



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Sarclisa (izatuksymab)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego
(ICD-10: C90.0)”
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4231.47.2022

Data ukończenia: 8 grudnia 2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane określone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Sanofi-Aventis Sp. z o.o.)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Sanofi-Aventis Sp. z o.o. w zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r. poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r. poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

Dane określone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r. poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane określone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o. w zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r. poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r. poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Dane określone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o. i Sanofi-Aventis Sp. z o.o.)

Zakres wyłączenia jawności: dane Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o. i Sanofi-Aventis Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o. i Sanofi-Aventis Sp. z o.o.)

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ASCT	autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
bd	brak danych
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CER	współczynnik kosztów-efektywności (ang. <i>Cost-Effectiveness Ratio</i>)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CR	odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>)
CUA	analiza kosztów użyteczności
CUR	współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>Cost-Utility Ratio</i>)
CZN	cena zbytu netto
DEX	deksametazon
DOR	czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>)
DSA	deterministyczna analiza wrażliwości (ang. <i>deterministic sensitivity analysis</i>)
DVd	schemat daratumumab + bortezumib + deksametazon
ECOG	Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
eGFR	szacowane przesączanie kłębuszkowe (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i>)
EKG	elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30	kwestionariusz oceny jakości życia (ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Version 3.0</i>)
EORTC QOL-MY20	kwestionariusz oceny jakości życia (ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Multiple Myeloma Specific Module With 20 Items</i>)
EQ-5D-5L	kwestionariusz oceny jakości życia (ang. <i>European Quality of Life Working Group Health Status Measure 5 Dimensions (5D), 5 Levels (5L)</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardu (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IMID	leki immunomodulujące

IMWG	International Myeloma Working Group
ISA	izatuksymab
IRd	schemat ksazomib + lenalidomid + deksametazon
IS	istotność statystyczna
IzaPd	schemat izatuksymab + pomalidomid + deksametazon
i.v.	podanie dożylnie (ang. <i>intravenous</i> ; łac. <i>intra vene</i>)
Kd	schemat karfilzomib + deksametazon
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRd	schemat karfilzomib + lenalidomid + deksametazon
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r. poz. 1977 z późn zm.)
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>)
MR	minimalna odpowiedź na zastosowaną terapię
MRD	negatywizacja minimalnej choroby resztkowej
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	liczebność osób ogółem w grupie
n	liczba zdarzeń
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NGS	sekwencjonowanie nowej generacji
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
Pd	schemat pomalidomid + deksametazon
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>)
PI	inh bitor proteasome (ang. <i>proteasome inhibitor</i>)
PKB	produkt krajowy brutto
POM	pomalidomid
PR	częściowa odpowiedź (ang. <i>partial response</i>)
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PVd	schemat pomalidomid +bortezom b + deksametazon
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
Rd	schemat lenalidomid + deksametazon
RDI	średnia względna intensywność dawki (ang. <i>relative dose intensity</i>)

Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RP	Rada Przejrzystości
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RRMM	nawrotowy i oporny szpiczak plazmocytowy
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
s.c.	podanie podskórnym (ang. <i>subcutaneous</i> ; łac. <i>sub cutis</i>)
SRC	rygorystyczna odpowiedź całkowita
SMC	Scottish Medicines Consortium
TTD	czas do przerwania leczenia (ang. <i>time to treatment discontinuation</i>)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TK	tomografia komputerowa
TNT	czas do następnego leczenia
TTR	czas do wystąpienia odpowiedzi (ang. <i>time to response</i>)
TTP	czas do progresji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.)
VGPR	bardzo dobra odpowiedź częściowa
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie.....	9
2.2. Kompletność dokumentacji.....	9
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii.....	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	14
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie.....	15
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji.....	16
3.2. Problem zdrowotny	18
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	20
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne.....	21
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	21
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	30
3.5. Refundowane technologie medyczne.....	31
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	31
4. Ocena analizy klinicznej	33
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	33
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia.....	33
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	35
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.....	36
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	40
4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	42
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	43
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	43
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności.....	43
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	48
4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł.....	52
4.2.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	52

4.2.3.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	56
4.3.	Komentarz Agencji	57
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	60
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	60
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	60
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu.....	61
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	66
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej.....	66
5.2.2.	Wyniki analizy progowej.....	69
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	69
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	72
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	73
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu.....	74
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej.....	75
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	75
5.4.	Komentarz Agencji	75
6.	Ocena analizy wpływu na budżet	78
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	78
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	78
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu.....	78
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	80
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	81
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	83
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	84
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	86
6.4.	Komentarz Agencji	87
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę.....	89
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego.....	90
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	91
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	94
11.	Kluczowe informacje i wnioski	96
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	101
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA.....	104
14.	Źródła.....	105
15.	Załączniki	108

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	19.09.2022 PLR.4500.1341.2022.21.PRU PLR.4500.1342.2022.20.PRU
---	--

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Sarclisa, isatuximabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 5 ml, kod GTIN: 05909991427818
 - Sarclisa, isatuximabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 25 ml, kod GTIN: 05909991427832
 - Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD-10: C90.0)”
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- ████████ – opakowanie 20 mg/ml, 1, fiol. 5 ml
 - ████████ – opakowanie 20 mg/ml, 1, fiol. 25 ml
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza problemu decyzyjnego
 - analiza racjonalizacyjna
-

Podmiot odpowiedzialny

Sanofi-Aventis Groupe
54 rue La Boétie
75008 Paris
Francja

Wnioskodawca

Sanofi-Aventis Sp. z o.o.
ul. Bonifraterska 17
00-203 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 19.09.2022 r., znak PLR.4500.1341.2022.21.PRU, PLR.4500.1342.2022.20.PRU (data wpływu do AOTMiT 19.09.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Sarclisa, isatuximabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 5 ml, kod GTIN: 05909991427818,
- Sarclisa, isatuximabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 25 ml, kod GTIN: 05909991427832

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD-10: C90.0)”, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 19.09.2022 r., znak OT.4231.47.2022.OG.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 31.10.2022 r. Wnioskodawca został ponownie poinformowany przez Agencję pismem z dnia 7.11.2022 r., znak OT.4231.47.2022.AM.14, że analizy przesłane wraz z uzupełnieniami nie spełniają wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dn. 21.11.2022 r. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych zamieszczono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [redacted] – Produkt leczniczy Sarclisa® (izatuksymab) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, [redacted]
[redacted] – analiza problemu decyzyjnego, Instytut Arcana a Certara Company, Kraków, maj 2022 r.;
- [redacted] – Produkt leczniczy Sarclisa® (izatuksymab) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, [redacted] – analiza kliniczna, Instytut Arcana a Certara Company, Kraków, maj 2022 r.;
- [redacted] – Produkt leczniczy Sarclisa® (izatuksymab) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, [redacted] – analiza ekonomiczna, Instytut Arcana a Certara Company, Kraków, maj 2022;
- [redacted] – Produkt leczniczy Sarclisa® (izatuksymab) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, [redacted] – analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Instytut Arcana Sp. z o.o., Kraków, maj 2022;
- [redacted] – Produkt leczniczy Sarclisa® (izatuksymab) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, [redacted] – analiza racjonalizacyjna, Instytut Arcana Sp. z o.o., Kraków, maj 2022;

- Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Sarclisa® (izatuksymab) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4231.47.2022.OG.2, Instytut Arcana a Certara Company, Kraków, październik 2022 r.;
- Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Sarclisa® (izatuksymab) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4231.47.2022.AM.14, Kraków, listopad 2022 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> Sarclisa, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 5 ml, kod GTIN: 05909991427818 Sarclisa, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 25 ml, kod GTIN: 05909991427832
Kod ATC	L01XC38 Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Substancja czynna	Izatuksymab
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD-10: C90.0)”
Dawkowanie	<p>Produkt leczniczy SARCLISA powinien być podawany przez fachowy personel medyczny, z zapewnieniem dostępności sprzętu do resuscytacji.</p> <p><u>Premedykacja dot. schematu IzaPd</u></p> <p>Przed wlewem produktu SARCLISA należy zastosować premedykację z użyciem następujących produktów leczniczych, aby zmniejszyć ryzyko i nasilenie reakcji związanych z wlewem:</p> <ul style="list-style-type: none"> deksametazon w dawce 40 mg, doustnie lub dożylnie (lub w dawce 20 mg doustnie lub dożylnie u pacjentów w wieku ≥ 75 lat); paracetamol w dawce od 650 mg do 1000 mg, doustnie (lub równoważny lek); difenhydramina w dawce od 25 mg do 50 mg, dożylnie lub doustnie [lub równoważny lek (np. cetyryzyna, prometazyna, dekschlorfeniramina)]. Podczas co najmniej pierwszych 4 wlewów preferowana jest droga dożylna. <p>Zalecane dawkowanie produktu leczniczego SARCLISA wynosi 10 mg/kg masy ciała, podawane we wlewie dożylnym w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (schemat leczenia IzaPd):</p> <ul style="list-style-type: none"> cykl 1 - schemat dawkowania: dni 1, 8, 15 i 22 (co tydzień), cykl 2 - schemat dawkowania: dni 1, 15 (co 2 tygodnie). <p>Każdy cykl leczenia jest okresem 28 dni. Leczenie można kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.</p>
Droga podania	Dożylna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Izatuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym IgG1, wiążącym się ze swoistym zewnątrzkomórkowym epitopem receptora CD38. CD38 jest glikoproteiną przezbłonową, która ulega w wysokim stopniu ekspresji na powierzchni komórek szpiczaka mnogiego.</p> <p>U pacjentów ze szpiczakiem mnogim stosowanie produktu leczniczego SARCLISA w monoterapii prowadziło do indukcji klonalności w obrębie receptora limfocytów T, co wskazuje na rozwój adaptacyjnej reakcji immunologicznej.</p> <p>W warunkach in vitro izatuksymab:</p> <ul style="list-style-type: none"> działa na mechanizmy zależne od fragmentu Fc IgG, w tym na: cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał (ang. antibody dependent cell mediated cytotoxicity, ADCC), fagocytozę komórkową zależną od przeciwciał (ang. antibody dependent cellular phagocytosis, ADCP) i cytotoksyczność zależną od dopełniacza (ang. complement dependent cytotoxicity, CDC). Ponadto izatuksymab może spowodować śmierć komórek nowotworowych w wyniku indukcji apoptozy w mechanizmie niezależnym od fragmentu Fc; blokuje aktywność enzymatyczną białka CD38, które katalizuje syntezę i hydrolizę cyklicznej ADP-rybozy (cADPR), związku mobilizującego wapń. Izatuksymab hamuje produkcję cADPR z zewnątrzkomórkowego dwunukleotydu nikotynamido-adeninowego (NAD) w komórkach szpiczaka mnogiego; może aktywować komórki NK bez obecności docelowych komórek guza z ekspresją białka CD38; podawany w monoterapii - we krwi obwodowej obserwowano zmniejszenie bezwzględnych liczb komórek NK CD16+ i CD56+, limfocytów B CD19+, limfocytów T CD4+ i limfocytów TREG (CD3+, CD4+, CD25+, CD127-).

Źródło: ChPL Sarclisa

Skróty: IzaPd – izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EU/1/20/1435/001 EU/1/20/1435/002 EU/1/20/1435/003 Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, EMA: 30 maja 2020 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy SARCLISA jest wskazany do stosowania: <ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie linie leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów¹, i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu. • w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia.
Status leku sierocego	Nie dotyczy*
Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

* w kwietniu 2020 r. na wniosek podmiotu odpowiedzialnego lek został wycofany z unijnego rejestru sierocych produktów leczniczych.

Źródło: ChPL Sarclisa

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Terapia produktem leczniczym Sarclisa w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie linie leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów, i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu, była przedmiotem oceny Agencji w 2021 r. w ramach opracowania wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI). Zgodnie z Opinią Rady Przejrzystości nr 35/2021² z dnia 22 lutego 2021 roku produkt ten nie został ostatecznie zakwalifikowany do wykazu, gdyż nie spełniał kryteriów przyjętych przez Radę Przejrzystości tj. istotność schorzenia, zaspokojenie potrzeby zdrowotnej dostępność w Polsce i skuteczność technologii leczniczej, w tym schorzeniu, siła wnioskowanej interwencji, istotność najważniejszego punktu końcowego, dystans innowacyjny, jakość dowodów naukowych, innowacyjność procesowa technologii, koszty terapii, koszty efektu zdrowotnego, impakt budżetowy.

Ponadto w 2021 r. terapia lekiem Sarclisa w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem była oceniana przez Agencję (AWA Sarclisa nr OT.4231.43.2021, nr BIP 131/2021³) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD-10 C90.0) z zastosowaniem izatuksymabu”,

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 131/2021⁴ z dnia 29 listopada 2021 r. było pozytywne pod warunkiem pogłębienia RSS do poziomu uzyskania kosztów leczenia nie wyższych niż koszt terapii trójlekowej z daratumumabem. Natomiast Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 131/2021⁵ z dnia 29 listopada 2021 r. była negatywna.

W 2022 r. ocenie Agencji podlegała, także kompleksowa zmiana w dotychczasowym opisie programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD-10: C90.0)”, która dotyczyła m.in. włączenia do PL schematu

Nie opublikowano dotychczas opinii Rady Przejrzystości oraz Prezesa Agencji w tym zakresie. Natomiast w raporcie AOTMiT w ramach oceny wprowadzenia ww. zmiany uzyskano

¹ bortezomib, karfilzomib lub iksazomib

² <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/tli/7310-wykaz-tli>

³ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7513-131-2021-zlc>

⁴ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/131/SRP/U_53_314_29112021_s_131_Sarclisa_isatuximabum_w_ref_zacz_REOPTR.pdf

⁵ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/131/REK/2021_11_29_BP_rekomendacja_nr_131_2021_Sarclisa_egz_do_wysylki_RTM_czarna_REOPTR.pdf

opinię od prof. dr hab. n. med. Iwony Hus, Prezes Zarządu Towarzystwa Hematologii i Transfuzjologii, która wskazała, że „zmiana jest uzasadniona, ponieważ wraz z przechodzeniem schematów z lenalidomidem czy daratumumabem do wcześniejszych linii leczenia niezbędne jest zapewnienie chorym skutecznego leczenia kolejnych linii z lekami, które nie były wcześniej stosowane.” Ponadto w raporcie podkreślono, że „z uwagi na złożony problem decyzyjny i brak odpowiednich danych literaturowych nie było możliwe wykonanie wiarygodnych oszacowań dotyczących wpływu proponowanych zmian na wydatki płatnika publicznego. Potwierdza to także opinia eksperta. Generalnie należy spodziewać się wzrostu wydatków płatnika publicznego.”

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3 Poprzednie oceny AOTMiT wnioskowanego schematu IzaPd

Nr i data wydania	Stanowiska/Opinie RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 131/2021 z dnia 29 listopada 2021 r.</p>	<p>Uzasadnienie Stanowiska: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: Sarclisa (izatuksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0) z zastosowaniem izatuksymabu”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem poprawienia RSS do poziomu uzyskania kosztów leczenia nie wyższych niż terapii trójlekowej z daratumumabem.</p> <p>Rada uważa, że należy włączyć izatuksymab do już istniejącego programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)”, w którym dostępne są pozostałe technologie lekowe refundowane w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego.</p> <p>Główne argumenty decyzji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wyniki badań naukowych wskazują na dłuższe przeżycie wolne od progresji (PFS). 2. Wytyczne kliniczne wskazują na możliwość zastosowania izatuksymabu w ocenianym wskazaniu. 3. Rekomendacje refundacyjne wiodących agencji są pozytywne dla refundacji izatuksymabu w 3. lub kolejnej linii leczenia. 4. Wyniki trwającego badania ICARIA-MM są niedojrzałe i należy je interpretować z dużą ostrożnością. 5. Brak możliwości porównania z wynikami badań dla komparatorów. 6. [redacted]
<p>Rekomendacja nr 31/2021 z dnia 29 listopada 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją leku Sarclisa (izatuksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0) na obecnie proponowanych warunkach.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>Analizę kliniczną oparto na randomizowanym badaniu klinicznym ICARIA-MM, które porównywało skuteczność i bezpieczeństwo izatuksymabu stosowanego w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (ISA+POM+DEX) względem pomalidomidu i deksametazonu (POM+DEX). Dodatkowo włączono dwa badania dla komparatorów (CASTOR dla schematu daratumumab+bortezomib+deksametazon (DAR+BOR+DEX) vs bortezomib+deksametazon i ARROW dla schematu karfilzomib z deksametazonem (KAR+DEX) stosowanego raz w tygodniu vs karfilzomib z deksametazonem stosowany dwa razy w tygodniu).</p> <p>Największymi ograniczeniami analizy klinicznej są niepełne wyniki trwającego badania ICARIA-MM, które należy interpretować z dużą ostrożnością oraz brak możliwości porównania z wynikami badań dla komparatorów. (...)</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted] (...)</p> <p>Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Sarclisa w miejsce wybranych komparatorów z perspektywy płatnika publicznego jest [redacted] – ICUR w wariacie z RSS wynosi [redacted] dla porównania z POM+DEX oraz [redacted] dla porównania z DAR+BOR+DEX. Wartości te znajdują się [redacted] progu opłacalności.</p> <p>Mając na względzie [redacted] stanowiących podstawę modelu ekonomicznego wnioskodawcy, a także brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą terapię ze schematami DAR+BOR+DEX i KAR+DEX oraz brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, zdecydowano o przedstawieniu zestawienia kosztów wszystkich terapii. Roczny koszt stosowania schematów ISA+POM+DEX, POM+DEX, DAR+BOR+DEX, KAR+DEX u 1 pacjenta wynosi kolejno [redacted], ok. 146 tys. zł, ok. 317 tys. zł. i ok. 288 tys. zł. (...)</p> <p>Mając na względzie, stanowisko Rady, wytyczne kliniczne oraz możliwe korzyści z wprowadzenia dodatkowej opcji terapeutycznej u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem</p>

	<p>mnogim Prezes Agencji uważa za możliwe finansowanie wnioskowanej terapii w sytuacji zrównania kosztów z trójlekowym schematem stanowiącym komparator [redacted] oraz zaproponowaniu dodatkowego mechanizmu ryzyka opartego na uzyskanych wynikach [redacted]</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 35/2021 z dnia 22 lutego 2021 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne uwzględnienie w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (...): Sarclisa (izatuksymab) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem we wskazaniu: dorośli pacjenci z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa cykle leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów, u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu, gdyż nie spełnia kryteriów przyjętych przez Radę Przejrzystości tj.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Istotność schorzenia (lub wskazania szczegółowego), na które składają się ciężkość skutków i występowanie w Polsce; 2. Zaspokojenie potrzeby zdrowotnej dostępność w Polsce i skuteczność technologii leczniczej w tym schorzeniu; 3. Siła wnioskowanej interwencji, uwzględniając jej skuteczność i bezpieczeństwo (działania niepożądane) w rozpatrywanym wskazaniu; 4. Istotność najważniejszego punktu końcowego; 5. Dystans innowacyjny - różnica pomiędzy siłą wnioskowanej technologii a aktualnym zaspokojeniem potrzeb zdrowotnych w danym wskazaniu – jako sumaryczny miernik innowacji wynikowej; 6. Jakość dowodów naukowych; 7. Innowacyjność procesowa technologii - czy jej działanie jest innowacyjne biorąc pod uwagę punkt uchwytu i mechanizm działania; 8. Koszty terapii; 9. Koszty efektu zdrowotnego (preferencyjnie LYG); 10. Impakt budżetowy, przy uwzględnieniu wielkości populacji docelowej. <p>(...) Wyboru dokonano poprzez ocenę poszczególnych kryteriów w skali punktowej dla wszystkich preparatów, a następnie wybór tych, które w opinii członków Rady uzyskały najwyższą ocenę łączną, przy czym w odniesieniu do punktów 1-7 punktacja miała charakter rosnący wraz ze wzrostem istotności poszczególnych chorób i innowacyjności technologii, a w przypadku punktów 8-10 malejący wraz ze wzrostem kosztów terapii.</p>

Ponadto w Agencji równolegle toczy się postępowanie w sprawie oceny wniosku refundacyjnego dla leku Sarclisa w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozowego (ICD-10: C90.0)” w leczeniu pacjentów dorosłych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozowym, [redacted]

(Raport AOTM Nr OT.4231.46.2022).

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4 Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> • [redacted] – opakowanie 20 mg/ml, 1, fiol. 5 ml • [redacted] – opakowanie 20 mg/ml, 1, fiol. 25 ml
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[Redacted]
Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu	[Redacted]
Kryteria zakończenia udziału w programie	[Redacted]
Określenie czasu leczenia w programie	[Redacted]
Dawkowanie leków w programie	[Redacted]
Badania przy kwalifikacji	[Redacted]

	<p>[Redacted]</p>
<p>Badania w celu monitorowania leczenia</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>Monitorowanie programu</p>	<p>[Redacted]</p>

Skróty: [Redacted]

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zarejestrowane dla technologii lekowej Sarclisa obejmuje stosowanie leku:

- w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie linie leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów, i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu;
- w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia.

Wskazanie wnioskowane zostało zawężone do terapii skojarzonej izatuksymabem z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim,

[Redacted], jak również poprzez kryteria wykluczenia z programu lekowego, które zostały opisane szerzej w Tabeli 5. Ponadto należy zauważyć, że we wskazaniu wnioskowanym populacja obejmuje pacjentów z nawrotowym LUB opornym szpiczakiem mnogim, natomiast zgodnie z ChPL lek Sarclisa jest wskazany do stosowania u pacjentów z nawrotowym I opornym szpiczakiem mnogim, co może budzić wątpliwości odnośnie do definicji populacji pacjentów, którzy będą włączani do programu lekowego. Jednocześnie warto podkreślić, że w ramach PL B.54 w przypadku schematu Pd (pomalidomid, deksametazon) występuje taka sama rozbieżność dot. wskazania zarejestrowanego i objętego refundacją.

Wnioskodawca wskazał, że [Redacted]

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Sarclisa w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem będzie on dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)”.

Poziom odpłatności wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

W analizach wnioskodawcy nie sprecyzowano czy technologia wnioskowana ma zostać włączona do już istniejącego programu lekowego B.54, czy ma zostać utworzony odrębny program lekowy. W opinii analityków Agencji należy rozważyć włączenie wnioskowanego izatuksymabu do już istniejącego programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0)”, w którym dostępne są pozostałe technologie lekowe refundowane w leczeniu RRMM, w tym wskazywane jako komparatory terapii: pomalidomid + deksametazon (PD), daratumumab + bortezomib i deksametazon (DVD) oraz karfilzomib + deksametazon (KD). Ponadto zaznaczyć należy, że tytuł zaproponowanego, wnioskowanego programu lekowego jest tożsamy z aktualnie obowiązującym B.54.

Grupa limitowa

Zgodnie z wnioskiem technologia lekowa Sarclisa ma być refundowana w ramach nowej grupy limitowej. W uzasadnieniu utworzenia nowej grupy limitowej wnioskodawca wskazuje, że *izatuksymab nie spełnia kryteriów kwalifikacji do istniejącej grupy limitowej wskazanych w art. 15. ust. 2 Ustawy o refundacji. Obecnie refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0)” daratumumab, który podobnie jak izatuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym przeciw antygenowi CD-38, posiada odmienny mechanizm działania.*

Podstawę limitu w nowej grupie limitowej stanowić będzie produkt leczniczy Sarclisa opakowanie jednostkowe zawierające 100 mg izatuksymabu w 5 ml koncentratu.

Należy jednak wziąć pod uwagę, że ustawa refundacyjna wskazuje w art. 15. ust. 3 pkt 2, że w przypadku gdy pomimo odmiennych mechanizmów działania leków, uzyskiwany jest podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny dopuszcza się tworzenie wspólnej grupy limitowej. Wnioskodawca wskazuje, że stosowanie IzaPd wiąże się z uzyskiwaniem dodatkowego efektu zdrowotnego względem Pd, jednak na podstawie odnalezionych dowodów i przeprowadzonego porównania z DVd oraz Kd, nie jest możliwe wiarygodne określenie różnic między porównywanymi terapiami.

Niemniej należy podkreślić, iż terapie dostępne w programie lekowym B.54, wskazane jako komparatory, refundowane są w odrębnych grupach limitowych.

Instrument dzielenia ryzyka

Proponowany instrument dzielenia ryzyka (RSS) zakłada, iż

AWA Sarclisa nr OT.4231.43.2021 (nr BIP 131/2021⁶) oraz w równoległym postępowaniu w sprawie oceny wniosku refundacyjnego dla leku Sarclisa w skojarzeniu

⁶ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7513-131-2021-zlc>

z karfilzomibem i deksametazonem w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)”.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Szpiczak mnogi (szpiczak plazmocytoowy) (ICD-10 C90.0) jest nowotworem wywodzącym się z komórek B w końcowym etapie różnicowania, po dokonaniu rekombinacji klasy (zmiana izotypu) łańcucha ciężkiego immunoglobuliny, które w przypadkach typowych wydzielają białko monoklonalne, tzw. białko M.

Oporny szpiczak jest określany jako choroba, która nie odpowiada na pierwotną lub kolejne terapie bądź następuje progresja występująca w ciągu 60 dni od ostatniej terapii. Choroba nieodpowiadająca to zarówno niepowodzenie, jak i osiągnięcie minimalnej odpowiedzi lub też rozwój progresji choroby podczas terapii. Wyróżnia się dwa rodzaje opornego szpiczaka mnogiego: oporny i nawrotowy oraz pierwotnie oporny.

Nawrót szpiczaka to wcześniej leczona choroba, która postępuje i wymaga rozpoczęcia leczenia ratunkowego, ale nie spełnia kryteriów pierwotnie opornego szpiczaka ani nawrotowego i opornego szpiczaka.

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria odpowiedzi na leczenie wg IMWG 2016 dot. progresji choroby oraz nawrotu.

Tabela 6. Odpowiedzi na leczenie wg IMWG 2016 – progresja, nawrót choroby

Odpowiedź	Kryteria wg IMWG
Progresja choroby	<p>Przynajmniej jeden z następujących warunków (w stosunku do najlepszej odpowiedzi):</p> <ul style="list-style-type: none"> • $\geq 25\%$ wzrostu białka M w surowicy, pod warunkiem że absolutny wzrost wynosi $\geq 0,5$ g/dl • jeżeli białko M nie spadło < 5 g/dl, PD definiuje wzrost > 1 g/dl • $> 25\%$ wzrostu białka M w moczu dobowym, pod warunkiem że absolutny wzrost wynosi powyżej > 200 mg/d. • gdy brak mierzalnego białka M w surowicy i moczu: $> 25\%$ wzrostu różnicy stężeń między klonalnym łańcuchem w FLC, a łańcuchem nieklonalnym (wartość absolutna wzrostu o minimum > 10 mg/dl) • $> 25\%$ wzrostu odsetka plazmacytów w szpiku (absolutny odsetek wzrostu $> 10\%$) • nowe zmiany kostne lub plasmocytoma w tkankach miękkich albo udokumentowane powiększenie rozmiaru zmian kostnych lub nacieków tkanek miękkich • hiperkalcemia (skorygowany Ca^{2+} w surowicy $> 11,5$ mg lub $2,65$ mmol/l) jednoznacznie związana z proliferacją
Nawrót	<p>Nawrót: wystąpienie progresji (PD) u chorego, który uzyskał uprzednio odpowiedź na leczenie (nawrotowy szpiczak), gdy brak kryteriów nawrotowego i opornego szpiczaka (relapsed and refractory myeloma).</p> <p>Nawrót kliniczny definiowany tylko dla celów klinicznych, niestosowany do analizy statystycznej; min. 1 jeden objaw kliniczny choroby +/- obj. CRAB (hiperkalcemia (ang. calcium), niewydolność nerek (ang. renal insufficiency), niedokrwistość (ang. anemia), zmiany kostne (ang. bones):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nowe zmiany kostne lub guzy plazmocytoowe • Znamienne powiększenie rozmiarów istniejących plasmocytoma lub zmian kostnych — powiększenie o 50% (ale min. o 1 cm) łącznej sumy iloczynów przekątnych mierzalnych zmian • Hiperkalcemia $> 11,5$ mg/dl ($2,65$ mmol/l) • Obniżenie hemoglobiny > 2 g/dl ($1,25$ mmol/l) • Zwiększenie kreatyniny > 2 mg/dl (177 mmol/l).

Źródło PGSz 2021

Etiologia i patogeneza

Szpiczak mnogi jest niejednorodnym genetycznie, klonalnym rozrostem komórek plazmatycznych, mających najczęściej zdolność do produkowania immunoglobuliny lub jej fragmentów. Jest nowotworem wywodzącym się z komórek B w końcowym etapie różnicowania, po dokonaniu rekombinacji klasy (zmiana izotypu) łańcucha ciężkiego immunoglobuliny, które w przypadkach typowych wydzielają białko monoklonalne, tzw. białko M. Etiologia choroby jest nieznaną.

Rozpoznanie choroby

W celu rozpoznania wykonuje się: morfologię krwi obwodowej, morfologię szpiku i immunofenotyp, badania cytogenetyczne i molekularne, inne badania laboratoryjne oraz badania pomocnicze (np. RTG kości, TK, MR lub PET-TK).

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania

Najczęstszym symptomem jest ból kostny (łędźwiowy odcinek kręgosłupa, miednica, żebra), któremu towarzyszą objawy neurologiczne (niedowłady i porażenia kończyn), hiperkalcemia i jej następstwa, nawracające zakażenia układu oddechowego i moczowego, niewydolność nerek (u ok. 30% w chwili rozpoznania), neuropatia obwodowa (zwykle ruchowo-czuciowa), zespół nadmiernej lepkości (u <10%), powiększenie wątroby, rzadko obwodowych węzłów chłonnych i śledziony.

Charakterystyczne jest wystąpienie triady objawów: zwiększonego odsetka plazmocytów w szpiku, obecność białka M (monoklonalnego) w surowicy lub moczu i zmian osteolitycznych w kościach. Rzadko, w tzw. postaci niewydzielającej, szpiczak przebiega bez obecności białka M w surowicy i moczu.

Nawrót szpiczaka może rozwijać się powoli bez klinicznych oznak i objawów lub szybko z lub bez klinicznych komplikacji.

Epidemiologia

Szpiczak mnogi stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych i ok 14% nowotworów układu krwiotwórczego. Zapadalność roczna w Europie waha się od 4,5/100 000 do 5,8/100 000. Występuje nieco częściej u mężczyzn, szczyt zachorowań przypada na 7. dekadę życia (mediana wieku 70 lat). Około 5% chorych jest w wieku < 60 lat, a 2% przed 40 r.ż.

W Polsce wg danych KRN w 2019 r. zarejestrowano 1 713 nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych (wg ICD-10: C90) (zachorowalność 4,51/100 000). W tym samym roku w Polsce z powodu szpiczaka mnogiego i innych nowotworów z komórek plazmatycznych odnotowano 1410 zgonów (umieralność 3,71/100 000). Brak jest danych epidemiologicznych dla nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego.

Rokowanie

Mediana czasu przeżycia chorych z objawową postępującą postacią choroby nie przekraczała dawniej 3-4 lat, ale ostatnio dzięki wprowadzeniu nowych leków wydłużyła się do 5-6 lat, zwłaszcza w grupie chorych młodszych. Mediana czasu przeżycia u pacjentów z nawrotem choroby wynosi tylko 1,5 roku, a przebieg kliniczny charakteryzuje się skróceniem trwania odpowiedzi wraz ze wzrostem liczby schematów terapii ratunkowych. Według aktualnych danych American Cancer Society, mediana przeżycia chorych na szpiczaka w stadium I, II i III wynosi według Międzynarodowej Klasyfikacji Prognostycznej (ang. international staging system, ISS), odpowiednio: 62, 44 i 29 miesięcy.

Źródło: AWA Ninlaro (OT.4331.33.2019), AWA Sarclisa (OT.4231.43.2021), PGSz 2021, AWA Darzalex (OT.4231.65.2021)

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Opinie ekspertów

Do dnia zakończenia prac nad AWA nie otrzymano opinii od ekspertów klinicznych.

Dane NFZ

Według danych NFZ liczba dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C90.0, u których zrealizowano świadczenia wyniosła odpowiednio: 10 448 pacjentów w 2018 r., 10 980 w 2019 r., 10 838 w 2020 r., i 11 097 w 2021 roku.

Natomiast liczba pacjentów leczonych w programie lekowym B.54 „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90.0)” wyniosła kolejno: 1 662 pacjentów w 2018 r., 2 213 w 2019 r., 2 481 w 2020 r. i 2 692 pacjentów w 2021 roku.

Z kolei liczba dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C90.0 oraz [REDACTED]

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów w latach 2018-2021 w oparciu o dane NFZ.

Tabela 7 Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ – liczba pacjentów leczonych w programie lekowym B.54 z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C90.0

Rok	Populacja pacjentów		
	Z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C90.0	Leczonych w programie B.54	Z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C90.0
2018	10 452	1 662	[REDACTED]
2019	10 980	2 213	[REDACTED]
2020	10 841	2 481	[REDACTED]
2021	11 100	2 692	[REDACTED]

W tabeli poniżej przedstawiono, w oparciu o dane NFZ, liczbę pacjentów, u których w latach 2018-2021 zastosowano substancje czynne refundowane w ramach programu B.54 „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90.0)”.

Tabela 8 Liczba pacjentów, u których w latach 2018-2021 zastosowano substancje czynne refundowane w ramach programu B.54*

Substancja czynna	2018	2019	2020	2021
Substancje czynne refundowane w ramach programu lekowego B.54				
Lenalidomid	1 634	1 949	2 040	2 129
Pomalidomid	67	410	429	382
Daratumumab ***	nd	98	296	403
Karfilzomib **	nd	59	157	286
ksazomib **	nd	nd	nd	30

nd – nie dotyczy (substancja czynna nie podlegała refundacji w danym roku)

* przed rokiem 2021 program B.54 funkcjonował pod nazwą „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego”

** inhibitory proteasomów

*** z uwagi na to, że do końca 2021 roku bortezomib w ramach PL B.54 był podawany tylko w przypadku schematu DVd (daratumumab + bortezomib + deksametazon) dla uproszczenia przyjęto, że liczba pacjentów stosujących daratumumab jest równa liczbie pacjentów w stosujących bortezomib

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 24.11.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia pacjentów z opornym na leczenie/nawrotowym szpiczakiem mnogim, [REDAKTOWANE]. Przeszukano następujące źródła:

- strony internetowe wybranych polskich organizacji:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (<https://ptok.pl/>),
 - Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz) (<https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa>),
 - Polska Unia Onkologii (PUO) (<http://www.puo.pl/>),
 - Instytut Hematologii i Transfuzjologii (IHT) (<http://nauka.ihit.waw.pl/>),
- strony internetowe wybranych zagranicznych organizacji:
 - The European Hematology Association, European Society for Medical Oncology (EHA-ESMO) (<https://www.esmo.org/>),
 - National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<https://www.nccn.org/>),
 - National Cancer Institute (NCI) (<https://www.cancer.gov/>),
 - American Society of Clinical Oncology (ASCO) (<https://www.asco.org/>),
 - Medical Scientific Advisory Group (MSAG) (<https://myeloma.org.au/>),
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://nice.org.uk/>),
 - International Myeloma Working Group (IMWG) (<https://www.myeloma.org/>),
 - European Organization for Research and Treatment of Cancer (<https://www.eortc.org/guidelines/>),
 - The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk/>),
 - National Health and Medical Research Council (<https://www.nhmrc.gov.au/>),
 - Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>),
 - New Zealand Guidelines Group (www.nzgg.org.nz/search),
 - Mayo Stratification (<https://www.mayocliniclabs.com/>),
 - Guidelines International Network (G-I-N) (<https://g-i-n.net/>).

Korzystano również z wyszukiwarki Google. Do analizy włączono opracowania najnowszych wytycznych opublikowanych w latach 2020-2022, ze względu na fakt, że pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla produktu Sarclisa w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem u pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym zostało wydane w 2020 r.

Opisano 8 dokumentów wytycznych dotyczących postępowania terapeutycznego u pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym: Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2021 r. (PGSz), Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2020 r. (PTOK), National Comprehensive Cancer Network z 2023 r. (NCCN), National Institute for Health and Care Excellence z 2021 r. (NICE), European Society for Medical Oncology z 2021 r. (ESMO), International Myeloma Working Group z 2021 r. (IMWG), National Cancer Institute z 2022 r. (NCI) oraz Mayo Stratification z 2020 r. W 7 odnalezionych dokumentach wytycznych klinicznych (PGSz 2021, PTOK 2020, NCCN 2023, NCI 2022, ESMO 2021, NICE 2021 i Mayo Stratification 2020) odniesiono się także do zaleceń terapeutycznych [REDAKTOWANE].

W większości odnalezionych rekomendacji, w tym w polskich PGSz 2021 podkreślono, że wybór leczenia, u pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym powinien być dobierany indywidualnie z uwzględnieniem m.in. przebytego wcześniej leczenia, stanu klinicznego pacjenta i jego preferencji.

Wnioskowany schemat IzaPd (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon) wymieniany jest przez wytyczne polskie PGSz 2021 oraz międzynarodowe: NCCN 2023 (z siłą zaleceń 1), ESMO 2021 (z siłą zaleceń IA), IMWG 2021 (z siłą zaleceń IA) oraz Mayo 2020, jako zalecana opcja terapii, u pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem plazmocytowym po dwóch wcześniejszych liniach leczenia. W wytycznych ESMO 2021 dodatkowo zastrzeżono, że rekomendacja odnosi się do pacjentów opornych na leczenie lenalidomidem i bortezomibem lub opornych na lenalidomid i wrażliwych na terapię inhibitorem proteasomu. Natomiast rekomendację Mayo 2020 zawężono do pacjentów z podwójną/potrójną opornością na lenalidomid oraz bortezomib i/lub icksazomib lub karfilzomib. Ponadto wytyczne NICE 2021 wymieniają schemat IzaPd jako rekomendowaną opcję terapii dla dorosłych pacjentów z nawrotowym i/lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali wcześniej trzy schematy leczenia, w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu oraz u których doszło do progresji choroby po ostatnim leczeniu.

Wśród innych zalecanych przez wytyczne terapii w nawrotowym/opornym szpiczaku plazmocytowym po dwóch liniach leczenia, w tym lenalidomidem i inhibitorem proteasomu wymieniane są schematy:

- DPd (daratumumab, pomalidomid, deksametazon),
- PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon),
- KPd (karfilzomib, pomalidomid, deksametazon), KRd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon), DKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon),
- PCD (pomalidomid, cyklofosfamid, deksametazon),
- Pd (pomalidomid, deksametazon),
- BTD (bendamustyna, talidomid, deksametazon) /BTP (bendamustyna, talidomid, prednizon lub bortezomibem), BBD (bendamustyna, bortezomib, deksametazon),
- IzaKd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon),
- EPd (elotuzumab, pomalidomid, deksametazon).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje polskie	
PGSz 2021 (Polska)	<p><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego Polskiej Grupy Szpiczakowej</u></p> <p><i>Wybór sposobu leczenia nawrotu/progresji powinien być dokonany z uwzględnieniem czynników takich jak przebyte leczenie: jego skuteczność, toksyczność, czas utrzymywania się odpowiedzi oraz stan biologiczny chorego i jego preferencje.</i></p> <p><u>U chorych ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia rekomenduje się:</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • PD (pomalidomid, deksametazon) optymalnie w skojarzeniu trójlekowym: IzaPd (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon), EPd (elotuzumab, pomalidomid, deksametazon) lub opcjonalnie PCd (pomalidomid, cyklofosfamid, deksametazon) lub PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon) • KD (karfilzomib, deksametazon), VD (bortezomib, deksametazon), DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon) • daratumumab w monoterapii • belantamab mafodotin • bendamustynę, w leczeniu chorych, u których nie można zastosować talidomidu lub bortezomibu w skojarzeniu z powodu polineuropatii, ale także w schematach dla opornych/ nawrotowych postaci w skojarzeniu z talidomidem (BTD – bendamustyna, talidomid, deksametazon/BTP – bendamustyna, talidomid, prednizon) lub bortezomibem (BBD - bendamustyna, bortezomib, deksametazon). • u chorych ze wskaźnikami wysokiego ryzyka, w dobrym stanie biologicznym, rozważa się przeszczepienie allogeniczne • DT-PACE (talidomid, deksametazon, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid etopozyd) jako krótkotrwałą kontrolę choroby z następową konsolidacją auto lub allo-transplantacją • udział w badaniach klinicznych, w tym szczególnie obejmujących immunoterapię. <p style="background-color: yellow; height: 15px; margin-top: 10px;"></p> <p style="background-color: yellow; height: 15px; margin-top: 10px;"></p> <p style="background-color: yellow; height: 15px; margin-top: 10px;"></p> <p style="background-color: yellow; height: 15px; margin-top: 10px;"></p> <p style="background-color: yellow; height: 15px; margin-top: 10px;"></p> <p><u>Sila i poziom rekomendacji:</u> nie podano</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
PTOK 2020 (Polska)	<p><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej</u></p> <p>Przy podejmowaniu decyzji o wyborze terapii należy uwzględnić wiele różnych parametrów, w tym wiek i stan kliniczny chorego, wywiad dotyczący chorób współistniejących i powikłań związanych z poprzednio stosowanymi lekami, rodzaj wcześniej stosowanych leków i schematów chemioterapii, głębokość i długość odpowiedzi po każdym z wcześniej stosowanych schematów oraz aktualną dostępność nowoczesnych terapii.</p> <p>Nawroty PCM i oporność na chemioterapię (...) obserwowano podczas leczenia każdym z dotychczas testowanych leków.</p> <p><u>Zalecenia dotyczące nawrotowej lub odpornej choroby:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • badanie kliniczne z nowym potencjalnie aktywnym lekiem lub schematem zalecane w każdej sytuacji; obecnie należy szczególnie rozważyć badania kliniczne oceniające immunochemioterapię z zastosowaniem przeciwciała monoklonalnego anty-CD38; • zastosowanie innego schematu terapeutycznego lub rozszerzenie stosowanego poprzednio schematu o dodatkowy lek/leki o innym mechanizmie działania (z założenia należy wykorzystywać najbardziej aktywne nowoczesne schematy leczenia w jak najwcześniejszych liniach terapii) zalecane zawsze, gdy odpowiedź na poprzednio stosowany schemat trwała krócej niż 6 miesięcy, i jako opcja, gdy odpowiedź utrzymywała się dłużej; • powtórzenie leczenia zgodnie z ostatnio stosowanym schematem możliwe do rozważenia, gdy odpowiedź utrzymywała się co najmniej 6 miesięcy; • kolejne leczenie HDMel (duże dawki melfalanu) i auto-HSCT zalecane, gdy remisja po poprzedniej takiej procedurze utrzymywała się co najmniej 12–18 miesięcy; • przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) z pełnym lub zredukowanym kondycjonowaniem do rozważenia u młodszych chorych z grupy wysokiego ryzyka i krótkotrwałą odpowiedzią na optymalną chemioterapię; • postępowanie paliatywne (radioterapia lub długotrwałe stosowanie małych dawek cyklofosfamidu z prednizonem) zalecane po wyczerpaniu innych opcji leczenia i/lub u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem powikłań. <p>W ostatnich kilku latach opracowano wiele przełomowych terapii nawrotowego/opornego PCM, opartych na:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Izatuksymab, karfilzomib, deksametazon (kategoria 1) • Karfilzomib, pomalidomid, deksametazon (kategoria 2A) <p><u>Preferowane schematy u pacjentów, u których zastosowano wcześniej 2 terapie, w tym lenalidomid i oraz inhibitor proteasomu (PI), opornych na bortezomib lub lenalidomid:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Izatuksymab, pomalidomid, deksametazon (kategoria 1) <p>Inne terapie rekomendowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elotuzumab, pomalidomid, deksametazon (kategoria 2A). <p><u>Preferowane schematy u pacjentów opornych na bortezomib lub lenalidomid, u których zastosowano wcześniej 2 terapie, w tym lek immunomodulujący (IMiD) oraz inhibitor proteasomu (PI), u których wystąpiła progresja choroby w trakcie lub w ciągu 60 dni od zakończenia ostatniej terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Iksazomib, pomalidomid, deksametazon (kategoria 2) • Pomalidomid, bortezomib, deksametazon (kategoria 2A) dot. tylko pacjentów z opornością na lenalidomid. <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p><u>Sila zaleceń:</u></p> <p>1 — wysokiej jakości dowody, jednogłośnie konsensus zalecający interwencję</p> <p>2A — jednogłośnie konsensus zalecający interwencję w oparciu o dowody niższej jakości</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
NCI 2022 (Stany Zjednoczone)	<p><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego National Cancer Institute</u></p> <p>Kombinacje lekowe lub leki w monoterapii mogą być podawane kolejno, w razie potrzeby. Celem jest unikanie objawów i negatywnych konsekwencji nawrotu choroby. Początek terapii może być opóźniony w przypadku powolnej progresji choroby lub dobrego stanu sprawności.</p> <p>W leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego dostępne są następujące opcje leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeciwciała monoklonalne: <ul style="list-style-type: none"> ○ daratumumab (wyniki badań klinicznych dla połączeń DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon) (B1), DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon) (B1), DKd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon) (B1) i daratumumab w monoterapii (C3)) ○ elotuzumab (wyniki badań klinicznych dla połączeń EPd, ERd) (A1) ○ izatuksymab (izatuksymab + deksametazon) (C3) • inhibitory proteasomu: <ul style="list-style-type: none"> ○ bortezomib (wyniki badań klinicznych dla monoterapii i połączeń takich jak VMP i VTP) (A1) ○ karfilzomib (wyniki badań klinicznych dla połączeń KRd (B3), Kd (A1) ○ ksazomib (wyniki badań klinicznych dla połączenia IxaRd) (B1) • czynniki immunomodulujące: <ul style="list-style-type: none"> ○ pomalidomid (wyniki badań klinicznych dla połączeń EloPd, PVd, Pd) (B1) ○ lenalidomid (wyniki badań klinicznych dla połączenia Rd) (A1) ○ talidomid (wyniki badań klinicznych dla połączenia MPT) (A1) • chemioterapia (połączenia MP, VAD, CyBorD) (A1, C3) • komórki CAR-T (C3) • selineksor (wyniki badań klinicznych dla połączenia Sd) (C3) • wenetoklaks (C3), WenVd (A1) • terapia ukierunkowana na BCMA (B-cell maturation antigen – antygen specyficzny dla dojrzewających limfocytów B) (C3) • kortykosteroidy (np. deksametazon) (A1) <p>W wytycznych nie podano szczegółowej ścieżki terapeutycznej chorych na nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego. Przedstawiono jedynie dowody kliniczne dla poszczególnych leków.</p> <p>_____</p> <p>_____</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Poziomy dowodów:</u></p> <p>A1 – randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne z OS jako punktem końcowym;</p> <p>A3 – randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne (podwójnie zaślepione lub nie) z punktem końcowym dot. jakości życia, który został ocenione oraz zmierzone za pomocą wiarygodnego narzędzia.</p> <p>B1 - randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepione lub nie, badanie kliniczne z przeżyciem bez progresji jako punktem końcowym;</p> <p>B3 – randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (podwójnie zaślepione lub nie) z punktem końcowym w postaci odsetka odpowiedzi guza lub pomiaru jakości życia, które nie osiągną poziomu wiarygodności opisanego w A3.</p> <p>C3 – seria przypadków lub inaczej zaprojektowane badanie obserwacyjne, których punktem końcowym był wskaźnik odpowiedzi guza lub pomiar jakości życia, który nie osiąga poziomu wiarygodności opisanego w A3.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
<p>NICE 2021 (Wielka Brytania)</p>	<p><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozowego National Institute for Health and Care Excellence</u></p> <p><u>Rekomendowane schematy leczenia w przypadku II i kolejnych nawrotów (≥III linia terapii):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem jest zalecany do stosowania jako opcja leczenia szpiczaka mnogiego u dorosłych tylko wtedy, gdy pacjent przeszedł dwie lub trzy wcześniejsze linie leczenia. • Panobinostat w schemacie z bortezomibem i deksametazonem jest zalecany jako opcja leczenia szpiczaka mnogiego u dorosłych pacjentów z nawrotem i/lub opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej dwa wcześniejsze schematy leczenia w tym bortezomib i środek immunomodulujący. • Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest rekomendowany w leczeniu szpiczaka plazmocytozowego u dorosłych tylko wtedy, gdy pacjent przeszedł dwie lub więcej wcześniejszych linii leczenia. • Izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem jest zalecany jako opcja leczenia dorosłych pacjentów z nawrotem i/lub opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali trzy wcześniejsze schematy leczenia, w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu oraz, u których doszło do progresji choroby po ostatnim leczeniu. • Daratumumab w monoterapii jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano uprzednio terapię obejmującą inhibitor proteasomu i leki immunomodulujące i u których doszło do progresji choroby po trzech liniach leczenia. • Pomalidomid w połączeniu z deksametazonem w niskiej dawce jest zalecany jako opcja leczenia szpiczaka mnogiego u dorosłych pacjentów przy trzecim lub kolejnym nawrocie. <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>
	<p><u>Poziom i siła dowodów:</u> nie przedstawiono</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
<p>ESMO 2021 (Europa)</p>	<p><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozowego The European Hematology Association European Society for Medical Oncology</u></p> <p><u>Rekomendowane schematy leczenia w przypadku II i kolejnych nawrotów (>III linia terapii):</u></p> <p><u>U pacjentów opornych na leczenie bortezomibem i lenalidomidem, zaleca się stosowanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon) (I, A) • IzaPd (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon) (I, A) • IzaKd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon) (I, A) • EPd (elotuzumab, pomalidomid, deksametazon) (II, B) • DPd (daratumumab, pomalidomid, deksametazon) (II, B). <p><u>Pacjenci oporni na lenalidomid i wrażliwi na PI mogą być leczeni również:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon) (I, A) • IzaPd (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon) (I, A) • EPd (elotuzumab, pomalidomid, deksametazon) (II, B) • IzaKd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon) (I, A)

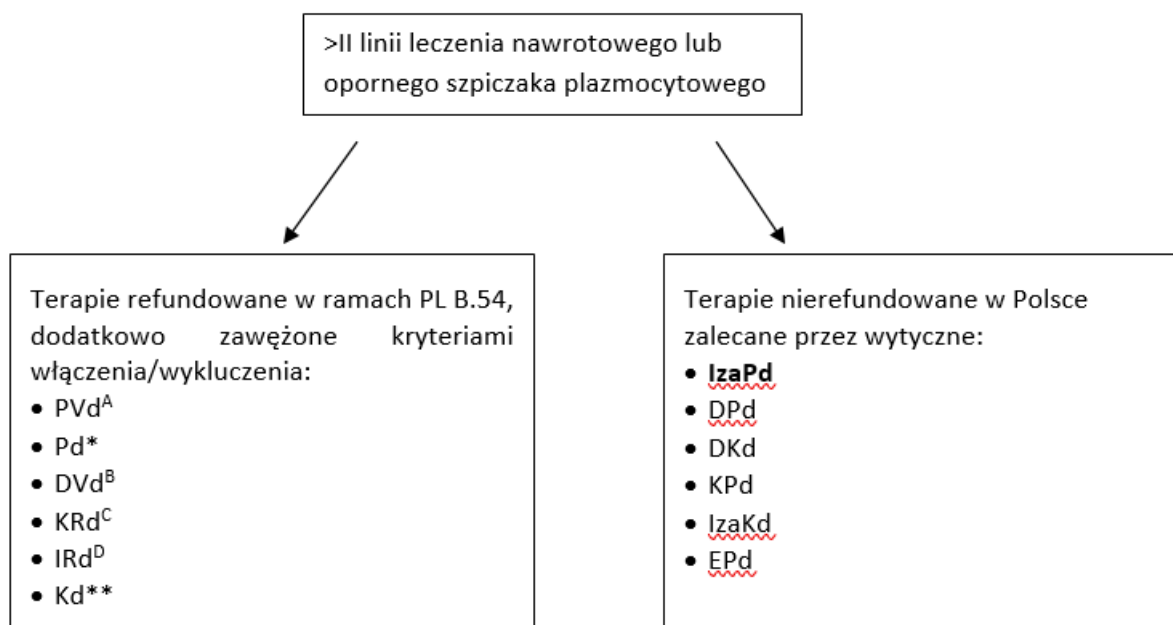
Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Alternatywne formy leczenia (4 linia):</p> <ul style="list-style-type: none"> • selinexor • panobinostat z inhibitorem proteasomu • VdT-PACE (bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosamid, etopozyd) • belantamab mafodotin. <p style="background-color: yellow; height: 15px; margin-top: 5px;"></p> <p><u>Poziomy dowodów:</u> <i>I — Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> <i>A — Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane</i> <i>B — Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane</i></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
Mayo Stratification 2020 (Stany Zjednoczone)	<p>Zalecenia terapeutyczne w leczeniu nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego – konsensus ekspertów Mayo Clinic</p> <p><u>Schematy leczenia drugiego i kolejnych nawrotów</u></p> <p>Pojedyncza oporność (na lek immunomodulujący lub inhibitor proteasomu, ale nie obydwa):</p> <ul style="list-style-type: none"> • jeżeli oporność na lek immunomodulujący: DVd; • jeżeli oporność na inhibitor proteasomu: DRd (jeżeli oporność na DAR w monoterapii zastosować elotuzumab). <p>Podwójna oporność (na lenalidomid oraz bortezomib i/lub ksazomib):</p> <ul style="list-style-type: none"> • pomalidomid + deksametazon + daratumumab (DPd) lub izatuksymab (IzaPd) (jeżeli oporność na DAR w monoterapii zastosować elotuzumab); • KPd, KRd. <p>Potrójna oporność (na lenalidomid, bortezomib i/lub ksazom b, karfilzomib):</p> <ul style="list-style-type: none"> • pomalidomid + deksametazon + daratumumab (DPd) lub izatuksymab (IzaPd) (jeżeli oporność na DAR w monoterapii zastosować elotuzumab); • pomalidomid + cyklofosamid + deksametazon. <p>Potrójna oporność (na bortezomib i/lub ksazom b, lenalidomid, pomalidomid):</p> <ul style="list-style-type: none"> • oparty na daratumumab (jeżeli oporność na DAR w monoterapii zastosować elotuzumab); • oparty na leku alkilującym - jeżeli chory wcześniej nieleczony lekiem alkilującym; • inhibitor proteasomu + panobinostat. <p>W przypadku oporności pojedynczej, podwójnej i potrójnej opcją leczniczą jest również przeszczep autologiczny, jeśli chory się do niego kwalifikuje.</p> <p>Poczwórna oporność (na lenalidomid, pomalidomid, bortezom b, karfilzomib):</p> <ul style="list-style-type: none"> • VDT-PACE (bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, cyklofosamid, etopozyd) - 2 cykle, jeśli jest to możliwe (u chorych starszych lub w słabym stanie sprawności można zastosować CVAD lub zbliżony schemat zamiast VDT-PACE); • przeszczep autologiczny, jeśli chory się do niego kwalifikuje; • niekwalifikujący się do przeszczepu – leczenie terapiami, na które jest znany brak oporności u chorego, np.: terapia oparta na daratumumabie, selinexor + pomalidomid + deksametazon, terapia oparta na panobinostatcie, bendamustyna, skojarzenie zawierające lek alkilujący (jeżeli brak oporności na czynnik alkilujący), terapia oparta na antracyklinie (m.in. RAD, VDD, PAD, CHOP). <p style="background-color: yellow; height: 20px; margin-top: 5px;"></p> <p><u>Poziom i siła dowodów:</u> nie przedstawiono</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>

Skróty: RRMM - nawrotowy i oporny szpiczaka plazmocytoowy, ASCT (ang. autologous stem cell transplantation) - autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych, CAR-Ts (ang. chimeric antigen receptor T-cell) - limfocyty T ze zmodyfikowanym antygenem receptora, D – daratumumab, DKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon), DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon), DVd (daratumumab, bortezom b, deksametazon), DPd (daratumumab, pomalidomid, deksametazon), EPd (elotuzumab, pomalidomid, deksametazon), ERd (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon), IMId (ang. immunomodulatory drugs) – leki immunomodulujące, IPd (iksazom b, pomalidomid, deksametazon), IRd (iksazom b, lenalidomid, deksametazon), IKd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon), IPD (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon), Kd (karfilzomib, deksametazon), KPd (karfilzomib, pomalidomid, deksametazon), KRd (karfilzom b, lenalidomid, deksametazon), Ld (lenalidomid, deksametazon), PCd (pomalidomid, cyklofosamid, deksametazon), PCM (ang.

plasma cell myeloma) - szpiczak plazmocytowy, Pd (pomalidomid, deksametazon), PI (ang. proteasome inhibitor) inhibitor proteasomu, PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon), RCd (lenalidomid, cyklofosamid, deksametazon), Rd (lenalidomid, deksametazon), RVd (lenalidomid, bortezomib, deksametazon), VTd (bortezomib, talidomid, deksametazon), VCd (bortezomib, cyklofosamid, deksametazon), DT-PACE (talidomid, deksametazon, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosamid etopozyd), HDMel (duże dawki melfalanu, ang. high-dose melphalan)

Na poniższym diagramie zaprezentowano ścieżkę postępowania u pacjentów dorosłych w ramach >II linii leczenia nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego opracowaną na podstawie wytycznych klinicznych oraz aktualnego obwieszczenia MZ⁷ dot. finansowanych terapii w programie lekowym B.54. Na diagramie znajdują się terapie, które są refundowane w Polsce na dzień 1 listopada 2022 r. Przedstawiono również umiejscowienie wnioskowanej terapii.

Rysunek 1. Postępowanie w przypadku >II linii leczenia nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego z uwzględnieniem umiejscowienia wnioskowanej terapii.



Skróty: Vd - pomalidomid, bortezomib, deksametazon, Pd - pomalidomid, deksametazon, DVd - daratumumab, bortezomib, deksametazon, KRd - karfilzomib, lenalidomid, deksametazon, IRd - ksazomib, lenalidomid, deksametazon, Kd - karfilzomib, deksametazon, EPd - elotuzumab, pomalidomid, deksametazon, DPd - daratumumab, pomalidomid, deksametazon, KPd - karfilzomib, pomalidomid, deksametazon, DKd - daratumumab, karfilzomib, deksametazon, IzaKd - izatuksymab, karfilzomib, deksametazon, IzaPd – izatuksymab, pomalidomid, deksametazon, PVd - pomalidomid, bortezomib, deksametazon

* pacjenci, u których stosowano uprzednio co najmniej 2 schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.

^A pacjenci po co najwyżej 3 schematach leczenia, w tym schemacie zawierającym lenalidomid, u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu.

^B pacjenci w stanie sprawności ECOG 0-2, po 2 lub 3 poprzedzających liniach leczenia, obejmujących bortezomib i lenalidomid

^C po 1, 2 lub 3 poprzedzające protokoły leczenia; w którymkolwiek z poprzedzających protokołów leczenia zastosowano bortezomib i/lub lek immunomodulujący (talidomid lub lenalidomid lub pomalidomid), nie uzyskano remisji częściowej po 4 cyklach wg protokołu zawierającego bortezomib lub stwierdzono progresję choroby po co najmniej 3 cyklach leczenia lenalidomidem i deksametazonem, jeśli był to ostatecznie stosowany przez pacjenta protokół leczenia, pacjent kwalifikuje się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i przeszczepieniem komórek krwiotwórczych. Terapia ta ma zastosowanie u pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych i ma na celu indukcję odpowiedzi – karfilzomib może być stosowany do maksymalnie 8 cykli, a więc nie jest to terapia długoterminowa.

^D pacjenci spełniający kryteria do leczenia lenalidomidem w połączeniu z deksametazonem, u których występują aberracje cytogenetyczne z grupy wysokiego ryzyka, tj.: del(17p) albo t(4;14) albo t(14;16); oraz u których stosowano co najmniej 2 protokoły leczenia, stwierdzono brak oporności na lenalidomid i posiadają stan sprawności ECOG 0-2.

** pacjenci po 1, ale nie więcej niż 3 wcześniejszych protokołach (liniach) leczenia (terapia indukująca, po której nastąpi przeszczep komórek macierzystych i terapia konsolidacyjna/podtrzymująca są traktowane jako jedna linia leczenia), z LVEF (frakcją wyrzutową lewej komory, ang. left ventricular ejection fraction) $\geq 40\%$, w stanie sprawności ECOG 0-2.

⁷ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie>

3.4.2. **Opinie ekspertów klinicznych**

Do dnia zakończenia prac nad AWA nie otrzymano opinii ekspertów klinicznych.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2022 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2022 poz. 111), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu ICD-10: C90.0 są:

- W programie lekowym B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka plazmacytowego (ICD-10 C90.0)”:
 - schemat lenalidomid + deksametazon (Rd),
 - schemat lenalidomid + bortezomib + deksametazon (RVd),
 - schemat pomalidomid + deksametazon (Pd),
 - schemat pomalidomid + bortezomib + deksametazon (PVd),
 - schemat daratumumab + bortezomib + deksametazon (DVd),
 - schemat karfilzomib + deksametazon (Kd),
 - schemat karfilzomib + lenalidomid + deksametazon (KRd),
 - schemat iksazomib + lenalidomid + deksametazon (IRd),
- w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C90.0:
 - bleomycyna, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, ifosfamid, melfalan, winkrystyna, hydrochlorek bendamustyny, pleryksafor, bortezomib
- ramach katalogu A – leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym:
 - deksametazon we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniach pozarejestrowanych objętych refundacją, tj. w nowotworach złośliwych w ramach leczenia wspomagającego i premedykacji,
 - melfalan, prednizon i cyklofosfamid w nowotworach złośliwych,
 - prednizolon we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.
- w ramach katalogu świadczeń dodatkowych (leczenie szpitalne – chemioterapia) – substancja czynna zawarta w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium Polski:
 - talidomid⁸.

Szczegółowe dane przedstawiono w Tabela 52– Zał. 8.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla schematu IzaPD (izatuksymab stosowany w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem) wskazał schemat PD (pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem), schemat KD (karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem) oraz schemat DVD (daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem). W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

⁸ Refundowany zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ z dnia 5 września 2022 roku (112/2022/DGL) w ramach katalogu świadczeń dodatkowych (leczenie szpitalne – chemioterapia), jako substancja czynna zawarta w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium Polski

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p><u>Komparator główny:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> schemat PD (pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem), <p><u>Komparator dodatkowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> schemat KD (karfilzom b w skojarzeniu z deksametazonem) schemat DVD (daratumumab w skojarzeniu z bortezom bem i deksametazonem) schemat PVD (pomalidomid w skojarzeniu z bortezom bem i deksametazonem) 	<p>Zasadność wyboru pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (PD) jako komparatora głównego dla IzaPD umacnia dostępność wiarygodnych dowodów na temat skuteczności klinicznej dla takiego porównania (randomizowane badanie rejestracyjne fazy III – ICARIA-MM). Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem ze względu na rejestrację, refundację [redacted] stanowi adekwatny komparator dla analizowanej populacji pacjentów, [redacted]</p> <p>KD oraz DVD (postać dożylna oraz podskórna) stanowią odpowiednie dodatkowe komparatory dla ocenianej interwencji, co zostało potwierdzone opinią ekspertów klinicznych. Wybrane komparatory są aktualnie refundowane w Polsce w ramach programu lekowego B.54, obecne w aktualnych polskich oraz zagranicznych wytycznych ([redacted]) jak również mające zarejestrowane wskazanie w leczeniu nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytozy. [redacted] Ponadto, daratumumab podobnie jak oceniana interwencja jest stosowany w schemacie 3-lekowym oraz należy do tej samej grupy terapeutycznej (przeciwciała monoklonalne).</p>	<p>Szczegółowy komentarz przedstawiono pod tabelą.</p>

Skróty: DVD – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, KD – karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem, PCD – pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem i cyklofosfamidem, PD – pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem, PL – program lekowy, PVD – pomalidomid, bortezomib, deksametazon, RRMM – oporny/nawrotowy szpiczak plazmocytozy, VD – bortezomib, deksametazon

Zdaniem analityków Agencji wybór komparatorów dokonany przez wnioskodawcę jest zgodny z aktualną praktyką kliniczną.

Potencjalny komparator dodatkowy dla leku Sarclisa może stanowić schemat EPd nieuwzględniony przez wnioskodawcę (produkt leczniczy Empliciti), tj. elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem, [redacted] leczenie nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytozy u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia. Należy zauważyć, że zgodnie z ChPL Empliciti: *nie jest wymagane dostosowywanie dawki produktu Empliciti* [redacted]

Lek Empliciti podlegał ocenie w AOTMiT w 2022 r.: AWA Empliciti (elotuzumab) nr OT.4231.28.2022 (BIP AOTMiT 44/2022⁹) i uzyskał pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości i negatywną opinię Prezesa Agencji. Zgodnie z uzasadnieniem wnioskodawcy: *średni czas trwania procesu dla programów lekowych w Polsce wynosi 617 dni (...) wskazana przez AOTMiT technologia EloPD nie jest aktualną praktyką kliniczną w Polsce i nie stanowi komparatora dla IzaPD w rozumieniu ustawy o refundacji oraz kodeksu postępowania administracyjnego; wnioski, jak i jego załączniki powinny być aktualne na dzień jego złożenia. Ponadto, czas, kiedy EloPD może wejść do refundacji, mając na uwadze negatywną opinię Prezesa AOTMiT może być bardzo odległy.*

Należy zwrócić uwagę na brak zgodności komparatorów pomiędzy analizami. Wnioskodawca wskazuje, że w ramach wszystkich analiz przyjęto schematy Pd, Pvd, Kd oraz Dvd natomiast w ramach analizy wpływu na budżet wskazano, że schemat IzaPD przejmuje udziały również innych schematów takich jak: KRd oraz Rd, które nie zostały uwzględnione w ramach pozostałych analiz. W ramach uzupełnień wymagań minimalnych wnioskodawca zwraca uwagę, że: „(...) [redacted]

⁹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7728-44-2022-zlc>

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę było wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa leku Sarclisa (izatuksymab) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, [REDACTED].

Wnioskodawca przeprowadził dwuetapowe wyszukiwanie. W pierwszej kolejności poszukiwano badań pierwotnych i wtórnych dotyczących porównania wnioskowanej terapii z obranymi komparatorami. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań porównujących efektywność kliniczną schematu IzaPD ze wszystkimi komparatorami, tj. względem daratumumabu podawanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd i.v., DVD s.c.), karfilzomibu podawanego w skojarzeniu z deksametazonem (KD) oraz pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (PVD). Zdecydowano zatem o przeprowadzeniu oddzielnego wyszukiwania dla tych komparatorów celem przeprowadzenia porównania pośredniego, a w przypadku braku takiej możliwości przedstawienia prostego zestawienia danych bez dopasowania (ang. *naive comparison*) we wnioskowanej populacji pacjentów. W przypadku braku dowodów dla populacji docelowej do analizy kwalifikowano badania w populacji najbardziej zbliżonej do populacji docelowej [REDACTED].

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań pierwotnych i wtórnych do analizy klinicznej wnioskodawcy oraz kryteria ich wykluczenia.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja**	<p>Pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym w wieku 18 lat i powyżej, u których:</p> <p>[REDACTED]</p> <ul style="list-style-type: none"> [REDACTED] <p>[REDACTED]</p>	<p>Inna zdefiniowana w kryteriach włączenia.</p>	<p>niż</p> <p>Populacja zgodna z wnioskowaną</p>
Interwencja	<p>Produkt leczniczy Sarclisa (20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji): izatuksymab stosowany w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (IzaPD); schemat dawkowania zgodny z ChPL.</p>	<p>Inna zdefiniowana w kryteriach włączenia.</p>	<p>niż</p> <p>Brak uwag.</p>
Komparatory	<p>Komparator główny:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (PD); schemat dawkowania oraz sposób podania zgodnie z ChPL dla Imnovid (kapsułki twarde) oraz zapisami programu lekowego B.54. <p>Komparatory dodatkowe*:</p> <ul style="list-style-type: none"> Karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (KD); sposób podania zgodnie z ChPL dla Kyprolis (10 mg, 30 mg, 60 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji) oraz schemat dawkowania zgodnie z zapisami programu lekowego B.54^s (Kd70 raz w tyg.) Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVD i.v. oraz DVD s.c.); schemat dawkowania oraz sposób podania zgodnie z ChPL dla Darzalex (20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu 	<p>Inny zdefiniowany w kryteriach włączenia.</p>	<p>niż</p> <p>Komentarz w rozdz. 3.6</p>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<p>do infuzji; 1800 mg roztwór do wstrzykiwań) oraz zapisami programu lekowego B.54</p> <ul style="list-style-type: none"> Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (PVD) schemat dawkowania oraz sposób podania zgodnie z ChPL Imnovid. 		
Punkty końcowe	<p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS); Czas przeżycia bez progresji choroby (PFS); Czas do progresji (TTP); Czas do następnego leczenia (TNT); Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR); Czas trwania odpowiedzi (DOR); Odsetek odpowiedzi na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR); Odpowiedź całkowita (CR); Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR); Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR); VGPR lub lepiej (\geqVGPR); Odpowiedź częściowa (PR); Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej (MRD(-)); Stabilizacja choroby; Progresja choroby; Inne. Jakość życia (np. EORTC QLQ-C30, EORTC QOL-MY20; EQ-5D-5L). <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zgony; Utraty pacjentów z badania/ leczenia; Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, poważne, związane z leczeniem); Poszczególne hematologiczne oraz niehematologiczne zdarzenia niepożądane (w tym stopnia 3-4); Reakcje związane z infuzją (IRR); Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu; Inne kategorie zdarzeń niepożądanych raportowane w badaniach; Czas obserwacji; Liczba cykli leczenia. 	Inne zdefiniowane w kryteriach włączenia.	Brak uwag.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Do analizy głównej planowano włączyć randomizowane badania kontrolowane (RCT); W ramach przeglądu badań wtórnych – opublikowane przeglądy systematyczne; W ramach analiz dodatkowych (analiza efektywności praktycznej i dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa) – prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne. 	Inny zdefiniowany w kryteriach włączenia.	Brak uwag.
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> Publikacje w języku polskim lub angielskim; Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej[^]. 	Inny zdefiniowany w kryteriach włączenia	Brak uwag.

* W sytuacji braku badań dla dawkowania w pełni zgodnego z ChPL/PL B.54, dopuszczono możliwość włączenia badań z odmiennym dawkowaniem w zakresie częstotliwości jego podawania

**

[§] Karfilzomib dożylnie raz w tygodniu przez okres trzech tygodni (dzień 1., 8. i 15.) + 13-dniowy okres bez leczenia (od 16. do 28. dnia). Dawka początkowa 20 mg/m² pc. w 1. dniu cyklu 1., jeżeli leczenie jest dobrze tolerowane należy zwiększyć dawkę do 70 mg/m² pc. Deksametazon doustnie lub dożylnie w dawce 40 mg w dniach 1., 8. i 15. wszystkich cykli oraz w dniu 22 cykli 1–9;

[^] w przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) nie zawierające dodatkowych/istotnych danych zostały wykluczone z analizy, a doniesienia konferencyjne zawierające dodatkowe/istotne wyniki upublicznione po dacie publikacji głównej zostały uwzględnione; w ramach analiz dodatkowych (poszerzona ocena bezpieczeństwa, efektywność praktyczna) w uzasadnionych przypadkach możliwe było uwzględnienie badań w postaci abstraktu lub posteru konferencyjnego.

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego, CR – odpowiedź całkowita, DOR – czas trwania odpowiedzi, DVD – daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, EORTC QLQ-C30 –

kwestionariusz oceny jakości życia (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Version 3.0*), EORTC QOL-MY20 – Kwestionariusz oceny jakości życia (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Multiple Myeloma Specific Module With 20 Items*), EQ-5D-5L – Kwestionariusz oceny jakości życia (ang. *European Quality of Life Working Group Health Status Measure 5 Dimensions (5D), 5 Levels (5L)*), IzaPD – izatuksymab stosowany w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem, i.v – podanie dożylnie (ang. *intravenous*; łac. *intra vene*), KD – karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem, MRD – negatywizacja minimalnej choroby resztkowej, OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*), PD – pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem, ORR – ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie, PFS – czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression free survival*), PR – odpowiedź częściowa, RCT – badanie kliniczne z randomizacją (ang. *randomized clinical trial*), s.c – podanie podskórnym (ang. *subcutaneous*; łac. *sub cutis*), sCR – rygorystyczna odpowiedź całkowita, TTP – czas do progresji, TNT – czas do następnego leczenia, TTR – czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, VGPR – bardzo dobra odpowiedź częściowa

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dokonano przeszukania baz Medline przez PubMed, EMBASE, the Cochrane Library, rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu). Przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych, analizowano opracowania wtórne (artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych). Wyszukiwano również doniesienia i streszczenia pochodzące z konferencji naukowych. Przeszukano także strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, WMiPB, EMA, FDA, WHO-UMC) i przeprowadzono konsultacje z producentem leku. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 10 marca 2022 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo dla ocenianej interwencji i populacji docelowej w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków w co najmniej 3 bazach publikacji medycznych).

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno randomizowane badanie kliniczne ICARIA-MM dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania izatuksymabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (IzaPD) w porównaniu z terapią pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (PD) w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których zastosowano wcześniej co najmniej 2 linie leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów (BOR, KAR, IXA) w monoterapii lub skojarzeniu, po niepowodzeniu terapii ww. lekami na skutek progresji, oporności lub nietolerancji.

Nie odnaleziono natomiast badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję (IzaPD) ze schematem DVD (daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem) w postaci podskórnej (s.c.) w docelowej populacji pacjentów. Niemniej jednak w analizie wnioskodawcy podano argumenty za uznaniem DVD i.v. i DVD s.c. za równoważne. Nie odnaleziono również badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję (IzaPD) z pozostałymi komparatorami, tj.: karfilzomibem podawanym w skojarzeniu z deksametazonem (KD) oraz pomalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (PVD).

Nie odnaleziono także badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej dla analizowanych interwencji (IzaPD vs DVD, IzaPD vs KD oraz IzaPD vs PVD) poprzez wspólny komparator.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 RCT – CASTOR oraz LEPUS, w których oceniono efektywność kliniczną DVD i.v. względem VD w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy stosowali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia.

Odnaleziono także 1 RCT ARROW, w którym oceniono efektywność kliniczną schematu KD podawanego raz w tygodniu (karfilzomib w dawce 70 mg/m²) vs KD dwa razy w tygodniu (karfilzomib w dawce 27 mg/m²) w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, którzy stosowali wcześniej 2-3 linie leczenia.

Zidentyfikowano także 1 RCT OPTIMISM, którego celem była ocena efektywności klinicznej schematu PVD vs VD w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali jeden do trzech schematów leczenia (w tym dwa lub więcej cykli leczenia lenalidomidem) i u których nastąpiła progresja choroby podczas stosowania lub po ostatnim schemacie leczenia.

Powyższe badania (CASTOR, LEPUS, ARROW i OPTIMISMM) posłużyły do przedstawienia jakościowego zestawienia danych bez dopasowania (ang. *naive comparison*) efektywności klinicznej IzaPD vs DVD, IzaPD vs KD oraz IzaPD vs PVD.

W ramach oceny skuteczności izatuksymabu w rzeczywistej praktyce klinicznej do przeglądu włączono publikację Djebbari 2022, w której oceniano zastosowanie schematu IzaPd w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim na terenie Wielkiej Brytanii.

Wnioskodawca zidentyfikował także 11 przeglądów systematycznych, które spełniły kryteria włączenia do analizy: Arcuri 2021, Balmaceda 2021, Dolph 2021, Dimopoulos 2022, Frampton 2021, Maples 2020, Maples 2021, Mohyuddin 2021a, Mohyuddin 2021b, van de Donk 2021, Ye 2021. Do wyników badań wtórnych odniesiono się w komentarzu do niniejszej AWA (rozdz. 4.3).

Tym samym analiza kliniczna we wnioskowanej populacji pacjentów składa się z:

- porównania bezpośredniego IzaPD vs PD w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym oraz opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, [redacted]
- prostego zestawienia danych IzaPD vs DVD (i.v.) – [redacted];
- prostego zestawienia danych IzaPD vs KD (70 mg/m² raz w tyg.) – [redacted]
- prostego zestawienia danych IzaPD vs PVD – [redacted]

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badania ICARIA-MM. Charakterystykę badań CASTOR, LEPUS i ARROW przedstawiono w rozdz. 13.5 AKL wnioskodawcy, natomiast charakterystykę badania OPTIMISMM przedstawiono w załączniku do uzupełnień wymagań minimalnych rozdz. 1.3.

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka badania ICARIA-MM włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
ICARIA-MM (Attal 2019, Dimopoulos 2020_poster, Dimopoulos 2021, Richardson 2022, [redacted]) <u>Źródło finansowania:</u> Sanofi (Cambridge, MA, USA)	<u>Typ badania:</u> wieloośrodkowe (102 ośrodki w 24 krajach), randomizowane, otwarte, badanie fazy III. <u>Hipoteza:</u> <i>superiority</i> . <u>Analiza danych:</u> skuteczność oceniano w populacji ITT (wszyscy pacjenci poddani procesowi randomizacji), natomiast bezpieczeństwo w populacji pacjentów leczonych (przeprowadzona na populacji pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę lub jedną część dawki badanych leków, czyli zgodnie z przyjętym leczeniem) <u>Okres obserwacji:</u> analiza okresowa (ang. <i>interim analysis</i>): 11,6 mies. (IQR: 10,1 – 13,9);	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku ≥ 18 lat z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim; • Mierzalna choroba definiowana jako obecność: elektroforeza białek surowicy (białko M w surowicy $\geq 0,5$ g/dl) i/lub elektroforeza białek moczu (białko M w moczu ≥ 200 mg/ 24 godziny) i stopień sprawności ECOG ≤ 2; • Pacjenci, którzy otrzymali ≥ 2 wcześniejsze linie terapii, w tym ≥ 2 następujące po sobie cykle lenalidomidu i inhibitora proteasomów (BOR, KAR, IXA) w monoterapii lub skojarzeniu, po niepowodzeniu terapii wskazanymi lekami na skutek progresji, oporności lub nietolerancji; • Pacjenci oporni na ostatnią zastosowaną linię leczenia wg kryteriów IMWG (oporność na leczenie definiowana jako progresja w czasie leczenia lub w okresie 60 dni od zakończenia ostatniej terapii); • Odpowiednie funkcjonowanie wątroby (aminotransferaza asparaginowa i/lub alaninowa ≤ 3 x górna granica normy [ULN]), nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min na 1,73 m²) oraz układu hematologicznego (parametry dotyczące szpiku kostnego): bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1 \times 10^9/L$, liczba płytek krwi $\geq 75 000$ komórek /μl, jeśli 	<u>Pierwszorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji (PFS). <u>Drugorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS), • czas do wystąpienia progresji choroby (TTP); • czas do następnego (kolejnego) leczenia (TNT); • czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR), • czas trwania odpowiedzi (DOR); • odsetek odpowiedzi na leczenie: ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie* (ORR); odpowiedź całkowita (CR); rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR); bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR) lub lepiej (\geqVGPR);

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>analiza okresowa (ang. <i>interim analysis</i>): 35,3 mies.</p> <p><u>Interwencja:</u> schemat IzaPD</p> <ul style="list-style-type: none"> izatuksymab (ISA): 10 mg/kg i.v. co tydzień w I cyklu (1., 8., 15., 22. dzień), a następnie co dwa tygodnie (1 i 15 dzień); pomalidomid (POM): 4 mg raz na dobę, w dniach 1-21 każdego cyklu; deksametazon (DEX): 40 mg w 1., 8., 15. i 22. dniu cyklu (20 mg u pacjentów w wieku ≥ 75 lat). <p><u>Komparator:</u> schemat PD</p> <ul style="list-style-type: none"> pomalidomid (POM): 4 mg raz na dobę, w dniach 1-21 każdego cyklu; deksametazon (DEX) 40 mg w 1., 8., 15. i 22. dniu cyklu (20 mg u pacjentów w wieku ≥ 75 lat). <p><u>Premedykacja:</u> Przed wlewem izatuksymabu zastosowano ranitydynę w dawce 50 mg dożylnie lub równoważny odpowiednik, paracetamol w dawce od 650 do 1000 mg oraz deksametazon.</p> <p><u>Leczenie dodatkowe:</u> Wszyscy pacjenci otrzymali obowiązkową profilaktykę przeciwzakrzepową (aspiryna lub heparyna drobnocząsteczkowa).</p>	<p><i><50% komórek jądrzastych szpiku kostnego to komórki plazmatyczne, a liczba płytek krwi $\geq 30\ 000$ komórek/μL, jeśli $\geq 50\%$ komórek jądrzastych szpiku kostnego to komórki plazmatyczne.</i></p> <p><u>Wybrane kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Oporność na wcześniejszą terapię z użyciem przeciwciała monoklonalnego anty-CD38; Wcześniejsze leczenie pomalidomidem; Utrzymujący się efekt toksyczny gorszy niż stopień 1 z poprzedniej terapii przeciw szpiczakowi; Aktywna choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi po transplantacji allogenicznym komórkom hematopoetycznym (dowolnego stopnia i/lub ujawniona w trakcie leczenia immunosupresyjnego w ciągu ostatnich 2 miesięcy); Pacjenci z chorobą pierwotnie opomą na leczenie (tj. pacjenci, którzy nigdy nie osiągnęli co najmniej minimalnej odpowiedzi na jakiegokolwiek leczenie podczas przebiegu choroby); Pacjenci z aktywną pierwotną amyloidozą łańcuchów lekkich lub współistniejącą białaczką komórek plazmatycznych. Choroba mierzalna tylko za pomocą oznaczenia łańcuchów lekkich w surowicy; Stan sprawności ECOG >2; Płytki krwi <75 tys. komórek/μL, jeśli $<50\%$ komórek jądrzastych szpiku kostnego to komórki plazmatyczne lub <30 tys. komórek/μL, jeśli $\geq 50\%$ komórek jądrzastych szpiku kostnego to komórki plazmatyczne. Transfuzja płytek krwi była niedozwolona w ciągu 3 dni przed wizytą przesiewową; Bezwzględna liczba neutrofilii $2 \times$ GGN; Skorygowany poziom wapnia w surowicy przekraczający 14 mg/dl ($>3,5$ mmol/l); AST i/lub ALT $>3 \times$ GGN; Nadwrażliwość na leki immunomodulujące (IMiD; talidomid, lenalidomid), definiowana jako jakakolwiek reakcja nadwrażliwości prowadząca do przerwania terapii IMiD w ciągu 2 pierwszych cykli lub toksyczność spełniająca definicję nietolerancji; Nadwrażliwość na deksametazon, histydynę sacharozową (zasadową i chlorowodorek) i polisorbitat 80 lub którykolwiek ze składników terapii, które wykluczają premedykację steroidami lub blokery H2, które uniemożliwiają kontynuację leczenia; Znacząca dysfunkcja serca, zawał mięśnia sercowego w ciągu 12 mies., niestabilna, niekontrolowana dusznica bolesna; Uczestnicy, którzy nie zgodzili się na zaprzestanie oddawania krwi podczas terapii i przez 4 tyg. po przerwaniu leczenia. <p><u>Liczba pacjentów (populacja ogólna):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> IzaPD: N=154 PD: N=153 	<p>odpowieź częściowa (PR); negatywizacja minimalnej choroby resztkowej (MRD(-)), stabilizacja choroby; progresja choroby (PD);</p> <ul style="list-style-type: none"> jakość życia wg EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20, EQ-5D-5L; ocena bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> okres ob. 11,6 mies. <ul style="list-style-type: none"> IzaPD: n=91 PD: n=121 <p>Większość pacjentów w obu grupach nie ukończyła badania ze względu na progresję choroby (66 pacjentów (42,9%) w grupie IzaPD oraz 88 pacjentów (57,5%) w grupie PD).</p> <ul style="list-style-type: none"> okres ob. 35,3 mies. <ul style="list-style-type: none"> IzaPD: n=125 PD: n=137 <p>Większość pacjentów w obu grupach nie ukończyła badania ze względu na progresję choroby (94 pacjentów (61%) w grupie IzaPD oraz 109 pacjentów (71,2%) w grupie PD).</p> <p><u>Mediana wieku (zakres):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> IzaPD: 68 lat (60 - 74) PD: 66 lat (59 - 71) <p>[redacted]</p> <ul style="list-style-type: none"> [redacted] [redacted] 	

* definicje odpowiedzi na leczenie wg IMWG

AKL – analiza kliniczna, ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego, CR – odpowiedź całkowita, DEX – deksametazon, DOR – czas trwania odpowiedzi, [redacted], EORTC QLQ-C30 – kwestionariusz oceny jakości życia (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Version 3.0*), EORTC QOL-MY20 – Kwestionariusz oceny jakości życia (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Multiple Myeloma Specific Module With 20 Items*), EQ-5D-5L – Kwestionariusz oceny jakości życia (ang. *European Quality of Life Working Group Health Status Measure 5 Dimensions (5D), 5 Levels (5L)*), i.v – podanie dożylnie (ang. *intravenous*; łac. *intra vene*), IMiD – leki immunomodulujące, ISA – izatuksymab, IzaPD – izatuksymab stosowany w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem, MRD – negatywizacja minimalnej choroby resztkowej, OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*), ORR – ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie, PD – pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem, PFS – czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression free survival*), POM – pomalidomid, PR – odpowiedź częściowa, RCT – badanie kliniczne z randomizacją (ang. *randomized clinical trial*), s.c – podanie podskórnym (ang. *subcutaneous*; łac. *sub cutis*), sCR – rygorystyczna odpowiedź całkowita, TTP – czas do progresji, TNT – czas do następnego leczenia, TTR – czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, VGPR – bardzo dobra odpowiedź częściowa

W poniższych tabelach przedstawiono definicje analizowanych punktów końcowych oraz charakterystykę kwestionariuszy wykorzystanych do oceny jakości życia pacjentów w badaniu ICARIA-MM.

Tabela 13 Charakterystyka analizowanych punktów końcowych w badaniu ICARIA-MM, według AKL wnioskodawcy

Odpowiedź	Definicja
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	Czas od randomizacji do pierwszego udokumentowania progresji choroby lub zgonu bez względu na przyczynę lub fakt, które ze zdarzeń wystąpiło pierwsze.
Przeżycie bez progresji choroby podczas następnego leczenia	Czas od rozpoczęcia leczenia w ramach kolejnej linii do wystąpienia po raz pierwszy udokumentowanej progresji choroby (w ocenie badacza) lub zgonu bez względu na przyczynę oraz fakt, które zdarzenie wystąpiło jako pierwsze.
Przeżycie całkowite (OS)	Czas od randomizacji do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
Czas do progresji (TTP)	Czas od randomizacji do pierwszego udokumentowania progresji choroby.
Czas do następnego leczenia (TNT)	Czas do zastosowania kolejnej terapii.
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR)	Czas do wystąpienia po raz pierwszy odpowiedzi na leczenie, u pacjentów z odpowiedzią częściową lub lepszą zgodnie z kryteriami IMWG. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, wyrażonej w dniach wraz z podaniem zakresu IQR.

Odpowiedź	Definicja
Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR)	Częstość występowania potwierdzonej obiektywnie w oparciu o wyniki przeprowadzanych co miesiąc badań laboratoryjnych oraz obrazowych: rygorystycznej odpowiedzi całkowitej (sCR), odpowiedzi całkowitej (CR), bardzo dobrej odpowiedzi częściowej lub lepszej, oceniane przez IRC zgodnie z kryteriami opracowanymi przez IMWG. Liczba i odsetek pacjentów, u których zaobserwowano wystąpienie odpowiedzi ORR.
Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie lub lepiej (≥VGPR)	Częstość występowania potwierdzonej obiektywnie w oparciu o wyniki przeprowadzanych co miesiąc badań laboratoryjnych oraz obrazowych bardzo dobrej odpowiedzi częściowej lub lepszej (≥VGPR), zgodnie z kryteriami opracowanymi przez Międzynarodową Grupę Roboczą ds. Szpiczaka Mnogiego (IMWG).
Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej (MRD-)	Odsetek pacjentów z ujemnym MRD w szpiku kostnym. Ocenę przeprowadzono z użyciem sekwencjonowania nowej generacji (NGS) w dowolnym momencie badania, po przyjęciu pierwszej dawki leku. Ocenę MRD(-) w oparciu o próbki szpiku kostnego przeprowadzono w przypadku pacjentów, u których stwierdzono CR lub jeśli istniało ku temu kliniczne uzasadnienie.
Czas trwania odpowiedzi (DOR)	Czas pomiędzy randomizacją, a wystąpieniem odpowiedzi na leczenie (całkowitej lub częściowej) zdefiniowanej zgodnie z kryteriami IMGW. Czas trwania odpowiedzi był ustalony w odniesieniu do pacjentów, u których uzyskano odpowiedź ≥PR (93 pacjentów w grupie izatuksymabu i 54 pacjentów w grupie leczenia porównawczego). Długości czasu trwania odpowiedzi oszacowano metodą Kaplana-Meiera.

Źródło: AKL wnioskodawcy

CR – całkowita odpowiedź na leczenie, DOR – czas trwania odpowiedzi, IMWG – Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka Mnogiego, MR – minimalna odpowiedź na zastosowaną terapię, MRD – negatywizacja minimalnej choroby resztkowej, NGS – sekwencjonowanie nowej generacji, OS – przeżycie całkowite, ORR – ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie, PFS – czas przeżycia wolnego od progresji choroby, PR – częściowa odpowiedź na leczenie, SCR – rygorystyczna całkowita odpowiedź na leczenie, TTP – czas do progresji, TNT – czas do następnego leczenia, TTR – czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, VGPR – bardzo dobra odpowiedź częściowa

Tabela 14. Charakterystyka kwestionariuszy dot. oceny jakości życia w badaniu ICARIA-MM

Nazwa kwestionariusz/skali	Krótką charakterystyka	Kierunek zmiany
EORT-QLQ-C30	Celem kwestionariusza jest pomiar wpływu choroby nowotworowej na jakość życia pacjentów. Kwestionariusz składa się z 30 pytań, które pozwalają ocenić jakość życia pacjentów po względem skali oceny ogólnego stanu zdrowia, 5 skal funkcjonalnych (fizycznej, czynności, emocje, społecznej, funkcje poznawcze) i 9 skal objawów (zmęczenie, ból, nudności i wymioty, duszność, zaburzenia snu, zaparcia, biegunki i poziom zadowolenia z sytuacji finansowej). W większości pytań (pytania 1–28) zastosowano 4-stopniową skalę Likerta (punkty od 1 do 4). Wyjątek stanowią pytania dotyczące oceny stanu zdrowia i ogólnej jakości życia, w których zastosowano skalę 7-stopniową (punkty od 1 do 7). Zakres skali: 0-100 pkt., gdzie wyższa wartość uzyskana na skali oznaczała większe nasilenie badanej cechy.	Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia. Istotna klinicznie zmiana to poprawa o ≥10 punktów.
EORTC QOL-MY20	Kwestionariusz EORTC QOL-MY20 jest zatwierdzonym kwestionariuszem do oceny ogólnej jakości życia chorych ze szpiczakiem mnogim (dodatkowa podskala kwestionariusza EORTC QLQ-C30). EORTC QLQ-MY20 zawiera 2 elementy: ocena objawów choroby oraz skutki uboczne leczenia z 4-punktową skalą oceny (od 1 „wcale” do 4 „bardzo dużo”). Wynik mieści się w zakresie 0-100, gdzie wyższe wyniki = więcej objawów/efektów ubocznych i niższa jakość życia związana ze zdrowiem (HRQL), a niższy wynik = mniej objawów/efektów ubocznych (działań niepożądanych) i wyższa jakość życia związana ze zdrowiem.	Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia. Istotna klinicznie zmiana to poprawa o ≥10 punktów.
EQ-5D-5L	EQ-5D jest kwestionariuszem generycznym oceny jakości życia. Składa się z dwóch części: opisowej oraz wizualnej skali analogowej EQ VAS. Część opisowa kwestionariusza zawiera 5 domen, takich jak: mobilność; samoobsługa; zwykłe, codzienne czynności; ból/dyskomfort oraz lęk/depresja, ocenianych w przypadku EQ-5D-3L za pomocą 5-stopniowej skali „brak problemów” (poziom 1), „niewielkie	Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.

Nazwa kwestionariusz/skali	Krótką charakterystyka	Kierunek zmiany
	problemy” (poziom 2), „umiarkowane problemy” (poziom 3), „poważne problemy” (poziom 4) i „ekstremalne problemy” (poziom 5). EQ VAS stanowi skala od 0 do 100, gdzie 0 to najgorszy wyobraźalny stan zdrowia, a 100 najlepszy wyobraźalny stan zdrowia.	

Źródło: AKL wnioskodawcy

EORTC QLQ-C30 – kwestionariusz oceny jakości życia (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Version 3.0*), EORTC QOL-MY20 – Kwestionariusz oceny jakości życia (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Multiple Myeloma Specific Module With 20 Items*), EQ-5D-5L – Kwestionariusz oceny jakości życia (ang. *European Quality of Life Working Group Health Status Measure 5 Dimensions (5D), 5 Levels (5L)*)

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości włączonych do przeglądu badań randomizowanych ICARIA-MM, CASTOR, ARROW, LEPUS oraz OPTIMISMM z wykorzystaniem kryteriów narzędzia przedstawionego w Cochrane Handbook. Szczegółowa ocena badań włączonych do analizy znajduje się w rozdz. 13.10 AKL wnioskodawcy.

W przypadku większości domen stwierdzono niskie ryzyko popełnienia błędu. Ryzyko popełnienia błędu systematycznego w domenach „zaślepienie badaczy i pacjentów” zostało ocenione przez wnioskodawcę jako niejasne. W AKL wnioskodawcy wskazano, że pomimo otwartego charakteru badań, progresję i odpowiedź na leczenie oceniano według kryteriów IMWG (ang. *International Myeloma Working Group*). Wnioskodawca wskazał, że oceniane wyniki są w nieznacznym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia. Ryzyko błędu systematycznego w badaniach analitycy Agencji ocenili jako wysokie ze względu na otwarty charakter tych badań. Należy podkreślić, że w przypadku pozostałych punktów końcowych wiedza uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji mogła mieć wpływ na ryzyko popełnienia błędu systematycznego.

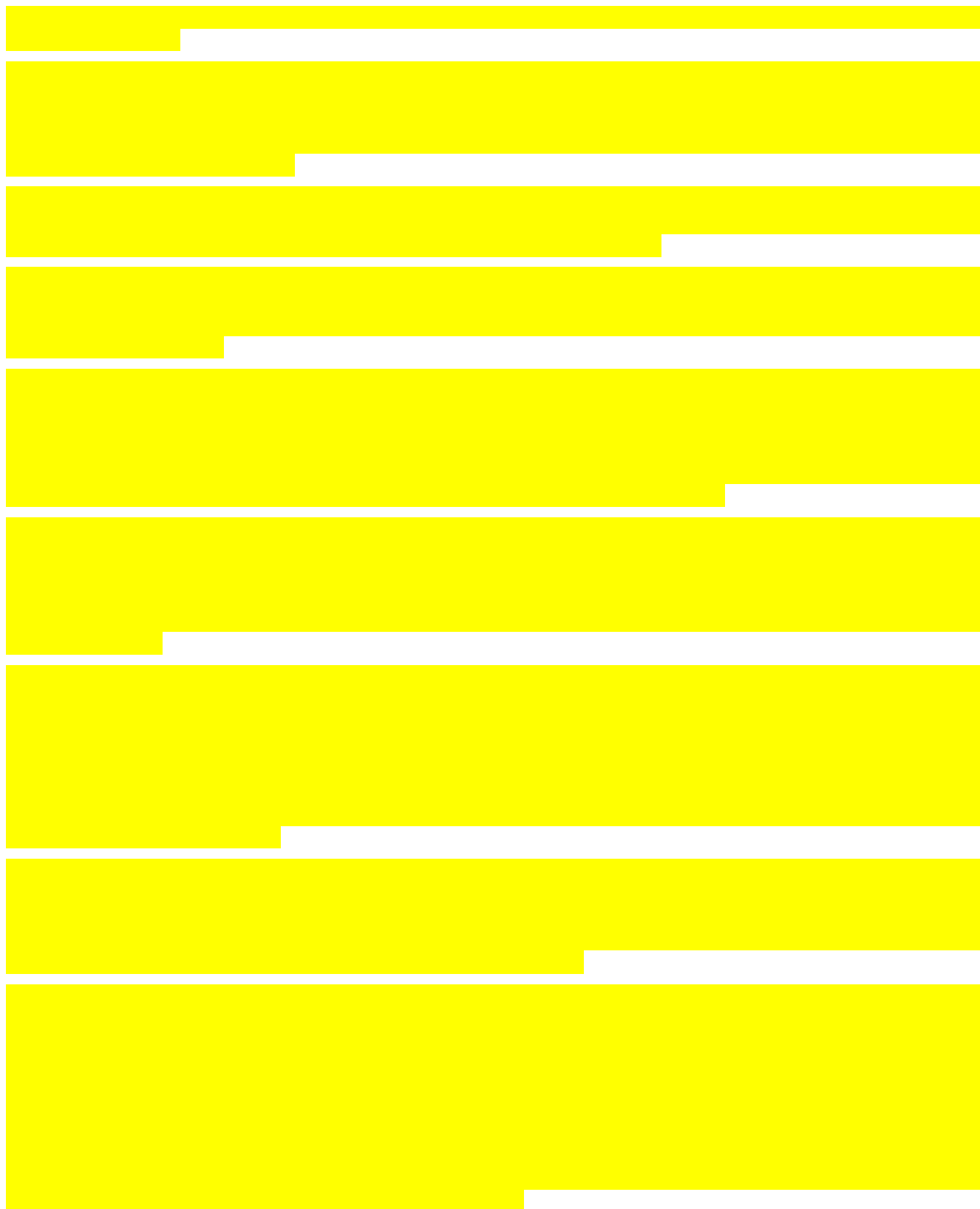
Tabela 15. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniach ICARIA-MM, CASTOR, ARROW, LEPUS i OPTIMISMM na podstawie wnioskodawcy i analityków Agencji

Domena	Ocena ryzyka				
	ICARIA-MM	CASTOR	ARROW	LEPUS	OPTIMISMM
Randomizacja	niskie	Niskie	niskie	niskie	niskie
Utajnienie kodu randomizacji	niskie	Niskie	niskie	niskie	niskie
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy	nieznane /wysokie*	nieznane /wysokie*	nieznane /wysokie*	nieznane /wysokie*	nieznane /wysokie*
Zaślepienie oceny wyników badania	niskie	Niskie	niskie	niskie	niskie
Niepełne dane na temat wyników	niskie	Niskie	niskie	niskie	niskie
Wybiórcze raportowanie	niskie	Niskie	niskie	niskie	niskie
Inne źródła błędów	niskie	Niskie	niskie	niskie	niskie

* ocena analityków Agencji – wiedza uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji mogła mieć wpływ na ryzyko popełnienia błędu systematycznego w zakresie oceny jakości życia

Wnioskodawca dokonał również oceny przeglądów systematycznych za pomocą skali AMSTAR 2. Jakość wszystkich przeglądów systematycznych włączonych do analizy została oceniona jako krytycznie niska. Szczegółowa ocena przeglądów systematycznych włączonych do AKL znajduje się w rozdz. 13.10.3 AKL wnioskodawcy.

Ocena heterogeniczności badań



Szczegółowa analiza homogeniczności badań znajduje się w AKL wnioskodawcy w rozdz. 5.2 (porównanie IzaPD vs DVD), 6.2 (porównanie IzaPD vs KD), w załączniku do uzupełnień wymagań minimalnych rozdz. 1.3 (porównanie IzaPD vs PVD) oraz w rozdz. 11 AKL wnioskodawcy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozdz. 11 AKL wnioskodawcy):**Komentarz analityków Agencji:**

Dodatkowo w badaniu CASTOR (schemat DVD)

- *Ocenę efektywności klinicznej IzaPD vs PD przeprowadzono w oparciu o dane pochodzące z trwającego badania ICARIA-MM. Jednak uwzględnione w niniejszym przeglądzie dane zostały przedstawione dla dwóch okresów obserwacji (analiz interim): pierwszej analizy interim z datą odcięcia (cut-off) na 11.10.2018 r. oraz medianą obserwacji wynoszącą 11,6 miesiąca (...) drugiej analizy interim z datą odcięcia (cut-off) na 01.10.2020 r. oraz medianą obserwacji wynoszącą 35,3 miesiąca (...).*

Komentarz analityków Agencji:

Dla najdłuższej mediany obserwacji wynoszącej 35,3 mies. dostępne były wyniki dotyczące

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Tak jak wskazano w rozdz. 4.1.3.2 AWA wiedza uczestników badania ICARIA-MM oraz personelu na temat przydzielonych interwencji mogła mieć wpływ na ryzyko popełnienia błędu systematycznego w zakresie ocenianych punktów końcowych. Brak zaślepienia badania może mieć wpływ na ocenę jakości życia chorych z zastosowaniem kwestionariuszy wypełnianych przez pacjenta i z tego względu wyniki te należy interpretować z ostrożnością.

Zgodnie z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego będą włączani

- Na podstawie odnalezionych dowodów naukowych i przeprowadzonego na ich podstawie zestawienia wyników (porównanie IzaPD vs DVD/KD/PVD) nie można wnioskować o przewadze któregoś z porównywanych schematów.

4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozdz. 11 AKL wnioskodawcy):**

- *Wyniki jakości życia w skali EORTC QLQ-C30 w populacji docelowej zostały przedstawione w sposób opisowy, uniemożliwiający przeprowadzenie obliczeń statystycznych.*
- *Brak możliwości zestawienia danych IzaPD vs DVD i.v. w ramach oceny bezpieczeństwa wnioskowanej populacji*

Zestawienie danych z zakresu bezpieczeństwa zostało przeprowadzone dla populacji ogólnej,

¹⁰ Kd70 – karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (KD) wg schematu dawkowania zgodnego z PL B.54

- Brak badań *head-to-head* bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Sarclisa podawanego w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (schemat IzaPD) z wybranymi komparatorami dodatkowymi – schematem DVD (postać dożylna oraz podskórna) oraz KD (karfilzomib 70 mg/m² raz w tyg.; wg dawkowania zgodnego z PL B.54). (...)

Komentarz analityków Agencji:

- Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań randomizowanych bezpośrednio porównujących IzaPD z pozostałymi komparatorami we wnioskowanej populacji, a także brak badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej dla analizowanych interwencji (IzaPD vs DVD, IzaPD vs KD oraz IzaPD vs PVD) przez wspólny komparator. Z tego względu w ramach analizy klinicznej przedstawiono proste zestawienie wyników bez dopasowania (ang. *naïve comparison*). Wnioskodawca odnotował znaczą heterogeniczność pomiędzy badaniem dla wnioskowanego schematu IzaPD – ICARIA-MM i badaniami prezentującymi wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla komparatorów dodatkowych (DVD, KD i PVD) m.in. w zakresie populacji włączonej do każdego z badań czy też odmiennego sposobu oceny punktów końcowych lub różnic w ich definicjach.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W poniższych rozdziałach przedstawiono wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa stosowania izatuksymabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (IzaPD) w porównaniu z terapią pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (PD) w populacji wnioskowanej tj.: dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim

Dla porównania schematu IzaPD z daratumumabem podawanym w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd i.v., DVD s.c.), karfilzomibem podawanym w skojarzeniu z deksametazonem (KD) oraz pomalidomidem podawanym w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (PVD) przedstawiono wyniki w postaci zestawienia danych.

Wnioskodawca dodatkowo przedstawił wyniki porównania bezpośredniego IzaPD vs PD w populacji niż wnioskowana tj. w populacji ogólnej pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim. Szczegółowe wyniki ww. porównania zawiera AKL wnioskodawcy, rodz. 7.

W niniejszej analizie wyniki przedstawiono dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji dla danego punktu końcowego. Wyniki, które osiągnęły istotność statystyczną oznaczono pogrubioną czcionką.

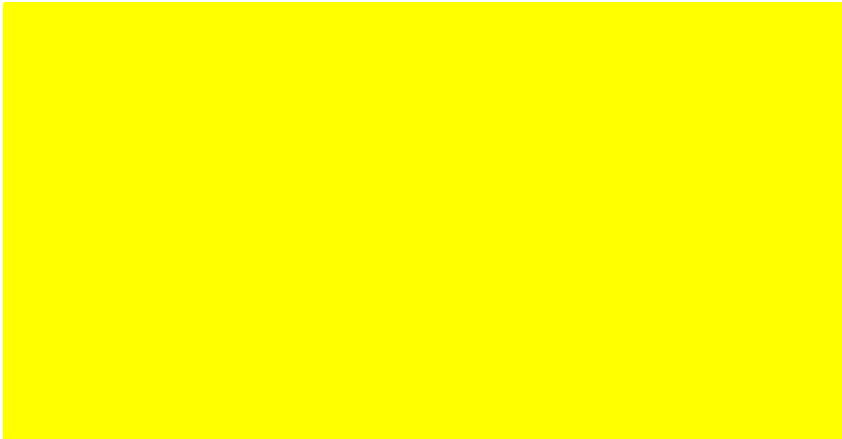
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Porównanie bezpośrednie IzaPD vs PD –

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]



źródło: AKL wnioskodawcy str. 81

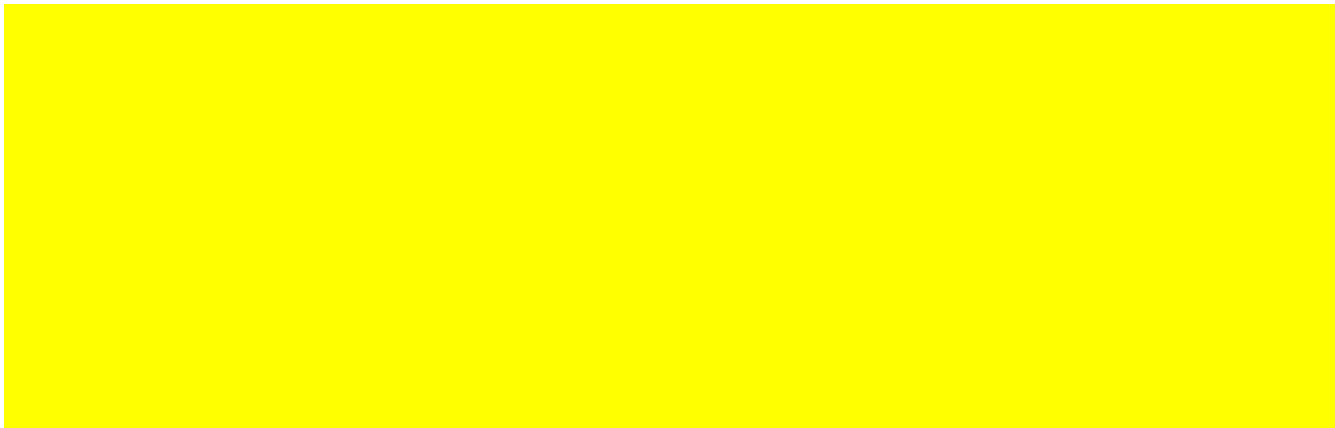
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[redacted], źródło: AKL
wnioskodawcy str. 80



[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]							
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]		
[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]		
[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]		
[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]		
[redacted]		[redacted]		[redacted]	[redacted]		



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
[Redacted header row]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Rysunek 4 [redacted]
[redacted] (źródło: AKL wnioskodawcy, str. 84)

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednie IzaPD vs PD – [Redacted]

[Redacted text block]

W ramach niniejszej analizy ograniczono się do przedstawienia zdarzeń występujących u co najmniej 2% pacjentów w którejkolwiek z grup. Szczegółowe dane zawiera AKL wnioskodawcy rozdz. 4.4.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

– dane szczegółowe

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

		[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 25 Poglądowe zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa z badań ICARIA MM i ARROW – porównanie IzaPD vs KD

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W poniższej tabeli zaprezentowano zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 5% pacjentów w jakimkolwiek badaniu. Szczegółowe dane zawiera AKL wnioskodawcy rozdz. 5.5.1.

[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]					
[Redacted]					

4.2.3. **Informacje na podstawie innych źródeł**

4.2.3.1. **Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa**

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu IzaPD w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa schematu IzaPD w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej włączono publikację Djebbari 2022 (badanie retrospektywne, nierandomizowane), w której oceniano

zastosowanie schematu IzaPd w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim. Do badania włączono 107 pacjentów (z 24 ośrodków w Wielkiej Brytanii), którzy rozpoczęli terapię schematem IzaPD pomiędzy styczniem 2020 r. a majem 2021 r. oraz otrzymali co najmniej jeden cykl terapii schematem IzaPD. W badaniu Djebbari 2022 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii w populacji ogólnej

Schemat dawkowania IzaPD był zgodny z ChPL oraz badaniem ICARIA-MM. Mediana (IQR) okresu obserwacji wynosiła 12,1 (10,1-18,6) mies., natomiast mediana (IQR) liczby cykli IzaPD wynosiła 7 (3-13). Mediana (IQR) wieku w momencie włączenia do badania wynosiła 69 lat (61-77). W momencie oceny leczenie kontynuowało 48,6% pacjentów – z badania utracono 55 chorych (51,4%) głównie z powodu progresji choroby (33 pacjentów – 30,8%) i zgonu (16 pacjentów – 15%).

Wyniki analizy skuteczności

Wyniki przedstawiono dla populacji ogólnej

Przeżycie całkowite (OS)

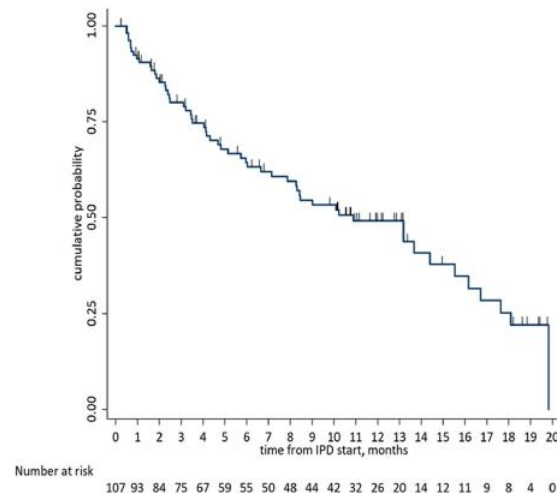
Mediana przeżycia całkowitego (OS) dla populacji ogólnej wyniosła 18,8 mies. (95% CI: 14,4-*nie raportowano*).

Najczęstszą przyczyną śmierci była progresja choroby (n=21). Do pozostałych przyczyn zgonu zaliczono zakażenia (n=12), niewydolność wielonarządową (n=1), krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego (n=1), krwotok podtwardówkowy (n=1) i zatrzymanie akcji serca (n=1).

(źródło: załącznik do uzupełnień wymagań minimalnych, str. 29)

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji ogólnej wyniosła 10,9 mies. (95%CI: 7,9; 15,5).



Rysunek 6 Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji (PFS) – populacja ogólna (źródło: Djebbari 2022)

Odpowiedź na leczenie i czas trwania odpowiedzi na leczenie – populacja ogólna

Ogólną odpowiedź na leczenie (ORR) uzyskało 66,4% pacjentów (N=71) w tym 31,8% pacjentów uzyskało co najmniej bardzo dobrą odpowiedź częściową (\geq VGPR). Wyniki te są porównywalne z badaniem ICARIA-MM, w którym ORR w populacji ogólnej wykazano na poziomie 60% i \geq VGPR na poziomie 27%. Odpowiedź częściową (PR) uzyskało 37 pacjentów (34,6%). Stabilizację choroby (SD) odnotowano u 17 pacjentów (15,9%) natomiast progresję choroby (PD) odnotowano u 16 pacjentów (15%). Wśród pacjentów, którzy uzyskali co najmniej częściową odpowiedź na leczenie (\geq PR), mediana czasu do uzyskania ogólnej odpowiedzi wynosiła 2,8 mies. (IQR: 1,8-5).

Wśród pacjentów, którzy uzyskali co najmniej częściową odpowiedź na leczenie (\geq PR, N=71) mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) wynosiła 10,3 mies. (95%CI: 7,7 – nie oszacowano). W stanie remisji w wyniku zastosowanego leczenia trwało 41 pacjentów, trzech zmarło przed wystąpieniem nawrotu choroby, natomiast nawrót choroby odnotowano u 27 pacjentów.

Wyniki analizy bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane (AE) – populacja ogólna

Dane dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych zbierano dla mediany liczby cykli leczenia wynoszącej 4 (IQR: 2-8) oraz w okresie obserwacji wynoszącym 3,7 mies. (0,5-12,4).

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych jakiegokolwiek stopnia zaliczono hematologiczne AE (73,8%). Wśród poszczególnych zdarzeń niepożądanych jakiegokolwiek stopnia najczęściej raportowano: neutropenię (65,4%), trombocytopenię (23,4%), zakażenia (23,4%), anemię (15,9%) oraz zmęczenie (10,3%).

Do najczęściej zaraportowanych zdarzeń niepożądanych w \geq 3. stopniu nasilenia zaliczono: neutropenię (45,8%), zakażenia (18,7%) oraz trombocytopenię (14%).

Tabela 27 Analiza bezpieczeństwa schematu IzaPD w zakresie zdarzeń niepożądanych (AE) występujących u \geq 10 pacjentów, mediana liczby cykli leczenia: 4 (IQR) – wyniki dla populacji ogólnej

Zdarzenia niepożądane (AE)	N=107 n (%)	
	AE 1-5. Stopnia	AE 3-5. stopnia
Jakiegokolwiek AE	Nd	68* (62,9)
AE prowadzące do hospitalizacji	24 (22,4)	nd
Hematologiczne AE	79 (73,8)	57 (53,2)
AE inne niż hematologiczne	60*(56,1)	nd
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia	70 (65,4)
	Trombocytopenia	25 (23,4)
	Anemia	17 (15,9)

Zdarzenia niepożądane (AE)		N=107 n (%)	
		AE 1-5. Stopnia	AE 3-5. stopnia
Zakażenia		24 (23,4)	20 (18,7)
Zaburzenia ogólne	Zmęczenie	11 (10,3)	1 (0,9)

* obliczenia własne wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych

AE – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*), N – liczebność osób ogółem w grupie, n – liczba zdarzeń, nd – nie dotyczy

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono dwie publikacje: badanie NCT02283775 oceniające skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania zwiększających się dawek izatuksymabu (ang. *dose escalation study*) w schemacie IzaPD oraz badanie NCT04045795 porównujące skuteczność, bezpieczeństwo oraz farmakokinetykę schematu IzaPD w postaci podskórnej (dawki: 1400 mg s.c. oraz 1000 mg s.c.) względem postaci dożylniej (10 mg/kg i.v.). Publikacje te które nie spełniały jednak kryteriów włączenia do analizy głównej ze względu na brak randomizacji, adekwatnej grupy kontrolnej czy nieadekwatną interwencję tj. izatuksymab stosowany w monoterapii. Z tego względu zdecydowano o nieprzedstawieniu wyników powyższych badań w ramach niniejszej AWA.

Szczegóły dotyczące badań NCT02283775 oraz NCT04045795 znajdują się w rozdz. 9.5 AKL wnioskodawcy.

Z uwagi na fakt, iż wnioskodawca w ramach analizy klinicznej nie przedstawił wyników dotyczących bezpieczeństwa dla porównania schematu IzaPD vs PVD zdecydowano o poglądowym przedstawieniu wyników z badania ICARIA-MM i OPTIMISM w populacji ogólnej pacjentów.

Zestawienie wyników opracowano na podstawie publikacji Richardson 2022 (ICARIA-MM) oraz Richardson 2019 (OPTIMISM).

W poniższej tabeli zaprezentowano zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 5% pacjentów.

4.2.3.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie ChPL

W badaniu ICARIA-MM, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (częstość >20%) są neutropenia (46,7%), reakcje związane z wlewem (38,2%), zapalenie płuc (30,9%), zakażenia górnych dróg oddechowych (28,3%), biegunka (25,7%) i zapalenie oskrzeli (23,7%). Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 61,8% pacjentów otrzymujących Isa-Pd. Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi są zapalenie płuc (25,7%) i gorączka neutropeniczna (6,6%). Trwałe przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych zgłoszono u 7,2% pacjentów leczonych Isa-Pd. Działania niepożądane zakończone zgonem w czasie leczenia zgłoszono u 7,9% pacjentów leczonych Isa-Pd (te, które występowały u ponad 1% pacjentów to zapalenie płuc występujące u 1,3% pacjentów oraz inne zakażenia występujące u 2,0% pacjentów).

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 1/10$) podczas stosowania izatuksumabu są: zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zakażenia górnych dróg oddechowych, neutropenia i neutropenia z gorączką, duszność, biegunka, nudności, wymioty i reakcje związane z wlewem.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące produktu leczniczego Sarclisa:

- *Reakcje związane z wlewem, w większości łagodne lub umiarkowane, obserwowano u 38,2% pacjentów leczonych produktem leczniczym SARCLISA w badaniu ICARIA-MM (...). W badaniu ICARIA-MM wszystkie reakcje związane z wlewem rozpoczęły się w trakcie pierwszego wlewu produktu leczniczego SARCLISA i ustąpiły w tym samym dniu w przypadku 98% wlewów. Do najczęstszych objawów reakcji związanych z wlewem należały duszność, kaszel, dreszcze i nudności. Najczęstsze ciężkie objawy przedmiotowe i podmiotowe obejmowały nadciśnienie, duszność i skurcz oskrzeli. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia i nasilenia reakcji związanych z wlewem, u pacjentów należy zastosować przed wlewem produktu leczniczego SARCLISA premedykację z użyciem paracetamolu, difenhydraminy lub równoważnych produktów leczniczych; deksametazon należy stosować zarówno w ramach premedykacji, jak i leczenia szpiczaka.*
- *W przypadku pacjentów leczonych Isa-Pd występowała neutropenia stwierdzona na podstawie nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych u 96,1% pacjentów i jako działanie niepożądane u 46,7% pacjentów, w tym neutropenia stopnia 3-4 stwierdzona na podstawie nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych u 84,9% pacjentów i jako działanie niepożądane u 45,4% pacjentów. Powikłania neutropeniczne obserwowano u 30,3% pacjentów, w tym u 11,8% wystąpiła gorączka neutropeniczna, a u 25,0% neutropeniczne zakażenie (...). W trakcie leczenia należy okresowo wykonywać badania morfologii krwi. Pacjentów z neutropenią należy obserwować w celu wykrycia objawów zakażenia. Nie jest zalecane zmniejszanie dawki produktu leczniczego SARCLISA. Należy rozważyć opóźnienie podawania kolejnych dawek produktu leczniczego SARCLISA i zastosowanie czynników stymulujących tworzenie kolonii (np. G-CSF), aby ograniczyć ryzyko rozwoju neutropenii.*

- Podczas stosowania produktu leczniczego SARCLISA stwierdzano zwiększoną częstość występowania zakażeń, w tym stopnia ≥ 3 , głównie zapalenia płuc, zakażeń górnych dróg oddechowych i zapalenia oskrzeli.
- W badaniu ICARIA-MM opisano wystąpienie wtórnych nowotworów złośliwych (ang. second primary malignancies, SPM) u 6 pacjentów (3,9%) leczonych I_{sa}-Pd i u 1 pacjenta (0,7%) leczonego Pd, w tym raka skóry u 4 pacjentów leczonych I_{sa}-Pd i u 1 pacjenta leczonego Pd.
- Aby uniknąć możliwych problemów z przetaczaniem erytrocytów, u pacjentów leczonych produktem leczniczym SARCLISA należy wykonać oznaczenia grupy krwi i badania przesiewowe przed pierwszym wlewem.

EMA, FDA, URPL

Na stronie FDA, EMA oraz URPL nie odnaleziono żadnych dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Sarclisa, które nie znajdują się w ChPL produktu.

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę było wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa leku Sarclisa (izatuksymab) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, którzy

Jako komparator główny wnioskodawca wskazał schemat Pd (pomalidomid + deksametazon) natomiast jako komparatory dodatkowe schematy DVD (daratumumab + bortezomib + deksametazon), KD (karfilzomib + deksametazon) i PVD (pomalidomid + bortezomib + deksametazon).

Do analizy klinicznej włączono badanie ICARIA-MM, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania schematu I_{sa}PD (izatuksymab+pomalidomid+deksametazon) w porównaniu ze schematem PD (pomalidomid+deksametazon) w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których zastosowano wcześniej co najmniej 2 linie leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów w monoterapii lub skojarzeniu, po niepowodzeniu terapii ww. lekami na skutek progresji, oporności lub nietolerancji. Nie odnaleziono natomiast badań bezpośrednio porównujących lub umożliwiających porównanie pośrednie schemat I_{sa}PD z obranymi komparatorami dodatkowymi tj.: DVD, KD i PVD. Przedstawiono jedynie zestawienie wyników dla ramienia I_{sa}PD (z badania ICARIA-MM) oraz dla schematów KD (badanie ARROW), DVD (CASTOR i LEPUS) i PVD (OPTIMISM).

W ramach niniejszej AWA zdecydowano o przedstawieniu wyników uzyskanych tylko w populacji wnioskowanej tj.: dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim

[REDACTED]

[REDACTED]

Analizując zestawione wyniki dla wybranych punktów końcowych w zakresie efektywności klinicznej interwencji ocenianej oraz komparatorów dodatkowych (DVD, KD i PVD) z badań ARROW, CASTOR, LEPUS i OPTIMISM należy zwrócić szczególną uwagę na znaczną heterogeniczność odnalezionych dowodów naukowych. Tym samym nie należy wnioskować o przewadze któregośkolwiek ze schematów na podstawie przeprowadzonego zestawienia danych.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa schematu IzaPD w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej włączono publikację Djebbari 2022 (badanie retrospektywne, nierandomizowane) w której oceniano zastosowanie schematu IzaPd w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim.

[REDACTED]

Badania wtórne

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań wtórnych wnioskodawca włączył do AKL 11 publikacji: Arcuri 2021, Balmaceda 2021, Dolph 2021, Dimopoulos 2022, Frampton 2021, Maples 2020, Maples 2021, Mohyuddin 2021a, Mohyuddin 2021b, van de Donk 2021, Ye 2021 (szczegółowa charakterystyka włączonych publikacji znajduje się w rozdz. 2 AKL wnioskodawcy). Z uwagi na fakt, iż część włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy publikacji obejmuje populację szerszą niż wnioskowana, zdecydowano o przedstawieniu w ramach niniejszej AWA publikacji, która zdaniem analityków w największym stopniu odpowiada populacji z wniosku (tj. publikacja Frampton 2021 – przegląd systematyczny bez metaanalizy).

- Frampton 2021

Populacja pacjentów włączonych do analizy obejmowała dorosłych pacjentów z RRMM, którzy otrzymali wcześniej co najmniej 2 linie leczenia. Wyniki analizy wykazały, iż

[REDACTED]

Prezentowane wyniki są zbieżne z wynikami pochodzącymi z badania ICARIA-MM.

Ponadto biorąc pod uwagę fakt, iż zdaniem analityków Agencji schemat EPd (elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem) może stanowić potencjalny, dodatkowy komparator dla technologii wnioskowanej, poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa schematu EPd z RCT ELOQUENT-3 na podstawie danych z AWA Empliciti (elotuzumab) nr OT.4231.28.2022 (BIP AOTMiT 44/2022) oraz ChPL Empliciti.

Celem badania ELOQUENT-3 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania schematu EPd z Pd, u pacjentów z opornym lub opornym i nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali co najmniej dwa wcześniejsze schematy leczenia (w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu) oraz byli oporni na ostatnią terapię. Do badania włączono łącznie 117 pacjentów (w tym 60 pacjentów do ramienia EPd).

Wyniki z przedłużonej fazy badania ELOQUENT-3 wykazały istotne statystycznie różnice na korzyść schematu EPd, w zakresie mediany przeżycia całkowitego: 29,8 mies. dla schematu EPd vs. 17,4 mies. dla Pd. Wykazano również IS różnice na korzyść schematu EPd vs. Pd w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (dane dla minimalnego okresu obserwacji 9,1 mies., mediana PFS wyniosła odpowiednio 10,3 mies. vs. 4,7 mies.). Ogólna odpowiedź na leczenie po minimalnym okresie obserwacji wynoszącym 9,1 mies. występowała IS częściej w grupie EPd vs. Pd, zarówno w ocenie badacza (53% vs. 26%), jak i dokonanej przez niezależny komitet oceniający (58% vs. 25%). W pozostałych ocenionych punktach końcowych dot. poszczególnych rodzajów odpowiedzi, stabilizacji choroby i progresji choroby nie odnotowano IS różnic między grupami. Nie stwierdzono także IS różnic między grupami w czasie do wystąpienia pierwszego pogorszenia stanu zdrowia wg kwestionariusza EQ-5D-3L UI i VAS w żadnym z ocenianych okresach obserwacji. W badaniu ELOQUENT-3 wykazano brak IS różnic między grupami EPd i Pd w ocenie częstości występowania zgonów, AEs: ogółem, 3-4 stopnia, powodujących zgon, prowadzących do przerwania terapii, a także AEs zaistniałych w trakcie leczenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 1/10$) podczas stosowania elotuzumabu są: zapalenie płuc, zapalenie górnych dróg oddechowych, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, limfopenia, ból głowy, kaszel, biegunka, zmęczenie, gorączka, zmniejszenie masy ciała.

Ponadto w 2021 r. terapia lekiem Sarclisa w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem była oceniana przez Agencję (AWA Sarclisa nr OT.4231.43.2021, nr BIP AOTMiT 131/2021) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C90.0) z zastosowaniem izatuksymabu”. Należy zaznaczyć [redacted] w zakresie populacji wnioskowanej w ramach AWA Sarclisa 2021 oraz aktualnie procedowanej – wniosek z 2021 r. obejmował zastosowanie izatuksymabu w populacji pacjentów [redacted]

Ograniczenia analizy klinicznej

Przedmiotowa analiza cechuje się kilkoma ograniczeniami, m.in. została oparta na badaniach otwartych, brak jest badań umożliwiających bezpośrednie lub pośrednie porównanie technologii wnioskowanej z obranymi komparatorami dodatkowymi. [redacted]

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Sarclisa (izatuksymab), stosowanym w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, [REDAKTOWANE], i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA). Przedstawiono też zestawienie kosztów-konsekwencji.

Populacja

Dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, [REDAKTOWANE]

Ponadto do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, mogą być włączeni pacjenci leczeni izatuksymabem w ramach innego sposobu finansowania do czasu objęcia refundacją leku w programie lekowym, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełniali kryteria kwalifikacji oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów niepozwalających na zakwalifikowanie do programu.

Porównywane interwencje

Interwencją ocenianą jest lek Sarclisa (izatuksymab) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (schemat IzaPd), natomiast jako komparator wybrano leczenie skojarzone z udziałem pomalidomidu i deksametazonu (schemat Pd), leczenie skojarzone z udziałem daratumumabu, bortezomibu i deksametazonu (schemat DVd), leczenie skojarzone z udziałem karfilzomibu i deksametazonu (schemat Kd) oraz schemat PVD (pomalidomid + bortezomib + deksametazon). Wybrane komparatory są refundowane w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)”.

Perspektywa

Z uwagi na wnioskowaną kategorię refundacyjną tj. program lekowy i wynikający z niej brak dopłat świadczeniobiorców, analizy przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

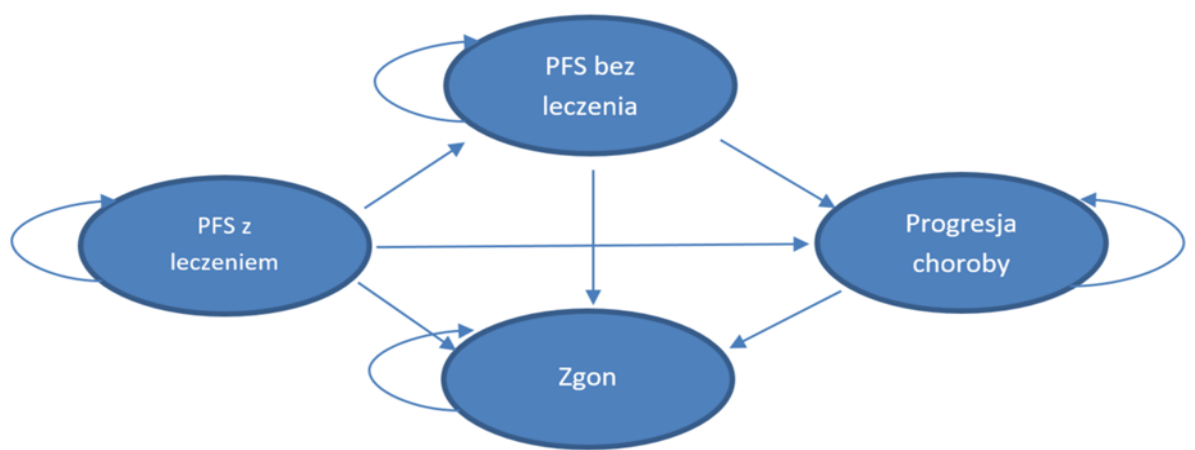
Analizę przeprowadzono w 20-letnim (dożywotnim) horyzoncie czasowym.

Model

W analizie wykorzystano model globalny udostępniony przez wnioskodawcę, adaptowany do warunków polskich. Jest to model typu PSM (ang. partitioned survival model) utworzony w programie MS Excel, w którym wyodrębniono cztery stany zdrowotne:

- „Przeżycie bez progresji, na leczeniu” (ang. *progression-free survival on treatment*) – stan wyjściowy,
- „Przeżycie bez progresji, bez leczenia” (ang. *progression-free survival off treatment*),
- „Progresja choroby” (ang. *post-progression disease*),
- „Zgon” (ang. *dead*).

W modelu zastosowano 1-tygodniowe cykle i odstąpiono od zastosowania korekty połowy cyklu. Schemat modelu wraz z możliwymi przejściami został przedstawiony na poniższym rysunku.



Rysunek 7. Schemat modelu wnioskodawcy – AE wnioskodawcy str. 18.

Ponieważ badania kliniczne włączone do analizy efektywności klinicznej dla porównań IzaPd vs DVd, IzaPd vs Kd i IzaPd vs PVd cechuje znaczny stopień heterogeniczności pod względem analizowanej populacji, analizę ekonomiczną dla tych porównań ograniczono do analizy konsekwencji kosztów.

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Wyniki przedstawiono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) dla produktu leczniczego Sarclisa.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

- Analiza użyteczności kosztów - założenia

Charakterystyka pacjentów

Dane o śmiertelności w populacji ogólnej przyjęto na podstawie Tablic trwania życia 1990-2019 publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny. W modelu założono, że prawdopodobieństwo śmierci w dowolnym cyklu wynikające z rozkładu opisującego przeżycie całkowite nie może być niższe, niż w populacji ogólnej. W związku z powyższym dla każdego cyklu modelu porównano prawdopodobieństwo zgonu wynikające z przebiegu krzywej OS z prawdopodobieństwem dla populacji ogólnej, a następnie wyższą z tych wartości uwzględniano w modelu. (...)

Skuteczność kliniczna

Stany zdrowotne w modelu zostały zdefiniowane na podstawie krzywych przeżycia wolnego od progresji (PFS), czasu do przerwania leczenia (TTD) oraz przeżycia całkowitego (OS). Przyjętą w analizie miarą wyników zdrowotnych były zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY) oraz lata życia (LY).

Dla porównania IzaPd vs Pd wykorzystano osiem modeli statystycznych w celu oszacowania krzywych przeżycia wolnego od progresji, całkowitego czasu przeżycia oraz czasu do dyskontynuacji leczenia w modelu. W analizie podstawowej, z uwagi na najlepsze dopasowanie zgodnie z kryterium BIC, a także wynik wizualnej oceny dopasowania do źródłowych krzywych Kaplana-Meiera z badania klinicznego, przyjęto model log-logistyczny dla PFS i PFS na leczeniu aktywnym (on-treatment) oraz model wykładniczy dla OS i TTD.

Z uwagi na to, że dostępne wyniki próby klinicznej ICARIA-MM

W pierwszym cyklu następującym po 6. cyklu leczenia, odsetek pacjentów pozostających na leczeniu (wyznaczony przez krzywą TTD) skorygowano odsetkiem pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie.

W modelu uwzględniono tylko zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub wyższego, występujące z częstością 5% lub więcej w ramieniu którejkolwiek z interwencji (jako te, które mają największy wpływ na obniżenie jakości życia pacjentów oraz na wzrost kosztów leczenia szpiczaka mnogiego). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla schematów IzaPd i Pd zaczerpnięto z badania ICARIA-MM (

), dla schematu DVd z badania CASTOR (), dla schematu Kd z badania ARROW (), dla schematu PVd z badania OPTIMISMM, dokładne wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29 Odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w stopniu 3 lub wyższym

Zdarzenie niepożądane	IzaPd	Pd	DVd	Kd	PVd
Gorączka neutropeniczna	11,8%	2,0%	-	-	-
Neutropenia	46,1%	32,2%	13,6%	5,9%	22,9%
Zapalenie płuc	16,4%	15,4%	10,3%	10,1%	17,1%
Trombocytopenia	11,8%	12,1%	46,1%	7,1%	11,4%
Anemia	-	-	15,6%	17,6%	14,3%
Nadciśnienie	-	-	6,6%	5,5%	-
Limfopenia	-	-	9,9%	-	-
Ostre uszkodzenie nerek	-	-	-	-	11,4%
Biegunka	-	-	-	-	8,6%
Zmęczenie	-	-	-	-	5,7%
Neuropatia obwodowa	-	-	-	-	5,7%
Zatorowość płucna	-	-	-	-	5,7%

Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszty leków (produkt leczniczy Sarclisa, komparatory, pozostałe substancje czynne wchodzące w skład interwencji oraz komparatorów, leki stosowane po progresji choroby),
- koszty hospitalizacji oraz wizyt ambulatoryjnych związanych z podaniem leków,
- koszty monitorowania terapii,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty przetoczeń (płytki krwi i krwinki czerwone),
- koszty podania czynnika wzrostu kolonii granulocytów,
- koszty opieki paliatywnej.

W analizie pominięto koszty terapii deksametazonem ponoszone przez pacjenta we wszystkich rozpatrywanych w analizie schematach leczenia oraz całkowite koszty innych elementów premedykacji stosowanej przed wlewem produktu Sarclisa w celu zmniejszenia ryzyka i nasilenia reakcji związanych z wlewem dożylnym (uznano je za pomijalne). W opinii wnioskodawcy całkowity koszt premedykacji związany z podaniem izatuksymabu z perspektywy pacjenta nie powinien przekroczyć kwoty 50 zł/rok (bez deksametazonu;

z uwzględnieniem deksametazonu nie powinien przekroczyć 200 zł/rok), istnieje również możliwość, że wszystkie zalecane w premedykacji leki pacjent otrzyma bezpłatnie w szpitalu i zostaną one rozliczone w ramach świadczenia: hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu. Analogiczna sytuacja ma miejsce w przypadku premedykacji daratumumabem.

Koszt produktu leczniczego uwzględniony w AE przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30 Wnioskowana cena leku Sarclisa (100 mg/5 ml i 500 mg/25 ml)

Produkt leczniczy	CZN [zł]	UCZ [zł]	CH [zł]	WLF [zł]
[REDACTED]				
Sarclisa 100 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Sarclisa 500 mg/25 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
Sarclisa 100 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Sarclisa 500 mg/25 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Koszt jednostkowy pomalidomidu oszacowano na podstawie danych z Komunikatów DGL NFZ dla roku 2021 (od stycznia do grudnia 2021 r.¹¹) oraz Sprawozdania z działalności NFZ za rok 2021¹². Wnioskodawca w analizie podstawowej przyjął, że w związku z wygaśnięciem wyłączności rynkowej pomalidomidu w sierpniu 2023 roku na rynku pojawią się produkty generyczne, co będzie wiązało się ze znacznym spadkiem kosztu jednostkowego pomalidomidu. Założono, że redukcja ceny pomalidomidu będzie analogiczna jak w przypadku innych substancji refundowanych w leczeniu szpiczaka plazmocytowego: lenalidomidu oraz bortezomibu.

¹¹ Narodowy Fundusz Zdrowia, Informacja o wielkości kwoty refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN (GTIN) lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN (GTIN) od stycznia do grudnia 2021 r.

¹² UCHWAŁA Nr 3/2022/IV RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 16 marca 2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r.

Komentarz analityków Agencji

Należy zauważyć, że zgodnie z art. 13. ust 2. ustawy o refundacji: *po wygaśnięciu okresu wyłączności rynkowej leku urzędowa cena zbytu nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu określonej w poprzedniej decyzji administracyjnej o objęciu refundacją.*

. W opinii analityków Agencji oszacowania analizy podstawowej powinny odnosić się do sytuacji aktualnej, nie ma bowiem pewności czy i kiedy na rynek zostaną wprowadzone leki generyczne dla danej substancji czynnej i nie jest pewne jak wysoka obniżka ceny zostanie ostatecznie osiągnięta. Co więcej, nie wiadomo, czy pojawienie się nowych leków generycznych oraz obniżka ceny pomalidomidu pokryje się z okresem objęcia refundacją leku Sarclisa. Z tego względu w ramach **analizy podstawowej** w niniejszym raporcie w analizie podstawowej przyjęto wariant nieuwzględniający obniżki cen leków związanych z wprowadzeniem na rynek leków generycznych co w analizach wnioskodawcy stanowi wariant **analizy wrażliwości**. Należy podkreślić, iż uwzględnienie tego wariantu stanowi podejście konserwatywne, gdyż w rzeczywistości cena pomalidomidu ulegnie zmniejszeniu po utracie przez lek wyłączności rynkowej.

Koszty jednostkowe daratumumabu, karfilzomibu i iksazomibu oszacowano na podstawie wyników postępowań przetargowych prowadzonych przez szpitale oraz w oparciu o Sprawozdanie z działalności NFZ i komunikaty DGL NFZ za rok 2021. Koszt jednostkowy bortezomibu, bendamustyny i etopozydu przyjęto zgodnie z Komunikatem DGL¹³ dotyczącym średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii. Koszt jednostkowy deksametazonu oszacowano w oparciu o Sprawozdanie z działalności NFZ za rok 2021 r. Koszt jednostkowy melfalanu przyjęto na podstawie Obwieszczenia MZ¹⁴. Przyjęte w analizie koszty dla tych substancji czynnych przedstawiono w tabeli poniżej.

W uzupełnieniach przekazanych 31.10.2022 r. Wnioskodawca przeprowadził ponowną kalkulację wyników, uwzględniającą dane DGL za okres od stycznia 2018 r. do lipca 2022 r. Zaktualizowano koszt jednostkowy bortezomibu (32,04 zł/mg), a także bendamustyny (1,60 zł/mg) oraz etopozydu (0,15 zł/mg). W związku z pomijalnym wpływem wprowadzonych zmian na dotychczasowe wyniki, zaktualizowano jedynie wyniki CUA i analizy konsekwencji kosztów dla porównania IzaPd vs DVd i zrezygnowano z aktualizacji pozostałych obliczeń w analizie.

Tabela 31. Koszty jednostkowe pozostałych substancji czynnych stosowanych w leczeniu szpiczaka plazmocytozy na podstawie danych przetargowych oraz danych NFZ, AE wnioskodawcy

Substancja czynna	Koszt refundacji/mg [zł]	Źródło oszacowań
Pomalidomid	218,34	Sprawozdanie z działalności NFZ + Komun kat DGL NFZ*
Daratumumab sc (iniekcja podskórna)	8,31	Postępowania przetargowe
	Brak**	Sprawozdanie z działalności NFZ + Komun kat DGL NFZ*
Karfilzomib	57,56 (57,55-62,35)***	Postępowania przetargowe
	57,78	Sprawozdanie z działalności NFZ + Komun kat DGL NFZ*
Iksazomib	Flat pricing****	Postępowania przetargowe
	892,10	Sprawozdanie z działalności NFZ + Komun kat DGL NFZ*
Lenalidomid	9,74	Obwieszczenie Ministra Zdrowia
Bortezomib^	45,98	Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii
Deksametazon	0,64	Załącznik IV.14 do Sprawozdania z działalności NFZ za rok 2021
Melfalan	2,35	Obwieszczenie Ministra Zdrowia
Bendamustyna^	1,79	Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii
Talidomid	0,08	Załącznik nr 1t

¹³ Komunikat DGL NFZ dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do stycznia 2022 r.

¹⁴ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2022 r.

Substancja czynna	Koszt refundacji/mg [zł]	Źródło oszacowań
Pomalidomid	218,34	Sprawozdanie z działalności NFZ + Komun kat DGL NFZ*
Etopozyd [^]	0,15	Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii

* Prezentowane wartości uzyskano dzieląc całkowity koszt refundacji w roku 2021 (uzyskany z komun katów DGL) przez liczbę zrefundowanych mg (zgodnie ze sprawozdaniem NFZ za rok 2021): pomalidomid: 31 486 111/144 205, daratumumab iv: 44 128 634/4 159 527; karfilzomib: 12 975 128,96/ 224 552,55; iksazom b: 854 636/ 958

** Refundacja daratumumabu sc od marca 2022

*** 57,55 (2 postępowania), 57,56 (5 postępowañ), 62,35 (1 postępowanie)

**** Stały koszt jednostkowy za opakowanie w poszczególnych postępowaniach przetargowych

[^] w uzupełnieniach z dnia 31.10.2022 r. wnioskodawca przeprowadził ponowną kalkulację wyników, uwzględniając dane DGL za okres od stycznia 2018 r. do lipca 2022 r. Zaktualizowano koszt jednostkowy bortezomibu (32,04 zł/mg), a także bendamustyny (1,60 zł/mg) oraz etopozydu (0,15 zł/mg). W związku z pomijalnym wpływem wprowadzonych zmian na dotychczasowe wyniki zaktualizowano jedynie wyniki CUA i analizy konsekwencji kosztów dla porównania IzaPd vs DVd i zrezygnowano z aktualizacji pozostałych obliczeń w analizie.

Wielkość dawki jednostkowej, długość cyklu, liczbę podań na cykl schematów leczenia dla leków uwzględnionych w analizie oszacowano na podstawie danych z badań klinicznych i odpowiednich ChPL. Powierzchnię ciała oraz masę ciała przyjęto w oparciu o badanie ICARIA-MM. Przyjęto, że koszt poszczególnych prezentacji leków będzie rozliczany bez uwzględniania zasady *wastage*. Uwzględniono średnią względną intensywność dawki na podstawie wyników badań klinicznych dla poszczególnych schematów leczenia oraz charakterystyk produktów leczniczych.

Koszty jednostkowe świadczeń rozliczanych w ramach podania leków w programach lekowych przyjęto w oparciu o taryfikatory Narodowego Funduszu Zdrowia zawarte w Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy lekowe, natomiast finansowanych w ramach chemioterapii na podstawie Katalogu świadczeń podstawowych. Koszty monitorowania terapii przyjęto w oparciu o taryfikatory Narodowego Funduszu Zdrowia zawarte w Katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. W analizie uwzględniono koszty leczenia wspomagającego (zastosowanie czynnika wzrostu kolonii granulocytowych (G-CSF), przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) oraz przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych (KKP)). Odsetki pacjentów wymagających leczenia wspomagającego oraz średnie liczby jednostek przypadających na jednego pacjenta zostały przyjęte na podstawie badania ICARIA-MM (

Użyteczności

Dane dotyczące użyteczności oszacowano na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D-5L z badania ICARIA-MM (). Wartości użyteczności oszacowano za pomocą regresji z użyciem ogólnych równań estymujących, ostateczny model wybrano na podstawie oceny statystyk dopasowania oraz subiektywnej oceny wiarygodności klinicznej. Wartości użyteczności EQ-5D-3L zostały oszacowane wychodząc od wartości użyteczności EQ-5D-5L przy użyciu algorytmu przedstawionego w publikacji Janssen 2018. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Wartości użyteczności EQ-5D-5L i EQ-5D-3L przyjęte w modelu ()

Stan zdrowia	EQ-5D-5L	EQ-5D-3L
	Wartość użyteczności (95% CI)	
Przeżycie bez progresji choroby: IzaPd		
Przeżycie bez progresji choroby: Pd		
Progresja choroby, na leczeniu (IzaPd i Pd)		
Progresja choroby, bez leczenia aktywnego (IzaPd i Pd)		
Końcowy spadek użyteczności (12 tygodni przed zgonem) dla Iza i Pd		

Przyjęto, że jakość życia pacjentów w stanie bez progresji choroby jest wyższa niż w stanie z progresją. Założono też, że wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia został uwzględniony w użytecznościach przypisanych do stanu bez progresji choroby. W modelu uwzględniono także spadek użyteczności o [redacted] trwający przez okres ostatnich 12 tygodni przed śmiercią.

Użyteczności w populacji ogólnej, z podziałem na przedziały wiekowe i płeć zaczerpnięto z publikacji Golicki 2017, w której wykorzystano kwestionariusz EQ-5D-5L.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

- **Analiza kosztów-konsekwencji – założenia**

Dla pozostałych komparatorów (Dvd oraz Kd) ze względu na brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego oraz pośredniego w ramach AKL, przeprowadzono zestawienie konsekwencji kosztów, które obejmuje tylko czas bez progresji choroby, gdyż w ramach analizy klinicznej nie zidentyfikowano danych o przeżyciu całkowitym dla tych interwencji. W ramach tych porównań uwzględniono dane pochodzące z badań ICARIA-MM, CASTOR i LEPUS [redacted] i ARROW [redacted]

W analizie kosztów-konsekwencji (w stanie bez progresji choroby) po stronie komparatorów uwzględniono koszty substancji czynnych (składowe porównywanych schematów), koszty podania leków, koszty monitorowania terapii (w ramach programu lekowego) i koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Ponadto w kalkulacjach dla ramion komparatorów wykorzystano następujące parametry wspólne, występujące w modelu ekonomicznym: wielkości stóp dyskontowych, masa i powierzchnia ciała pacjentów oraz użyteczność przed progresją choroby (z wyjątkiem PVd). Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano jako jednorazowy koszt ponoszony w momencie rozpoczęcia terapii, uwzględniając tylko zdarzenia stopnia 3. lub wyższego, występujące z częstością 5% lub więcej w ramieniu Dvd, Kd. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla schematu Dvd zaczerpnięto z badania CASTOR [redacted], dla schematu Kd z badania ARROW [redacted]. W przypadku PVd czas leczenia oszacowano przyjmując wartość uwzględnioną w analizie wpływu na budżet ([redacted]). Pozostałe parametry przyjęto jak w CUA.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wnioskodawca w ramach analizy podstawowej uwzględnił wariant zakładający [redacted] z uwagi na kończący się okres wyłączności rynkowej leku. Wysokość obniżki przyjęto na podstawie danych NFZ dotyczących spadku cen lenalidomidu oraz bortezomibu po wprowadzeniu na rynek leków generycznych. Zdaniem analityków Agencji takie podejście jest niezasadne.

Należy mieć na uwadze, iż oszacowania analizy podstawowej powinny odnosić się do sytuacji aktualnej, nie ma bowiem pewności czy i kiedy na rynek zostaną wprowadzone leki generyczne dla danej substancji czynnej. Dla zachowania spójności z innymi AWA wyniki bez uwzględnienia spadku cen w niniejszej AWA zostały przedstawione jako **analiza podstawowa**, natomiast wyniki uwzględniające spadek cen związane z wprowadzeniem leków generycznych przedstawione w analizie wnioskodawcy w analizie podstawowej – jako **analiza wrażliwości**. Należy podkreślić, iż uwzględnienie tego wariantu stanowi podejście konserwatywne, gdyż w rzeczywistości cena pomalidomidu ulegnie zmniejszeniu po utracie przez lek wyłączności rynkowej.

Porównanie IzaPd vs Pd

Analiza kosztów użyteczności (CUA)

W poniższej tabeli zestawiono wyniki analizy użyteczności kosztów **dla wariantu nieuwzględniającego obniżki cen leków związanej z wprowadzeniem na rynek leków generycznych**, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Sarclisa w ramach programu lekowego B.54.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie izatuksymabu w miejsce pomalidomidu w 20-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w przeliczeniu na jednego pacjenta jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowana wartość parametru ICUR w wariancie z RSS wyniesie [redacted] natomiast w wariancie bez RSS [redacted]. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33. Wyniki CUA dla porównania IzaPd vs Pd

Parametr	IzaPd	Pd	Różnica
Z uwzględnieniem RSS			
Koszty całkowite [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Całkowite LYG	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Całkowite QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER (IzaPd vs Pd) [zł/LYG]	[redacted]		
ICUR (IzaPd vs Pd) [zł/QALY]	[redacted]		
Bez uwzględnienia RSS			
Koszty całkowite [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Całkowite LYG	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Całkowite QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER (IzaPd vs Pd) [zł/LYG]	[redacted]		
ICUR (IzaPd vs Pd) [zł/QALY]	[redacted]		

Porównanie IzaPd vs DVd

Zestawienie kosztów i konsekwencji

Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla schematów IzaPd oraz DVd wyrażonych w latach życia oraz latach życia skorygowanych o jakość obejmuje okres [redacted]

Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 34. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych IzaPd vs DVd: [redacted], wartości zdyskontowane

Horyzont czasowy	IzaPd		DVd	
	Lata życia	QALY	Lata życia	QALY
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 35. Zestawienie kosztów IzaPd vs DVd: [redacted], wartości zdyskontowane

Horyzont czasowy	Koszty ogółem, bez RSS	Koszty ogółem, z RSS
IzaPd		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
DVd		
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 36. Współczynniki CUR IzaPd vs DVd, [redacted], wartości zdyskontowane

Horyzont czasowy	CUR [zł/QALY]	
	IzaPd	DVd
Bez RSS		

Horyzont czasowy	CUR [zł/QALY]	
	IzaPd	DVd
Z RSS		

Porównanie IzaPd vs Kd

Zestawienie kosztów i konsekwencji

Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla schematów IzaPd oraz Kd wyrażonych w latach życia oraz latach życia skorygowanych o jakość obejmuje okres [redacted].

[redacted] Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 37. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych IzaPd vs Kd: [redacted], wartości zdyskontowane

Horyzont czasowy	IzaPd		Kd	
	Lata życia	QALY	Lata życia	QALY

Tabela 38. Zestawienie kosztów IzaPd vs Kd: [redacted], wartości zdyskontowane

Horyzont czasowy	Razem, bez RSS	Razem, z RSS
IzaPd		
Kd		

Tabela 39. Współczynniki CUR IzaPd vs Kd, [redacted], wartości zdyskontowane

Horyzont czasowy	CUR [zł/QALY]	
	IzaPd	Kd
Bez RSS		
Z RSS		

Porównanie IzaPd vs PVd

Zestawienie kosztów

Ze względu na ograniczone dane wejściowe po stronie PVD w ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przedstawiono tylko zestawienie kosztów. [redacted]

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40. Zestawienie kosztów IzaPd vs PVd: czas bez progresji choroby, wartości zdyskontowane

Horyzont czasowy	Razem, bez RSS	Razem, z RSS
IzaPd		

Horyzont czasowy	Razem, bez RSS	Razem, z RSS
PVd		

5.2.2. Wyniki analizy progowej



W związku z przedstawieniem wyników randomizowanego badania ICARIA-MM [redacted] w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości oraz analizę probabilistyczną dla CUA. Przeprowadził również skróconą analizę wrażliwości w analizie konsekwencji kosztów.

Przedstawione poniżej wyniki analiz wrażliwości przeprowadzono względem wariantu uwzględniającego [redacted] jako wariant analizy podstawowej. Z uwagi na ograniczenia modelu, analitycy Agencji nie przeprowadzili obliczeń względem wariantu nieuwzględniającego obniżki cen leków związanej z wprowadzeniem na rynek leków generycznych.



Deterministyczna analiza wrażliwości

IzaPd vs Pd

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano skrajne wartości parametrów analizy:

- alternatywny zbiór użyteczności wyznaczonych za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L;
- wartości dolnych/górnych granic przedziału ufności dla wartości użyteczności bazowych;
- wartości użyteczności w stanach bez progresji choroby: na leczeniu oraz bez leczenia aktywnego w oparciu o dane z badania ICARIA-MM;
- brak uwzględnienia kosztów daratumumabu oraz karfilzomibu stosowanych po progresji choroby;
- brak redukcji ceny pomalidomidu / alternatywne punkty czasowe dla rozpoczęcia spadku cen pomalidomidu (rok i 2 lata);
- koszt jednostkowy leczenia zdarzeń niepożądanych niższy/wyższy o 50% w stosunku do analizy podstawowej;
- względna intensywność dawki RDI=100%;
- rozkłady opisujące OS, PFS, PFS on treatment i TTD o drugim i trzecim najlepszym dopasowaniu, biorąc pod uwagę kryterium statystyczne BIC;
- brak dyskontynuacji leczenia po 6 cyklach terapii, u pacjentów z brakiem co najmniej częściowej odpowiedzi na leczenie;
- horyzont czasowy równy 5 / 10/ 15 lat;

¹⁵ 175 926 zł/QALY

- dyskontowanie: 0% koszty i efekty zdrowotne;

Z kolei w wariancie bez RSS wyniki deterministycznej analizy wrażliwości pozostają spójne z wynikami w scenariuszu zakładającym przyjęcie wnioskowanego instrumentu.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach analizy PSA testowano poniższe parametry:

- charakterystyka wyjściowa pacjentów: [redacted]
- wykładniczy rozkład OS i TTD, log-logistyczny (R) rozkład PFS i PFS on-treatment;
- odsetek pacjentów z progresją choroby na leczeniu aktywnym w stanie modelu progresja (IzaPd, Pd) i średni czas trwania terapii po progresji choroby (IzaPd i PD) [miesiące]: rozkład empiryczny (w oparciu o dane z badania ICARIA-MM);
- ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych: rozkład empiryczny (w oparciu o dane z badania ICARIA-MM);
- RDI na podstawie rozkładu normalnego; koszty czynnika wzrostu kolonii granulocytów / przetoczeń (płytki krwi) / przetoczeń (krwinki czerwone) na podstawie rozkładu log-normalnego; koszty leczenia paliatywnego na podstawie rozkładu log-normalnego;
- terapia po progresji choroby: odsetki pacjentów: rozkład empiryczny (w oparciu o dane z badania ICARIA-MM);
- wartości użyteczności: rozkład empiryczny (w oparciu o dane z badania ICARIA-MM).
- wartości użyteczności w populacji ogólnej: rozkład beta.

Wyniki PSA: IzaPd vs Pd

Probabilistyczną analizę wrażliwości przeprowadzono dla 5 000 iteracji, dla wariantów z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS. Wyniki analizy dla obu wariantów są spójne z wynikami analizy podstawowej (niewielkie różnice wartości ICUR deterministycznego i probabilistycznego). We wszystkich symulacjach z uwzględnieniem /bez RSS schemat IzaPd był terapią bardziej efektywną w stosunku do Pd, w przypadku [redacted] był terapią bardziej efektywną i droższą. Prawdopodobieństwo, że IzaPd jest terapią kosztowo-efektywną dla progu opłacalności = 166 758 zł/QALY¹⁶ wyniosło [redacted] (wariant z RSS) i [redacted] (wariant bez RSS). Przekazany przez wnioskodawcę model nie umożliwia przeliczenia wyników PSA dla aktualnie obowiązującego progu opłacalności.

¹⁶ Próg aktualny na dzień złożenia wniosku



Rysunek 8.



Rysunek 9.

Analiza wrażliwości w analizie kosztów-konsekwencji

W ramach analizy wrażliwości dla porównania IzaPd vs. PVd testowano poniższe parametry:

- brak redukcji kosztów związanych z obecnością produktów generycznych,
- koszt jednostkowy leczenia zdarzeń niepożądanych niższy/wyższy o 50% względem analizy podstawowej,
- RDI = 100%,
- brak dyskontynuacji po 4/6 cyklach terapii,
- rozliczenie kosztów podania bortezomibu odbywa się w ramach kompleksowej porady ambulatoryjnej dotyczącej chemioterapii, jeżeli bortezomib podawany jest w innym czasie niż daratumumab,
- dyskontowanie 0% koszty i efekty zdrowotne,
- alternatywne długości horyzontu czasowego analizy.

W ramach rozszerzonej analizy wrażliwości dla porównania ze schematem DVd testowano dodatkowo (oprócz powyżej wskazanych) wpływ zmiany alternatywnej wartości użyteczności w stanie „przed progresją choroby” wyznaczonej za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L / poprzez przyjęcie wartości dolnej / górnej granicy przedziału ufności dla wartości użyteczności bazowej.

W ramach rozszerzonej analizy wrażliwości dla porównania ze schematem Kd testowano dodatkowo (oprócz powyżej wskazanych) rozkłady opisujące PFS o drugim i trzecim najlepszym dopasowaniu, biorąc pod uwagę kryterium statystyczne BIC.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 41. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	W ramach wszystkich analiz wnioskodawca wskazuje, iż komparatorami dla wnioskowanego leku są schematy Pd, PVd, Kd oraz DVd, podczas gdy w analizie wpływu na budżet oprócz wybranych komparatorów schemat IzaPd przejmują udziały również innych schematów takich jak: KRd i Rd, Powyższe podejście skutkuje brakiem spójności w wyborze komparatorów pomiędzy analizami wnioskodawcy. Szczegółowy komentarz przedstawiono w rozdz. 6.3.1 i 3.6.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Wnioskodawca jako technikę analityczną wybrał analizę kosztów-użyteczności (CUA) dla porównania IzaPd vs Pd, przedstawił też zestawienie konsekwencji-kosztów w przypadku porównań z pozostałymi komparatorami, z uwagi na brak porównania bezpośredniego i brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W analizach przedstawiono oszacowania z perspektywy płatnika publicznego. Biorąc pod uwagę, iż wnioskowany produkt miałby być dostępny w ramach programu lekowego wyniki w perspektywie wspólnej są tożsame z wynikami uzyskanymi w perspektywie płatnika publicznego.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Wnioskodawca przyjął dożywny horyzont czasowy. W ramach analizy wrażliwości testował również przyjęcie 5-, 10- i 15-letniego horyzontu czasowego
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	-

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia według wnioskodawcy:

- nie jest możliwe wiarygodne porównanie bezpośrednie oraz pośrednie (z wykorzystaniem wspólnego komparatora) schematu IzaPd z DVd oraz Kd. W związku z powyższym wykonane porównanie ma charakter naiwny (zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych), a uzyskane wyniki cechuje znaczny stopień niepewności.

Najważniejsze różnice w charakterystyce populacji z badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo izatuksymabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w porównaniu z badaniami dla schematów DVd i Kd obejmują liczbę otrzymanych wcześniej linii leczenia, stosowane we wcześniejszych liniach terapie, występowanie oporności na stosowane wcześniej terapie. W związku z powyższym stan kliniczny i rokowania pacjentów leczonych DVd i Kd są istotnie lepsze niż w przypadku grupy z badania ICARIA-MM otrzymującej izatuksymab. (rozd. 1.11 AE)

-

. (rozd. 1.11 AE)

- Kolejnym ograniczeniem występującym w porównaniu IzaPd vs DVd jest okres obserwacji, na podstawie którego wyznaczona została mediana przeżycia wolnego od progresji choroby.

Zestawienie danych opierające się na porównaniu dwóch tak odległych okresów obserwacji skutkuje zawyżeniem kosztów i efektów zdrowotnych dla komparatora (DVd).

(rozd. 1.11 AE)

-

(rozd. 1.11 AE)

- Dla schematów DVd i Kd nie były dostępne również krzywe time to treatment discontinuation. W związku z powyższym dla obu terapii przyjęto, że odsetki pacjentów pozostających na leczeniu zostaną wyznaczone w oparciu o wyestymowaną parametryczną krzywą przeżycia wolnego od progresji choroby. (rozd. 1.11 AE)
- Dostępność danych klinicznych dla schematu PVD wyklucza przeprowadzenie wiarygodnej analizy typu użyteczności (efektywności) kosztów (...). A zatem, ze względu na ograniczone dane wejściowe po stronie PVD w ramach analizy ekonomicznej zostanie przedstawione zestawienie kosztów dla obu schematów (Uzupełnienie do raportu HTA nr 1)
- Zgodnie z zapisami projektowanego programu lekowego dla IzaPd oraz istniejącego programu dla Pd, jednym z kryteriów zakończenia udziału w programie jest brak co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia.

... w analizie przyjęto odsetki overall response rate ..., obejmujące pacjentów z częściową (parital response), bardzo dobrą częściową (very good parital response), całkowitą (complete response) oraz rygorystyczną całkowitą (stringent complete response) odpowiedzią na leczenie. Analogiczny parametr wprowadzono także dla pozostałych komparatorów (DVd, Kd). (...) W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym 100% pacjentów (bez progresji choroby) kontynuuje terapię po 6 cyklu leczenia, zgodnie z przebiegiem krzywej TTD z badania ICARIA-MM. (rozd. 1.11 AE)

Uwagi analityków AOTMiT

Wszystkie ograniczenia dotyczące jakości badań oraz syntezy wyników dla OS, PFS i TTD wskazane w AKL należą także do ograniczeń AE.

Model przekazany przez wnioskodawcę nie pozwala na przeliczenie wyników PSA dla aktualnego proggu opłacalności.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Komentarz analityków agencji

Wnioskodawca założył w AE obniżkę ceny pomalidomidu ..., z uwagi na wygaśnięcie wyłączności rynkowej dla pomalidomidu w sierpniu 2023 roku. Należy zauważyć, że zgodnie z art. 13. ust 2. ustawy o refundacji: po wygaśnięciu okresu wyłączności rynkowej leku urzędowa cena zbytu nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu określonej w poprzedniej decyzji administracyjnej o objęciu refundacją. W opinii analityków Agencji oszacowania analizy podstawowej powinny odnosić się do sytuacji aktualnej, nie ma bowiem pewności czy i kiedy na rynek zostaną wprowadzone leki generyczne dla danej substancji czynnej i nie jest pewne jak wysoka obniżka ceny zostanie ostatecznie osiągnięta. Co więcej, nie wiadomo, czy pojawienie się nowych leków generycznych oraz obniżka ceny pomalidomidu pokryje się z okresem objęcia refundacją leku Sarclisa. Z tego względu w ramach **analizy podstawowej** w niniejszym raporcie w analizie podstawowej przyjęto wariant nieuwzględniający obniżki cen leków związanych z wprowadzeniem na rynek leków generycznych co w analizach wnioskodawcy stanowi wariant **analizy wrażliwości**. Należy podkreślić, iż uwzględnienie tego wariantu stanowi podejście konserwatywne, gdyż w rzeczywistości cena pomalidomidu ulegnie zmniejszeniu po utracie przez lek wyłączności rynkowej

Dane dotyczące użyteczności przyjęte w AE oszacowano na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D-5L z badania ICARIA MM

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu. Przeprowadzono również testowanie poprawności wyników przy celowej zmianie wartości parametrów – zmieniano wartości poszczególnych parametrów modelu i sprawdzono czy w modelu nastąpiły oczekiwane zmiany w oszacowaniu kosztów lub wyników zdrowotnych. W ramach walidacji wewnętrznej przeanalizowano również wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, sprawdzając czy modyfikacja parametrów prowadziła do oczekiwanych zmian w wynikach końcowych analizy ekonomicznej.

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca wskazał, że walidacja zewnętrzna nie została przeprowadzona z uwagi na brak innych długookresowych prób klinicznych dla schematu IzaPd.

Walidacja konwergencji

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem IzaPd w populacji ocenianej. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania do przeglądu włączono jeden abstrakt Alrawashdh 2020 prezentujący wyniki analizy ekonomicznej porównującej schemat IzaPd ze schematem DVd z perspektywy płatnika w USA. Obliczenia przeprowadzono z wykorzystaniem modelu PSM, w horyzoncie 1 roku, 3 oraz 5 lat. OS i PFS oszacowano w oparciu o krzywe Kaplana-Meiera z badania ICARIA-MM (IzaPd) oraz badania klinicznego fazy 1b Chari (DVd). Przyjęto użyteczności zidentyfikowane w literaturze i stopy dyskontowe dla kosztów i efektów zdrowotnych równe 3,5%. Wyniki analizy dla jednorocznego i trzyletniego horyzontu czasowego wskazują, że: IzaPd jest terapią dominującą. Dla pięcioletniego horyzontu czasowego oszacowana wartość ICUR wyniosła 255 858 USD/QALY (1 147 114 zł/QALY)¹⁷.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy nie wykazała konieczności przeprowadzenia oszacowań własnych.

Oszacowania dla PSA w modelu wnioskodawcy przeprowadzono dla wysokości progu obowiązującego w dniu składania wniosku, z uwagi na brak możliwości aktualizacji danych w modelu analitycy Agencji nie przeprowadzili obliczeń dla PSA z uwzględnieniem aktualnej wysokości progu opłacalności oraz obliczeń CUA dla wariantu uwzględniającego co najmniej 25% redukcję cen pomalidomidu w związku z zapisami art. 13. ust 2. Ustawy o refundacji.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wnioskodawcy była ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Sarclisa (izatuksymab), stosowanym w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, [redacted], i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu.

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów użyteczności (dla porównania IzaPd vs Pd) i kosztów-konsekwencji (dla porównania IzaPd vs Pd, Iza Pd vs Kd, IzaPd vs DVd i IzaPd vs PVd).

Wnioskodawca w ramach analizy podstawowej uwzględnił wariant zakładający [redacted] z uwagi na kończący się okres wyłączności rynkowej leku. Wysokość obniżki przyjęto na podstawie danych NFZ dotyczących spadku cen lenalidomidu oraz bortezomibu po wprowadzeniu na rynek leków generycznych.

Należy mieć na uwadze, iż oszacowania analizy podstawowej powinny odnosić się do sytuacji aktualnej, nie ma bowiem pewności czy i kiedy na rynek zostaną wprowadzone leki generyczne dla danej substancji czynnej.

¹⁷ Średni kurs dolara amerykańskiego określono na podstawie danych Narodowego Banku Polskiego na dzień 7.12.2022 r. (1 USD = 4,4834 zł)

Dla zachowania spójności z innymi AWA wyniki bez uwzględnienia spadku cen w niniejszej AWA zostały przedstawione jako **analiza podstawowa**, natomiast wyniki uwzględniające spadek cen związany z wprowadzeniem leków generycznych przedstawione w analizie wnioskodawcy w analizie podstawowej – jako **analiza wrażliwości**. Należy podkreślić, iż uwzględnienie tego wariantu stanowi podejście konserwatywne, gdyż w rzeczywistości cena pomalidomidu ulegnie zmniejszeniu po utracie przez lek wyłączności rynkowej.

Wyniki analizy podstawowej, wskazują, iż zastosowanie izatuksymabu w miejsce pomalidomidu w 20-letnim horyzoncie czasowym jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowana wartość parametru ICUR w wariancie z RSS wyniesie [redacted] natomiast w wariancie bez RSS [redacted]

Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla schematów IzaPd, DVd, Kd oraz Pvd wyrażonych w latach życia oraz latach życia skorygowanych o jakość obejmuje okres [redacted]

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości oraz analizę probabilistyczną dla CUA. Przeprowadził również skróconą analizę wrażliwości w analizie konsekwencji kosztów.

Wyniki analiz wrażliwości przeprowadzono względem wariantu uwzględniającego [redacted] jako wariant analizy podstawowej. Z uwagi na brak możliwości aktualizacji danych w modelu analitycy Agencji nie przeprowadzili obliczeń dla PSA z uwzględnieniem aktualnej wysokości progu opłacalności oraz obliczeń CUA dla wariantu uwzględniającego co najmniej 25% redukcję cen pomalidomidu w związku z zapisami art. 13. ust 2. Ustawy o refundacji.

[redacted] W wariancie bez RSS wyniki deterministycznej analizy wrażliwości pozostają spójne z wynikami w scenariuszu zakładającym przyjęcie wnioskowanego instrumentu.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości są spójne z wynikami analizy podstawowej (niewielkie różnice wartości ICUR deterministycznego i probabilistycznego). We wszystkich symulacjach z uwzględnieniem /bez RSS schemat IzaPd był terapią bardziej efektywną w stosunku do Pd, w przypadku [redacted] był terapią bardziej efektywną i droższą. Prawdopodobieństwo, że IzaPd jest terapią kosztowo-efektywną dla progu opłacalności = 166 758 zł/QALY¹⁸ wyniosło [redacted] (wariant z RSS) i [redacted] (wariant bez RSS). Przekazany przez wnioskodawcę model nie umożliwia przeliczenia wyników PSA dla aktualnie obowiązującego progu opłacalności.

W związku z przedstawieniem wyników randomizowanego badania ICARIA-MM [redacted] w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Należy zwrócić uwagę na ograniczenia przedstawionej AE. W przypadku porównania IzaPd z DVd, Pvd oraz Kd z uwagi na ograniczenia przeprowadzonej AKL (wszystkie ograniczenia dotyczące jakości badań oraz syntezy wyników dla OS, PFS i TTD wskazane w AKL należą także do ograniczeń AE) wykonane porównanie ma

¹⁸ Próg aktualny na dzień złożenia wniosku

¹⁹ 175 926 zł/QALY

charakter naiwny (zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych). Ponadto obejmuje ono [REDACTED].

Z uwagi na fakt, iż lek Empliciti może stanowić potencjalny, dodatkowy komparator dla leku Sarclisa, ze względu na [REDACTED] (leczenie nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytoowego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia) poniżej zaprezentowano wyniki analizy weryfikacyjnej Agencji dla leku Empliciti, w zakresie analizy ekonomicznej (AWA OT.4231.28.2022) dla porównania EPd z Pd (analiza kosztów-użyteczności), DVd i Kd (analiza minimalizacji kosztów) w horyzoncie dożywotnim tj. 20 lat. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy dla leku Empliciti (elotuzumab) [REDACTED]

[REDACTED]. Jednakże należy zauważyć, że zdaniem analityków Agencji obrona przez wnioskodawcę dla leku Empliciti technika analityczna dla porównania schematu EPd ze schematem Kd i DVd tj. analiza minimalizacji kosztów jest niezasadna, gdyż analizę podstawową dla ww. porównań powinna stanowić analiza kosztów konsekwencji – z uwagi na brak możliwości przeprowadzenia porównań nie można wnioskować o wyższości któregośkolwiek ze schematu. Dodatkowo w ramach analizy nie uwzględniono schematu PVd. Ponadto w przypadku porównania z Pd, koszt Pd przyjęty w AE Sarclisa jest [REDACTED], niż koszt Pd przyjęty w AE Empliciti.

[REDACTED]
[REDACTED] W AWA Empliciti [REDACTED]
[REDACTED]

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) było oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Sarclisa (izatuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym, [REDAKTOWANE],

i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C90.0) z zastosowaniem izatuksymabu”.

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego – Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz „istniejący”

W scenariuszu istniejącym lek Sarclisa nie podlega refundacji. Przyjęto, iż zostanie zachowana obecna praktyka kliniczna, którą oszacowano na podstawie wyników badania ankietowanego.

Scenariusz „nowy”

W scenariuszu nowym założono finansowanie izatuksymabu (Sarclisa) ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Lek będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach programu lekowego.

Warianty analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z wariantu podstawowego, wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego) oraz z jednokierunkowej analizy wrażliwości. W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia w odniesieniu do niepewności kluczowych parametrów i założeń analizy.

Instrument podziału ryzyka

Grupa limitowa

Wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszej analizy stanowią dorośli chorzy na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, u których:

Do oszacowania prognozowanej liczby zachorowań na lata 2017-2026, wnioskodawca posłużył się danymi z raportu NFZ²⁰ (Szpiczak mnogi. Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego) za okres 2014-2016. Następnie w celu oszacowania liczby pacjentów objętych leczeniem aktywnym również posłużono się danymi z raportu NFZ, w którym wskazano, iż odsetek osób leczonych chemioterapią spośród nowo rozpoznanych pacjentów wyniósł w 2016 r. 60%.

Następnie wnioskodawca określił strukturę pacjentów leczonych chemioterapią dedykowaną szpiczakowi mnogiemu pod kątem liczby otrzymanych linii leczenia. W tym celu wnioskodawca posłużył się średnią wartością wskazaną przez dwóch ankietowanych ekspertów.

Wyniki oszacowań prognozowanej populacji pacjentów zgodnej z wnioskiem przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42. Prognozowana wielkość populacji docelowej w latach 2024-2026

Linia leczenia	Liczba pacjentów w danym roku		
	2024	2025	2026

Udział w rynku

Oszacowania dot. wielkości populacji, w scenariuszu istniejącym (brak refundacji leku Sarclisa) oraz w scenariuszu nowym, w którym wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu pozytywnej decyzji o objęciu refundacją oparto o wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród 6 ekspertów klinicznych.

Szczegółowe dane dotyczące udziałów w rynku poszczególnych schematów leczenia w scenariuszu istniejącym i nowym zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 43. Udziały w rynku poszczególnych schematów leczenia w scenariuszu istniejącym i w scenariuszu nowym

Schemat	Udziały w rynku – scenariusz istniejący			Udziały w rynku – scenariusz nowy		
	III linia	IV linia	V linia	III linia	IV linia	V linia
Izatuksymab+pomalidomid+deksametazon (IzaPd)						
Pomalidomid+deksametazon (Pd)						
Daratumumab+bortezom b+deksametazon (DVd)*						
Karfilzomib+deksametazon (Kd)						

²⁰ https://ezdrowie.gov.pl/pobierz/191231_szpiczak_plazmocytowy (data dostępu: 30.11.2022 r.)

Schemat	Udziały w rynku – scenariusz istniejący			Udziały w rynku – scenariusz nowy		
	III linia	IV linia	V linia	III linia	IV linia	V linia
Pomalidomid+bortezomib+deksametazon (PVd)	■	■	■	■	■	■
Lenalidomid+deksametazon (Rd)	■	■	■	■	■	■
Karfilzomib+lenalidomid+deksametazon (KRd)	■	■	■	■	■	■
Iksazomib+lenalidomid+deksametazon (IRd)	■	■	■	■	■	■
Pozostałe schematy**	■	■	■	■	■	■

Koszty

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszty substancji czynnych;
- koszty podania leków;
- koszty monitorowania terapii,
- koszty zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowe dane dotyczące kosztów zestawiono w rozdz. 5.1.2 niniejszej AWA.

Dawkowanie

Dawkowanie schematów: Pd, DVd, Kd, PVd, KRd, Rd oraz IRd określono na podstawie zapisów programu lekowego B.54, schematu Vd na podstawie danych z badania CASTOR, natomiast schematu IzaPd na podstawie protokołu badania ICARIA-MM, wnioskowanego programu lekowego oraz ChPL Sarclisa. Szczegółowe informacje w zakresie schematów Pd, DVd, Kd oraz PVd przedstawiono w rozdziale 5.1.2 niniejszej AWA, natomiast w zakresie schematów KRd, Rd oraz IRd przedstawiono w AWB wnioskodawcy na str. 35-37, tabela 23.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Prognozowana łączna liczba chorych stosujących terapię izatuksymabem w wariantcie prawdopodobnym scenariusza nowego wynosi ■.

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym*	■	■	■

Wnioskodawca w ramach analizy podstawowej uwzględnił wariant zakładający ■ z uwagi na kończący się okres wyłączności rynkowej leku. Wysokość obniżki przyjęto na podstawie danych NFZ dotyczących spadku cen lenalidomidu oraz bortezomibu po wprowadzeniu na rynek leków generycznych. Zdaniem analityków Agencji takie podejście jest niezasadne.

Należy mieć na uwadze, iż oszacowania analizy podstawowej powinny odnosić się do sytuacji aktualnej, nie ma bowiem pewności czy i kiedy na rynek zostaną wprowadzone leki generyczne dla danej substancji czynnej. Dla zachowania spójności z innymi AWA wyniki bez uwzględnienia spadku cen w niniejszej AWA zostały przedstawione jako **analiza podstawowa**, natomiast wyniki uwzględniające spadek cen związany

z wprowadzeniem leków generycznych przedstawione w analizie wnioskodawcy w analizie podstawowej – jako **analiza wrażliwości**. Przyjęcie powyższego wariantu stanowi podejście konserwatywne.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy dla wariantu nieuwzględniającego obniżki cen leków związanej z wprowadzeniem na rynek leków generycznych, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Sarclisa w ramach programu lekowego B.54 nastąpi [redacted] wydatków płatnika publicznego o ok. [redacted] w 1. roku refundacji, [redacted] w 2. roku refundacji oraz [redacted] w 3. roku refundacji w wariantcie z uwzględnieniem RSS. W przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Sarclisa w ramach programu lekowego B.54 w wariantcie bez RSS nastąpi [redacted] wydatków płatnika publicznego o ok. [redacted] w 1. roku refundacji, [redacted] w 2. roku refundacji oraz [redacted] w 3. roku refundacji.

Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy w perspektywie płatnika publicznego (NFZ)*

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS)			Perspektywa NFZ (bez RSS)		
	I rok [mln zł]	II rok [mln zł]	III rok [mln zł]	I rok [mln zł]	II rok [mln zł]	III rok [mln zł]
Scenariusz istniejący						
Koszt izatuksymabu	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt IzaPd	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe koszty	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy						
Koszt izatuksymabu	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt IzaPd	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe koszty	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne						
Koszt izatuksymabu	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt IzaPd	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe koszty	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Skróty: IzaPd – schemat z zastosowaniem izatuksymabu, pomalidomidu i deksametazonu, NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, RSS – instrument podziału ryzyka (ang. risk sharing agreement)

Zgodnie z wynikami oszacowań wariantu podstawowego wnioskodawcy tj. wariantu nieuwzględniającego obniżki ceny pomalidomidu objęcie refundacją leku Sarclisa będzie wiązało się [redacted]

w wariantcie z RSS. Natomiast w wariantcie bez RSS objęcie refundacją leku Sarclisa będzie wiązało się [redacted]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 46. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i	TAK/?	Wnioskodawca przedstawił oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzone z wykorzystaniem danych epidemiologicznych (dane NFZ) oraz [redacted]

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/Nd)	Komentarz oceniającego
finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?		<p>[redacted]. Wątpliwości analityków Agencji budzą oszacowania populacji pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego, gdyż w części etapów przeprowadzonych oszacowań posilkowano się [redacted].</p> <p>Niemniej należy zaznaczyć, iż nie odnaleziono wiarygodnych danych literaturowych, które mogłyby posłużyć do przeprowadzenia oszacowań, a wnioskodawca przetestował niepewne parametry w ramach analizy wrażliwości.</p> <p>[redacted]</p>
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wyniki przedstawiono w 3-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań. Wnioskodawca wskazał, iż obrany horyzont czasowy będzie wystarczający do ustalenia równowagi na rynku.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	NIE	<p>Wnioskodawca w swoich oszacowaniach posłużył się nieaktualnymi danymi kosztowymi, niemniej w ramach odpowiedzi na pismo ws. minimalnych wymagań wnioskodawca przedstawił oszacowania z uwzględnieniem aktualnych danych.</p> <p>Dodatkowo zdaniem analityków Agencji przyjęcie wariantu zakładającego [redacted].</p> <p>[redacted]. Powyższe ograniczenia szerzej skomentowano w rozdz. 6.3.1 niniejszej AWA.</p>
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały oszacowane na [redacted]. Brak jest danych potwierdzających założenia wnioskodawcy, co stanowi ograniczenie analizy i przeprowadzonych oszacowań. Niemniej należy wskazać, że wnioskodawca przeprowadził oszacowania w ramach analizy wrażliwości z uwzględnieniem alternatywnych wartości w zakresie udziałów w rynku przejmowanych przez schemat IzaPd, jak również alternatywnych wartości w zakresie czasu do osiągnięcia docelowego poziomu udziałów w rynku.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	W ramach wszystkich analiz wnioskodawca wskazuje, iż komparatorami dla wnioskowanego leku są schematy Pd, PVd, Kd oraz DVd, podczas gdy w ramach analizy wpływu na budżet oprócz wybranych komparatorów oraz schematu IzaPd wnioskodawca uwzględni również udziały schematów IRd, Rd oraz KRd. Powyższe skutkuje niespójnością w założeniach pomiędzy analizami. Dodatkowo należy wskazać, [redacted].
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nd	Produkt leczniczy Sarclisa nie jest obecnie refundowany. Przyjęto częściowe przejmowanie rynku aktualnie finansowanych w analizowanym wskazaniu terapii.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Zgodnie z uproszczonymi oszacowaniami analityków Agencji, zadeklarowana liczba opakowań leku we wnioskach jest niewystarczająca na pokrycie prognozowanego zapotrzebowania.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Przyjęty w analizie wnioskodawcy poziom odpłatności – bezpłatnie w ramach programu lekowego, spełnia kryteria o których mowa w art. 14 ustawy o refundacji.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/Ind)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Komentarz do uzasadnienia refundacji leku w ramach istniejącej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej przedstawiono w rozdziale 3.1.2.3 niniejszej AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach AWB przedstawiono wariant minimalny i maksymalny oszacowań, a także przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu, zdaniem wnioskodawcy, wpływają na wyniki analizy oraz cechujących się największą niepewnością.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy (rozdz. 1.11 AWB wnioskodawcy):

- Średnia długość leczenia dla schematów IzaPd oraz Pd została przyjęta w oparciu o wyniki badania klinicznego ICARIA-MM. Dla pozostałych schematów czas leczenia zaczerpnięto z badania rynkowego KantarHealth przeprowadzonego w USA w postaci panelu ekspertów. Stanowi to ograniczenie analizy wpływu na budżet, jednakże dane pochodzące z tego źródła zostały wykorzystane również w opublikowanej analizie wpływu na budżet dla schematu IzaPd w innym wskazaniu refundacyjnym, gdzie przeprowadzono ich walidację przez polskich ekspertów klinicznych. Długość leczenia izatuksymabem wyznaczona na podstawie próby klinicznej ICARIA-MM pozostaje zbieżna z długością leczenia schematem DVd zawierającym inne przeciwciało monoklonalne anty-CD38 – daratumumab, przyjętą na podstawie wyników badania KantarHealth.
- Relatywnie duża liczba parametrów analizy została oszacowana na podstawie opinii ekspertów klinicznych. Podejście takie było jednak konieczne, gdyż brak jest opublikowanych wiarygodnych danych prezentujących polską praktykę kliniczną w populacji [redacted]

Komentarz Agencji:

Analitycy Agencji podzielają opinię wnioskodawcy dotyczącą ograniczenia oszacowań opartych na opiniach ekspertów. W toku prac nad raportem Agencja nie otrzymała żadnych opinii eksperckich, które posłużyłyby konfrontacji przyjętych przez wnioskodawcę założeń.

Ograniczenia AWB według analityków Agencji

Ograniczeniem AWB wnioskodawcy jest niepewność związana z oszacowaniem wielkości populacji. Wątpliwości analityków Agencji budzą oszacowania populacji pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego, gdyż w części etapów przeprowadzonych oszacowań posłużono się [redacted]

Powyższe dane nie umożliwiają na wyodrębnienie liczby pacjentów [redacted] stąd nie ma możliwości weryfikacji oszacowań wnioskodawcy. [redacted]

Kolejnym ograniczeniem AWB wnioskodawcy jest przyjęcie w ramach analizy podstawowej założenia dotyczącego [redacted] związanej z wprowadzeniem na rynek leków generycznych, z uwagi na kończący się okres wyłączności rynkowej leku. Wysokość obniżki przyjęto na podstawie danych NFZ dotyczących spadku cen lenalidomidu i bortezomibu po wprowadzeniu na rynek leków generycznych. Zdaniem analityków Agencji takie podejście jest niezasadne. Należy mieć na uwadze, iż oszacowania analizy podstawowej powinny odnosić się do sytuacji aktualnej, nie ma bowiem pewności czy i kiedy na rynek zostaną wprowadzone leki generyczne dla danej substancji czynnej. Nie jest pewne jak wysoka obniżka ceny zostanie ostatecznie osiągnięta. Co więcej, nie wiadomo, czy pojawienie się nowych leków generycznych oraz obniżka ceny pomalidomidu pokryje się z okresem objęcia refundacją leku Sarclisa. Z tego względu w ramach **analizy podstawowej**

w niniejszym raporcie przyjęto wariant nieuwzględniający obniżki cen leków związanych z wprowadzeniem na rynek leków generycznych co w analizach wnioskodawcy stanowi wariant **analizy wrażliwości** (wariant konserwatywny). Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji, oszacowane przez wnioskodawcę wydatki związane z refundacją leku Sarclisa z uwzględnieniem [REDAKTOWANO] w wariantcie z RSS w porównaniu z wariantem oszacowań zakładający brak obniżki ceny pomalidomidu. Z kolei w wariantcie bez RSS oszacowane przez wnioskodawcę wydatki związane z refundacją leku Sarclisa z uwzględnieniem [REDAKTOWANO]

Niemniej z uwagi na fakt, iż okres wyłączności rynkowej dla pomalidomidu kończy się w sierpniu 2023 r., co pokrywa się z przyjętym horyzontem w AWB wnioskodawcy, a także z uwagi na zapisy ustawy o refundacji (art. 13. ust. 2. ustawy o refundacji) zgodnie, z którymi *po wygaśnięciu okresu wyłączności rynkowej leku urzędowa cena zbytu nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu określonej w poprzedniej decyzji administracyjnej o objęciu refundacją*, przeprowadzono oszacowania własne z wykorzystaniem modelu wnioskodawcy, w których uwzględniono 25% obniżkę ceny pomalidomidu, wynikającą z zapisów ustawy o refundacji. Szczegółowe wyniki oszacowań zawarto w rozdz. 5.3.4 niniejszej AWA.

- Wnioskodawca dane o udziałach w rynku [REDAKTOWANO], co stanowi ograniczenie analizy. Ponadto, pomimo że jako komparatory wnioskodawca obrał schematy Pd, PVd, Kd oraz DVd, podczas gdy w ramach analizy wpływu na budżet oprócz wybranych komparatorów oraz schematu IzaPd wnioskodawca uwzględni również udziały schematów Rd oraz KRd. Powyższe skutkuje niespójnością w założeniach pomiędzy analizami [REDAKTOWANO]
- Do oszacowań w AWB posłużono się nieaktualnymi na dzień złożenia wniosku danymi kosztowymi, niemniej w ramach odpowiedzi na pismo ws. minimalnych wymagań wnioskodawca przedstawił oszacowania w zakresie AE oraz AWB z uwzględnieniem danych DGL za okres styczeń 2018 r. – lipiec 2022 r. [REDAKTOWANO]
- Przedłożony przez wnioskodawcę model, nie umożliwia weryfikacji oszacowań w zakresie deterministycznej analizy wrażliwości (po uruchomieniu makra w DSA brak możliwości wygenerowania wyników).

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił wariant minimalny oraz maksymalny analizy, w ramach których jednocześnie uwzględniono:

- w wariantcie minimalnym:
 - odsetek pacjentów leczonych chemioterapią wśród nowo rozpoznanych pacjentów na poziomie 55%,
[REDAKTOWANO]
- w wariantcie maksymalnym:
 - odsetek pacjentów leczonych chemioterapią wśród nowo rozpoznanych pacjentów na poziomie 57%,

Ponadto wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości przy przyjęciu alternatywnych założeń dla poszczególnych parametrów.

W poniższej tabeli przedstawiono warianty analizy wrażliwości, [redacted]. W poniższej tabeli przedstawiono również wyniki oszacowań wariantu podstawowego wnioskodawcy uwzględniającego [redacted].

Szczegółowe wartości przyjęte do oszacowań wszystkich wariantów analizy wrażliwości, a także pozostałe warianty analizy zawiera AWB wnioskodawcy na str. 52, tabela 37.

Zgodnie z wynikami oszacowań wnioskodawcy, zarówno w wariantcie uwzględniającym, jak i nieuwzględniającym RSS, największy wpływ [redacted] wydatków płatnika w porównaniu z wynikami analizy podstawowej ma przyjęcie [redacted], wówczas wydatki płatnika [redacted] w wariantcie z RSS oraz o [redacted] w wariantcie bez RSS. Z kolei wariant, który ma największy wpływ [redacted] wydatków płatnika, zarówno w wariantcie uwzględniającym, jak i nieuwzględniającym RSS, ma przyjęcie [redacted]. Wówczas wydatki płatnika [redacted] w porównaniu z wynikami wariantu podstawowego.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 47 Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza wrażliwości wnioskodawcy – oszacowania z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), zmiana kosztów inkrementalnych

Parametr	I rok [mln zł]	% zmiany	II rok [mln zł]	% zmiany	III rok [mln zł]	% zmiany
Wariant z RSS						
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz minimalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz maksymalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Odsetek pacjentów nowo zdiagnozowanych [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Odsetek pacjentów nowo zdiagnozowanych [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Minimalny odsetek pacjentów przyjmujących kolejne linie leczenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksymalny odsetek pacjentów przyjmujących kolejne linie leczenia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Czas od początku leczenia do rozpoczęcia terapii [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Czas od początku leczenia do rozpoczęcia terapii [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Minimalny udział IzaPd w rynku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksymalny udział IzaPd w rynku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Osiągnięcie docelowego poziomu udziałów w rynku [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Osiągnięcie docelowego poziomu udziałów w rynku [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Parametr	I rok [mln zł]	% zmiany	II rok [mln zł]	% zmiany	III rok [mln zł]	% zmiany
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant bez RSS						
Analiza podstawowa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz minimalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz maksymalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Odsetek pacjentów nowo zdiagnozowanych [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Odsetek pacjentów nowo zdiagnozowanych [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Minimalny odsetek pacjentów przyjmujących kolejne linie leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksymalny odsetek pacjentów przyjmujących kolejne linie leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Czas od początku leczenia do rozpoczęcia terapii [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Czas od początku leczenia do rozpoczęcia terapii [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Minimalny udział IzaPd w rynku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Osiągnięcie docelowego poziomu udziałów w rynku [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Osiągnięcie docelowego poziomu udziałów w rynku [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Skróty: IzaPd – schemat z zastosowaniem izatuksymabu, pomalidomidu i deksametazonu, mies. – miesiąc, RSS – instrument podziału ryzyka (ang. risk sharing agreement)

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wskazała na niepewność związaną z oszacowaniem liczebności populacji.

Niemniej biorąc pod uwagę brak wiarygodnych i jednoznacznych danych umożliwiających oszacowanie populacji docelowej oraz dane otrzymane z NFZ odstąpiono od obliczeń własnych w tym zakresie.

Z uwagi na fakt, iż okres wyłączności rynkowej dla pomalidomidu kończy się w sierpniu 2023 r., co pokrywa się z przyjętym horyzontem w AWB wnioskodawcy, a także z uwagi na zapisy ustawy o refundacji (art. 13. ust. 2. ustawy o refundacji) zgodnie, z którymi *po wygaśnięciu okresu wyłączności rynkowej leku urzędowa cena zbytu nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu określonej w poprzedniej decyzji administracyjnej o objęciu refundacją*, przeprowadzono oszacowania własne z wykorzystaniem modelu wnioskodawcy, w których uwzględniono 25% obniżkę ceny pomalidomidu, wynikającą z zapisów ustawy o refundacji. Dla uproszczenia oszacowań obniżkę ceny pomalidomidu uwzględniono od początku refundacji leku Sarclisa.

Zgonie z przeprowadzonymi oszacowaniami własnymi, w przypadku uwzględnienia 25% obniżki pomalidomidu, pozytywna decyzja o objęciu refundacją leku Sarclisa będzie wiązała się ze [REDACTED] w wariantcie uwzględniającym RSS. Natomiast w przypadku wariantu nieuwzględniającego RSS, objęcie refundacją leku Sarclisa będzie wiązało się [REDACTED].

Szczegółowe wyniki oszacowań zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania własnego z uwzględnieniem obniżki ceny pomalidomidu o 25% (NFZ)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS)			Perspektywa NFZ (bez RSS)		
	I rok [mln zł]	II rok [mln zł]	III rok [mln zł]	I rok [mln zł]	II rok [mln zł]	III rok [mln zł]
Scenariusz istniejący						
Koszt IzaPd	■	■	■	■	■	■
Pozostałe koszty	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■
Scenariusz nowy						
Koszt IzaPd	■	■	■	■	■	■
Pozostałe koszty	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■
Koszty inkrementalne						
Koszt IzaPd	■	■	■	■	■	■
Pozostałe koszty	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■

Skróty: IzaPd – schemat z zastosowaniem izatuksymabu, pomalidomidu i deksametazonu, RSS – instrument podziału ryzyka (ang. risk sharing agreement)

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) było oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Sarclisa (izatuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym, [REDACTED],

i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD10 C90.0) z zastosowaniem izatuksymabu”.

W opinii analityków Agencji głównym ograniczeniem AWB wnioskodawcy jest niepewność związana z oszacowaniem wielkości populacji. Wątpliwości analityków Agencji budzą oszacowania populacji pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego, gdyż w części etapów przeprowadzonych oszacowań posiłkowano się [REDACTED]. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, iż założenia dotyczące przejmowania rynku obarczone są niepewnością, gdyż podobnie jak w przypadku oszacowań populacyjnych wnioskodawca posłużył się [REDACTED]

Kolejnym ograniczeniem AWB jest przyjęcie w ramach analizy podstawowej założenia [REDACTED] związanej z wprowadzeniem na rynek leków generycznych, z uwagi na kończący się okres wyłączności rynkowej leku. Zdaniem analityków Agencji takie podejście jest niezasadne, gdyż nie jest pewne jak wysoka obniżka ceny zostanie ostatecznie osiągnięta oraz czy pojawienie się nowych leków generycznych i obniżka ceny pomalidomidu pokryje się z okresem objęcia refundacją leku Sarclisa. Z tego względu w ramach **analizy podstawowej** w niniejszym raporcie przyjęto wariant nieuwzględniający obniżki cen leków związanych z wprowadzeniem na rynek leków generycznych co w analizach wnioskodawcy stanowi wariant **analizy wrażliwości** (wariant konserwatywny).

Wyniki analizy wpływu na budżet dla wariantu nieuwzględniającego obniżki cen leków związanej z wprowadzeniem na rynek leków generycznych wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji terapii z zastosowaniem schematu izatuksymab, pomalidomid, deksametazon wydatki NFZ [REDACTED] w 1. roku refundacji, [REDACTED] w 2. roku refundacji oraz [REDACTED] w 3. roku refundacji w wariantcie z uwzględnieniem RSS [REDACTED] w 1. roku refundacji, [REDACTED] w 2. roku

refundacji oraz [redacted] w 3. roku refundacji bez uwzględnienia RSS. Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji, oszacowane przez wnioskodawcę wydatki związane z refundacją leku Sarclisa z uwzględnieniem [redacted] w wariantcie z RSS w porównaniu z warianttem oszacowań zakładający brak obniżki ceny pomalidomidu. Z kolei w wariantcie bez RSS oszacowane przez wnioskodawcę wydatki związane z refundacją leku Sarclisa z uwzględnieniem [redacted].

Oceniane w 2022 r. wskazanie dla leku Empliciti obejmowało leczenie elotuzumabem w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem dorosłych chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu, oraz u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniej linii leczenia. Wskazanie refundacyjne leku Empliciti było więc [redacted] niż dla leku Sarclisa [redacted]. Oszacowania przeprowadzone w ramach AWB dla leku Empliciti wskazują, iż wielkość populacji pacjentów zakwalifikowanych do programu lekowego w pierwszych dwóch latach refundacji wyniesie [redacted] w I roku oraz [redacted] II roku refundacji, natomiast [redacted]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie umożliwiające wygenerowanie oszczędności dla płatnika publicznego w wielkości co najmniej odpowiadającej wzrostowi kosztów płatnika związanych z finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Sarclisa w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, [REDACTED]

[REDACTED] Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym pokrywającym się z okresem analizowanym w AWB, rozpatrując dwa scenariusze: istniejący i nowy.

W analizie przyjęto obniżenie limitu finansowania, który wynikać będzie z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji czynnych: cetuksymabu (1057.0, Cetuximab) oraz pomalidomid (1182.0, Pomalidomid).

Wnioskodawca przyjął założenie o braku zmienności struktury sprzedaży. Obecnie zastosowanie ww. leków związane jest z obciążeniem budżetu płatnika na poziomie ok. 113,82 mln zł rocznie.

W analizie przyjęto założenie z art. 13 pkt. 6 oraz art. 15 ust. 7 wskazujące, że urzędowa cena zbytu pierwszego nowego odpowiednika w grupie limitowej nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedynego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

Zgodnie z wynikami AR, [REDACTED], jest więc [REDACTED] związanych z finansowaniem izatuksymabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w docelowej populacji chorych w kolejnych latach analizy [REDACTED]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi ekspertów klinicznych:

Do dnia zakończenia prac nad AWA nie uzyskano żadnej opinii eksperckiej.

Uwagi analityków Agencji:

Zasadne wydaje się włączenie izatuksymabu do już istniejącego programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90.0)”, w którym dostępne są pozostałe technologie lekowe refundowane w leczeniu RRMM, w tym terapie wskazywane jako pozostałe technologie lekowe refundowane w leczeniu RRMM, w tym terapie wskazywane jako komparatory (patrz rozdz.3.1.2.3). Kwestia ta nie została doprecyzowana w analizach wnioskodawcy. Jednak zaznaczyć należy, że tytuł zaproponowanego, wnioskowanego programu lekowego jest tożsamy z aktualnie obowiązującym B.54.

Ponadto zgodnie z kryteriami kwalifikacji do proponowanego programu lekowego będą włączani pacjenci

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Sarclisa (izatuksymab) we wskazaniu: nawrotowy i oporny na leczenie szpiczak mnogi u dorosłych pacjentów,

, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 24.10.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Sarclisa, isatuximabum. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje refundacyjne: NICE 2020, HAS 2020, SMC 2021 i G-BA 2021 oraz 1 pozytywną – warunkową rekomendację refundacyjną CADTH 2021. Wytyczne HAS 2020, CADTH 2021 i G-BA 2021 dotyczyły , tj. dorosłych pacjentów z nawracającym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim,

W rekomendacjach HAS i CADTH wskazano na korzyść kliniczną związaną z wydłużeniem PFS. CADTH 2021 warunkuje pozytywną rekomendację obniżeniem ceny izatuksymabu celem uzyskania efektywności kosztowej. Rekomendacja SMC 2021 ogranicza pozytywną decyzję refundacyjną do stosowania u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej minimum 3 schematy leczenia i również wskazuje na wydłużenie PFS. Z kolei wytyczne NICE 2021 obejmowały ocenę leku u pacjentów dorosłych z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy otrzymali wcześniej trzy schematy leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów. W rekomendacji podkreślono, że izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem opóźnia postęp choroby i wydłuża przeżycie w porównaniu ze schematem Pd we wnioskowanej populacji, jednak z uwagi na to, że badanie ICARIA-MM nie zostało wówczas jeszcze zakończone, korzyści ze stosowania IzaPd w dłuższej perspektywie, jak i oszacowania efektywności kosztowej są niepewne z uwagi na ograniczenia danych klinicznych.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 49. Rekomendacje refundacyjne dla leku Sarclisa (izatuksymab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2021 (Wielka Brytania)	Izatuksymab stosowany w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy otrzymali wcześniej trzy schematy leczenia , w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów, i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu	Rekomendacja pozytywna Rekomendacja odnosi się do zalecenia finansowania leku w ramach programu Cancer Drugs Funds, nie zaś w ramach rutynowego stosowania w NHS, z uwagi na niepewność związaną z dostępnymi danymi klinicznymi (niedojrzałe dane kliniczne, badanie w momencie oceny leku jeszcze się nie zakończyło, mediana okresu obserwacji wyniosła 11,6 miesiąca i mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta) i danymi dot. efektywności kosztowej. Dowody z badania RCT sugerują, że izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem opóźnia postęp choroby i wydłuża przeżycie w porównaniu ze schematem Pd we wnioskowanej populacji, jednak z uwagi na to, że badanie nie jest jeszcze zakończone, korzyści ze stosowania IzaPd w dłuższej perspektywie są niepewne. Oszacowania efektywności kosztowej izatuksymabu również są niepewne z uwagi na ograniczenia danych klinicznych i oszacowany zakres wartości ICER jest również niepewny (nie przedstawiono danych kosztowych z uwagi na porozumienie z firmą).

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>Komisja wskazuje, że obecnie wielu klinicystów stosuje lenalidomid po 2 poprzednich liniach leczenia, stąd wskazanie wnioskowane (po 3 liniach) dla leku Sarclisa jest odpowiednie.</p> <p>NICE wskazuje, że dostępne dane kliniczne i dotyczące efektywności kosztowej dla izatuksymabu stosowanego w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem na tym etapie leczenia nie są odpowiednie do podejmowania decyzji w sprawie refundacji leku po 2 liniach leczenia. Ponadto NICE nie zaleca stosowania leku Sarclisa u pacjentów opomych na leczenie przeciwciałem anti-CD38 (jak daratumumab).</p>
<p>HAS 2020 (Francja)</p>	<p>Izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej dwie wcześniejsze terapie, w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby podczas ostatniej terapii.</p>	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Wykazano poprawę terapeutyczną podczas stosowania schematu IzaPd w porównaniu ze schematem pomalidomidu i deksametazonu. HAS wskazuje na niewielką kliniczną wartość dodaną, uwzględniającą wyższość produktu leczniczego Sarclisa podawanego w skojarzeniu z pomalidomidem oraz deksametazonem nad schematem PD pod względem przeżycia wolnego od progresji choroby (wydłużenie mediany PFS o 5 miesięcy (HR = 0,596; 95% CI: 0,436 - 0,814), po medianie okresu obserwacji wynoszącej 11,6 miesiąca, uznanej za klinicznie istotną), i jednocześnie brakiem korzyści w zakresie OS (brak jest danych długoterminowych, które pozwalałyby na ocenę korzyści w zakresie OS) i brakiem udowodnionego wpływu na jakość życia. Ponadto zwraca uwagę na potrzebę zachowania szczególnej czujności w odniesieniu do ryzyka niedoboru odporności wywołanego długotrwałym podawaniem preparatu leku Sarclisa, charakteryzującym się w szczególności infekcjami dróg oddechowych, jednocześnie wskazując, iż profil bezpieczeństwa leku Sarclisa jest zgodny ze znanym profilem dla przeciwciał anti-CD38 (częste infekcje i gorączka neutropeniczna). Komitet nie zaleca stosowania leku Sarclisa u pacjentów opomych na leczenie przeciwciałem anti-CD38.</p>
<p>CADTH 2021 (Kanada)</p>	<p>Izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej dwie wcześniejsze terapie, w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu</p>	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowo</p> <p>CADTH rekomenduje finansowanie leku Sarclisa pod warunkiem obniżenia ceny celem uzyskania efektywności kosztowej oraz wprowadzenia do analizy wpływu na budżet wskazanych przez Agencję modyfikacji. Komitet stwierdza, że wykazana została korzyść kliniczna ocenianej terapii IzaPd w porównaniu z PD w oparciu o statystycznie oraz klinicznie istotną poprawę w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby oraz ogólnego wskaźnika odpowiedzi na leczenie. Ponadto, terapia IzaPd wpływa na utrzymanie wyjściowego poziomu jakości życia pacjentów oraz ma możliwe do opanowania działania niepożądane.</p> <p>W rekomendacji uznano także, że przy przedstawionej cenie schemat IzaPd nie jest opłacalny kosztowo w porównaniu z Pd, ze względu na wysokie koszty izatuksymabu i pomalidomidu. Nawet przy uwzględnieniu obniżek cen zarówno dla izatuksymabu, jak i pomalidomidu, jest wysoce mało prawdopodobne, aby IzaPd był opłacalny przy progu wynoszącym 50 000 USD za każdy uzyskany rok życia skorygowany o jakość. Opłacalność IzaPd w porównaniu z innymi tańszymi schematami (karfilzom b i deksametazon (Kd) i Pd plus cyklofosamid), pozostaje obecnie nieznaną ze względu na brak dowodów na jego porównywalną skuteczność.</p>
<p>SMC 2021 (Szkocja)</p>	<p>Izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej dwie wcześniejsze terapie, w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby podczas ostatniej terapii.</p>	<p>Rekomendacja pozytywna z ograniczonym zastosowaniem do pacjentów, którzy otrzymali wcześniej minimum 3 schematy leczenia</p> <p>Wskazano na wydłużenie PFS w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej dwie wcześniejsze terapie. Mediana czasu trwania leczenia w grupie izatuksymabu wynosiła 10 miesięcy i z tego względu długoterminowe dane dot. bezpieczeństwa są ograniczone. Należy zauważyć, że rekomendacja dotyczy stosowania schematu IzaPd w czwartej linii, a głównym źródłem dowodów klinicznych była analiza post-hoc podgrupy pacjentów leczonych w czwartej linii badaniu ICARIA-MM. W rekomendacji podano także informację, że izatuksymab jest odpowiednikiem leku sierocego, stąd SMC może zaakceptować w jego przypadku większą niepewność ekonomiczną.</p>
<p>G-BA 2021 (Niemcy)</p>	<p>Izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej dwie wcześniejsze terapie, w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła</p>	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>W rekomendacji wskazano na niewielką dodatkową korzyść ze stosowania IzaPd w porównaniu do Pd we wnioskowanej populacji.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	progresja choroby podczas ostatniej terapii	

CADTH – Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health, G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss, HAS – Haute Autorité de Santé, IzaPd – izatuksymab + pomalidomid + deksametazon, NICE - National Institute for Health and Care Excellence, OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*), Pd – pomalidomid, PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*), RCT - andomizowane badanie kontrolowane, SMC – Scottish Medicines Consortium

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 50. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 19.09.2022 r., znak PLR.4500.1341.2022.21.PRU, PLR.4500.1342.2022.20.PRU (data wpływu do AOTMiT 19.09.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Sarclisa, isatuximabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 5 ml, kod GTIN: 05909991427818,
- Sarclisa, isatuximabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 25 ml, kod GTIN: 05909991427832,

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD-10: C90.0)”, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego.

Problem zdrowotny

Szpiczak mnogi ICD-10: C90.0 (szpiczak plazmocytozy) jest nowotworem wywodzącym się z komórek B w końcowym etapie różnicowania, po dokonaniu rekombinacji klasy (zmiana izotypu) łańcucha ciężkiego immunoglobuliny, które w przypadkach typowych wydzielają białko monoklonalne, tzw. białko M. Szpiczak mnogi stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych i ok. 14% nowotworów układu krwiotwórczego. Szczyt zachorowań przypada na 7. dekadę życia. W Polsce wg danych KRN w 2019 r. zarejestrowano 1 713 nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych (wg ICD-10: C90). W tym samym roku w Polsce z powodu szpiczaka mnogiego i innych nowotworów z komórek plazmatycznych odnotowano 1 410 zgonów. Mediana czasu przeżycia u pacjentów z nawrotem choroby wynosi tylko 1,5 roku, a przebieg kliniczny charakteryzuje się skróceniem trwania odpowiedzi wraz ze wzrostem liczby schematów terapii ratunkowych.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator główny wnioskodawca wskazał schemat Pd (pomalidomid + deksametazon) natomiast jako komparatory dodatkowe schematy DVD (daratumumab + bortezomib + deksametazon), KD (karfilzomib + deksametazon) i PVD (pomalidomid + bortezomib + deksametazon).

Potencjalny dodatkowy komparator dla leku Sarclisa może stanowić schemat EPd (elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem), który był oceniany w Agencji w 2022 r., ze [redacted] tj.: leczenie nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytozy u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia. Należy zauważyć, że zgodnie z ChPL Empliciti: *nie jest wymagane dostosowywanie dawki produktu Empliciti* [redacted]

Należy zwrócić uwagę na brak zgodności komparatorów pomiędzy analizami. Wnioskodawca wskazuje, że w ramach wszystkich analiz przyjęto schematy Pd, PVd, Kd oraz DVd natomiast w ramach analizy wpływu na budżet wskazano, że schemat IzaPD przejmuje udziały również innych schematów takich jak: KRd oraz Rd, które nie zostały uwzględnione w ramach pozostałych analiz. W ramach uzupełnień wymagań minimalnych wnioskodawca zwraca uwagę, że: „(...) [redacted]

Skuteczność kliniczna

Do analizy klinicznej włączono badanie ICARIA-MM, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania schematu IzaPD (izatuksymab+pomalidomid+deksametazon) w porównaniu ze schematem PD (pomalidomid+deksametazon) w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których zastosowano wcześniej co najmniej 2 linie leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów w monoterapii lub skojarzeniu, po niepowodzeniu terapii ww. lekami na skutek progresji, oporności

lub nietolerancji. Nie odnaleziono natomiast badań bezpośrednio porównujących lub umożliwiających porównanie pośrednie schemat IzaPD z obranymi komparatorami dodatkowymi tj.: DVD, KD i PVD. Przedstawiono jedynie zestawienie wyników dla ramienia IzaPD (z badania ICARIA-MM) oraz dla schematów KD (badanie ARROW), DVD (CASTOR i LEPUS) i PVD (OPTIMISM).

Nie odnaleziono natomiast badań bezpośrednio porównujących lub umożliwiających porównanie pośrednie schemat IzaPD z obranymi komparatorami dodatkowymi tj.: DVD, KD i PVD. Przedstawiono jedynie zestawienie wyników dla ramienia IzaPD (z badania ICARIA-MM) oraz dla schematów KD (badanie ARROW), DVD (CASTOR i LEPUS) i PVD (OPTIMISM).

Analiza bezpieczeństwa

Przedmiotowa analiza cechuje się ograniczeniami, m.in. została oparta na badaniach otwartych, brak jest badań umożliwiających bezpośrednio lub pośrednio porównanie technologii wnioskowanej z obranymi komparatorami

dotatkowymi. Ponadto część wyników przedstawiono [redacted] (m.in. w zakresie bezpieczeństwa w zestawieniu danych dla porównania IzaPD vs DVD/PVD oraz w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa schematu IzaPD w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy wnioskodawcy była ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Sarclisa (izatuksymab), stosowanym w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, [redacted], i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu.

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów użyteczności (dla porównania IzaPd vs Pd) i kosztów-konsekwencji (dla porównania IzaPd vs Pd, Iza Pd vs Kd, IzaPd vs DVd i IzaPd vs PVd).

Wnioskodawca w ramach analizy podstawowej uwzględnił wariant zakładający [redacted] z uwagi na kończący się okres wyłączności rynkowej leku. Wysokość obniżki przyjęto na podstawie danych NFZ dotyczących spadku cen lenalidomidu oraz bortezomibu po wprowadzeniu na rynek leków generycznych.

Należy mieć na uwadze, iż oszacowania analizy podstawowej powinny odnosić się do sytuacji aktualnej, nie ma bowiem pewności czy i kiedy na rynek zostaną wprowadzone leki generyczne dla danej substancji czynnej. Dla zachowania spójności z innymi AWA wyniki bez uwzględnienia spadku cen w niniejszej AWA zostały przedstawione jako **analiza podstawowa**, natomiast wyniki uwzględniające spadek cen związany z wprowadzeniem leków generycznych przedstawione w analizie wnioskodawcy w analizie podstawowej – jako **analiza wrażliwości**. Należy podkreślić, iż uwzględnienie tego wariantu stanowi podejście konserwatywne, gdyż w rzeczywistości cena pomalidomidu ulegnie zmniejszeniu po utracie przez lek wyłączności rynkowej.

Wyniki analizy podstawowej, wskazują, iż zastosowanie izatuksymabu w miejsce pomalidomidu w 20-letnim horyzoncie czasowym jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowana wartość parametru ICUR w wariacie z RSS wyniesie [redacted] natomiast w wariacie bez RSS [redacted]

Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla schematów IzaPd, DVd, Kd oraz PVd wyrażonych w latach życia oraz latach życia skorygowanych o jakość obejmuje okres [redacted]

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości oraz analizę probabilistyczną dla CUA. Przeprowadził również skróconą analizę wrażliwości w analizie konsekwencji kosztów.

Wyniki analiz wrażliwości przeprowadzono względem wariantu uwzględniającego [redacted] jako wariant analizy podstawowej. Z uwagi na brak możliwości aktualizacji danych w modelu analitycy Agencji nie przeprowadzili obliczeń dla PSA z uwzględnieniem aktualnej wysokości proggu opłacalności oraz obliczeń CUA dla wariantu uwzględniającego co najmniej 25% redukcję cen pomalidomidu w związku z zapisami art. 13. ust 2. Ustawy o refundacji.

[redacted] W wariacie bez RSS wyniki deterministycznej analizy wrażliwości pozostają spójne z wynikami w scenariuszu zakładającym przyjęcie wnioskowanego instrumentu.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości są spójne z wynikami analizy podstawowej (niewielkie różnice wartości ICUR deterministycznego i probabilistycznego). We wszystkich symulacjach z uwzględnieniem /bez RSS schemat IzaPd był terapią bardziej efektywną w stosunku do Pd, w przypadku [redacted] był terapią bardziej efektywną i droższą. Prawdopodobieństwo, że IzaPd jest terapią kosztowo-efektywną dla proggu

opłacalności = 166 758 zł/QALY²¹ wyniosło [redacted] (wariant z RSS) i [redacted] (wariant bez RSS). Przekazany przez wnioskodawcę model nie umożliwia przeliczenia wyników PSA dla aktualnie obowiązującego progu opłacalności.

[redacted]

W związku z przedstawieniem wyników randomizowanego badania ICARIA-MM [redacted] w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

Należy zwrócić uwagę na ograniczenia przedstawionej AE. W przypadku porównania IzaPd z DVd, PVd oraz Kd z uwagi na ograniczenia przeprowadzonej AKL wykonane porównanie ma charakter naiwny (zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych). Ponadto obejmuje ono [redacted].

Z uwagi na fakt, iż lek Empliciti może stanowić potencjalny, dodatkowy komparator dla leku Sarclisa, ze względu na [redacted] (leczenie nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytozy u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia) poniżej zaprezentowano wyniki analizy weryfikacyjnej Agencji dla leku Empliciti, w zakresie analizy ekonomicznej (AWA OT.4231.28.2022) dla porównania EPd z Pd (analiza kosztów-użyteczności), DVd i Kd (analiza minimalizacji kosztów) w horyzoncie dożywoć tj. 20 lat. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy dla leku Empliciti (elotuzumab) [redacted]

[redacted]. Jednakże należy zauważyć, że zdaniem analityków Agencji obrona przez wnioskodawcę dla leku Empliciti technika analityczna dla porównania schematu EPd ze schematem Kd i DVd tj. analiza minimalizacji kosztów jest niezasadna, gdyż analizę podstawową dla ww. porównań powinna stanowić analiza kosztów konsekwencji – z uwagi na brak możliwości przeprowadzenia porównań nie można wnioskować o wyższości któregośkolwiek ze schematu. Dodatkowo w ramach analizy nie uwzględniono schematu PVd. Ponadto w przypadku porównania z Pd, koszt Pd przyjęty w AE Sarclisa jest [redacted], niż koszt Pd przyjęty w AE Empliciti.

[redacted] W AWA Empliciti [redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji terapii z zastosowaniem schematu izatuksymab, pomalidomid, deksametazon wydatki NFZ [redacted] w 1. roku refundacji, [redacted] w 2. roku refundacji oraz [redacted] w 3. roku refundacji w wariantcie z uwzględnieniem RSS i o ok. [redacted] w 1. roku refundacji, [redacted] w 2. roku refundacji oraz [redacted] w 3. roku refundacji bez uwzględnienia RSS.

AWB wnioskodawcy charakteryzuje się kilkoma ograniczeniami. W opinii analityków Agencji głównym ograniczeniem AWB wnioskodawcy jest niepewność związana z oszacowaniem wielkości populacji. Wątpliwości analityków Agencji budzą oszacowania populacji pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego, gdyż w części etapów przeprowadzonych oszacowań posłkowano się [redacted]. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, iż założenia dotyczące przejmowania rynku obarczone są niepewnością, gdyż podobnie jak w przypadku oszacowań populacyjnych wnioskodawca posłużył się [redacted]

²¹ Próg aktualny na dzień złożenia wniosku

²² 175 926 zł/QALY

Kolejnym ograniczeniem AWB jest przyjęcie w ramach analizy podstawowej założenia [redacted] związanej z wprowadzeniem na rynek leków generycznych, z uwagi na kończący się okres wyłączności rynkowej leku. Zdaniem analityków Agencji takie podejście jest niezasadne, gdyż nie jest pewne jak wysoka obniżka ceny zostanie ostatecznie osiągnięta oraz czy pojawienie się nowych leków generycznych i obniżka ceny pomalidomidu pokryje się z okresem objęcia refundacją leku Sarclisa. Z tego względu w ramach **analizy podstawowej** w niniejszym raporcie przyjęto wariant nieuwzględniający obniżki cen leków związanych z wprowadzeniem na rynek leków generycznych co w analizach wnioskodawcy stanowi wariant **analizy wrażliwości** (wariant konserwatywny).

Uwagi do zapisów programu lekowego

Do dnia zakończenia prac nad AWA nie uzyskano żadnej opinii eksperckiej.

W opinii analityków Agencji zasadne wydaje się włączenie izatuksymabu do już istniejącego programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90.0)”, w którym dostępne są pozostałe technologie lekowe refundowane w leczeniu RRMM, w tym terapie wskazywane jako komparatory. Kwestia ta nie została doprecyzowana w analizach wnioskodawcy. Jednak zaznaczyć należy, że tytuł zaproponowanego, wnioskowanego programu lekowego jest tożsamy z aktualnie obowiązującym B.54.

Ponadto zgodnie z kryteriami kwalifikacji do proponowanego programu lekowego będą włączani pacjenci

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje refundacyjne: NICE 2020, HAS 2020, SMC 2021 i G-BA 2021 oraz 1 pozytywną – warunkową rekomendację refundacyjną CADTH 2021. Wytyczne HAS 2020, CADTH 2021 i G-BA 2021 dotyczyły wskazania [redacted], tj. dorosłych pacjentów z nawracającym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim [redacted]

W rekomendacjach HAS i CADTH wskazano na korzyść kliniczną związaną z wydłużeniem PFS. CADTH 2021 warunkuje pozytywną rekomendację obniżeniem ceny izatuksymabu celem uzyskania efektywności kosztowej. Rekomendacja SMC 2021 pomimo wniosku w [redacted], ogranicza pozytywną decyzję refundacyjną do stosowania u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej minimum 3 schematy leczenia i również wskazuje na wydłużenie PFS. Z kolei wytyczne NICE 2021 obejmowały ocenę leku u pacjentów dorosłych z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytozy (mnogim), którzy otrzymali wcześniej trzy schematy leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów. W rekomendacji podkreślono, że izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem opóźnia postęp choroby i wydłuża przeżycie w porównaniu ze schematem Pd we wnioskowanej populacji, jednak z uwagi na to, że badanie ICARIA-MM nie zostało wówczas jeszcze zakończone a korzyści ze stosowania IzaPd w dłuższej perspektywie, jak i oszacowania efektywności kosztowej są niepewne z uwagi na ograniczenia danych klinicznych.

Uwagi dodatkowe

Brak.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 51. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Pierwsze wezwanie do uzupełnienia		
W ramach wszystkich analiz		
<p>W analizach nie uwzględniono jako komparatorów następujących schematów: Jako komparatory wnioskodawca wskazał schematy Pd, Kd i DVD, natomiast w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego B.54, ze środków publicznych finansowany jest także schemat PVD, a w ramach chemioterapii schematy PCD i VD, które również mogą stanowić opcję leczenia pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym [REDACTED]</p> <p>Należy podkreślić, że zgodnie z zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2021 r.: <i>u chorych ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia rekomenduje się zastosowanie schematu pomalidomid + deksametazon. Poprawę wyników tej terapii można uzyskać przez dodanie trzeciego leku (izatuksymabu lub elotuzumabu), opcjonalnie do pomalidomidu mogą być dołączane powszechnie dostępne: cyklofosfamid (PCD) i bortezomib (PVD) (...).</i> Obserwowane odsetki odpowiedzi oraz czas ich trwania ulegają niemal podwojeniu w porównaniu do terapii dwulekowej PD. Z kolei bortezomid + deksametazon (VD) jest wskazany przez wytyczne Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2021 r. przy zasadności powtórnego leczenia bortezomibem (brak istotnej toksyczności oraz brak oporności).</p> <p>Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet (BIA) założono, iż wnioskowana technologia, w przypadku objęcia jej refundacją będzie przejmowała udziały komparatorów nie tylko wskazanych w ramach analizy problemu decyzyjnego (APD), AKL i analizy ekonomicznej (AE), tj. schematów Pd, DVD i Kd, ale również schematów: Rd, PVD, KRd, IRd oraz „pozostałych schematów”, stąd zachodzi niespójność między analizami w zakresie wyboru komparatorów.</p> <p>Proszę o dostosowanie wszystkich analiz farmakoekonomicznych tak, aby odpowiadały aktualnym zapisom projektu programu lekowego i zachowywały spójność w zakresie uwzględnionych dowodów skuteczności oraz bezpieczeństwa, populacji i komparatorów.</p>	TAK	Uzupełniono częściowo, pozostałe kwestie wyjaśniono
W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji		
<p>2. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Nie uwzględniono wytycznych klinicznych ASCO 2019 oraz MSAG 2019 . Dodatkowo proszę o uwzględnienie aktualnych wytycznych NCCN wersja 1.2023 .</p> <p>Ponadto w ramach analizy wpływu na budżet wykorzystano nieaktualne dane kosztowe z komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do stycznia 2022 r. Należy podkreślić, iż przed datą złożenia wniosku dostępne były już opublikowane dane DGL za okres od stycznia 2018 r. do marca 2022 r. Proszę o uwzględnienie w analizach najbardziej aktualnych, dostępnych danych DGL, tj. danych za okres od stycznia 2018 r. do lipca 2022 r.</p>	TAK	Uzupełniono
W ramach analizy klinicznej		
<p>3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W ramach przeglądu systematycznego nie uwzględniono publikacji Djebbari 2022 opublikowanej przed datą złożenia wniosku, w której oceniane jest zastosowanie schematu IzaPd w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, oraz publikacji Sunami 2022 oceniającej zastosowanie schematu IzaPD w populacji pacjentów z Azji Wschodniej (analiza subpopulacji badania ICARIA-MM).</p>	TAK	Uzupełniono częściowo
<p>4. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W ramach zestawienia danych dot. bezpieczeństwa dla porównania IzaPD vs Kd (rozdz. 6.5 AKL) nie przedstawiono danych dotyczących poszczególnych hematologicznych</p>	NIE	Przedstawiono wyjaśnienia

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u pacjentów biorących udział w badaniu ARROW (publikacja Dimopoulos 2020) oraz badaniu ICARIA-MM. Ze względu na zdefiniowane przez wnioskodawcę punkty końcowe w schemacie PICO zasadne jest przedstawienie wszystkich dostępnych wyników.</p> <p>Ponadto w analizie klinicznej nie oszacowano wartości RD dla analizowanych punktów końcowych.</p>		
<p>5. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera opisu metodyki badania, zawartego w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu ze wskazaniem źródeł finansowania badania (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. h Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: wnioskodawca nie przedstawił źródeł finansowania włączonych badań dotyczących efektywności praktycznej schematu IzaPd (badania Djebbari 2022, Takakuwa 2021 i Ueno 2021).</p>	TAK	Uzupełniono
<p>6. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności selekcji w zakresie charakterystyki populacji, w której prowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W ramach kryteriów włączenia do przeglądu wnioskodawcy nie uwzględniono jednego z warunków wnioskowanego programu lekowego [redacted]. Warunku tego nie uwzględniono także w analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet, przez co nie są spełnione w całości wymagania § 5 i § 6 Rozporządzenia.</p>	NIE	Przedstawiono wyjaśnienia
W ramach analizy ekonomicznej		
<p>7. AE nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W analizie podstawowej AE założono spadek ceny pomalidomidu w związku z zakładanym w przyszłości wprowadzeniem na rynek produktów generycznych. Oszacowania analizy podstawowej (zarówno CUA i CCA) powinny odnosić się do sytuacji aktualnej, nie ma bowiem pewności czy i kiedy na rynek zostaną wprowadzone leki generyczne dla danej substancji czynnej. Powyższe ograniczenie dotyczy również analizy wpływu na budżet.</p>	TAK	Uzupełniono w ramach AE
<p>8. AE nie zawiera analizy wrażliwości (§ 5 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W ramach analizy kosztów-konsekwencji (CCA) nie przeprowadzono analizy wrażliwości. Nie testowano m.in. alternatywnych wartości kosztowych ([redacted]). W związku z powyższym należy uznać, że nie są spełnione również wymagania § 5 ust. 9 Rozporządzenia.</p>	TAK	Uzupełniono
<p>9. Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W ramach oszacowania kosztów podania bortezomibu stosowanego w schematach PVd i DVd przyjęto, że będzie on podawany wyłącznie podskórnym, należy jednak uwzględnić w analizach możliwość rozliczenia kosztów podania bortezomibu w ramach kompleksowej porady ambulatoryjnej dotyczącej chemioterapii, podczas której podawany jest lek w formie parenteralnej (Zarządzenie Prezesa NFZ nr 44/2022/DGL), jeżeli bortezomib będzie podawany w innym czasie, niż daratumumab lub pomalidomid.</p> <p>W analizach nie uwzględniono również kosztów premedykacji stosowanej u pacjentów w ramach poszczególnych schematów terapii, zgodnie z ChPL Sarclisa i Darzalex, nie uwzględniono także częstości wystąpienia powikłań okołoinfuzyjnych uniemożliwiających kontynuację leczenia izatuksymabem, zgodnie z kryteriami zakończenia udziału w programie lekowym. Ponadto należy zauważyć, że w ramach AE w kosztach leczenia nie uwzględniono profilaktyki przeciwwirusowej zgodnie z ChPL Darzalex.</p> <p>Powyższe uwagi dotyczą także analizy wpływu na budżet.</p>	TAK	Przedstawiono wyjaśnienia
<p>10. AE nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W ramach AE przedstawiono zestawienia wartości wejściowych dla CUA, natomiast w przypadku CCA nie przedstawiono zestawienia wartości wykorzystanych w modelu. Dodatkowo zwracam się z uprzejmą prośbą o zbiorcze zestawienie wartości dla parametrów ostatecznie użytych w modelu dla wszystkich porównań.</p>	TAK	-
<p>11. Wyniki AE nie zostały przedstawione z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (§ 5 ust. 10 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>W dostarczonym modelu nie ma możliwości przetestowania wyników z perspektywy wspólnej.</p>	NIE	Uzasadniono odpowiedź
W ramach analizy wpływu na budżet		

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>12. BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit a Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Większość kluczowych założeń analizy wpływu na budżet zostało opartych [redacted], tj. odsetek pacjentów otrzymujących kolejne linie leczenia, [redacted], a także przejęcie udziałów w rynku przez schemat IzaPd w scenariuszu nowym. W ramach analizy wrażliwości nie uwzględniono alternatywnych wartości dla tych założeń na podstawie wiarygodnego, innego źródła danych.</p> <p>Należy przetestować ww. wartości w ramach analizy wrażliwości na podstawie alternatywnych źródeł danych.</p>	TAK	Uzupełniono częściowo, pozostałe kwestie wyjaśniono
<p>13. BIA nie zawiera wyszczególnienia wszystkich założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W ramach analizy wpływu na budżet dane dotyczące czasu leczenia poszczególnymi schematami przyjęto na podstawie badania rynkowego KantarHealth, w ramach analizy wrażliwości nie testowano danych pochodzących z alternatywnych źródeł danych np. z badań klinicznych.</p>	TAK	Uzupełniono
W ramach wskazania źródła danych		
<p>14. Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Z uwagi na korzystanie w przedłożonych analizach z opinii ekspertów klinicznych należy przedstawić ich dane osobowe. Ponadto biorąc pod uwagę, iż do szacowania populacji docelowej analizy wpływu na budżet wykorzystano dane z opinii/ankiet ekspertów, które w tym przypadku stanowią źródło danych, zasadnym jest dołączenie ich do dokumentacji przekazanej wraz z wnioskiem, w celu umożliwienia ich weryfikacji.</p> <p>Ponadto nie przedłożono raportu Advisory Board, jak również nazwisk ekspertów wchodzących w skład Advisory Board, raportu dot. badania rynkowego KantarHealth oraz [redacted] na podstawie których oszacowano wartości użyteczności, co uniemożliwia weryfikację przyjętych w analizach założeń.</p> <p>Należy również zauważyć, iż w sierpniu 2022 r. produkt leczniczy Emlipici (stosowany w ramach schematu EloPd) otrzymał pozytywną opinię Rady Przejrzystości, a także Prezesa Agencji w ramach programu lekowego dotyczącego leczenia szpiczaka plazmocytoowego. W wytycznych klinicznych ww. schemat jest wskazywany jako alternatywa dla schematu IzaPd, stąd zasadnym jest uwzględnienie go jako komparatora dodatkowego we wszystkich analizach, z uwagi na potencjalną możliwą [redacted].</p>	?	Przedstawiono wyjaśnienia
Drugie wezwanie do uzupełnienia		
W ramach analizy ekonomicznej		
<p>1. Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia).</p> <p>Nie dostarczono modelu umożliwiającego powtórzenie kalkulacji i weryfikację wyników przekazanych w ramach uzupełnień.</p>	TAK	Załączono
W ramach analizy wpływu na budżet		
<p>2. BIA nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6 ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia).</p> <p>Nie dostarczono modelu umożliwiającego powtórzenie kalkulacji i weryfikację wyników przekazanych w ramach uzupełnień.</p> <p>Ponadto zwracam się z uprzejmą prośbą o aktualizację danych dotyczących wysokości prognozy opłacalności.</p> <p>Dodatkowo uprzejmie proszę o ujednoczenie analiz i aktualizację dokumentów, tak aby były zgodne z uzupełnieniami i zawierały wszystkie wskazane w uzupełnieniach dane (m.in. tabele, wykresy, wyjaśnienia).</p>	TAK	Załączono

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: brak niezgodności.

Analiza problemu decyzyjnego:

- nie zachowano zgodności komparatorów w AKL, AE i BIA;

Analiza kliniczna:

populacja w badaniach klinicznych nie odpowiada

Analiza ekonomiczna:

- brak;

Analiza wpływu na budżet:

- przyjęcie założenia dotyczącego zdaniem analityków Agencji nie odzwierciedla rzeczywistych kosztów ponoszonych w praktyce klinicznej w przyjętym horyzoncie

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Richardson PG, Perrot A, San-Miguel J, Beksac M, Spicka I, Leleu X, Schjesvold F, Moreau P, Dimopoulos MA, Huang JS, Minarik J, Cavo M, Prince HM, Malinge L, Dubin F, van de Velde H, Anderson KC. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): follow-up analysis of a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2022 Mar; 23(3): 416-427. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00019-5.

ICARIA-MM

Attal, M., Richardson, P. G., Rajkumar, S. V., San-Miguel, J., Beksac, M., Spicka, I., Leleu, X., Schjesvold, F., Moreau, P., Dimopoulos, M. A. and et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019 Dec 7; 394(10214): 2096-2107 wraz z korektą (Department of Error. *Lancet*. 2019 Dec 7; 394(10214):2072. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32944-7).

Dimopoulos M, F Campana, DP Bury, S Guilloneau, C Zheng, PL Lin, P Richardson, M Delforge Health-related quality of life in heavily pretreated and renally impaired patients with relapsed/refractory multiple myeloma receiving isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone: ICARIA-MM study. *Hemasphere*, 2020, 4, 473-474 (abstrakt); European Hematology Association (EHA) virtual congress, June 11–14, 2020 (poster) ASH Annual Meeting and Exposition, December 5-8 2020 (abstrakt 3438).

ARROW

Dimopoulos MA, Niesvizky R, Weisel K, Siegel DS, Hajek R, Mateos MV, Cavo M, Huang M, Zahlten-Kumeli A, Moreau P. Once- versus twice-weekly carfilzomib in relapsed and refractory multiple myeloma by select patient characteristics: phase 3 A.R.R.O.W. study subgroup analysis. *Blood Cancer J.* 2020 Mar 9;10(3):35. doi: 10.1038/s41408-020-0300-y.

Moreau P, Mateos MV, Berenson JR, Weisel K, Lazzaro A, Song K, Dimopoulos MA, Huang M, Zahlten-Kumeli A, Stewart AK. Once weekly versus twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2018 Jul;19(7):953-964. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30354-1. *Epub* 2018 Jun 1. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2018 Aug;19(8):e382.

CASTOR LUPUS

Lu, J., Fu, W., Li, W., Hu, J., An, G., Wang, Y., Fu, C., Chen, L., Jin, J., Cen, X., Ge, Z., Cai, Z., Niu, T., Qi, M., Sun, S., Gai, X., Liu, W., Liu, W., Yang, X. and Huang, X. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Chinese Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Phase 3 LEPUS (MMY3009) Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2021. 21(9):e699-e709.

Lu J. et. al. Daratumumab, Bortezomib, Dexamethasone (D-Vd) Versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in Relapsed or Refractory (RR) Multiple Myeloma (MM): Pooled Subgroup Analysis of Lepus and Castor, *Blood* (2020) 136 (Supplement 1): 38–41. <https://doi.org/10.1182/blood-2020-136108>

Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M and et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016 Aug 25;375(8):754-66. doi: 10.1056/NEJMoa1606038. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016 Aug 25;375(8):754-66.

Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, Avet-Loiseau H, Mark TM and et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. *Haematologica.* 2018 Dec;103(12):2079-2087. doi: 10.3324/haematol.2018.194118.

OPTIMISMM

Richardson PG, Oriol A, Beksac M, Liberati AM, Galli M, Schjesvold F, Lindsay J, Weisel K, White D, Facon T, San Miguel J, Sunami K, O'Gorman P, Sonneveld P, Robak P, Semochkin S, Schey S, Yu X, Doerr T, Bensmaine A, Biyukov T, Peluso T, Zaki M, Anderson K, Dimopoulos M; OPTIMISMM trial investigators. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a

	randomised, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2019 Jun;20(6):781-794. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30152-4.
Djebbari 2022	Djebbari F. et al. Efficacy of Isatuximab with Pomalidomide and Dexamethasone in Relapsed Myeloma: Results of a UK-Wide Real-World Dataset, <i>HemaSphere</i> (2022) 6:6(e738). http://dx.doi.org/10.1097/HS9.0000000000000738
Djebbari 2022_a	Djebbari F, Poynton M, Sangha G, Anderson L, Maddams R, Eyre TA, Vallance G, Basu S, Ramasamy K. Outcomes of anti-CD38 isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in five relapsed myeloma patients with prior exposure to anti-C38 daratumumab: case series. <i>Hematology</i> . 2022 Dec;27(1):204-207. doi: 10.1080/16078454.2022.2028978.
Frampton 2021	Frampton, J. E. Isatuximab: A Review of Its Use in Multiple Myeloma. <i>Target Oncol.</i> Target Oncol. 2021 Sep;16(5): 675-686. doi: 10.1007/s11523-021-00827-0.2021; Erratum: <i>Target Oncol.</i> 2021 Nov; 16(6): 867; doi: 10.1007/s11523-021-00846-x.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

CADTH 2021	Isatuximab (Sarclisa) – pERC Final Recommendation, April 1, 2021
ESMO 2021	Dimopoulos et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2021
G-BA 2021	Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII - Isatuximab (Multiple myeloma, at least 2 prior therapies, combination with pomalidomide and dexamethasone), 4 November 2021
HAS 2020	TRANSPARENCY COMMITTEE SUMMARY 18 NOVEMBER 2020 – isatuximab SARCLISA 20 mg/ml concentrate for solution for infusion, First assessment
IMWG 2021	Moreau et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group, 2021
MAYO 2020	Rajkumar, Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management,; Treatment of Relapsed Myeloma Mayo Consensus, 2020
NCCN 2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Multiple Myeloma, Version 2.2023 — October 31, 2022
NCI 2022	National Cancer Institute, Plasma Cell Neoplasms (Including Multiple Myeloma) Treatment (PDQ)–Health Professional Version
NICE 2022	National Institute for Health and Care Excellence, Myeloma: diagnosis and management, 2021, https://www.nice.org.uk/search?q=multiple+myeloma+
NICE 2022	Isatuximab with pomalidomide and dexamethasone for treating relapsed and refractory multiple myeloma, Technology appraisal guidance, Published: 18 November 2020
PGSz 2021	Giannopoulos K, et al. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2021
PTOK/PUO 2020	Jamroziak K. Szpiczak plazmocytowy, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Polska Unia Onkologii, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2019 rok.
SMC 2021	isatuximab 20mg/mL concentrate for solution for infusion (Sarclisa), SMC2303, 05 March 2021

Pozostałe publikacje

AWA Darzalex nr OT.4231.65.2021	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych, Analiza weryfikacyjna, Wniosek o objęcie refundacją leku Darzalex (daratumumab) postać podskórna w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem”
AWA Ninlaro nr OT.4331.33.2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych, Analiza weryfikacyjna, Wniosek o objęcie refundacją leku Ninlaro (iksazomib) w ramach programu lekowego „Iksazomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C.90)”
AWA Sarclisa nr OT.4231.43.2021	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych, Analiza weryfikacyjna, Wniosek o objęcie refundacją leku Sarclisa (izatuksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0) z zastosowaniem izatuksymabu”
ChPL Sarclisa	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sarclisa https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 05.12.2022 r.)

- IMWG 2016** Dimopoulos, International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment, DOI: 10.1200/JCO.2015.65.0044 Journal of Clinical Oncology 34, no. 13 (May 01, 2016) 1544-1557
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r.
- raport NFZ** Narodowy Fundusz Zdrowia, Szpiczak plazmocytowy (mnogi). Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego. Warszawa, grudzień 2019, Departament Analiz i Innowacji, Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia.

15. Załączniki

- Załącznik 1. [redacted] – Produkt leczniczy Sarclisa® (izatuksymab) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, [redacted] – analiza problemu decyzyjnego, Instytut Arcana a Certara Company, Kraków, maj 2022 r.;
- Załącznik 2. [redacted] – Produkt leczniczy Sarclisa® (izatuksymab) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, [redacted] – analiza kliniczna, Instytut Arcana a Certara Company, Kraków, maj 2022 r.;
- Załącznik 3. [redacted] – Produkt leczniczy Sarclisa® (izatuksymab) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, [redacted] – analiza ekonomiczna, Instytut Arcana a Certara Company, Kraków, maj 2022;
- Załącznik 4. [redacted] – Produkt leczniczy Sarclisa® (izatuksymab) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, [redacted] – analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Instytut Arcana Sp. z o.o., Kraków, maj 2022;
- Załącznik 5. [redacted] – Produkt leczniczy Sarclisa® (izatuksymab) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, [redacted] – analiza racjonalizacyjna, Instytut Arcana Sp. z o.o., Kraków, maj 2022;
- Załącznik 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Sarclisa® (izatuksymab) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4231.47.2022.OG.2, Kraków, październik 2022 r. Instytut Arcana a Certara Company.
- Załącznik 7. Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Sarclisa® (izatuksymab) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4231.47.2022.AM.14, Kraków, listopad 2022 r.

Załącznik 8. Wykaz leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 52 Wykaz leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu – Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
Leki dostępne w ramach programu lekowego						
Daratumumabum	Darzalex, roztwór do wstrzykiwań, 1800 mg (120 mg/ml)	1 fiol. 15 ml	05413868119596	32446,43	34068,75	34068,75
	Darzalex, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. 20 ml	05909991275235	7210,32	7570,84	7570,83
	Darzalex, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909991275228	1802,58	1892,71	1892,71
Ixazomibum	Ninlaro, kaps. twarde, 2,3 mg	3 szt.	03400930077696	17944,20	18841,41	10833,81
	Ninlaro, kaps. twarde, 3 mg	3 szt.	03400930077719	17944,20	18841,41	14131,06
	Ninlaro, kaps. twarde, 4 mg	3 szt.	03400930077726	17944,20	18841,41	18841,41
Karizomib	Kyprolis, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.	05909991298463	728,28	764,69	764,69
	Kyprolis, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol.	05909991298470	2184,84	2294,08	2294,08
	Kyprolis, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 60 mg	1 fiol.	05909991256388	4369,68	4588,16	4588,16
Lenalidomidum	Kleder, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991466206	1121,04	1177,09	1166,88
	Kleder, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991450946	1681,56	1765,64	1750,32
	Kleder, kaps. twarde, 20 mg	21 szt.	05909991450953	2242,08	2354,18	2333,76
	Kleder, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991450960	2802,60	2942,73	2917,20
	Kleder, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991466220	560,52	588,55	583,44
	Lenalidomide Aurovitas, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991472115	1111,32	1166,89	1166,88
	Lenalidomide Aurovitas, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991472207	1666,98	1750,33	1750,32
	Lenalidomide Aurovitas, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991472245	2778,30	2917,22	2917,20
	Lenalidomide Aurovitas, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991472092	555,66	583,44	583,44
	Lenalidomide Glenmark, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	08595112678558	1948,21	2045,62	1166,88
	Lenalidomide Glenmark, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	08595112678565	2922,32	3068,44	1750,32
	Lenalidomide Glenmark, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	08595112678572	4870,53	5114,06	2917,20
Lenalidomide Glenmark, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	08595112678541	974,11	1022,82	583,44	

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
	Lenalidomide Grindeks, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991425135	1111,32	1166,89	1166,88
	Lenalidomide Grindeks, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991425159	1666,98	1750,33	1750,32
	Lenalidomide Grindeks, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991425197	2778,30	2917,22	2917,20
	Lenalidomide Grindeks, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991425098	555,66	583,44	583,44
	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05055565770863	1950,48	2048,00	2045,62
	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05055565770870	2925,72	3072,01	3068,43
	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05055565770887	4876,20	5120,01	5114,05
	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05055565770856	975,24	1024,00	1022,81
	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 10 mg	21 szt. (blister)	03838989737627	1948,21	2045,62	2045,62
	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 15 mg	21 szt. (blister)	03838989737634	2922,32	3068,44	3068,43
	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 25 mg	21 szt. (blister)	03838989737641	4870,53	5114,06	5114,05
	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 5 mg	21 szt. (blister)	03838989737658	974,11	1022,82	1022,81
	Lenalidomide Medical Valley, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991471965	1111,32	1166,89	1166,88
	Lenalidomide Medical Valley, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991471972	1666,98	1750,33	1750,32
	Lenalidomide Medical Valley, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991471996	2778,30	2917,22	2917,20
	Lenalidomide Medical Valley, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991471941	555,66	583,44	583,44
	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05901797710910	1123,20	1179,36	1166,88
	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05901797710996	1684,80	1769,04	1750,32
	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05901797710934	2808,00	2948,40	2917,20
	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05901797710903	561,60	589,68	583,44
	Lenalidomide Pharmascience, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991451431	1111,32	1166,89	1166,88
	Lenalidomide Pharmascience, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991451455	1666,98	1750,33	1750,32
	Lenalidomide Pharmascience, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991451493	2778,30	2917,22	2917,20
	Lenalidomide Pharmascience, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991451394	555,66	583,44	583,44
	Lenalidomide Sandoz, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05907626709094	1950,48	2048,00	2045,62
	Lenalidomide Sandoz, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05907626709100	2925,72	3072,01	3068,43
	Lenalidomide Sandoz, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05907626709124	4876,20	5120,01	5114,05
	Lenalidomide Sandoz, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05907626709070	975,24	1024,00	1022,81
	Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 10 mg	21 szt. (blister)	05909991470302	1111,32	1166,89	1166,88

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
	Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 15 mg	21 szt. (blister)	05909991470319	1666,98	1750,33	1750,32
	Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 25 mg	21 szt. (blister)	05909991470333	2778,30	2917,22	2917,20
	Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 5 mg	21 szt. (blister)	05909991470258	555,66	583,44	583,44
	Lenalidomide Zentiva, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991447830	1950,48	2048,00	2045,62
	Lenalidomide Zentiva, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991447854	2925,72	3072,01	3068,43
	Lenalidomide Zentiva, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991447892	4876,20	5120,01	5114,05
	Lenalidomide Zentiva, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991447793	975,24	1024,00	1022,81
	Linorion, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	06432100056047	1209,60	1270,08	1166,88
	Linorion, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	06432100056054	1814,40	1905,12	1750,32
	Linorion, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	06432100056061	3024,00	3175,20	2917,20
	Linorion, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	06432100056030	604,80	635,04	583,44
	Polalid, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991480301	1111,32	1166,89	1166,88
	Polalid, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991480318	1666,98	1750,33	1750,32
	Polalid, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991480332	2778,30	2917,22	2917,20
	Polalid, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991480288	555,66	583,44	583,44
	Revlimid, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909990086702	14276,96	14990,81	2045,62
	Revlimid, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909990086764	15059,12	15812,08	3068,43
	Revlimid, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909990086771	16564,76	17393,00	5114,05
	Revlimid, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909990086696	13616,86	14297,70	1022,81
	Pomalidomidum	Imnovid, kaps. twarde, 1 mg	14 szt.	05909991398477	24716,16	25951,97
Imnovid, kaps. twarada, 1 mg		21 szt.	05909991185589	37074,24	38927,95	38927,95
Imnovid, kaps. twarde, 2 mg		14 szt.	05909991398484	24716,16	25951,97	25951,97
Imnovid, kaps. twarada, 2 mg		21 szt.	05909991185596	37074,24	38927,95	38927,95
Imnovid, kaps. twarde, 3 mg		14 szt.	05909991398491	24716,16	25951,97	25951,97
Imnovid, kaps. twarada, 3 mg		21 szt.	05909991185602	37074,24	38927,95	38927,95
Imnovid, kaps. twarde, 4 mg		14 szt.	05909991398507	24716,16	25951,97	25951,97
Imnovid, kaps. twarada, 4 mg		21 szt.	05909991185619	37074,24	38927,95	38927,95
Katalog C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu o określonym stanie klinicznym						

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	05909991198183	1566,00	1644,30	1644,30
	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	05909991198145	391,50	411,08	411,08
	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (100 mg)	05902020241508	2484,00	2608,20	1644,30
	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (25 mg)	05902020241492	621,00	652,05	411,08
	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	05909991267285	838,08	879,98	879,98
	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	05909991267292	209,52	220,00	220,00
Bleomycini sulphas	Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę	1 fiol.po 10 ml	05909990946983	97,20	102,06	102,06
Bortezomibum	Bortezomib Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol. 6 ml	05055565749142	249,48	261,95	194,40
	Bortezomib Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	05055565718339	648,00	680,40	680,40
	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	05906414000771	301,32	316,39	194,40
	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2,5 mg	1 fiol.	05900411003193	623,70	654,89	486,00
	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	05906414000788	1020,60	1071,63	680,40
	Bortezomib Aurovitas, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	05909991451813	211,46	222,03	222,03
	Bortezomib Fresenius Kabi, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	04052682057427	124,20	130,41	130,41
	Bortezomib Fresenius Kabi, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2,5 mg	1 fiol.	04052682057434	162,00	170,10	170,10
	Bortezomib Fresenius Kabi, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	04052682056314	196,56	206,39	206,39
	Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	05902020241461	172,80	181,44	181,44
	Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	05902020241478	604,80	635,04	635,04

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
	Bortezomib medac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	05909991382124	172,80	181,44	181,44
	Bortezomib medac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	05909991382131	270,00	283,50	283,50
	Bortezomib SUN, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	05909991351762	194,40	204,12	204,12
	Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol. proszku	05909991250829	131,76	138,35	138,35
	Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol. proszku	05909991250812	211,68	222,26	222,26
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	257,04	269,89	269,89
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	39,96	41,96	41,96
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	102,06	107,16	107,16
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	18,25	19,16	19,16
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	170,64	179,17	179,17
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990450015	24,62	25,85	25,85
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990450022	45,90	48,20	48,20
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990450039	139,32	146,29	146,29
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990662753	186,84	196,18	196,18
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	05909990776733	36,72	38,56	38,56
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990776740	104,76	110,00	110,00
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990776726	12,74	13,38	13,38
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990851058	131,76	138,35	138,35

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990477425	41,90	44,00	44,00
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990477432	102,06	107,16	107,16
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990477418	24,84	26,08	26,08
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	05909990958535	71,28	74,84	74,84
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990958481	9,03	9,48	9,48
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990958504	42,12	44,23	44,23
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990838745	6,26	6,57	6,57
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990894772	62,64	65,77	65,77
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990838769	31,32	32,89	32,89
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.	05909990241019	54,96	57,71	57,71
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.	05909990240913	14,58	15,31	11,54
	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990240814	72,52	76,15	76,15
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990640188	8,42	8,84	8,84
	Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990181216	42,12	44,23	44,23
	Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990181223	84,24	88,45	88,45
	Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	05909990624935	168,48	176,90	176,90
Dacarbazinum	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	05909991029500	151,20	158,76	158,76
	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	05909991029807	151,20	158,76	158,76
	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	05909991029609	302,40	317,52	317,52
	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	05909991029708	75,60	79,38	79,38
Doxorubicinum /	Adr blastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990471027	36,72	38,56	38,56

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
Doxorubicini hydrochloridum	Adr blastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990471010	10,93	11,48	11,48
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990429011	8,64	9,07	9,07
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990614837	82,08	86,18	86,18
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	05909990614844	164,16	172,37	172,37
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	05909990429028	41,04	43,09	43,09
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990851409	120,96	127,01	127,01
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990851386	6,70	7,04	7,04
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991141882	61,56	64,64	64,64
	Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990983018	1462,86	1536,00	1536,00
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990851393	30,24	31,75	31,75
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909991104344	540,00	567,00	567,00
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909991104320	135,00	141,75	141,75
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991104313	27,00	28,35	28,35
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991104337	270,00	283,50	283,50
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990796397	124,20	130,41	130,41
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990796373	24,84	26,08	26,08
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990776115	20,52	21,55	21,55
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990776214	41,04	43,09	43,09

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990776313	82,08	86,18	86,18
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	05909990776016	12,31	12,93	12,93
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991233297	30,13	31,64	31,64
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909991233303	60,37	63,39	63,39
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991198121	20,52	21,55	21,55
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	05909990241118	120,42	126,44	126,44
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	05909990241217	217,62	228,50	228,50
Melphalanum	Alkeran, tabl. powł., 2 mg	25 szt.	05909990283514	108,00	113,40	113,40
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990669493	24,79	26,03	26,03
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990669523	123,93	130,13	130,13
Plerixaforum	Mozobil, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 1,2 ml	05909990728473	18856,80	19799,64	19799,64
Katalog A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym						
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt.	05909990240814	72,36	75,98	88,08
	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt.	05909990240814	72,36	75,98	88,08
Dexamethasonum	Demezón, tabl., 1 mg	40 szt.	05909991389178	23,22	24,38	28,44
	Demezón, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991389208	46,44	48,76	56,88
	Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991484729	250,34	262,86	281,99
	Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991472535	250,56	263,09	282,22
	Dexamethasone KRKA, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991297763	252,72	265,36	284,42
	Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991297480	50,54	53,07	56,88
	Dexamethasone KRKA, tabl., 40 mg	20 szt.	05909991297879	502,16	527,27	553,03
	Dexamethasone Krka, tabl., 8 mg	20 szt.	05909991472603	100,33	105,35	113,77
	Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg	20 szt.	05909991297633	101,09	106,14	113,77
	Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	20 szt.	05904374007854	16,96	17,81	14,22

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
	Pabi-Dexamethason, tabl., 20 mg	20 szt.	05900411007351	252,66	265,29	284,42
	Pabi-Dexamethason, tabl., 4 mg	20 szt.	05900411007276	50,53	53,06	56,88
	Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg	20 szt.	05904374007861	8,48	8,90	7,11
	Pabi-Dexamethason, tabl., 8 mg	20 szt.	05900411007313	101,07	106,12	113,77
Melphalanum	Alkeran, tabl.powl., 2 mg	25 szt.	05909990283514	99,36	104,33	118,05
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909991289416	7,45	7,82	1,18
	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909991289416	7,45	7,82	1,18
	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	05909990405312	16,20	17,01	11,84
	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	05909990405312	16,20	17,01	11,84
	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	05909990405411	21,60	22,68	23,68
	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	05909990405411	21,60	22,68	23,68
	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990641192	22,45	23,57	29,60
	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990641192	22,45	23,57	29,60
	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	05909990641185	9,72	10,21	5,92
	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	05909990641185	9,72	10,21	5,92
Prednisolonum	Encortolon, tabl., 5 mg	20 szt.	05904374007946	9,61	10,09	8,78
	Predasol, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991356712	27,00	28,35	35,10

Tabela 53 Talidomid finansowany ze środków publicznych w Polsce w rozpoznaniu C90.0 – Zarządzenie Prezesa NFZ nr 112/2022/DGL

Substancja czynna	Kod substancji czynnej	Nazwa substancji czynnej i jednostka rozliczeniowa	Jednostka rozliczeniowa	Wartość punktowa	Tryb podania leku
Thalidomidum	5.08.05.0000040	Thalidomidum - 100 mg	10 mg	8,0340	ambulatoryjny, jednodniowy, hospitalizacja