

Uzupełnienie analityków
Instytutu Arcana do raportu HTA
dla produktu leczniczego
Sarclisa[®] (izatuksymab)
w odpowiedzi na uwagi AOTMiT
zawarte w piśmie
OT.4231.46.2022.KDe.12

Instytut Arcana a Certara Company
ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
Tel/Fax. +48 12 2636 038
www.inar.pl

Kraków, listopad 2022 r.

© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Uwagi zawarte w piśmie OT.4231.46.2022.KDe.12 i odpowiedzi Instytutu Arcana (INAR)

Ad. 1)

UWAGA AOTMiT: Brak uwzględnienia w raporcie HTA komparatorów Rd, Pd oraz Vd (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia)

ODPOWIEDŹ INAR:

W przekazanych wcześniej uzupełnieniach wyczerpująco przedstawiono uwarunkowania wynikające z polskiej praktyki klinicznej, które determinują wybór technologii opcjonalnych, co dodatkowo zostało potwierdzone przez [REDAKTOWANE]. Poniżej zaprezentowano zestawienie argumentów dla poszczególnych komparatorów wskazanych przez AOTMiT (Rd, Vd, Pd).

Wskazane przez AOTMiT komparatory (Rd, Pd, Vd) były rozpatrywane przez autorów analiz Wnioskodawcy jako potencjalne technologie alternatywne, już na etapie Analizy problemu decyzyjnego (APD), a także na etapie uzupełnień przedstawionych w ramach pierwszych minimalnych wymagań, w oparciu o wielokryterialną analizę uwzględniającą **najnowszą wiedzę medyczną** opartą przede wszystkim na: opinii ekspertów klinicznych, polskich oraz zagranicznych wytycznych klinicznych, informacji dotyczących rejestracji oraz statusu refundacyjnego, czy udziałów w rynku. Powyższe rozważania miały na celu ocenę, czy wskazane interwencje stanowią technologie opcjonalne **możliwe** do zastosowania w danym stanie klinicznym, tj. populacji docelowej.

Warto w tym miejscu podkreślić, iż wytyczne AOTMiT precyzują definicję komparatora. Wskazują jednoznacznie, iż: „*Komparatorem dla ocenianej interwencji w **pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna**, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię*”.

Powtórnie zatem przeanalizowano, czy wskazane przez AOTMiT interwencje stanowią komparator dla IzaKD we wnioskowanej populacji docelowej, tj. stanowią **aktualną praktykę medyczną możliwą do zastosowania w danym stanie medycznym**.

Wnioskowane wskazanie dla izatuksymabu podawanego w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem dotyczy populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym, którzy [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]. Wybrana populacja docelowa jest zatem zawężona w stosunku do wskazania rejestracyjnego produktu Sarclisa® obejmując pacjentów, którzy otrzymali [REDAKTOWANE]

Schemat Rd (lenalidomid, deksametazon)

Zgodnie z aktualną, najnowszą wiedzą medyczną schemat Rd **nie** jest technologią możliwą do zastosowania w danym stanie medycznym (nie jest komparatorem we wnioskowanym wskazaniu) ponieważ:

[REDAKTOWANE] **Lenalidomid w schemacie Rd jest terapią niezalecaną (niestosowaną) u pacjentów z niewydolnością nerek**, co zostało potwierdzone przez opinię eksperta klinicznego. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] **A zatem, ze względu na status niewydolności nerek Rd nie jest technologia możliwą do stosowania w populacji docelowej.**

Zgodnie z ChPL lenalidomid jest wydalany głównie przez nerki; u pacjentów z cięższymi zaburzeniami czynności nerek **może wystąpić obniżona tolerancja na leczenie**. U pacjentów z niewydolnością nerek należy szczególnie starannie dobrać dawkę, aby uniknąć nadmiernego wzrostu stężenia leku we krwi,

ponieważ może to zwiększyć ryzyko wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych oraz hepatotoksyczności.

2. **Stanowi podstawowy lek pierwszoliniowy** według wytycznych klinicznych: polskich (PGSz 2021) oraz zagranicznych. Schemat dwulekowy Rd nie jest preferowaną opcją terapeutyczną u pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym (PTOK, NCCN, ESMO, ASCO, IMWG).
3. **Stanowi lek pierwszoliniowy wg statusu refundacyjnego.** Od 1 marca 2021 r. lenalidomid (w tym schemat: Rd) został objęty refundacją w leczeniu dorosłych pacjentów z **uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym** (1 linia leczenia). A zatem, **aktualna** polska praktyka kliniczna umożliwiła pacjentom dostęp do leczenia RD w ramach 1. linii leczenia. Dodatkowo, od 1 maja 2022 r. w ramach programów lekowych i chemioterapii wprowadzony został pierwszy odpowiednik w ramach substancji czynnej lenalidomid, co pogłębiło zaistniałe zmiany w praktyce klinicznej leczenia szpiczaka plazmocytozowego w Polsce – **przesunięcie zastosowania lenalidomidu do pierwszej linii leczenia.**

Podsumowując, **schemat Rd nie jest odpowiednim komparatorem dla IzaKD we wnioskowanej populacji pacjentów** ([REDACTED]). Terapia ta jest stosowana aktualnie w Polsce, w populacji innej niż wnioskowana (tj. bez współistniejącej czynnościowej niewydolności nerek).

Schemat Vd (bortezomib, deksametazon)

Zgodnie z aktualną, najnowszą wiedzą medyczną schemat Vd **nie** jest technologią możliwą do zastosowania w danym stanie medycznym (nie jest komparatorem we wnioskowanym wskazaniu) ponieważ:

1. **Stanowi podstawowy lek pierwszoliniowy wg statusu refundacyjnego.** Bortezomib jest objęty refundacją w ramach chemioterapii (ICD 10: C.90 – szpiczak mnogi), z zapisem: „**zgodnie z aktualnymi zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej**”. [REDACTED]
[REDACTED] Bortezomib jest aktualnie terapią stosowaną w 1. linii leczenia (tj. przed IzaKD).
2. **Bortezomib stanowi podstawowy lek pierwszoliniowy** według wytycznych klinicznych: polskich (PGSz 2021) oraz zagranicznych. Schemat dwulekowy Vd nie jest preferowaną opcją terapeutyczną u pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym (PTOK, NCCN, ESMO, ASCO, IMWG). W wytycznych wskazano, że ze względu na wykazaną przewagę schematów trójlekowych nad schematami dwulekowymi, to one powinny być rozważane jako pierwszy wybór u pacjentów, jeżeli istnieje możliwość ich zastosowania. U chorych ze wznową/progresją choroby w sytuacji dostępności w danych liniach leczenia bardziej skutecznych schematów z daratumumabem, karfilzomibem, pomalidomidem czy iksazomibem Vd nie jest standardowo stosowaną terapią, pełniąc rolę leczenia **o charakterze paliatywnym**. Dotyczy to przede wszystkim linii 2-4, w których wnioskowane jest finansowanie schematu IzaKd.

Podsumowując, schemat Vd nie jest odpowiednim komparatorem dla IzaKD we wnioskowanej populacji pacjentów [REDACTED].

Ponadto, w aktualnej AWA¹ (OT.4231.28.2022) dla leku Empliciti (elotuzumab; schemat EloPd) Analitycy Agencji zaakceptowali argumentację wnioskodawcy dotyczącą przyczyn wykluczenia z grona komparatorów schematów Vd oraz Rd:

1

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/044/AWA/2022%2008%2003%20AWA%20OT.4231.28.2022%20Empliciti%20BIP.pdf

„Schematy dwulekowe (Rd, Vd) zgodnie z rekomendacjami klinicznymi (PTOK 2020, NCCN 2022, ESMO 2021, ASCO 2019) nie są preferowaną opcją terapeutyczną u pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym. W wytycznych wskazano, że ze względu na wykazaną przewagę schematów trójlekowych nad schematami dwulekowymi, to one powinny być rozważane jako pierwszy wybór u pacjentów, jeżeli istnieje możliwość ich zastosowania”.

Schemat Pd (pomalidomid, deksametazon)

Zgodnie z aktualną, najnowszą wiedzą medyczną schemat Pd **nie** jest komparatorem we wnioskowanym wskazaniu, ponieważ:

1. Refundowany jest w trzeciej i kolejnych liniach leczenia, **a zatem dedykowany pacjentom mocno przeleczonym, u których dodatkowo w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby** (brak takiego zapisu w przypadku wnioskowanej populacji dla IzaKD).

Schemat PD refundowany jest u pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio, co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby. **Z tego względu terapia IzaKD nie będzie zastępować schematu PD w praktyce klinicznej, a tym samym nie stanowi dla niego odpowiedniego komparatora.**

Wytyczne *International Myeloma Working Group* (IMGW), [REDAKTOWANE] wskazują, że schemat Pd jest preferowaną opcją leczenia w przypadku drugiego lub kolejnych nawrotów tylko w przypadku, gdy daratumumab, karfilzomib lub elotuzumab nie są dostępne. W ramach programu lekowego B.54 schematy z daratumumabem oraz karfilzomibem są refundowane, zatem w liniach 3-4 w pierwszej kolejności pacjenci otrzymają leczenie DVd i Kd, a także PVd (jako trójlekową alternatywę dla Pd) i to właśnie te technologie będą mogły zostać zastąpione przez IzaKd.

2. [REDAKTOWANE]

Podsumowując, schemat PD nie jest odpowiednim komparatorem dla IzaKD we wnioskowanej populacji pacjentów ([REDAKTOWANE]).

Wskazane powyżej schematy: RD, VD oraz PD zgodnie z aktualną wiedzą medyczną nie są odpowiednimi komparatorami we wnioskowanym wskazaniu ([REDAKTOWANE]), a zatem nie stanowią technologii stosowanej w praktyce klinicznej w danym stanie medycznym (tj. populacji docelowej).

Ad. 2)

UWAGA AOTMiT: Brak udostępnionego zaktualizowanego modelu umożliwiającego weryfikację przedstawionych wyników rozszerzonej analizy wrażliwości dla porównań ze schematami DVd i PVd (§ 5. ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia).

ODPOWIEDŹ INAR:

Kalkulacje wyników rozszerzonej analizy wrażliwości przekazanych w ramach uzupełnień dla porównań: IzaKd vs DVd oraz IzaPd vs PVd zostały przeprowadzone w oparciu o modele i kalkulatory dołączone do wniosku, poprzez zmianę wartości odpowiednich komórek lub dostępnych opcji wyboru. Na potrzeby uzupełnień nie były tworzone nowe wersje dokumentów elektronicznych.

Kalkulacja wyników dla ramienia IzaKd odbywa się w oparciu o model ekonomiczny wykorzystany w analizie użyteczności kosztów dla porównania IzaKd vs Kd. Kalkulacja wyników dla ramion DVd oraz PVd odbywa się w oparciu o kalkulator MS Excel zestawiający koszty i konsekwencje zdrowotne omawianych porównań.

Ad. 3)

UWAGA AOTMiT: Uwzględnienie spadku cen produktów generycznych (§ 5. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia)

ODPOWIEDŹ INAR:

Powyższa uwaga nr 3 z pisma OT.4231.46.2022.KDe.12 jest powtórzeniem uwagi nr 7 z pisma OT.4231.46.2022.KDe.2, rozszerzonym o komentarz „ponadto w analizach wnioskodawcy przyjęto redukcję kosztów wyłącznie dla części leków, co prowadzi do zwiększenia niepewności związanej z oszacowaniami”. W związku z powyższym poniżej również powtórzono odpowiedź przekazaną wcześniej w ramach poprzedniej odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4231.46.2022.KDe.2, którą rozszerzono w ostatnim akapicie odnosząc się do komentarza Agencji o zwiększeniu niepewności związanej z oszacowaniami:

Przyjęcie spadku cen w związku z dostępnością produktów generycznych jest uzasadnione mając na uwadze dotychczasowe kształtowanie się cen leków dostępnych w programie lekowym dla szpiczaka plazmocytoowego. Redukcja ceny (o co najmniej 25%) wynika bezpośrednio z zapisów art. 13. ust 2. Ustawy o refundacji o wygaśnięciu okresu wyłączności rynkowej.

W celu jak najlepszego oszacowania stosunku kosztów i efektów zdrowotnych oraz wydatków płatnika publicznego w wariantcie podstawowym analiz uwzględniono najbardziej prawdopodobny scenariusz dla założeń cenowych dotyczących substancji czynnych będących składowymi interwencji i komparatorów. Przyjęcie spadku cen w związku z dostępnością produktów generycznych jest uzasadnione mając na uwadze dotychczasowe kształtowanie się cen leków dostępnych w programie lekowym dla szpiczaka plazmocytoowego i zostało wprowadzone do modelu ekonomicznego oraz analizy wpływu na budżet na podstawie analizy kształtowania się cen bortezomibu i lenalidomidu.

W analizach punkt czasowy, który wyznacza początek redukcji cen przyjęto w oparciu o czas wygaśnięcia okresu wyłączności rynkowej. Zgodnie z art. 13. ust 2. Ustawy o refundacji w pierwszej decyzji administracyjnej wydanej po terminie wygaśnięcia okresu wyłączności rynkowej urzędowa cena zbytu nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu określonej w poprzedniej decyzji administracyjnej o objęciu refundacją. Założenie spadku kosztu jednostkowego substancji czynnych jest więc uzasadnione i wynika wprost z zapisów Ustawy o refundacji. Natomiast wielkość tego spadku została w analizach przyjęta na podstawie kształtowania się cen bortezomibu i lenalidomidu.

W celu uwzględnienia niepewności związanej z czasem wprowadzenia leków generycznych na rynek w analizie wrażliwości (porównanie IzaKd vs Kd, analiza wpływu na budżet) testowano wariant z brakiem redukcji kosztów związanej z obecnością produktów generycznych. Wariant ten ma charakter maksymalny, tj. zakłada brak zmian cen substancji czynnych w horyzontach czasowych obu analiz (czyli nie obejmuje co najmniej 25% redukcji cen w związku z zapisami art. 13. ust 2. Ustawy o refundacji) i dlatego nie został przyjęty w scenariuszu podstawowym.

Wyniki wariantu z brakiem redukcji kosztów związanej z obecnością produktów generycznych dla porównań ze schematami DVd oraz PVd w analizie ekonomicznej (w ramach zestawienia kosztów i konsekwencji zdrowotnych). przedstawiono we wcześniejszym dokumencie z uzupełnieniami, w odpowiedzi na uwagę AOTMiT nr 8), w załączniku 2.

W analizie wpływu na budżet (BIA) uwzględniono redukcję kosztów wszystkich leków innowacyjnych finansowanych w ramach programu lekowego B.54 i będących składowymi schematów uwzględnionych w BIA (przy czym termin wygaśnięcia okresu wyłączności rynkowej icksazomibu będzie mieć miejsce po zakończeniu

horyzontu czasowego analizy, w związku z czym koszt jednostkowy substancji czynnej pozostał bez zmian). W analizie ekonomicznej w porównaniu IzaKd vs Kd uwzględniono redukcję kosztów karfilzomibu, w porównaniu IzaKd vs DVd uwzględniono redukcję kosztów karfilzomibu i daratumumabu, a w porównaniu IzaKd vs PVd uwzględniono redukcję kosztów karfilzomibu i pomalidomidu (tj. innowacyjnych substancji czynnych finansowanych w ramach programu lekowego B.54 i będących składowymi interwencji i komparatorów). Iksazomib nie występuje w analizie ekonomicznej.

Dodatkowe prośby AOTMiT

Prośba AOTMiT o aktualizację danych dotyczących wysokości progu opłacalności.

ODPOWIEDŹ INAR:

Zgodnie z § 2. Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań „Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku”. Na dzień złożenia wniosku (tj. 13.06.2022 r.) obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (zgodnie z obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2021 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2017-2019) wynosiła 166 758 PLN (3 x 55 586 PLN). W związku z czym, nowy próg opłacalności (opublikowany przez GUS w dniu 28 października 2022 r.) nie był dostępny oraz nie został uwzględniony w analizie.

Mając na uwadze, iż od 28.10.2022 r. dostępna jest nowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (175 926 PLN; 3 x 58 642 PLN) oraz prośbę AOTMiT, przedstawiono aktualizację analizy progowej w analizie ekonomicznej.

| Wariant analizy | Progowa cena zbytu netto produktu Sarclisa® [PLN] | |
|--|---|------------------|
| | op. 100 mg/5 ml | op. 500 mg/25 ml |
| Analiza podstawowa | | |
| Użyteczności: kwestionariusz EQ-5D-3L | | |
| Użyteczności: wartości minimalne | | |
| Użyteczności: wartości maksymalne | | |
| Użyteczności dla stanów bez progresji choroby | | |
| Użyteczności: na podstawie NICE TA457 | | |
| Użyteczności: na podstawie NICE TA573 | | |
| Użyteczności: na podstawie van Agthoven 2004 | | |
| Użyteczności: na podstawie Carlson 2018 | | |
| Terapie po progresji choroby: opinia eksperta | | |
| Brak redukcji kosztu jednostkowego karfilzomibu | | |
| Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: minimum | | |
| Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: maksimum | | |
| RDI 100% | | |
| Rozkład OS: wykładniczy | | |
| Rozkład OS: Gamma (R) | | |
| Rozkład PFS i PFS on-treatment: log-normalny (R) | | |
| Rozkład PFS i PFS on-treatment: Weibulla (R) | | |
| Rozkład TTD: Weibulla (R) | | |
| Rozkład TTD: Gamma (R) | | |
| Brak dyskontynuacji po 6 cyklach bez ≥PR | | |

| Wariant analizy | Progowa cena zbytu netto produktu Sarclisa® [PLN] | |
|--|---|------------------|
| | op. 100 mg/5 ml | op. 500 mg/25 ml |
| Analiza podstawowa | ■ | ■ |
| Horyzont czasowy 5 lat | ■ | ■ |
| Horyzont czasowy 10 lat | ■ | ■ |
| Horyzont czasowy 20 lat | ■ | ■ |
| Dyskontowanie 0% | ■ | ■ |
| Wariant alternatywny: Kd 70 mg/tydzień | ■ | ■ |

Prośba AOTMiT o ujednoczenie analiz i aktualizację dokumentów, tak aby były zgodne z uzupełnieniami i zawierały wszystkie wskazane w uzupełnieniach dane (m.in. tabele, wykresy, wyjaśnienia).

ODPOWIEDŹ INAR:

Całość uzupełnień została wyczerpująco zaprezentowana w dokumencie zawierającym odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4231.46.2022.KDe.2.

Należy zaznaczyć, iż prośba AOTMiT dotycząca implementacji przedstawionych w piśmie uzupełnień do poszczególnych analiz stanowi dodatkową pracę, która znacząco wydłużyłaby proces oceny wnioskowanej interwencji, nie wnosząc przy tym żadnej merytorycznej wartości dodanej.