



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

**DCI: TECLISTAMABUM**

***INDICAȚIE: ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar, cărora li s-au administrat cel puțin trei terapii anterioare, inclusiv un agent imunomodulator, un inhibitor de proteazom și un anticorp anti-CD38 și care au înregistrat progresia bolii sub ultima schemă terapeutică***

**Data depunerii dosarului**

**05.12.2024**

**Numărul dosarului**

**38340**

**PUNCTAJ: 85**



## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: TECLISTAMABUM

1.2. DC: TECVAYLI 10 mg/ml soluție injectabilă; TECVAYLI 90 mg/ml soluție injectabilă

1.3 Cod ATC: L01FX24

1.4 Data eliberării APP: 23 august 2022

1.5. Deținătorul de APP: JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV - BELGIA

1.6. Tip DCI: DCI nouă

1.7. Forma farmaceutică: *enrimea ambalajului*

<b>Forma farmaceutică</b>	<i>Soluție injectabilă (injecție)</i>	
<b>Concentrație</b>	<i>10 mg/ml</i>	<i>90 mg/ml</i>
<b>Calea de administrare</b>	<i>Administrare subcutanată</i>	
<b>Mărimea ambalajului</b>	<i>Cutie cu 1 fl. X 3 ml sol. Inj.</i>	<i>Cutie cu 1 fl. X 1,7 ml sol. Inj.</i>

1.8. Preț conform OMS 5994/2024, actualizat în 06.03.2025

<b>Mărimea ambalajului</b>	<i>Cutie cu 1 fl. X 3 ml sol. Inj.</i>	<i>Cutie cu 1 fl. X 1,7 ml sol. Inj.</i>
<b>Concentrație</b>	<i>10 mg/ml</i>	<i>90 mg/ml</i>
<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj (RON)</b>	<i>4927,32</i>	<i>24836,97</i>
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (RON)</b>	<i>4927,32</i>	<i>24836,97</i>

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

### Indicație terapeutică :

TECVAYLI este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar, cărora li s-au administrat cel puțin trei terapii anterioare, inclusiv un agent imunomodulator, un inhibitor de proteazom și un anticorp anti-CD38 și care au înregistrat progresia bolii sub ultima schemă terapeutică.

### Doze și mod de administrare

Tratamentul cu TECVAYLI trebuie inițiat sub îndrumarea și supervizarea unui profesionist din domeniul sănătății care are experiență în tratamentul mielomului multiplu. TECVAYLI trebuie administrat de către un profesionist în domeniul sănătății alături de personal medical instruit și echipamente medicale adecvate pentru gestionarea

reacțiilor grave, inclusiv sindromul de eliberare de citokine (CRS). Datorită riscului apariției sindromului de eliberare de citokine, pacienții trebuie îndrumați să rămână în apropierea unității medicale și trebuie monitorizate semnele și simptomele zilnic timp de 48 de ore după administrarea tuturor dozelor din schema de administrare cu creșterea progresivă a dozei pentru TECVAYLI.

Medicamentele de administrat înaintea tratamentului trebuie administrate înaintea fiecărei doze de TECVAYLI din schema de administrare cu creșterea progresivă a dozei.

Dozele recomandate de TECVAYLI sunt de 1,5 mg/kg, administrate sub formă de injecție subcutanată (SC) săptămânal, precedate de doze preliminare de 0,06 mg/kg și 0,3 mg/kg.

Schema de administrare TECVAYLI

Schema de administrare	Ziua	Doza <sup>a</sup>	
<b>Toți pacienții</b>			
<b>Schema de administrare cu creșterea progresivă a dozei<sup>b</sup></b>	Ziua 1	Doza progresivă 1	doză unică 0,06 mg/kg subcutanat
	Ziua 3 <sup>c</sup>	Doza progresivă 2	doză unică 0,3 mg/kg subcutanat
	Ziua 5 <sup>d</sup>	Prima doză de menținere	doză unică 1,5 mg/kg subcutanat
<b>Schema de administrare săptămânală<sup>b</sup></b>	La o săptămână după prima doză de menținere și ulterior săptămânal <sup>e</sup>	Următoarele doze de menținere	1,5 mg/kg o dată pe săptămână subcutanat
<b>Pacienții care au un răspuns complet sau mai bun pentru o perioadă de minimum 6 luni</b>			
<b>Schema de administrare bi-săptămânală (la fiecare două săptămâni)<sup>b</sup></b>	Luați în considerare reducerea frecvenței administrării la 1,5 mg/kg subcutanat la fiecare două săptămâni		

<sup>a</sup> Dozele se bazează pe greutatea corporală și trebuie administrate subcutanat.

<sup>b</sup> Consultați Tabelul 2 pentru recomandări privind reînceperea tratamentului cu TECVAYLI după întârzierea administrării dozelor.

<sup>c</sup> Doza progresivă 2 poate fi administrată între două până la șapte zile după Doza progresivă 1.

<sup>d</sup> Prima doză de menținere poate fi administrată între două până la șapte zile după Doza progresivă 2. Aceasta este prima doză completă de menținere (1,5 mg/kg).

<sup>e</sup> Păstrați minim cinci zile între dozele săptămânale de menținere.

Următoarele medicamente trebuie administrate cu 1 până la 3 ore înaintea fiecărei doze de TECVAYLI din schema de administrare, cu creșterea progresivă a dozei pentru a reduce riscul de apariție a sindromului de eliberare de citokine:

- Corticosteroizi (dexametazonă 16 mg administrată oral sau intravenos)
- Antihistaminice (difenhidramină 50 mg sau echivalent, administrată oral sau intravenos)
- Antipiretice (acetaminofen 650 până la 1000 mg sau echivalent administrat oral sau intravenos). Grupe speciale de pacienți

*Pacienți vârstnici (≥ 65 de ani)*

Nu este necesară ajustarea dozelor.

*Copii și adolescenți*

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

*Insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată.

*Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

### **Precizare Serviciul Evaluare Tehnologie de Sănătate (SETS)**

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, Johnson&Johnson Romania SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI TECLISTAMABUM și DC TECVAYLI 10 mg/ml soluție injectabilă; TECVAYLI 90 mg/ml soluție injectabilă, pentru indicația terapeutică „TECVAYLI este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar, cărora li s-au administrat cel puțin trei terapii anterioare, inclusiv un agent imunomodulator, un inhibitor de proteazom și un anticorp anti-CD38 și care au înregistrat progresia bolii sub ultima schemă terapeutică”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 7 din ordin, respectiv: „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă”.

Medicamentul TECVAYLI DCI TECLISTAMABUM a mai fost evaluat de ANMDMR pentru aceeași indicație și s-a emis Decizia de includere condiționată nr. 118/31.01.2024.

### **Mielomul multiplu**

Mielomul multiplu este responsabil de 1-1,8% dintre neoplazii (a 2-a malignitate hematologică ca frecvență) și reprezintă o boală caracterizată prin proliferarea unei clone de celule plasmactice tumorale care invadează măduva osoasă hematopoietică și provoacă cel mai adesea secreția în cantități mari a totalității sau parțial a unei imunoglobuline monoclonale în sânge și/sau urină.

Mielomul poate fi responsabil pentru o boală osoasă dureroasă, posibil asociată cu hipercalcemie sau complicații neurologice compresive (lezarea măduvei spinării sau cauda equina). Mai rar, pot fi observate complicații legate de sinteza imunoglobulinei monoclonale și în special insuficiență renală, sindrom de hipervâscozitate, leziuni de organ legate de amiloidoză AL. În cele din urmă, insuficiența măduvei osoase caracterizată prin citopenii mai mult sau mai puțin severe sau imunosupresia mediată umoral se poate manifesta uneori ca infecții grave la diagnosticare sau în timpul erupțiilor progresive.

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

Figura 1. Recomandări de tratament conform ghidurilor ESMO

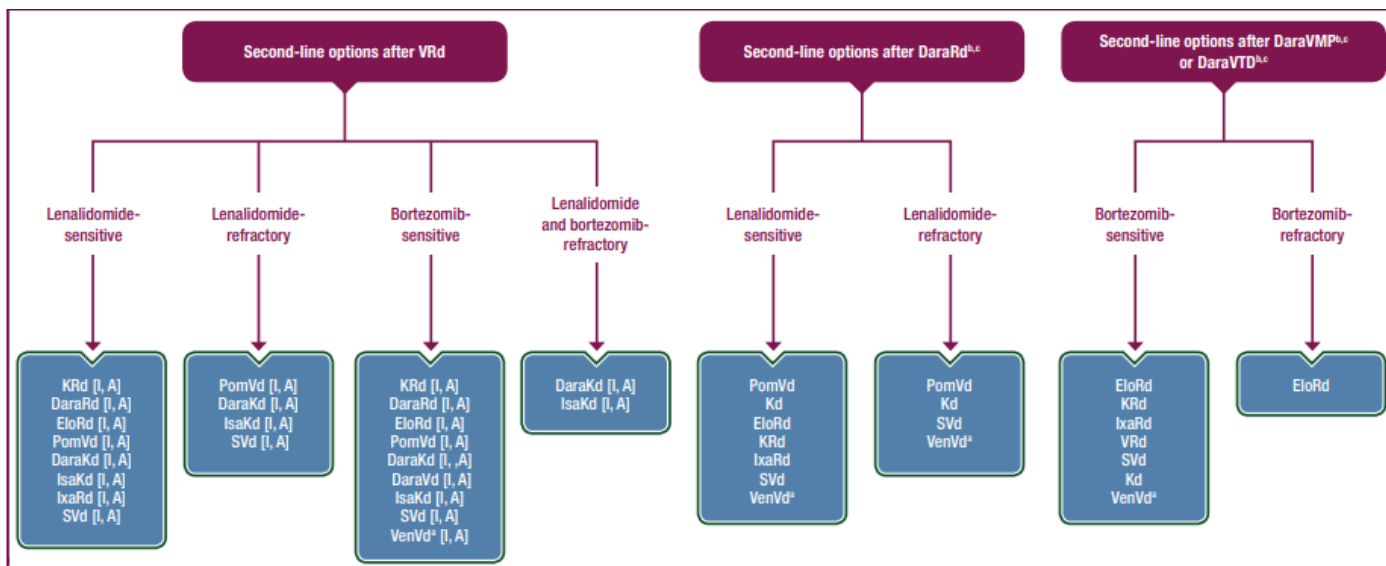


Figure 2. Second-line options for MM patients who received VRd and Dara-based front-line therapies.

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

- second-line options after VRd first-line treatment
- second-line options after DaraRd first-line treatment and
- second-line options after DaraVMP or DaraVTD first-line treatment.

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

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

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

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

## Eficacitate și siguranță clinică

Teclistamab este un anticorp bispecific de dimensiune completă, IgG4-PAA, care țintește receptorul CD3 exprimat pe suprafața celulelor T și a antigenului de maturare a celulelor B (BCMA), care este exprimat pe suprafața celulelor maligne cu înveliș de tip B ale mielomului multiplu, precum și a celulelor B și celule plasmatică în stadiu tardiv.

Eficacitatea monoterapiei cu TECVAYLI a fost evaluată la pacienții cu mielom multiplu recidivat sau refractar într-un studiu cu un singur braț, în regim deschis, multicentric, de Fază 1/2 (MajesTEC-1). Studiul a inclus pacienți care au primit cel puțin trei terapii anterioare, inclusiv un inhibitor de proteazom, un agent imunomodulator și un anticorp monoclonal anti-CD38. Studiul a exclus pacienții care au avut un atac vascular cerebral sau convulsii în ultimele 6 luni și pacienții cu un scor de performanță la Grupul Estic pentru Cooperare în Oncologie (Eastern Cooperative Oncology Group - ECOG PS)  $\geq 2$ , leucemie celulară plasmatică, afectare cunoscută activă a SNC sau semne clinice vizibile de afectare a meningelui ca urmare a mielomului multiplu sau istoric activ sau din evidențe de boală autoimună, cu excepția vitiligo, diabetului de tip 1 și a tiroiditei autoimune anterioare.

Pacienții au primit doze inițiale progresive de 0,06 mg/kg și 0,3 mg/kg de TECVAYLI administrat subcutanat, urmate de doza de menținere cu TECVAYLI 1,5 mg/kg, administrată subcutanat ulterior, o dată pe săptămână până la agravarea bolii sau până la atingerea unui nivel inacceptabil de toxicitate. Pacienții care au avut un răspuns complet



sau mai bun pe o perioadă de minimum 6 luni au fost considerați eligibili pentru reducerea frecvenței administrării la 1,5 mg/kg subcutanat la fiecare două săptămâni până la progresia bolii sau apariția unei toxicități inacceptabile (vezi pct. 4.2). Durata mediană între Doza progresivă 1 și Doza progresivă 2 a fost de 2,9 (Interval: 2-7) zile. Durata mediană între Doza progresivă 2 și Doza inițială de menținere a fost de 3,1 (Interval: 2-9) zile. Pacienții au fost spitalizați pentru monitorizare timp de cel puțin 48 de ore după administrarea fiecărei doze din Schema de administrare cu creșterea progresivă a dozei de TECVAYLI.

Populația de eficacitate a inclus 165 de pacienți. Vârsta mediană a fost de 64 (Interval: 33-84) de ani, 15% dintre subiecți având vârsta  $\geq 75$  de ani; 58% au fost de sex masculin; 81% au fost caucazieni, 13% au fost negri, 2% au fost asiatici. Conform Sistemului Internațional de Standardizare (ISS) la începutul studiului, 52% erau în Stadiul I, 35% în Stadiul II și 12% în Stadiul III. Caracteristici citogenetice de risc ridicat (prezența del(17p) t(4;14) or t(14; 16)) au fost prezente la 26% dintre pacienți. Șaptesprezece procente dintre pacienți au prezentat plasmacitom extramedular.

Durata mediană între diagnosticul inițial de mielom multiplu până la includerea în studiu a fost de 6 (Interval: 0,8-22,7) ani. Numărul median de terapii anterioare a fost de 5 (Interval: 2-14), 23% dintre pacienți primind 3 terapii anterioare. Optzeci și două de procente dintre pacienți au primit anterior transplant de celule stem autologe, iar 4,8% dintre pacienți au primit anterior transplant alogenic. Șaptezeci și opt de procente dintre pacienți au fost triplu-refractari (refractari la inhibitorul de proteazom, la un agent imunomodelator și la un anticorp monoclonal anti-CD38).

Rezultatele privind eficacitatea s-au bazat pe o rată globală de răspuns, conform evaluării Comitetului Independent de Revizuire (Independent Review Committee - IRC), cu utilizarea criteriilor din 2016 ale Grupului de lucru internațional privind mielomul (International Myeloma Working Group - IMWG).

Durata mediană de răspuns după schimbarea schemei de administrare a fost 12,6 (interval: 1,0 până la 24,7) luni la pacienții care au trecut la schema de administrare de 1,5 mg/kg la fiecare două săptămâni.

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu TECVAYLI la toate subgrupele de copii și adolescenți în mielomul multiplu.

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.



### Rezultate privind eficacitatea pentru studiul MajesTEC-1

	<b>Toți pacienții tratați (N=165)</b>
<b>Rata răspunsului global (RRG: RCs, RC, RPFB, RP) n(%)</b>	104 (63,0%)
<b>ÎI 95% (%)</b>	(55,2%, 70,4%)
Răspuns complet stringent (RCs)	54 (32,7%)
Răspuns complet (RC)	11 (6,7%)
Răspuns parțial foarte bun (RPFB)	32 (19,4%)
Răspuns parțial (RP)	7 (4,2%)
<b>Durata răspunsului (DR) (luni)</b>	
Număr de pacienți cu răspuns	104
DR (luni): Mediană (ÎI 95%)	18,4 (14,9, NE) <sup>1</sup>
<b>Interval de timp până la primul răspuns (luni)</b>	
Număr de pacienți cu răspuns	104
Mediană	1,2
Interval	(0,2; 5,5)
<b>Rata de negativitate MRD<sup>2</sup> la toți pacienții tratați, n (%)</b>	44 (26,7%)
<b>[N=165]</b>	
<b>ÎI 95% (%)</b>	(20,1%, 34,1%)
<b>Rata de negativitate MRD<sup>2,3</sup> la pacienții care ating la RC sau RCs, n (%) [N=65]</b>	30 (46,2%)
<b>ÎI 95% (%)</b>	(33,7%, 59,0%)

<sup>1</sup> NE=nu se poate estima

<sup>2</sup> Rata de negativitate MRD este definită ca proporția de participanți care au ajuns la stare MRD negativă (la 10<sup>-5</sup>) la orice moment după doza inițială și înainte de boală progresivă (BP) sau terapie ulterioară anti-mielom.

<sup>3</sup> Au fost luate în calcul doar evaluările MRD (prag de testare 10<sup>-5</sup>) efectuate în interval de 3 luni de la atingerea RC/RCs până la deces/progresie/terapie ulterioară (exclusivă).

## EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

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

Comisia de Transparență, prin avizul aprobat la data de 8 martie 2023, a considerat că **beneficiul real** al terapiei cu medicamentul TECVAYLI/TECLISTAMABUM ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar, cărora li s-au administrat cel puțin trei terapii anterioare, inclusiv un agent imunomodulator, un inhibitor de proteazom și un anticorp anti-CD38 și care au înregistrat progresia bolii sub ultima schemă terapeutică, este **important**. În Franța, medicamentul este destinat doar administrării intraspitalicești.

Comisia a evidențiat riscul potențial legat de diferența de concentrație dintre cele două ambalaje la pregătirea dozei care urmează să fie administrată.

Comisia a considerat comparatori medicamentele ABECMA (idecabtagene vicleucel) și CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel).

Autorizația de acces timpuriu a fost reînnoită în 30 august 2023 și în 24 octombrie 2024.

Comisia a reevaluat TECVAYLI (teclistamab) ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar, cărora li s-au administrat cel puțin trei terapii anterioare, inclusiv un agent imunomodulator, un inhibitor de proteazom și un anticorp anti-CD38 și care au înregistrat progresia bolii sub ultima schemă terapeutică, în urma reevaluării fiind întocmit raportul din data de 23 octombrie 2024.

Reevaluare la cererea Comisiei pentru:

- Actualizarea comparatorilor relevanți clinic;
- Actualizarea datelor din colectare în cadrul PUTRD;
- Actualizarea datelor din studiul MajesTEC-1,

În urma reevaluării a fost menținut **beneficiul terapeutic important**.

Având în vedere absența unor date comparative robuste din punct de vedere metodologic, locul TECVAYLI (teclistamab) față de alte alternative terapiile disponibile nu pot fi specificate. Comisia reamintește cu toate acestea, în starea actuală a datelor, nivelul de probă pentru ABECMA (idecabtagene vicleucel) este superior (studiu clinic randomizat, comparativ cu studiu necomparativ).

Populația țintă este estimată la aproximativ 1300 de pacienți pe an.

Au fost considerați comparatori:

- Celulele Car-T: ABECMA (idecabtagene vicleucel), ELREXFIO (elranatamab), TALVEY (talquetamab)
- Agenți antineoplazici: NEXPOVIO (selinexor)
- Imunomodulatori: REVLIMID (lénalidomide), IMNOVID (pomalidomide)
- Inhibitori de proteazom: VELCADE (bortézomib), KYPROLIS (carfilzomib), NINLARO (ixazomib)
- Alte clase: EMPLICITI (elotuzumab), DARZALEX (daratumumab), SARCLISA (isatuximab)
- Tratament non-medicamentos: terapie de susținere.

Nevoia medicală este, prin urmare, acoperită în prezent parțial de alternativele disponibile. Cu toate acestea, rămâne o nevoie medicală de medicamente care să amelioreze supraviețuirea generală și calitatea vieții acestor pacienți.

## **ETM BAZATĂ PE COST-EFICACITATE**

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

Medicamentul TECVAYLI/TECLISTAMABUM a fost evaluat de NICE, recomandările fiind emise în 13 noiembrie 2024. TECVAYLI/TECLISTAMABUM **este recomandat** ca opțiune de tratament pentru pacienții adulții cu mielom multiplu numai după 3 sau mai multe linii de tratament (inclusiv un medicament imonomodulator, un inhibitor de proteazom și un anticorp anti-CD38) când mielomul a progresat la ultimul tratament. Este recomandat doar dacă firma furnizează teclistamab conform aranjamentului comercial.





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

Conform raportului publicat la data de 9 august 2024, **SMC a acceptat teclistamabum** pentru administrare în cadrul NHSScotland ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar, cărora li s-au administrat cel puțin trei terapii anterioare, inclusiv un agent imunomodulator, un inhibitor de proteazom și un anticorp anti-CD38 și care au înregistrat progresia bolii sub ultima schemă terapeutică.

Într-un studiu de fază I/II cu un singur braț, la pacienții cu mielom multiplu recidivat și refractar, teclistamabul a fost asociat cu o rată globală de răspuns de 63%.

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

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

Conform raportului 1675 (A23-91) din 21 noiembrie 2023, pentru teclistamabum ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar, cărora li s-au administrat cel puțin trei terapii anterioare, inclusiv un agent imunomodulator, un inhibitor de proteazom și un anticorp anti-CD38 și care au înregistrat progresia bolii sub ultima schemă terapeutică, **beneficiul suplimentar nu a fost dovedit**; au fost considerate terapii de comparație adecvate – Bortezomib în monoterapie, bortezomib + doxorubicinum pegylated liposomal, bortezomib + dexametazonă, carfilzomib + lenalidomidă + dexametazonă, carfilzomib + dexametazonă, daratumumab + lenalidomidă + dexametazonă, daratumumab + bortezomib + dexametazonă, daratumumab în monoterapie, daratumumab + pomalidomidă + dexametazonă, elotuzumab + lenalidomidă + dexametazonă, isatuximab + pomalidomidă + dexametazonă, isatuximab + lenalidomidă + dexametazonă, lenalidomidă + dexametazonă, panobinostat + bortezomib + dexametazonă, pomalidomidă + bortezomib + dexametazonă, pomalidomidă + dexametazonă, ciclofosfamida în asociere cu alte medicamente antineoplazice, melphalan în monoterapie sau în asociere cu prednisolon, doxorubicină în monoterapie sau în asociere cu cu alte medicamente antineoplazice, vincristină în asociere cu cu alte medicamente antineoplazice, dexametazonă în asociere cu cu alte medicamente antineoplazice, prednisolon în asociere cu cu alte medicamente antineoplazice, prednison în asociere cu cu alte medicamente antineoplazice.

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

Decizia G-BA adoptată în data de 15 februarie 2024 stabilește că **beneficiul terapeutic adițional** al teclistamabum ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar, cărora

li s-au administrat cel puțin trei terapii anterioare, inclusiv un agent imunomodulator, un inhibitor de proteazom și un anticorp anti-CD38 și care au înregistrat progresia bolii sub ultima schemă terapeutică **nu este dovedit**.

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

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI TECLISTAMABUM este rambursat, pentru indicația de la punctul 1.9, în **14** state, 13 membre ale Uniunii Europene, respectiv Austria, Belgia, Cehia, Cipru, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Luxemburg, Malta, Portugalia, Spania și în Marea Britanie.

### 4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

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

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

a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau

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

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

Mielomul multiplu reprezintă o malignitate a celulelor plasmatică, care se caracterizează printr-o producție excesivă de celule plasmatică anormale în măduva osoasă și prin distrugerea scheletului. Debutază la vârsta adultă.

Mielomul multiplu este o afecțiune care este aproape întotdeauna fatală, cu o supraviețuire medie scurtă (3 până la 5 ani). 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.

Site-ul OrphaNet încadrează mielomul multiplu ca boală rară, estimând o prevalență de 1-5/10.000.

Incidența estimată în Europa este de 4,5-6/100000/an (conform ghidului ESMO).

Pacienții care devin refractari la terapia cu inhibitori de protezom și agenți imunomodulatori asociază prognostic prost, cu o supraviețuire în medie, de 9 luni de la momentul eșecului inhibitorilor de protezom și primei linii de terapie imunomodulatoare.

Eficacitatea monoterapiei cu TECVAYLI a fost evaluată la pacienții cu mielom multiplu recidivat sau refractar într-un studiu cu un singur braț, în regim deschis, multicentric, de Fază 1/2 (MajesTEC-1). Studiul a inclus pacienți care au primit cel puțin trei terapii anterioare, inclusiv un inhibitor de protezom, un agent imunomodulator și un anticorp monoclonal anti-CD38.

Conform datelor prezentate în raportul HAS supraviețuirea mediană fără progresie a fost de 11,3 luni iar supraviețuirea globală mediană a fost de 18,3 luni (la data de 16.03.2022).

Eficacitatea tratamentului cu TECLISTAMABUM la pacienții mielom multiplu a fost citată în mai multe publicații:

- Philippe Moreau et. Al, *Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*, The New England Journal Of Medicine, 2022. Administrarea teclistamab a dus la o rată ridicată de răspuns durabil la pacienții cu mielom multiplu refractar sau recidivat expuși la clasa triplă.
- Connie Kang, *Teclistamab: First Approval*, Drugs 2022. Acest articol rezumă etapele de referință în dezvoltarea teclistamabului, care a condus la aprobarea pentru mielomul multiplu recidivat sau refractar.
- Darren Pan, Joshua Richter, *Teclistamab for Multiple Myeloma: Clinical Insights and Practical Considerations for a First-in-Class Bispecific Antibody*, Cancer Management And Research 2023: Teclistamab este un anticorp bispecific BCMAxCD3, primul aprobat pentru tratamentul mielomului multiplu recidivat sau refractar. Având în vedere eficacitatea sa impresionantă la pacienții pretratați intens și o accesibilitate mai bună în comparație cu celulele CAR T direcționate de BCMA, teclistamab va deveni cu siguranță un element de bază al terapiei mielomului multiplu recidivat/refractar.
- Maria-Victoria Mateos et. Al. *Comparative Efficacy of Teclistamab Versus Physician's Choice of Therapy in the Long-term Follow-up of APOLLO, POLLUX, CASTOR, and EQUULEUS Clinical Trials in Patients With Triple-class Exposed Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*, Clinical Lymphoma Myeloma & Leukemia, 2023: Teclistamab a arătat o eficacitate îmbunătățită semnificativ față de PC (physician's choice/alegerea medicului) pentru toate rezultatele, evidențiind beneficiul său clinic la pacienții cu mielom multiplu recidivat sau refractar expuși la tripla terapie și opțiunile de tratament limitate.

## 5. PUNCTAJUL OBTINUT

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

<b>Criterii de evaluare</b>	<b>Punctaj</b>
<b>1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)</b>	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS	<b>15</b>
<b>2. ETM bazată pe cost-eficacitate</b>	
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	<b>15</b>
2.6. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) nu demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator sau beneficiul este mai mic față de comparator sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare	<b>0</b>
<b>3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România</b>	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	<b>25</b>
3.5. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: (i) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă; (ii) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă; (iii) dovada notificării la ANMDMR a derulării unui studiu nonintervențional pentru colectarea de date reale pentru indicația depusă.	<b>0</b>
<b>4. Stadiul evolutiv al patologiei</b>	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni	<b>10</b>
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	<b>10</b>
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul Orphanet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	<b>10</b>
<b>TOTAL</b>	<b>85</b>

## 6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI TECLISTAMABUM și DC TECVAYLI 10 mg/ml soluție injectabilă; TECVAYLI 90 mg/ml soluție injectabilă, pentru indicația de la punctul 1.9 întrunește punctajul de **includere necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, *SUBLISTA C, SECȚIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, programul P3.*

## 7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI TECLISTAMABUM și DC TECVAYLI 10 mg/ml soluție injectabilă; TECVAYLI 90 mg/ml soluție injectabilă, pentru indicația TECVAYLI este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar, cărora li s-au administrat cel puțin trei terapii anterioare, inclusiv un agent imunomodulator, un inhibitor de proteazom și un anticorp anti-CD38 și care au înregistrat progresia bolii sub ultima schemă terapeutică.

### Referințe bibliografice:

1. RCP ([https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231207160927/anx\\_160927\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231207160927/anx_160927_ro.pdf))
2. Raport IQWIG ([https://www.iqwig.de/download/a23-91\\_teclistamab\\_nutzenbewertung-35a-sqb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a23-91_teclistamab_nutzenbewertung-35a-sqb-v_v1-0.pdf))
3. Raport HAS ([https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20975\\_TECVAYLI\\_PIS\\_REEV\\_AvisDef\\_CT20975.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20975_TECVAYLI_PIS_REEV_AvisDef_CT20975.pdf))
4. Raport NICE (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta1015/resources/teclistamab-for-treating-relapsed-and-refractory-multiple-myeloma-after-3-or-more-treatments-pdf-2973528275441605>)
5. Raport SMC (<https://scottishmedicines.org.uk/media/8572/teclistamab-tecvayli-final-august-2024-for-website.pdf>)
6. Decizia GBA ([https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-6480/2024-02-15\\_AM-RL-XII\\_Teclistamab\\_D-978\\_EN.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-6480/2024-02-15_AM-RL-XII_Teclistamab_D-978_EN.pdf))
7. Ghidul ESMO ([https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)43169-2/fulltext#secsectitle0020](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)43169-2/fulltext#secsectitle0020))
8. Treatment preferences of patients with relapsed and refractory multiple myeloma: a qualitative study (<https://link.springer.com/content/pdf/10.1186/s12885-019-5467-x.pdf>)
9. Patient-reported outcomes in relapsed/refractory multiple myeloma: a systematic review ([Sci-Hub | Patient-reported outcomes in relapsed/refractory multiple myeloma: a systematic review. Supportive Care in Cancer, 26\(7\), 2075–2090 | 10.1007/s00520-018-4137-x](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35661166/))
10. Comparative Efficacy of Teclistamab Versus Physician's Choice of Therapy in the Long-term Follow-up of APOLLO, POLLUX, CASTOR, and EQUULEUS Clinical Trials in Patients With Triple-class Exposed Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36967244/>)
11. Teclistamab for Multiple Myeloma: Clinical Insights and Practical Considerations for a First-in-Class Bispecific Antibody (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37497430/>)
12. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35661166/>)
13. 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, actualizat
14. ORDIN Nr. 5.994\*) din 16 decembrie 2024 pentru aprobarea prețurilor maxime ale medicamentelor de uz uman, valabile în România, care pot fi utilizate/comercializate de către deținătorii de autorizație de punere pe piață a medicamentelor sau reprezentanții acestora, distribuitorii angro și furnizorii de servicii medicale și medicamente pentru acele medicamente care fac





**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**  
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI**  
**ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA**  
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București  
Tel: +4021-317.11.00  
Fax: +4021-316.34.97  
[www.anm.ro](http://www.anm.ro)

*obiectul unei relații contractuale cu Ministerul Sănătății, casele de asigurări de sănătate și/sau direcțiile de sănătate publică județene și a municipiului București, cuprinse în Catalogul național al prețurilor medicamentelor autorizate de punere pe piață în România, a prețurilor de referință generice și a prețurilor de referință inovative, actualizat în 06.03.2025.*

*Raport finalizat in data de: 12.03.2025*

**Director General Direcția Generală Inspecție Farmaceutică**

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

