficiente după 2 linii de tratament, datele privind eficacitatea clinică și costurile pentru isatuximab asociat cu pomalidomidă și dexametazonă în acest moment nu sunt adecvate pentru adoptarea unei decizii.

După 3 linii de tratament, pacienților li se administrează de obicei pomalidomidă cu dexametazonă sau daratumumab în monoterapie (din Fondul de Medicamente pentru Cancer). Dovezile din studiile clinice sugerează că isatuximab în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă întârzie progresia bolii și mărește durata de viață a oamenilor în comparație cu pomalidomida asociată cu dexametazonă. Cu toate acestea, beneficiul pe termen lung este incert.

Estimările cost-eficacitate pentru isatuximab în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă după 3 linii anterioare de tratament sunt incerte din cauza limitărilor datelor clinice. Estimările sunt mai mari decât ceea ce NICE consideră în mod normal o utilizare acceptabilă a resurselor NHS (Serviciul Național de Sănătate). Prin urmare, isatuximab în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă nu pot fi recomandate pentru utilizare de rutină în NHS. Asocierea celor 3 medicamente este recomandată pentru utilizare în cadrul Fondului de Medicamente pentru Cancer.

SMC (Scottish Medical Consortium)

Avizul SMC 2303 din 12 aprilie 2021 prezintă următoarele concluzii: pentru indicația terapeutică „*în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar (RRMM) care au primit cel puțin două terapii anterioare, inclusiv lenalidomidă și un inhibitor de proteazom (IP) și au demonstrat progresia bolii la ultimul tratament*”, isatuximabum (Sarclisa®) este acceptat pentru **utilizare restricționată** în cadrul NHS Scotland. **Restricția SMC** se referă la pacienți care primesc *terapie de linia a patra*.

Compania solicitantă a cerut ca SMC să ia în considerare administrarea isatuximabului pentru pacienții care primesc terapie de linia a patra.

Un studiu de fază III deschis (ICARIA-MM) a recrutat adulți cu mielom multiplu recidivant și refractar (MMRR) care au primit cel puțin două linii anterioare de terapie și a căror boală a devenit imună la lenalidomidă și un inhibitor de proteazom (bortezomib, carfilzomib sau ixazomib).

Conform acestui studiu, isatuximab în asociere cu pomalidomida și dexametazona a crescut semnificativ supraviețuirea fără progresie (PFS) la adulții cu RRMM care au primit cel puțin două linii anterioare de terapie, inclusiv lenalidomidă și un inhibitor de proteazom.

Avizul SMC ia în considerare beneficiile Schemelor de Acces pentru Pacienți (PAS) care îmbunătățesc cost-eficacitatea tratamentului cu isatuximabum. Această recomandare depinde de disponibilitatea continuă a acestor PAS în NHS Scotland sau de prețurile de listă care sunt echivalente sau mai mici.

IQWIG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)

Conform raportului A21-61, publicat la data de 12 august 2021, și a raportului Addendum A21-124, publicat la data 15 octombrie 2021, s-a evaluat *existența unui beneficiu suplimentar* al combinației isatuximab cu pomalidomidă și dexametazonă față de terapia de comparație adecvată (ACT) pentru *pacienții cu mielom multiplu recidivant și refractar care au primit ≥ 2 terapii anterioare, inclusiv lenalidomidă și un inhibitor de proteazom, și care au demonstrat progresia bolii sub ultima terapie.*

Terapia de comparație adecvată poate fi:

- Bortezomib în combinație cu dexametazonă;
- Lenalidomidă în combinație cu dexametazonă;
- Pomalidomidă în combinație cu dexametazonă;
- Elotuzumab în combinație cu lenalidomidă și dexametazonă;
- Elotuzumab în combinație cu pomalidomidă și dexametazonă;
- Carfilzomib în combinație cu lenalidomidă și dexametazonă;
- Carfilzomib în combinație cu dexametazonă;
- Daratumumab în combinație cu lenalidomidă și dexametazonă;
- Daratumumab în combinație cu bortezomib și dexametazonă.

Compania a ales ca terapie de comparație adecvată *pomalidomidă în combinație cu dexametazonă*.

În concluzie, dovezile disponibile în primul raport cât și în addendum demonstrează că **beneficiul suplimentar al isatuximabului** în asociere cu pomalidomida și dexametazona față de terapia de comparație adecvată (ACT) pentru *pacienții cu mielom multiplu recidivant și refractar care au primit ≥ 2 terapii anterioare, inclusiv lenalidomidă și un inhibitor de proteazom, și care au demonstrat progresia bolii sub ultima terapie, nu este dovedit.*

G-BA (der Gemeinsame Bundesausschuss)

Decizia G-BA emisă la data de 4 noiembrie 2021 pentru indicația terapeutică: „*Sarclisa este indicat în combinație cu pomalidomidă și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivant și refractar care au primit cel puțin două terapii anterioare, inclusiv lenalidomidă și un inhibitor de proteazom, și care au demonstrat progresia bolii la ultima terapie*”, conform autorizației de punere pe piață din 30 mai 2020, **dovedește un indiciu de beneficiu suplimentar minor** al isatuximabului față de terapia de comparație adecvată.

Terapia de comparație adecvată a fost determinată de G-BA după cum urmează și poate fi oricare dintre variantele de mai jos:

- Bortezomib în combinație cu doxorubicină liposomală pegilată;
- Bortezomib în combinație cu dexametazonă;
- Lenalidomidă în combinație cu dexametazonă,

- Pomalidomidă în combinație cu dexametazonă,
- Elotuzumab în combinație cu lenalidomidă și dexametazonă;
- Elotuzumab în combinație cu pomalidomidă și dexametazonă;
- Carfilzomib în combinație cu lenalidomidă și dexametazonă;
- Carfilzomib în combinație cu dexametazonă;
- Daratumumab în combinație cu lenalidomidă și dexametazonă;
- Daratumumab în combinație cu bortezomib și dexametazonă.

Rezultatele sunt disponibile din studiul ICARIA-MM, deschis, randomizat și controlat, care compară isatuximab în combinație cu pomalidomidă și dexametazonă (Isa-Pd) cu pomalidomidă și dexametazonă (Pd).

Nu există o diferență semnificativă din punct de vedere statistic pentru supraviețuirea globală.

În ceea ce privește timpul până la deteriorarea permanentă, există avantaje pentru Isa-Pd în ceea ce privește morbiditatea, simptomele de durere și a calității vieții legate de sănătate și a stării globale de sănătate.

În termeni de efecte secundare, Isa-Pd a prezentat un dezavantaj în cazul evenimentelor adverse grave (grad CTCAE ≥ 3). Dezavantajul este considerat moderat și nu atinge o magnitudine care să pună sub semnul întrebării efectele pozitive în simptomatologia specifică bolii și în calitatea vieții legate de sănătate.

Incertitudini rămân pentru efectele raportate de pacienți, precum efectele reacțiilor legate de perfuzie asupra morbidității și calității vieții deoarece nu se încadrează în perioada de timp evaluată în chestionar.

În general, G-BA a concluzionat că există un **indiciu de beneficiu suplimentar minor** pentru isatuximab în combinație cu pomalidomidă și dexametazonă comparativ cu pomalidomidă în combinație cu dexametazonă.

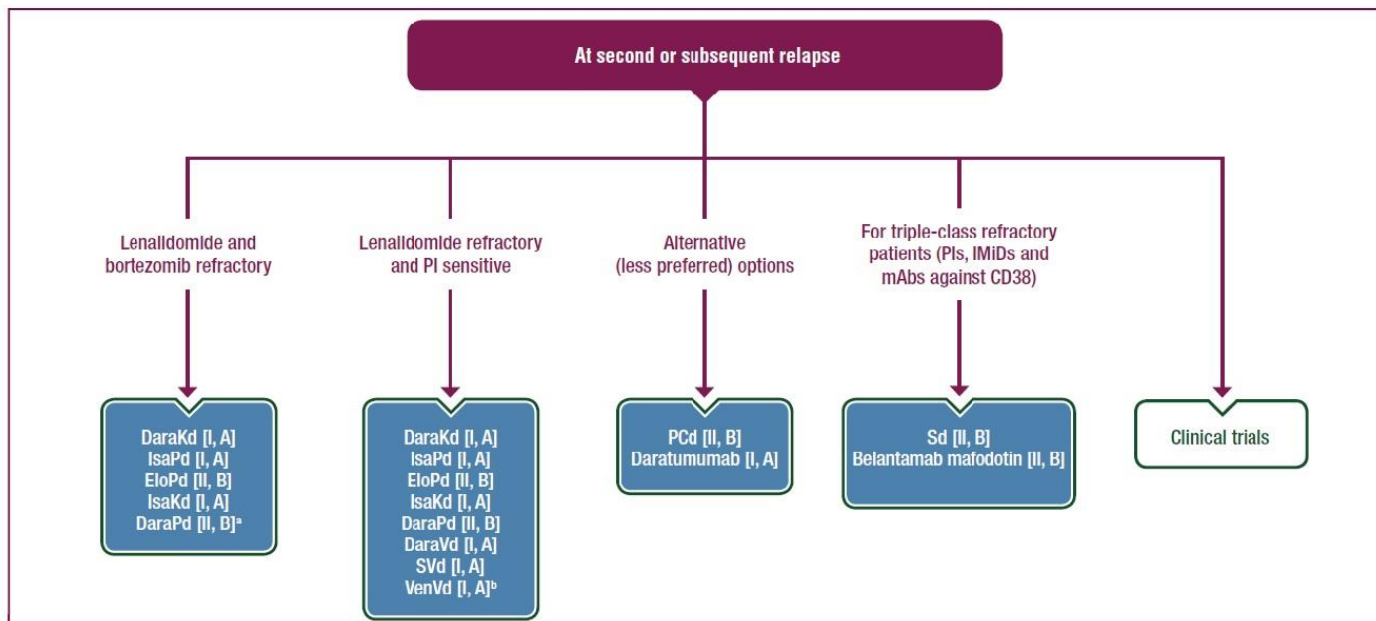
3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Reprezentantul deținătorul autorizației de punere pe piață, Sanofi Romania SRL, a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI ISATUXIMABUM și DC SARCLISA 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, având indicația terapeutică: „SARCLISA este indicat în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar, care au beneficiat de minim două tratamente anterioare, inclusiv lenalidomidă și un inhibitor de proteazom și care au demonstrat progresia bolii sub ultimul tratament administrat”, este **rambursat pentru indicația menționată în total în 14 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie**, respectiv: Austria, Belgia, Cehia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Italia, Luxemburg, Olanda, Polonia, Portugalia, Slovacia și Marea Britanie.

4. COSTURILE TERAPIEI

Ghidurile ESMO fac următoarele recomandări pentru tratamentul mielomului multiplu recidivant și refractar pentru pacienți care au beneficiat de minim două tratamente anterioare, conform figurei 1:

Figura 1: Schema tratament dupa cel puțin două recidive pentru pacienți cu mielom multiplu



Dara, daratumumab; Elo, elotuzumab; IMiD, immunomodulatory drug; Isa, isatuximab; Kd, carfilzomib/dexamethasone; mAb, monoclonal antibody; MM, multiple myeloma; PCd, pomalidomide/cyclophosphamide/dexamethasone; Pd, pomalidomide/dexamethasone; PI, proteasome inhibitor; S, selinexor; Sd, selinexor/dexamethasone; Vd, bortezomib/dexamethasone; Ven, venetoclax.
 a Only phase IB data are published for DaraPd. Publication of phase III data are expected in 2021.
 b For patients with t(11;14) or high BCL2 levels.

În stadiul foarte avansat al bolii (a treia linie de tratament și ulterior), au fost aprobate pomalidomida, daratumumabul și panobinostatul:

- Pomalidomida, al treilea IMiD din clasă, în combinație cu dexametazonă în doză mică, a fost aprobată pentru pacienții care au primit cel puțin două regimuri de tratament anterioare, inclusiv lenalidomidă și bortezomib, și a căror boală a progresat după tratamentul cu aceste medicamente.
- Daratumumab în monoterapie a fost aprobat pentru tratamentul adulților cu MM recidivat/refractar, al căror tratament anterior a inclus un inhibitor de proteazom și un agent imunomodulator și a căror boală s-a agravat după tratament.
- Panobinostatul a fost, de asemenea, aprobat în combinație cu bortezomib și dexametazonă pentru pacienții cu mielom multiplu recidivat și/sau refractar care au primit cel puțin două regimuri anterioare, inclusiv bortezomib și un agent imunomodulator. Panobinostatul în combinație cu bortezomib și dexametazonă este asociat cu o toxicitate semnificativă și nu este o opțiune de tratament recomandată în ghidul de practică clinică ESMO.



Având în vedere următoarele definiții, conform OMS 861/2014 cu modificările și completările ulterioare:

Anexa 1, art.1, lit.c:

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

Anexa 2, secțiunea I, lit.A, punctul 23:

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

Solicitantul a ales ca și comparator pentru calculul costurilor terapiei, medicamentul orfan cu DC Darzalex (DCI Daratumumab).

Conform OMS 564/499/2021 actualizat, **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 151 cod (L01XC24):**

DCI DARATUMUMABUM, menționează următoarele:

I. INDICAȚII:

- Mielomul Multiplu (MM)
- Amiloidoza cu lanțuri ușoare (AL)

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
Amiloidoza cu lanțuri ușoare

- În asociere cu ciclofosfamidă, bortezomib și dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu amiloidoză sistemică cu lanțuri ușoare (AL) nou diagnosticată - doar **DARATUMUMABUM s.c.**

CRITERII DE EXCLUDERE

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

II. TRATAMENT

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 teste 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

Mielom multiplu recidivant/refractor

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

Pe baza celor prezentate anterior, considerăm că medicamentul cu DCI Darzalex corespunde definiției comparatorului prezentată anterior și va fi utilizat pentru calculul costurilor terapiei.

Calculul costurilor terapiei cu DC DARZALEX 1800 mg soluție injectabilă

Conform RCP:

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

Schema de administrare a DARZALEX în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă (Pd) (regim de administrare 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 2 săptămâni se administrează în săptămâna 9.

b - Prima doză din schema de administrare la interval de 4 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]) a fost administrată 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 DARZALEX în formă subcutanată, s-au administrat 20 mg din doza de dexametazonă ca un medicament înaintea administrării, iar restul dozei s-a administrat în prima zi după administrare.

Doză administrare: 1800 mg

Total administrări/3 ani: 23 + 13 + 13 = 49

Cost total/ 3 ani: 49 x 24.087,79 = **1.180.301,71 RON**

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

Conform RCP:

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

Schema de administrare pentru SARCLISA în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă

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

Pomalidomida 4 mg a fost administrată oral o dată pe zi, din ziua 1 până în ziua 21 a fiecărui ciclu de tratament de 28 de zile.

Dexametazona (oral/intravenos) în doză de 40 mg (20 mg pentru pacienții cu vârsta ≥ 75 ani) a fost administrată în zilele 1, 8, 15 și 22 pentru fiecare ciclu de tratament de 28 de zile.

Se va lua în considerare o greutate corporală standard a pacientului de 70 de kg.

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

Total administrări/3 ani: 28 + 26 + 26 = 80

Cost total/ 3 ani:

A. 7 cutii de Sarclisa 20 mg/ml, fiecare cutie cu 1 flacon a 5 ml (100 mg/5 ml):

- $1.998,29 \times 7 \times 80 = \mathbf{1.119.042,40 \text{ RON}}$ - Față de comparator, Sarclisa generează economii de **5,19%**.

B. 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):

- $(9.995,89 \times 80) + (1.998,29 \times 2 \times 80) = \mathbf{1.119.397,60 \text{ RON}}$ - Față de comparator, Sarclisa generează economii de **5,16%**.

Astfel, calculul costurilor terapiei relevă faptul că DC Sarclisa generează economii între **5,19% și 5,16%** față de comparator, per pacient, pe baza dozelor recomandate conform RCP, respectiv **un impact bugetar negativ**.

Observații:

Având în vedere faptul că Sarclisa se administrează în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă, pentru costul terapiei nu se va lua în considerare calculul costului asocierii pomalidomidă cu dexametazonă, deoarece atât medicamentul evaluat cât și comparatorul se administrează în aceeași schemă terapeutică.

Menționăm faptul că, în calculul costurilor terapiei nu s-au luat în considerare și situațiile când sunt necesare ajustări ale dozelor întrucât nu deținem date disponibile din practica clinică națională referitoare la procentul de pacienți care ar necesita ajustări ale dozelor, atât în cazul terapiei cu medicamentul evaluat, cât și în cazul terapiei cu medicamentul comparator, conform precizărilor din RCP. Calculul costurilor terapiei s-a realizat pe baza dozelor recomandate ale comparatorului și medicamentului evaluat, conform ordinului amintit anterior.

5. PUNCTAJ

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

Criterii 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	
2.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit avizul pozitiv, cu restricții comparativ cu RCP, din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere ca beneficiază de compensare în Marea Britanie cu restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	7
2.4. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricții comparativ cu RCP sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de IQWiG, deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, fără restricții comparativ cu RCP	15
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	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care se solicită includerea noii indicații terapeutice în Listă compensate în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	25
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	92

6. CONCLUZII

- Mielomul multiplu este o formă rară de cancer caracterizată prin producția excesivă (proliferare) și funcționarea necorespunzătoare a anumitor celule (celule plasmatică) găsite în măduva osoasă.
- Mielomul multiplu (MM) este o neoplazie a celulelor plasmatică care reprezintă 1%-1,8% din toate cazurile de cancer și este a doua cea mai frecventă malignitate hematologică, cu o incidență estimată în Europa de 4,5-6,0 la 100.000 pe an.
- Pacienții cu MM experimentează o varietate de evenimente și simptome legate de boală, inclusiv insuficiență renală, anemie, oboseală, dispnee la efort, distrugerea oaselor care duce la durere, fracturi și imunodeficiență/infecții recurente.

- Deși opțiunile de terapie au crescut și rezultatele s-au îmbunătățit în ultimul deceniu, majoritatea pacienților cu MM vor recidiva în cele din urmă. Remisiunile secundare și ulterioare pot fi obținute cu terapie suplimentară, însă mielomul reapare de obicei mai agresiv după fiecare recidivă.
- SARCLISA (ISATUXIMABUM) este un medicament inovativ folosit în terapie de linia a treia pentru pacienți cu mielom multiplu recidivant și refractar.
- Sarclisa este indicat în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar, care au beneficiat de minim două tratamente anterioare, inclusiv lenalidomidă și un inhibitor de proteazom și care au demonstrat progresia bolii sub ultimul tratament administrat.
- Un studiu de fază III deschis (ICARIA-MM) a recrutat adulți cu mielom multiplu recidivant și refractar care au primit cel puțin două linii anterioare de terapie și a căror boală a devenit imună la lenalidomidă și un inhibitor de proteazom (bortezomib, carfilzomib sau ixazomib).
- Conform acestui studiu, isatuximab în asociere cu pomalidomida și dexametazona a crescut semnificativ supraviețuirea fără progresie (PFS) la adulții cu mielom multiplu recidivant și refractar care au primit cel puțin două linii anterioare de terapie, inclusiv lenalidomidă și un inhibitor de proteazom.

În 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 terapeutică: *„SARCLISA este indicat în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar, care au beneficiat de minim două tratamente anterioare, inclusiv lenalidomidă și un inhibitor de proteazom și care au demonstrat progresia bolii sub ultimul tratament administrat”*, întrunește punctajul de **incluere necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurății, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurății în regim de compensare 100%, Secțiunea C2, P3: Programul național de oncologie.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI ISATUXIMABUM** și **DC SARCLISA 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă**, pentru indicația terapeutică: *„SARCLISA este indicat în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar, care au beneficiat de minim două tratamente anterioare, inclusiv lenalidomidă și un inhibitor de proteazom și care au demonstrat progresia bolii sub ultimul tratament administrat”*.



Referințe bibliografice:

1. RCP Sarclisa (*Sarclisa, INN-isatuximab (europa.eu)*)
2. EPAR Sarclisa (*Sarclisa, INN-isatuximab (europa.eu)*)
3. Aviz HAS (*1 (has-sante.fr)*)
4. NICE GUIDANCE (*Isatuximab with pomalidomide and dexamethasone for treating relapsed and refractory multiple myeloma (nice.org.uk)*)
5. SMC ADVICE 2303 (*isatuximab-sarclisa.pdf (scottishmedicines.org.uk)*)
6. Decizie IQWiG (*[A21-61] Isatuximab (multiple myeloma after ≥ 2 prior therapies, combination with pomalidomide und dexamethasone) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V (iqwig.de)*)
7. Decizie IQWiG (*[A21-124] Isatuximab (multiple myeloma after ≥ 2 prior therapies, combination with pomalidomide and dexamethasone) - Addendum to Commission A21-61 (iqwig.de)*)
8. Decizie G-BA (*Benefit assessment procedure for the active ingredient isatuximab (multiple myeloma, at least 2 prior therapies, combination with pomalidomide and dexamethasone) - Federal Joint Committee (g-ba.de)*)
9. Ghiduri ESMO (*https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/esmo-clinical-practice-guidelines-haematological-malignancies/multiple-myeloma*)
10. *https://rarediseases.org/rare-diseases/multiple-myeloma/*

Raport finalizat in data de: 22.05.2024

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu