



## **Sarclisa (izatuksymab) 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**

Opracowanie analityczne **oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego**

**019/2020**

Data ukończenia: 19.02.2021

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AE</b>	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i> )
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>alloHSCT</b>	Allogeniczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. <i>Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant</i> )
<b>ALT</b>	Aminotransferaza alaninowa
<b>AST</b>	Aminotransferaza asparaginianowa
<b>ATC</b>	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
<b>Auto-HSCT</b>	Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>autologous hematopoietic stem cells transplantations</i> )
<b>BIP</b>	Biuletyn Informacji Publicznej
<b>BOR</b>	Bortezomib
<b>CAD</b>	Dolar kanadyjski
<b>CADTH</b>	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
<b>CDF</b>	Cancer Drugs Fund
<b>CEA</b>	Analiza kosztów-efektywności (ang. <i>Cost Effectiveness Assessment</i> )
<b>CHMP</b>	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CR</b>	Remisja całkowita (ang. <i>Complete Remission</i> )
<b>CUA</b>	Analiza kosztów-użyteczności (ang. <i>Cost-Utility Analysis</i> )
<b>DALY</b>	Lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>Disability Adjusted Life-Years</i> )
<b>DAR</b>	Daratumumab
<b>DCO</b>	Data odcięcia danych (ang. <i>data cut off</i> )
<b>DEX</b>	Deksametazon
<b>DOR</b>	Czas trwania odpowiedzi (ang. <i>Duration of response</i> )
<b>DW</b>	Współczynnik wagowy choroby (ang. <i>Disability Weight</i> )
<b>ECOG</b>	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
<b>eGFR</b>	Szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR</b>	Raport EMA (ang. <i>European Public Assessment Report</i> )
<b>ERG</b>	<i>Review Group Exploratory</i>
<b>ESMO</b>	Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> )
<b>EU</b>	Unia Europejska (ang. <i>European Union</i> )
<b>EUR</b>	Euro – nazwa waluty wprowadzonej w większości państw Unii Europejskiej
<b>FDA</b>	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>G-CSF</b>	Granulocytarny czynnik wzrostu (ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i> )
<b>GBD</b>	<i>Global Burden of Disease</i>
<b>GBP</b>	Funt brytyjski

<b>GGN</b>	Górna granica normy (ang. <i>Upper Limit of Normal</i> )
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	<i>Haute Autorité de Santé</i>
<b>HDMel</b>	Wysokie dawki melfalanu (ang. <i>high-dose melphalan</i> )
<b>HR</b>	Hazard względny (ang. <i>Hazard Ratio</i> )
<b>HRQoL</b>	Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i> )
<b>HSC</b>	Hematopoetyczne komórki macierzyste (ang. <i>hematopoietic stem cells</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, <i>ICD-10-CM International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> , wykorzystywana przez NFZ
<b>ICER</b>	Inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej (ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> )
<b>ICUR</b>	Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> )
<b>IMiD</b>	Lek immunomodulujący (ang. <i>immunomodulatory drug</i> )
<b>IMWG</b>	Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka (ang. <i>International Myeloma Working Group</i> )
<b>IRC</b>	Niezależna Komisja Oceny Odpowiedzi (ang. <i>Independent Response Committee</i> )
<b>ISS</b>	Międzynarodowy System Oceny Zaawansowania Klinicznego (ang. <i>International Staging System</i> )
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>Intention To Treat Analysis</i> )
<b>IWWM-7</b>	7th International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia
<b>IWWM-8</b>	8th International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia
<b>IZA</b>	Izatuksymab
<b>KAR</b>	Karfilzomib
<b>KE</b>	Komisja Europejska
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>IdDEX</b>	Małe dawki deksametazonu (ang. <i>low-dose dexamethasone</i> )
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142)
<b>LEN</b>	Lenalidomid
<b>LY</b>	Lata życia (ang. <i>Life Years</i> )
<b>LYG</b>	Zaoszczędzone lata życia (ang. <i>Life Years Gained</i> )
<b>LZ</b>	Lecznictwo zamknięte
<b>MDRD</b>	Modyfikacja diety u chorych z nefropatią – wzór stosowany do określenia wielkości filtracji kłębuszkowej (ang. <i>Modification of Diet in Renal Disease</i> )
<b>MM</b>	Szpiczak mnogi (ang. <i>multiple myeloma</i> )
<b>MoH</b>	Ministerstwo zdrowia (ang. <i>Ministry of Health</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NBP</b>	Narodowy Bank Polski
<b>NCCN</b>	<i>The National Comprehensive Cancer Network</i>
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NHS</b>	<i>National Health Service</i>

<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>NR</b>	Nie osiągnięto (ang. <i>not reached</i> )
<b>OR</b>	Iloraz szans (ang. <i>Odds Ratio</i> )
<b>ORR</b>	Ogólny wskaźnik odpowiedzi (ang. <i>overall response rate</i> )
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall Survival</i> )
<b>PCM</b>	Szpiczak plazmocytowy (ang. <i>plasma cell myeloma</i> )
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>Progression-Free Survival</i> )
<b>PGSz</b>	Polska Grupa Szpiczakowa
<b>PI</b>	Inhibitor proteasomów (ang. <i>proteasome inhibitor</i> )
<b>PKB</b>	Produkt Krajowy Brutto
<b>PLN</b>	Złoty – podstawowa jednostka monetarna w Polsce
<b>POChP</b>	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
<b>POM</b>	Pomalidomid
<b>PomDex</b>	Schemat pomalidomid + deksametazon
<b>PR</b>	Remisja częściowa, odpowiedź częściowa (ang. <i>Partial Remission</i> )
<b>RR-MM</b>	Nawrotowy i/lub oporny na leczenie szpiczak mnogi (ang. <i>relapsed/refractory multiple myeloma</i> )
<b>PRO</b>	Punkt końcowy raportowany przez pacjenta (ang. <i>patient reported outcome</i> )
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane jakością (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i> )
<b>QALYG</b>	Dodatkowe lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality-Adjusted Life Years Gained</i> )
<b>R/R</b>	<i>Relapsed/Refractory</i>
<b>RCT</b>	Randomizowane kontrolowane badania kliniczne (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>RDTL</b>	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
<b>Rpz</b>	Kategoria dostępności produktu leczniczego: wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania
<b>RR</b>	Ryzyko względne (ang. <i>Relative Risk</i> )
<b>RSS</b>	Instrumenty Podziały ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Schemes</i> )
<b>RWE</b>	Dane z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>Real World Evidence</i> )
<b>SAE</b>	ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i> )
<b>sCR</b>	Rygorystyczna odpowiedź (remisja) całkowita (ang. <i>stringent complete remission</i> )
<b>SD</b>	Choroba stabilna (ang. <i>Stable Disease</i> )
<b>SMC</b>	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
<b>TEAE</b>	Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>Treatment emergent adverse event</i> )
<b>TLV</b>	<i>Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket</i>
<b>USD</b>	Dolar amerykański
<b>VGPR</b>	Bardzo dobra odpowiedź (remisja) częściowa (ang. <i>very good partial remission</i> )
<b>WM</b>	Makroglobulinemia Waldenströma/chłoniak limfoplazmocytowy (ang. <i>Waldenström macroglobulinemia</i> )
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
<b>YLL</b>	Utracone lata życia (ang. <i>Years of Life Lost</i> )

---

## SPIS TREŚCI

Wykaz wybranych skrótów .....	2
<b>SPIS TREŚCI</b> .....	<b>5</b>
<b>1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE</b> .....	<b>7</b>
<b>2 PRZEDMIOT ANALIZY</b> .....	<b>11</b>
<b>3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ</b> .....	<b>12</b>
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego .....	12
Informacje ogólne .....	12
Kryteria populacji docelowej .....	12
Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY).....	14
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej .....	16
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT.....	23
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.....	26
Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych wymienionych w obwieszczeniu MZ.....	26
Dostępność opcji finansowania nieuwzględnionych w obwieszczeniu MZ .....	26
3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej .....	28
<b>4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ</b> .....	<b>29</b>
4.1 Szacowanie wielkości populacji .....	29
4.2 Podsumowanie szacowania populacji .....	30
<b>5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH</b> .....	<b>31</b>
5.1 Opis badań rejestracyjnych leku .....	31
5.2 Opis komparatora.....	33
5.3 Punkty końcowe .....	33
5.4 Ocena jakości badania.....	33
5.5 Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania .....	33
5.6 Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania .....	34
5.7 Podsumowanie jakości materiału dowodowego .....	34
<b>6 OCENA SIŁY INTERWENCJI</b> .....	<b>35</b>
6.1 Ocena skuteczności klinicznej .....	35
6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania.....	42
6.3 Podsumowanie siły interwencji .....	44
<b>7 OCENA FARMAKOEKONOMICZNA</b> .....	<b>45</b>
7.1 Dane wejściowe do modelu i założenia .....	45
Analiza kliniczna .....	45
Analiza ekonomiczna .....	47
7.2 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora .....	48

---

7.3	Model farmakoekonomiczny - wyniki .....	48
	Analiza kliniczna .....	48
	Analiza ekonomiczna .....	50
7.4	Przegląd opublikowanych analiz HTA .....	51
7.5	Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....	54
7.6	Dyskusja analiz farmakoekonomicznych .....	56
<b>8</b>	<b>OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA.....</b>	<b>58</b>
8.1	Niepewność metodyki materiału dowodowego.....	58
8.2	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability) .....	58
8.3	Niepewność dodatkowych danych.....	58
8.4	Niepewność założeń modelu ekonomicznego.....	59
8.5	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego .....	59
<b>9</b>	<b>WNIOSKI.....</b>	<b>60</b>
10.1.	Jakość materiału dowodowego.....	60
10.2.	Siła interwencji .....	60
10.3.	Analiza farmakoekonomiczna .....	60
10.4.	Niepewności wnioskowania .....	61
<b>10</b>	<b>PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>62</b>
<b>11</b>	<b>ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....</b>	<b>63</b>
<b>12</b>	<b>ZAŁĄCZNIKI .....</b>	<b>67</b>
12.1	Dodatkowe informacje z EPAR.....	67
12.2	Ocena ryzyka błędu systematycznego .....	68
12.3	Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie wg IMWG (International Myeloma Working Group) .....	69
12.4	Aktualnie prowadzone badania zarejestrowane dla danego leku (clinicaltrials.gov) .....	69
12.5	Procedura odczytu i odwzorowania przebiegu krzywych przeżycia .....	71
12.6	Cennik technologii lekowych.....	74

---

# 1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

## 1. PRZEDMIOT ANALIZY

- Produkt leczniczy Sarclisa (izatuksymab, IZA) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim (ang. *multiple myeloma*, MM), którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa cykle leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu (LEN) i inhibitora proteasomów (ang. *proteasome inhibitor*, PI), i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu.
- Produkt leczniczy Sarclisa nie posiada statusu leku sierocego, jest lekiem przeciwnowotworowym (L01XC38).
- Zalecana dawka produktu leczniczego Sarclisa wynosi 10 mg/kg masy ciała (podanie dożylnie). Cykl 1 w schemacie dawkowania: 1., 8., 15. i 22. dzień (co tydzień), cykl 2 i następne w schemacie dawkowania: 1., 15. dzień (co 2 tygodnie). Lek należy stosować w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem. Leczenie można kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Produkt leczniczy Sarclisa powinien być podawany przez fachowy personel medyczny, z zapewnieniem dostępności sprzętu do resuscytacji. Przed wlewem produktu Sarclisa należy zastosować premedykację, aby zmniejszyć ryzyko i nasilenie reakcji związanych z wlewem.
- Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Nie zaleca się stosowania izatuksymabu u kobiet w ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym leczone izatuksymabem powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i 5 miesięcy po jego zakończeniu.

## 2. OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

- Szpiczak mnogi jest nowotworem typu białych krwinek zwanych komórkami plazmatycznymi.
- Szpiczak mnogi ma status choroby rzadkiej (ORPHA: 29073). MM stanowi 10% wszystkich nowotworów hematologicznych. Częstość występowania w Europie wynosi 4,5–6/100 000/rok. Szpiczak mnogi występuje częściej u osób rasy czarnej niż kaukaskiej.
- Szpiczak mnogi wiąże się ze znacznym obciążeniem chorobą pacjentów. 5-letnie przeżycie względne pacjentów z MM wynosi 53,9%. Prawie wszyscy chorzy na MM ostatecznie mają nawrót. MM jest chorobą charakteryzującą się wieloma remisjami i nawrotami. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi od 65 do 70 lat. Utracone lata życia (ang. *Years of Life Lost*, YLL) pacjentów z MM w populacji polskiej ogółem wynoszą 81,93/100 tys. [GBD 2019].
- Wg szacunkowych danych GBD 2019 nowotworem w fazie kontrolowanej przypisuje się wagę niesprawności wynoszącą 0,049 (95% CI: 0,031–0,072), w przypadku przerzutów waga niepełnosprawności wzrasta do poziomu 0,451 (95% CI: 0,307–0,600) osiągając w fazie terminalnej poziom 0,54 (95% CI: 0,377–0,687).
- Najgorsze rokowanie mają chorzy z nawrotem opornym na lenalidomid i bortezomib, u których mediany przeżycia wolnego od progresji (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) wynoszą odpowiednio tylko 5 i 9 miesięcy.
- Wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) 2020 zalecają rozważenie u pacjentów z opornym i nawrotowym MM udziału w badaniu klinicznym z nowym potencjalnie aktywnym lekiem lub schematem, w szczególności immunochemioterapię z zastosowaniem przeciwciała monoklonalnego anti-CD38 (izatuksymab) (data publikacji wytycznych przed rejestracją leku). Wytyczne *The National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) rekomendują stosowanie izatuksymabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem u pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie MM (schemat preferowany) zgodnie z ChPL dla ocenianego wskazania i leku.
- Ponadto wytyczne Polskiej Grupy Szpiczakowej (PGSz 2018) wskazują, że leczenie pierwszego jak i kolejnych nawrotów MM powinno opierać się na bortezomibie, lenalidomidzie lub pomalidomidzie, albo innych lekach nowej generacji dostępnych w badaniach klinicznych. Zgodnie z zaleceniami *European Society for Medical Oncology* (ESMO 2017) w leczeniu nawrotu należy zastosować lek nowej generacji alternatywny w stosunku do wcześniejszych linii leczenia, co do zasady w układzie wielolekowym z deksametazonem +/- cytostatykiem, o ile nie ma przeciwwskazań. Wytyczne PGSz i ESMO nie odnoszą się do stosowania izatuksymabu z uwagi, że zostały opublikowane przed datą rejestracji leku.
- Zgodnie z wytycznymi postępowania klinicznego oraz biorąc pod uwagę wskazanie rejestracyjne izatuksymabu obejmujące nawrotowego i opornego na leczenie lenalidomidem i PI (bortezomib/karfilzomib/iksazomib) szpiczaka mnogiego do opcji terapeutycznych w ocenianym stanie klinicznym dla izatuksymabu należy zaliczyć:

- pomalidomid w skojarzeniu z niskimi dawkami deksametazonu (POM+IdDEX),
- daratumumab (DAR) (w monoterapii).

- W latach 2015–2020 AOTMiT oceniła 6 leków we wskazaniu oporny i/lub nawrotowy szpiczak mnogi (ICD-10: C90.0). Wydała pozytywną rekomendację/opinię w zakresie finansowania ze środków publicznych następujących leków:
  - Darzalex (daratumumab) w terapii skojarzonej z deksametazonem – w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL);
  - Kyprolis (karfilzomib) – w ramach programu lekowego.
- Aktualnie w Polsce refundowane leki (POM+IdDEX), które stanowią potencjalny komparator dla produktu leczniczego Sarclisa, są finansowane w ramach programu lekowego: B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD10 C90.0)”. Do leczenia POM+IdDEX kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym w wieku 18 lat i powyżej, 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 uwagi na kryteria włączenia refundacja POM+DEX w ramach programu lekowego B.54 nie przysługuje pacjentom uprzednio leczonym w obu liniach chemioterapii PI innymi niż bortezomib.
- Obecnie daratumumab w monoterapii nie jest refundowany w analizowanym wskazaniu.

### 3. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

- Szacowany średni czas terapii pacjenta w badaniu rejestracyjnym wynosił 41 tygodni (9,43 mies.). Oszacowano, że liczba osób kwalifikujących się do leczenia będzie wynosić 149 pacjentów w pierwszym roku i ok. 297 pacjentów w kolejnych latach. Brak jest szczegółowych danych polskich nt. odsetka pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa cykle leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów (ang. *proteasome inhibitor*, PI), i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu. Oparto się na danych eksperckich i organizacji pacjenckich z innego raportu AOTMiT. W ramach szacowania populacji docelowej nie przeprowadzono estymacji udziału w rynku (podane oszacowania są maksymalne i odnoszą się do całej populacji, która może kwalifikować się do terapii ocenianym lekiem). Populacji nie ograniczono również ze względu na przeciwwskazania do terapii.

### 4. JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

- W wieloośrodkowym badaniu z randomizacją (badanie rejestracyjne ICARIA-MM), typu otwartego, porównano zastosowanie izatuksymabu (Sarclisa) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (IZA+POM+IdDEX) względem stosowania pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (POM+IdDEX).
- Jakość badania oceniono za pomocą narzędzia *Cochrane Risk of Bias* 1.0 i zidentyfikowano wysokie ryzyko błędów systematycznego w domenie randomizacji, niekompletności danych, zaślepienia badaczy i pacjentów oraz zaślepienia oceny wyników.
- Okres obserwacji w badaniu rejestracyjnym wynosił 11,6 miesiąca.

### 5. OCENA SIŁY INTERWENCJI

- Wyniki badania rejestracyjnego (ICARIA-MM) wskazują, że w oparciu o analizę Kaplana Meiera nie osiągnięto mediany OS w żadnej z grup terapeutycznych. Oszacowano, że w I kwartyli (25%) OS w grupie (IZA+POM+IdDEX) wynosi 10,64 mies. (95% CI: 7,688–14,456), a w grupie POM+IdDEX 6,6 mies. (95% CI: 5,027–10,086). Współczynnik ryzyka dla OS wynosił 0,687 (95% CI: 0,461–1,023, p=0,0631). W związku z powyższym, brak wysokiej jakości dowodów naukowych, które potwierdzałyby przedłużenie życia pacjentów i istotne statystycznie różnice w przeżyciu pomiędzy grupami. W analizowanych punktach czasowych tj. w 3., 6., 9., 12. i 15. miesiącu 95% przedziały ufności estymowanych median przeżycia dla grupy badanej i kontrolnej nachodziły na siebie (brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami).
- W badaniu nie odnotowano istotnej klinicznie zmiany (w porównaniu do poziomu wyjściowego na początku badania) w odniesieniu do ocenianej kwestionariuszami EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 jakości życia.
- Dodanie IZA do schematu leczenia POM+IdDEX znamienne statystycznie wydłuża przeżycie wolne od progresji (PFS) (HR=0,596; 95% CI: 0,436–0,814, p=0,001). Mediana PFS wynosiła odpowiednio 11,53 miesiący w grupie pacjentów IZA+POM+IdDEX oraz 6,47 miesiący w grupie POM+IdDEX.



□ Podsumowanie najważniejszych wyników przedstawiono w tabeli.

Parametr	IZA+POM+IdDEX N=154	POM+IdDEX N=153	HR (95% CI)	Wartość p
Populacja/Okres obserwacji [mediana]	ITT, 11,6 mies.			
Mediana czasu przeżycia całkowitego, miesiące (95% CI)	NR (NR-NR)	NR (13,897-NR)	0,687 (0,461-1,023)	0,0631
Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, miesiące (95% CI)	11,53 (8,936-13,897)	6,47 (4,468-8,279)	0,596 (0,436-0,814)	0,0010

□ Stosowanie schematu IZA+POM+IdDEX w porównaniu do schematu POM+IdDEX wiązało się z istotnie statystycznie częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE) i związanych z leczeniem (oszacowanie własne Agencji). Częstość występowania zgonów w badaniu rejestracyjnym w okresie leczenia była podobna w obu grupach (IZA+POM+IdDEX: 7,2% vs POM+IdDEX: 8,7%). Po okresie leczenia nie wystąpiły żadne zgony związane ze zdarzeniami niepożądanymi. Na podstawie przedstawionych danych dotyczących czasu trwania najczęstszych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych stopnia 3–4 i ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE), uznano, że profil toksyczności izatuksymabu jest odwracalny, możliwy do kontrolowania i akceptowalny.

## 6. OCENA FARMAKOEKONOMICZNA

□ W tabelach poniżej przedstawiono wyniki analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej oraz zyskane lata życia u pacjentów z MM przyjmujących IZA+POM+IdDEX w porównaniu do komparatora w horyzoncie dożywnym. Przedstawiono scenariusz oczekiwany wraz z 95% przedziałami ufności oraz scenariusz optymistyczny i pesymistyczny.

### Wyniki analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (unmet needs;UN)

	Populacja generalna	IZA+POM+IdDEX	POM+IdDEX
Przewidywane lata życia	17,73	2,36	1,88
Utracone lata życia związane z chorobą	-	15,37	15,85
Zyskane lata życia związane z zastosowaniem interwencji	-	0,48	ND
Procent zyskanych lat życia (w stosunku do przeżycia populacji generalnej)	-	3%	ND

Źródło: Opracowanie własne.

### Zyskane lata życia w horyzoncie dożywnym

Horyzont dożywny			
Przewidywane lata życia (LY)	IZA+POM+IdDEX	POM+IdDEX	LYG
minimalny (5%CI)	1,10	0,66	0,45
<b>oczekiwany</b>	<b>1,28</b>	<b>0,80</b>	<b>0,48</b>
maksymalny (95%CI)	1,61	1,08	0,54
optymistyczny	1,61	0,66	0,96
pesymistyczny	1,10	1,08	0,02
<b>LYG horyzont dożywny</b>	<b>38,6%</b>		

Źródło: Opracowanie własne.

□ Inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia oszacowany został na 0,48 LYG.

Wartość ICER została oszacowana na poziomie

□ We wszystkich odnalezionych analizach ekonomicznych (CADTH 2021, NICE 2020) koszt uzyskania dodatkowych efektów zdrowotnych przy stosowaniu IZA+POM+IdDEX zamiast POM+IdDEX przewyższa

---

obowiązujący próg opłacalności.

- Izatuksymab otrzymał pozytywną decyzję refundacyjną w dwóch krajach: Francja (HAS) oraz Wielka Brytania (NICE). W Wielkiej Brytanii izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem jest zalecany do stosowania w ramach *Cancer Drugs Fund* (CDF), jako opcja w leczeniu nawracającego i opornego na leczenie szpiczaka mnogiego u dorosłych, leczonych uprzednio lenalidomidem i inhibitorem proteasomów, u których choroba postępowała podczas ostatniego leczenia, oraz którzy przeszli wcześniej co najmniej 3 schematy chemioterapii. Jednocześnie oceniany schemat leczenia nie jest zalecany do rutynowego stosowania w ramach NHS, z uwagi na niepewne szacunki w analizie efektywności kosztów, wynikające z ograniczonych danych. CADTH wstępnie zalecił (data wydania wstępnej rekomendacji: 4.02.2021 r.) finansowanie leku Sarclisa stosowanego w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej dwie linie leczenia, w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu. Warunkiem wydania pozytywnej rekomendacji jest poprawa efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu oraz wykonalność przyjętego wpływu na budżet. W Szkocji oraz Szwecji rozpoczęto proces oceny leku Sarclisa w przedmiotowym wskazaniu lub planowana jest jego ocena ekonomiczna.

## 7. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

- Główne zidentyfikowane niepewności wnioskowania:
  - Brak zaślepienia w badaniu rejestracyjnym (badanie otwarte).
  - Odstępstwa od protokołu badania (w opinii CHMP niewpływające na wnioskowanie dot. skuteczności i bezpieczeństwa leku).
  - Brak równowagi pomiędzy grupami na korzyść ramienia interwencji w odniesieniu do stopnia zaawansowania klinicznego oraz występowania nieprawidłowości cytogenetyczne wysokiego ryzyka. (EMA/CHMP/200978/2020). W ramach oceny rejestracyjnej leku raportowano, iż wydaje się mało prawdopodobne, aby nierównowaga czynników prognostycznych wpłynęła na obserwowane wyniki skuteczności.
  - Kryteria wykluczenia z badania obejmują chorobę pierwotnie oporną na leczenie.
  - Kryteria wykluczenia obejmowały również oporność na wcześniejszą terapię przeciwciałem monoklonalnym anti-CD38. Wskazanie rejestracyjne obejmuje oporność na leczenie lenalidomidem i inhibitorami proteasomów.
  - Populacja badana uwzględniona w badaniach stanowiących podstawę dopuszczenia do obrotu obejmowała pacjentów ograniczonych pod względem sprawności ogólnej, czynności nerek, wątroby oraz występowania chorób serca. Kryteria wykluczenia z badania obejmowały chorobę pierwotnie oporną na leczenie oraz wcześniejsze stosowanie pomalidomidu. Wnioskowanie dot. skuteczności stosowania izatuksymabu w populacji rejestracyjnej leku na podstawie dostępnych dowodów jest ograniczone.
  - Możliwe przeszacowanie populacji docelowej (brak oszacowań dot. przeciwwskazania do terapii oraz estymacji udziału w rynku; populacji nie ograniczono również ze względu na przeciwwskazania do terapii).
  - Szacowane wartości wskaźnika YLL oraz DALY przedstawiono dla wszystkich grup wiekowych oraz pacjentów z MM ogółem.
  - Szacowane wagi niesprawności (DW) przedstawiono w zależności od fazy choroby dla wszystkich grup wiekowych.
  - Szacowane dane dot. chorobowości przedstawiono dla wszystkich grup wiekowych oraz pacjentów z MM ogółem.

## 2 PRZEDMIOT ANALIZY

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie</b>	Sarclisa 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 1 fiolka 100 mg izatuksymabu w 5 ml koncentratu (100 mg/5 ml) EU/1/20/1435/001 3 fiolki 100 mg izatuksymabu w 5 ml koncentratu (100 mg/5 ml) EU/1/20/1435/002 1 fiolka 500 mg izatuksymabu w 25 ml koncentratu (500 mg/25 ml) EU/1/20/1435/003						
<b>Substancja czynna</b>	Izatuksymab						
<b>Oceniane wskazanie</b>	w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim (ang. multiple myeloma, MM), którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa cykle leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów (ang. proteasome inhibitor, PI), i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu. ICD-10: C90.0						
<b>Pozostałe zarejestrowane wskazania</b>	Brak						
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania dodatkowych okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania.						
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka: 10 mg/kg masy ciała, podawane we wlewie dożylnym w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem: <table border="1" data-bbox="448 826 1445 909"> <thead> <tr> <th>Cykle</th> <th>Schemat dawkowania</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cykl 1</td> <td>Dni 1, 8, 15 i 22 (co tydzień)</td> </tr> <tr> <td>Cykl 2 i następne</td> <td>Dni 1, 15 (co 2 tygodnie)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Każdy cykl leczenia jest okresem 28 dni. Leczenie można kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Nie jest zalecane obniżanie dawki produktu leczniczego SARCLISA.</p> <p><b>Premedykacja</b> 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"> <li>• deksametazon w dawce 40 mg, doustnie lub dożylnie (lub w dawce 20 mg doustnie lub dożylnie u pacjentów w wieku <math>\geq 75</math> lat);</li> <li>• paracetamol w dawce od 650 mg do 1000 mg, doustnie (lub równoważny lek);</li> <li>• antagoniści receptora H<sub>2</sub> [ranitydyna w dawce 50 mg dożylnie lub równoważny lek (np. cymetydyna)], albo doustne inhibitory pompy protonowej (np. omeprazol, esomeprazol);</li> <li>• difenhidramina 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.</li> </ul> <p>Zalecana powyżej dawka deksametazonu (doustna lub dożylna) odpowiada dawce całkowitej, którą należy podać jednorazowo przed wlewem w ramach premedykacji i leczenia podstawowego, przed podaniem izatuksymabu i pomalidomidu. Leki zalecane w premedykacji należy podać 15-60 minut przed rozpoczęciem wlewu produktu leczniczego SARCLISA. W przypadku pacjentów, u których nie wystąpi reakcja związana z wlewem po pierwszych 4 podaniach produktu leczniczego SARCLISA, można rozważyć, czy stosowanie kolejnych premedykacji jest rzeczywiście konieczne. Należy rozważyć zastosowanie czynników stymulujących tworzenie kolonii (np. G-CSF), aby ograniczyć ryzyko rozwoju neutropenii.</p> <p>Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Nie zaleca się stosowania izatuksymabu u kobiet w ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym leczone izatuksymabem powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i 5 miesięcy po jego zakończeniu.</p>	Cykle	Schemat dawkowania	Cykl 1	Dni 1, 8, 15 i 22 (co tydzień)	Cykl 2 i następne	Dni 1, 15 (co 2 tygodnie)
Cykle	Schemat dawkowania						
Cykl 1	Dni 1, 8, 15 i 22 (co tydzień)						
Cykl 2 i następne	Dni 1, 15 (co 2 tygodnie)						
<b>Droga podania</b>	Wlew dożylny						
<b>Mechanizm działania</b>	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. 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.						
<b>Grupa ATC</b>	L01XC38 leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne						
<b>Status leku sierocego</b>	NIE						
<b>Data dopuszczenia do obrotu</b>	30.05.2020						
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						

Źródło: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sarclisa>

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information\\_pl](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information_pl)

## 3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

### 3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

#### Informacje ogólne

#### ICD-10: C90.0 – szpiczak mnogi

Szpiczak mnogi (ang. *multiple myeloma*, MM), zwany również szpiczakiem komórek plazmatycznych czy chorobą Kahlera, jest nowotworem typu białych krwinek zwanych komórkami plazmatycznymi. Komórki plazmatyczne pochodzą ze szpiku kostnego, tkanki gąbczastej znajdującej się wewnątrz dużych kości ciała. W szpiczaku mnogim podział komórek plazmatycznych staje się niekontrolowany, co prowadzi do namnażania się nieprawidłowych, niedojrzałych komórek plazmatycznych i wypełniania szpiku kostnego. Utrudnia to wytwarzanie prawidłowych białych krwinek, czerwonych krwinek i płytek krwi, prowadząc do powikłań, takich jak niedokrwistość (mała liczba czerwonych krwinek), bóle kości i złamania, podwyższony poziom wapnia we krwi i choroba nerek. Szpiczak mnogi jest chorobą wyniszczającą i zagrażającą życiu, zwłaszcza dlatego, że zaburza normalne funkcjonowanie szpiku kostnego, prowadzi do uszkodzeń kości i niewydolność nerek<sup>1</sup>.

Ocena stopnia zaawansowania opiera się na pomiarach parametrów krwi, takich jak albumina oraz beta-2-mikroglobulina:

- Stopień I: beta-2-mikroglobulina jest mniejsza niż 3,5 mg/dl, a albumina większa bądź równa 3,5g/dl.
- Stopień II: beta-2-mikroglobulina jest mniejsza niż 3,5 mg/dl, a albumina mniejsza niż 3,5 g/dl lub beta-2-mikroglobulina wynosi od 3,5 do 5,5mg/dl.
- Stopień III: beta-2-mikroglobulina jest równa lub większa niż 5,5 mg/dl.

Szpiczak mnogi (MM) jest rzadką chorobą, która stanowi 10% wszystkich nowotworów hematologicznych. Częstość występowania w Europie wynosi 4,5–6 / 100 000 / rok<sup>2</sup>.

Szacowaną w badaniu Global Burden of Disease (GBD) dla roku 2019 chorobowość z powodu szpiczaka plazmocytozy w Polsce przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 2. Szacowana na podstawie danych GBD chorobowość

Parametr	Razem	Kobiety	Mężczyźni
Chorobowość (wartości bezwzględne)	2 926,56 (2 201,18; 3 561,60)	1 577,28 (1 111,86; 2 070,28)	1 349,28 (958,98; 1 750,14)
Chorobowość (na 100 tys.)	7,61 (5,73; 9,27)	7,96 (5,61; 10,44)	7,25 (5,15; 9,40)

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool?params=gbd-api-2019-permalink/d20497021ae2684e4ee1be852a8d615f>

Szpiczak występuje częściej u osób rasy czarnej niż kaukaskiej<sup>3</sup>. Nie występuje u dzieci i niezwykle rzadko rozpoznaje się go u osób poniżej 30. roku życia<sup>4</sup>. Większość przypadków (90%) odnotowuje się u osób powyżej 50. roku życia<sup>5</sup>.

#### Kryteria populacji docelowej

Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Sarclisa w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa cykle leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów, i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu.

<sup>1</sup> EMA. (2020). EU/3/14/1268. Pozyskano z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3141268>, [dostęp 04.01.2021]

<sup>2</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sarclisa-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sarclisa-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp 13.01.2021]

<sup>3</sup> <http://onkologia.org.pl/szpiczak-mnogi-nowotwory-komerek-plazmatycznych/>, [dostęp 13.01.2021]

<sup>4</sup> J.w.

<sup>5</sup> J.w.

---

Populacja rzeczywista badania rejestracyjnego obejmowała pacjentów spełniających dodatkowo ściśle określone kryteria kwalifikacji dotyczące m.in.: sprawności ogólnej, czynności nerek, wątroby oraz występowania chorób serca.

Kryteria włączenia do badania rejestracyjnego<sup>6,7,8</sup>:

- Wiek  $\geq 18$  lat lub pełnoletność (jeżeli wiek ustawowy różny od 18 lat).
- Udokumentowana diagnoza szpiczaka mnogiego z objawami mierzalnej choroby, np. stężenia białka M  $\geq 0,5$  (g/dL) w badaniu immunoelektroforezy białka surowicy i/lub stężenie białka M  $\geq 200$  mg/24h w badaniu immunoelektroforezy białka moczu.
- Niepowodzenie co najmniej 2 wcześniej stosowanych schematów terapii szpiczaka obejmujące co najmniej 2 kolejne cykle z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomu (bortezomib, karfilzomib lub iksazomib) podawane samodzielnie lub w skojarzeniu. Niepowodzenie leczenia definiowane jako nietolerancja, progresja w ciągu 6 miesięcy po uzyskaniu odpowiedzi częściowej lub lepszej).
- Progresja w okresie 60 dni od zakończenia poprzedniej terapii do włączenia do badania - oporność na ostatnią linię leczenia.
- Dostateczne wyniki badań hematologicznych oraz badań, czynnościowych badań nerek i wątroby (eGFR  $\geq 30$  ml/min na  $1,73 \text{ m}^2$  zgodnie ze wzorem MDRD).

Kryteria wykluczenia:

- Choroba pierwotnie oporna na leczenie (pacjenci, którzy nigdy nie osiągnęli przynajmniej minimalnej odpowiedzi na jakiegokolwiek leczenie w trakcie przebiegu choroby).
- Oporność na wcześniejszą terapię przeciwciałem monoklonalnym anti-CD38.
- Wyłącznie mierzalna choroba łańcuchów lekkich.
- Czynna pierwotna amyloidoza łańcuchów lekkich lub współistniejąca białaczka plazmatycznokomórkowa.
- Uprzednia terapia pomalidomidem.
- Utrzymująca się toksyczność  $>1$ . stopnia po wcześniejszej terapii przeciwszpiczakowej.
- Jakiegokolwiek leczenie przeciwszpiczakowe w ciągu 14 dni przed randomizacją, w tym deksametazon.
- Stan ogólny pacjenta w skali ECOG  $>2$ .
- Liczba płytek krwi  $<75$  tys./mL, jeżeli  $<50\%$  komórek jądrzastych szpiku to komórki plazmatyczne; liczba płytek krwi  $\geq 30$  tys./mL, jeżeli  $\geq 50\%$  komórek jądrzastych szpiku to komórki plazmatyczne (Niedozwolona była transfuzja płytek krwi na trzy dni przed wizytą kwalifikacyjną).
- Bezwzględna liczba neutrofilii poniżej 1000 na mL ( $1 \times 10^9/l$ ).
- Klirens kreatyniny  $<30$  ml/min. (wg wzoru MDRD).
- Bilirubina całkowita  $>2$  x GGN (górną granicę normy).
- Skorygowane stężenie Ca w surowicy  $>14$  mg/dL ( $>3,5$  mmol/L).
- AST i / lub ALT  $>3$  x GGN.
- Nadwrażliwość na leki immunomodulujące (IMiD) (talidomid lub lenalidomid) definiowana jako każda reakcja nadwrażliwości prowadząca do zaprzestania terapii IMiD w ciągu 2 pierwszych cykli lub toksyczność, która spełnia definicję nietolerancji.
- Nadwrażliwość na deksametazon, sacharozę i histydynę (w postaci zasady i soli chlorowodorkowej) i polisorbitat 80 lub którykolwiek ze składników badanej terapii, których nie można poddać premedykacji steroidami, lub stosowanie blokerów receptora H2.
- Znaczna dysfunkcja serca; zawał mięśnia sercowego w ciągu 12 miesięcy; niestabilna, słabo kontrolowana dławica piersiowa.
- Kobiety w ciąży, karmiące lub planujące ciążę w okresie trwania badania.

---

<sup>6</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02990338> [dostęp 13.01.2021]

<sup>7</sup> Richardson, P. G., Attal, M., Campana, F., Le-Guennec, S., Hui, A. M., Risse, M. L., ... & Anderson, K. C. (2018). Isatuximab plus pomalidomide/dexamethasone versus pomalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: ICARIA Phase III study design. *Future oncology*, 14(11), 1035-1047.

<sup>8</sup> Attal, M., Richardson, P. G., Rajkumar, S. V., San-Miguel, J., Beksac, M., Spicka, I., ... & Tache, J. (2019). 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. *The Lancet*, 394(10214), 2096-2107.

- Mężczyźni odmawiający abstynencji lub stosowania prezerwatyw podczas współżycia z kobietą w ciąży lub kobietą w wieku rozrodczym w okresie udziału w badaniu, podczas przerw w dawkowaniu i co najmniej 3 lub 5 miesięcy po zakończeniu leczenia (nawet jeśli przeszli zabieg wazektomii).
- Brak zgody na powstrzymanie się od oddawania krwi podczas leczenia badanego i przez 4 tygodnie po zaprzestaniu stosowania badanego leku.

W tabeli poniżej zestawiono wskazania rejestracyjne produktu leczniczego Sarclisa oraz kluczowe kryteria kwalifikacyjne do badania rejestracyjnego:

**Tabela 3. Porównanie wskazań ChPL dla leku izatuksymab z kryteriami kwalifikacji do badania rejestracyjnego STARTRK-2**

Wskazania ChPL	Kryteria kwalifikacji badania rejestracyjnego
<p>w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim (ang. multiple myeloma, MM), którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa cykle leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów (ang. proteasome inhibitor, PI), i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu.</p> <p>Należy rozważyć zastosowanie czynników stymulujących tworzenie kolonii (np. G-CSF), aby ograniczyć ryzyko rozwoju neutropenii. W przypadku wystąpienia neutropenii stopnia 4 podawanie produktu leczniczego SARCLISA należy odroczyć do chwili, gdy liczba granulocytów obojętnochłonnych ulegnie poprawie do co najmniej <math>1,0 \times 10^9 /l</math>.</p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym leczone izatuksymabem powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i 5 miesięcy po jego zakończeniu.</p> <p>Nie zaleca się stosowania izatuksymabu u kobiet w ciąży.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nawrotowy lub oporny na leczenie szpiczak mnogi</li> <li>- co najmniej 2 wcześniejsze cykle leczenia,</li> <li>- brak odpowiedzi na leczenie lenalidomidem i inhibitorami proteasomów (bortezomib, carfilzomib, ixazomib). Brak odpowiedzi na leczenie definiowano jako: progresja choroby w okresie 60 dni po zakończeniu wcześniejszego leczenia lub nietolerancja lenalidomidu lub inhibitora proteasomów lub progresja choroby w okresie 6 miesięcy po uzyskaniu przynajmniej częściowej odpowiedzi na leczenie.</li> <li>- oporność na ostatnią linię leczenia</li> <li>- stężenie białka monoklonalnego w surowicy wynoszące co najmniej 0,5 g/dl lub stężenie białka monoklonalnego w moczu wynoszące co najmniej 200 mg/24 godz. i jest odporne na ostatnią linię leczenia.</li> <li>- dostateczne wyniki badań hematologicznych oraz badań, czynnościowych badań nerek i wątroby (eGFR <math>\geq 30</math> ml/min na <math>1,73 \text{ m}^2</math> zgodnie ze wzorem MDRD).</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- choroba pierwotnie oporna na leczenie<sup>9</sup></li> <li>- oporność na wcześniejszą terapię przeciwciałem monoklonalnym anti-CD38,</li> <li>- wcześniejsza terapia pomalidomidem</li> <li>- utrzymująca się toksyczność &gt; 1. stopnia po wcześniejszej terapii przeciwszpiczakowej.</li> <li>- czynna pierwotna amyloidoza łańcuchów lekkich lub współistniejąca białaczka plazmatycomórkowa</li> </ul>

Jednocześnie należy wskazać, iż w dniu 2.03.2020 r. FDA zatwierdziła produkt leczniczy Sarclisa w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem, w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej dwa cykle leczenia, w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu<sup>10,11</sup>.

#### WNIOSKI:

Biorąc pod uwagę częściową zgodność pomiędzy populacją objętą wskazaniem w ChPL a populacją badania rejestracyjnego oraz wskazaniem zatwierdzonym przez FDA, populacja docelowa powinna zostać ściśle określona kryteriami kwalifikacji, zgodnymi z badaniem rejestracyjnym, stanowiącym podstawę dopuszczenia do obrotu. Umożliwi to bezpośrednie porównanie wyników badania klinicznego i wyników RWE (ang. *real world evidence*).

#### Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Szpiczak mnogi wiąże się ze znacznym obciążeniem chorobą pacjentów. Pacjenci doświadczają różnych objawów i stanów chorobowych związanych z przebiegiem MM, w tym niewydolności nerek, niedokrwistości, zmęczenia, duszności wysiłkowej, bólu kości, złamań i niedoboru odporności/nawracających infekcji.

<sup>9</sup> Charakterystyka Produktu Leczniczego dla leku Sarclisa. Pozyskano z: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information_pl.pdf), [dostęp 13.01.2021]

<sup>10</sup> [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/761113s0001bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761113s0001bl.pdf) [dostęp 29.01.2021]

<sup>11</sup> <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process> [dostęp 29.01.2021]



Pogorszenie jakości życia jest szczególnie widoczne u starszych słabych pacjentów, którzy stanowią około 30% pacjentów z MM.

5-letnie przeżycie względne pacjentów z MM wynosi 53,9%, co oznacza, że 54/100 pacjentów z MM żyje po 5 latach od postawienia diagnozy<sup>12</sup>. Prawie wszyscy chorzy na MM ostatecznie mają nawrót. MM jest chorobą charakteryzującą się wieloma remisjami i nawrotami. Przy nowoczesnej terapii pierwszy nawrót MM występuje po około 3–4 latach od wstępnej diagnozy<sup>13</sup>. Najgorsze rokowanie mają chorzy z nawrotem opornym na lenalidomid i bortezomib, u których mediany PFS i OS wynoszą odpowiednio tylko 5 i 9 miesięcy<sup>14</sup>.

Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi od 65 do 70 lat<sup>15</sup>.

Zgodnie z przygotowanym przez Instytut Miar Zdrowia i Ewaluacji raportem dot. globalnego obciążenia chorobami (GBD, ang. *Global Burden of Disease*) w 2019 r. wagi niesprawności dla szpiczaka mnogiego zostały oszacowane w zależności od faz choroby i wynoszą od 0,288 dla nowo zdiagnozowanego MM do 0,540 dla terminalnej fazy MM. Średnie wagi niesprawności dla poszczególnych faz przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 4. Wagi niesprawności w poszczególnych fazach MM wg GBD 2019 (0 – pełne zdrowie, 1 – zgon)**

Faza choroby	Średnia waga niesprawności (95% CI)
Diagnoza i pierwsza faza terapii szpiczaka plazmocytoowego (ang. <i>diagnosis and primary therapy phase of multiple myeloma</i> )	0,288 (0,193–0,399)
Faza przerzutowa szpiczaka plazmocytoowego (ang. <i>metastatic phase of multiple myeloma</i> )	0,451 (0,307–0,600)
Terminalna/końcowa faza szpiczaka plazmocytoowego (ang. <i>terminal phase of multiple myeloma</i> )	0,540 (0,377–0,687)
Kontrolowana faza szpiczaka plazmocytoowego (ang. <i>controlled phase of multiple myeloma</i> )	0,049 (0,031–0,072)

Źródło: GBD 2019.

Przyjmując, że jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (HRQoL) jest odwrotnością wagi niesprawności stanu zdrowia, użyteczność dla MM może wynosić od 0,712 dla nowo zdiagnozowanego MM do 0,46 dla terminalnej fazy MM.

Według danych Global Burden of Disease (GBD) z 2019 r. wskaźniki dla szpiczaka plazmocytoowego w Polsce wynoszą:

- YLLs – utracone lata życia (ang. *years of life lost*), współczynnik na 100 tys.:
  - ogółem: 81,93 (95%CI: 51,39; 100,83) [procent: 0,41 (95%CI: 0,26; 0,45)];
  - kobiety: 71,13 (95%CI: 41,77; 92,66) [procent: 0,46 (95%CI: 0,28; 0,51)];
  - mężczyźni: 93,43 (95%CI: 49,50; 123,34) [procent: 0,37 (95%CI: 0,22; 0,42)].
- DALYs – lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. *disability adjusted life-years*), współczynnik na 100 tys.:
  - ogółem: 82,96 (95%CI: 52,12; 102,04) [procent: 0,25 (95%CI: 0,16; 0,30)];
  - kobiety: 72,11 (95%CI: 42,26; 93,95) [procent: 0,25 (95%CI: 0,15; 0,31)];
  - mężczyźni: 94,51 (95%CI: 50,23; 124,48) [procent: 0,25 (95%CI: 0,14; 0,30)].

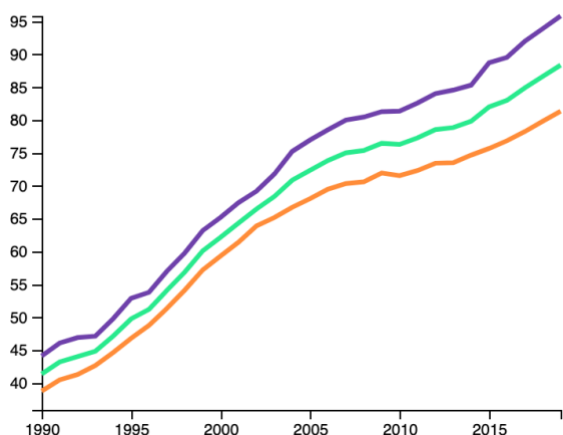
<sup>12</sup> <https://themmr.org/multiple-myeloma/prognosis/understanding-survival-statistics/> [dostęp 14.01.2021]

<sup>13</sup> <https://www.nature.com/articles/s41408-020-00359-2> [dostęp 14.01.2021]

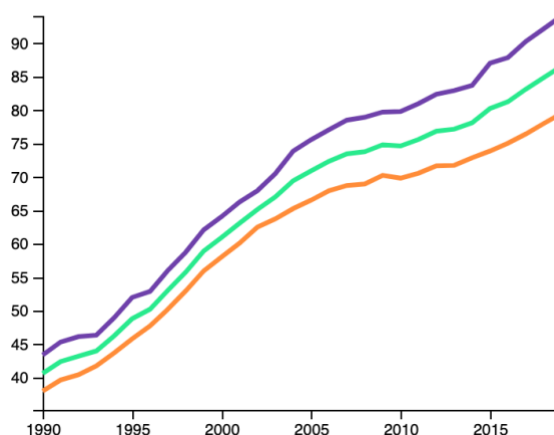
<sup>14</sup> Giannopoulos, K., Jamroziak, K., Usnarska-Zubkiewicz, L., Dytfeld, D., Jurczyszyn, A., Walewski, J., ... & Dmoszyńska, A. (2018). Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskracji plazmocytoowych na rok 2018/2019. *Acta Haematologica Polonica*, 49(4), 157-206.

<sup>15</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sarclisa-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sarclisa-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp 14.01.2021]

**DALYs (Disability-Adjusted Life Years), rate per 100k**



**YLLs (Years of Life Lost), rate per 100k**



Legend

- Poland, Males, All Ages, Multiple myeloma
- Poland, Females, All Ages, Multiple myeloma
- Poland, Both sexes, All Ages, Multiple myeloma

**Rysunek 1. DALY oraz YLL z powodu MM w Polsce w latach 1990–2019**

[Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [dostęp: 29.01.2021].

### 3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przegląd wytycznych praktyki klinicznej przeprowadzono w dniu 17.12.2020 r. W raporcie uwzględniono dwa dokumenty – jeden opublikowany przez organizację polską oraz jeden przez organizację europejską.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.



Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja	Data	Kraj / Region	Link	Rekomendowane interwencje
PTOK	26 maja 2020	Polska	<a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tm2_2.9.%20Szpiczak_plazmocytowy_200520.pdf">http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tm2_2.9.%20Szpiczak_plazmocytowy_200520.pdf</a>	<p><b>Sarclisa (izatuksymab) – rekomendowany udział pacjentów w badaniu klinicznym z zastosowaniem IZA<sup>16</sup>.</b></p> <p>Nawroty szpiczaka plazmocytoowego (ang. <i>plasma cell myeloma</i>, PCM) i oporność na chemioterapię (brak odpowiedzi lub odpowiedź krótsza niż 60 dni) obserwowano podczas leczenia każdym z dotychczas testowanych leków. Optymalne planowanie leczenia w kolejnych nawrotach ma więc kluczowe znaczenie dla osiągnięcia maksymalnego czasu przeżycia chorych i jego jakości.</p> <p>Ze względu na różnorodność sytuacji klinicznych oraz dużą liczbę nowo zarejestrowanych leków i schematów terapeutycznych, brak bezpośrednich porównań między poszczególnymi schematami chemioterapii i ostatnio również immunochemioterapii, a także różnice w kryteriach włączenia i wyłączenia do badań rejestracyjnych <b>brakuje wystarczających podstaw naukowych, które pozwoliłyby na definitywny wybór optymalnej strategii leczenia nawrotu i/lub oporności PCM</b>. 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. W wielu krajach, w tym również w Polsce, istnieją ekonomiczne ograniczenia w dostępie do ostatnio zarejestrowanych leków, takich jak <b>pomalidomid, karfilzomib, iksazomib, elotuzumab, panobinostat i daratumumab</b>. Ponieważ często refundacja takich leków obejmuje tylko wybrane sytuacje kliniczne (np. określone linie terapii lub terapie skojarzone), wpływa to istotnie na indywidualne decyzje terapeutyczne. W Polsce w 2019 roku spośród najnowszych terapii zarejestrowanych w PCM istniała możliwość refundacji terapii pomalidomidem, karfilzomibem oraz daratumumabem w odniesieniu do ściśle zdefiniowanych sytuacji klinicznych i skojarzeń lekowych.</p> <p>Z tych względów strategia leczenia nawrotowego/opornego PCM powinna być ustalana indywidualnie na podstawie następujących możliwości [IVD]:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <b>badanie kliniczne z nowym potencjalnie aktywnym lekiem lub schematem</b> — zalecane w każdej sytuacji; obecnie należy szczególnie rozważyć badania kliniczne oceniające immunochemioterapię z zastosowaniem <b>przeciwciała monoklonalnego anti-CD38</b>;</li> <li>2) 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;</li> <li>3) powtórzenie leczenia zgodnie z ostatnio stosowanym schematem — możliwe do rozważenia, gdy odpowiedź utrzymywała się co najmniej 6 miesięcy;</li> <li>4) kolejne leczenie wysokimi dawkami melfalanu (ang. high-dose melphalan, HDMel) i auto-HSCT — zalecane, gdy remisja po poprzedniej takiej procedurze utrzymywała się co najmniej 12–18 miesięcy;</li> <li>5) przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i>) z pełnym lub zredukowanym kondycjonowaniem — do rozważenia u młodszych chorych z grupy wysokiego ryzyka i krótkotrwałą odpowiedzią na optymalną chemioterapię;</li> <li>6) 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.</li> </ol>

<sup>16</sup> Wytyczne opublikowane przed zatwierdzeniem leku przez Europejską Agencję Leków

Organizacja	Data	Kraj / Region	Link	Rekomendowane interwencje
PGSz <sup>17</sup>	Grudzień 2018	Polska	<a href="http://szpiczak.org/wp-content/uploads/aktualnosc/2019/ZALECENIA-MM-2019-PTHiT.pdf">http://szpiczak.org/wp-content/uploads/aktualnosc/2019/ZALECENIA-MM-2019-PTHiT.pdf</a>	<p><b>Brak odniesienia do Sarclisa (izatuksymab)<sup>16</sup></b></p> <p>Leczenie nawrotowych i opornych postaci szpiczaka</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wszyscy chorzy powinni być kwalifikowani do leczenia w badaniach klinicznych</li> <li>• Pacjenci bez przeciwwskazań powinni być kwalifikowani do chemioterapii wysokodawkowanej z autoHSCT</li> <li>• Terapia ratunkowa oparta na bortezomibie jest zalecana dla chorych nietolerujących talidomidu lub opornych na ten lek w 1. linii, w przypadku oporności na bortezomib chorzy powinni być leczeni schematami z lenalidomidem, ewentualnie z bendamustyną</li> <li>• Chorzy z polineuropatią obwodową stopnia &gt; 2, powinni być leczeni schematami z lenalidomidem, ewentualnie z bendamustyną</li> <li>• Chorzy podwójnie oporni powinni otrzymywać leczenie w oparciu o schemat PomDex (pomalidomid + deksametazon).</li> </ul> <p>Szpiczak nawrotowy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wybór sposobu leczenia nawrotu powinien być dokonany z uwzględnieniem czynników takich jak przebyte leczenie i jego skuteczność, czasu utrzymywania się odpowiedzi na ostatnie leczenie, toksyczne następstwa leczenia, stan biologiczny chorego, wiek, choroby współistniejące, wydolność nerek i szpiku oraz preferencje pacjenta</li> <li>• Leczenie pierwszego jak i kolejnych nawrotów powinno opierać się na bortezomibie, lenalidomidzie lub pomalidomidzie, albo innych lekach nowej generacji dostępnych w badaniach klinicznych</li> <li>• Do leczenia nawrotu należy wybrać lek nowej generacji alternatywny w stosunku do uprzednich linii leczenia i co do zasady w układzie wielolekowym z deksametazonem +/- cytostatyk, o ile nie ma przeciwwskazań</li> </ul> <p>Powtórzenie chemioterapii wysokodawkowej z autoHSCT należy rozważyć, jeżeli po pierwszej transplantacji odpowiedź utrzymywała się &gt; 18-24 mies.</p> <p>Leczenie kolejnej linii</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku chorych z nawrotem lub opornością, IWWM-7 (7th International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia) i IWWM-8 (8th International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia) rekomendują kwalifikację do badań klinicznych z nowymi lekami. Poza badaniami klinicznymi wybór leczenia kolejnej linii zależy od rodzaju terapii zastosowanej w pierwszej linii, odpowiedzi na leczenie oraz czasu jej trwania, stanu ogólnego chorego i chorób towarzyszących, planowanej procedury autoHSCT.</li> <li>• Powtórzenie terapii jest uzasadnione, jeśli wcześniejsza odpowiedź trwała co najmniej 12 miesięcy, natomiast jeżeli była krótsza, zaleca się zastosowanie chemioterapii zawierającej inne grupy leków.</li> <li>• Należy unikać stosowania leków uszkadzających hematopoetyczne komórki macierzyste (hematopoietic stem cells – HSC), szczególnie u chorych, u których nie przeprowadzono wcześniejszej mobilizacji HSC.</li> <li>• Wskazania do rozpoczęcia leczenia w nawrocie choroby są takie same jak te stosowane przy włączaniu leczenia pierwszej linii.</li> <li>• Schematy, które zaleca się w kolejnych liniach leczenia są takie, jak dla pierwszej linii leczenia, a więc RCD, RB, R-Bor, R-BorD, a także FCR oraz monoterapię brutyn bemb, którego stosowanie w Polsce nie jest refundowane.</li> <li>• Ponadto u chorych opornych na rytuksymab można rozważyć stosowanie ofatumumabu. Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych jest opcją terapeutyczną u chorych</li> </ul>

<sup>17</sup> samodzielnie działająca grupa badawcza z afiliacją przy Polskim Towarzystwie Hematologów i Transfuzjologów

Organizacja	Data	Kraj / Region	Link	Rekomendowane interwencje
				<p>z chemiowrażliwym nawrotem. Uważa się, że chorzy, którzy otrzymali więcej niż 3 linie leczenia lub pacjenci z chemooporną WM przed procedurą transplantacji nie odnoszą korzyści z autoHSCT.</p> <p>Schematy leczenia chorych opornych/nawrotowych</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RD – Lenalidomid, deksametazon, deksametazon (Leczenie do czasu progresji choroby lub wystąpienia działań niepożądanych)</li> <li>• PomDex – pomalidomid, deksametazon</li> <li>• VD – bortezomib, deksametazon</li> <li>• RVD – lenalidomid, bortezomib, deksametazon (Leczenie do czasu progresji choroby lub wystąpienia działań niepożądanych)</li> <li>• BBD – bendamustyna, bortezomib, deksametazon</li> <li>• BTP – bendamustyna, talidomid, prednizon</li> <li>• BTD – bendamustyna, talidomid, deksametazon</li> <li>• Elo-RD – lenalidomid, deksametazon, deksametazon, elotuzumab (Leczenie do czasu progresji choroby lub wystąpienia działań niepożądanych)</li> <li>• PanoVD – bortezomib, deksametazon, panobinostat</li> <li>• KRD – karfilzom b, lenalidomid, deksametazon</li> <li>• EDAP – etopozyd, cisplatyna, deksametazon, Ara-C, G-CSF</li> <li>• DT-PACE – talidomid, deksametazon, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd</li> <li>• DT-CE – talidomid, deksametazon, cyklofosfamid, etopozyd</li> <li>• Ixa-RD – lenalidomid, deksametazon, iksazomib (Leczenie do czasu progresji choroby lub wystąpienia działań niepożądanych)</li> <li>• Daratumumab</li> <li>• Puls steroidowy wg Aleksaniana – deksametazon</li> </ul>
ESMO	Sierpień 2017	Europa	<a href="https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(19)42145-5/pdf">https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(19)42145-5/pdf</a>	<p><b>Brak odniesienia do Sarclisa (izatuksymab)<sup>16</sup>.</b></p> <p>Leczenie choroby nawrotowej/opornej na leczenie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Do 2015 r. EMA zatwierdziła, do leczenia w czasie pierwszego nawrotu i kolejnych, lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem [I, A] i bortezomibem, w monoterapii lub w skojarzeniu z pegylowaną doksorubicyną [I, A]. Niemniej jednak bortezomib jest najczęściej stosowany w skojarzeniu z deksametazonem w przypadku nawrotów</li> <li>• Panobinostat, inhibitor panHDAC, w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem, jest obecnie wskazany w leczeniu pacjentów z nawrotowym / opornym na leczenie MM, u pacjentów którzy otrzymali co najmniej dwa wcześniejsze schematy, w tym bortezomib i lek immunomodulujący [II, C]</li> <li>• Karfilzomib inhibitor proteasomów drugiej generacji został również zarejestrowany w dawce 27 mg/m<sup>2</sup> w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem do leczenia pacjentów z MM, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię [II, A].</li> <li>• Zatwierdzono również karfilzomib w dawce 56 mg/m<sup>2</sup> w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów z przynajmniej jedną linią wcześniejszej terapii [II, A].</li> <li>• Elotuzumab, przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko SLAMF7, został zatwierdzony w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem do leczenia MM u pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną wcześniejszą terapię [II, B].</li> </ul>

Organizacja	Data	Kraj / Region	Link	Rekomendowane interwencje
				<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iksazom b, pierwszy doustny inhibitor proteasomów, w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem, został zatwierdzony przez EMA w 2016 r. u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą linię terapii [II, A]</li> <li>• Pomalidomid (trzeciej generacji IMiD), w połączeniu z niskimi dawkami deksametazonu, jest dopuszczony do stosowania u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie, w tym lenalidomid i bortezomib, i których choroba postępowała po leczeniu tymi lekami [II, A].</li> <li>• Daratumumab, przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko CD38, został również niedawno zatwierdzony do leczenia osób dorosłych z nawrotowym/opornym na leczenie MM, u których wcześniej stosowano inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i których choroba nasiliła się po leczeniu [II, A].</li> <li>• Daratumumab w skojarzeniu z bortezom bem i deksametazonem wykazał również znaczącą skuteczność we wcześniejszych stadiach choroby, pierwszym nawrocie i kolejnych liniach leczenia [II, A] lub w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem [II, A] w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych III fazy.</li> </ul> <p>Główne schematy leczenia szpiczaka mnogiego</p> <p>Nawrót / choroba oporna:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Karfilzomib / lenalidomid / deksametazon (KRd)</li> <li>• Bortezomib / deksametazon / panobinostat (VD-Pano)</li> <li>• Karfilzomib / deksametazon (Kd)</li> <li>• Lenalidomid / deksametazon / elotuzumab (Rd-Elo)</li> <li>• Lenalidomid / deksametazon / iksazomib (IRd)</li> <li>• Bortezomib / deksametazon / daratumumab (DVd)</li> <li>• Lenalidomid / deksametazon / daratumumab (DRd)</li> </ul> <p><i>Jakość dowodów:</i></p> <p><i>I – Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niskie prawdopodobieństwo błędu systematycznego) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez niejednorodności</i></p> <p><i>II – Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją, w przypadku których istnieje podejrzenie błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań wykazały niejednorodność</i></p> <p><i>III – Prospektywne badania kohortowe</i></p> <p><i>IV – Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><i>V – Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, ekspertyzy</i></p> <p><i>Siła zaleceń:</i></p> <p><i>A – Silne dowody na skuteczność z istotnymi korzyściami klinicznymi, zdecydowanie zalecane</i></p> <p><i>B – Silne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczonymi korzyściami klinicznymi, ogólnie zalecane</i></p> <p><i>C – Niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem lub wadami (zdarzenia niepożądane, koszty, ...), opcjonalnie</i></p> <p><i>D – Umiarkowane dowody wskazujące na skuteczność lub niekorzystne skutki, generalnie nie są zalecane</i></p> <p><i>E – Silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnym skutkom, nigdy nie zalecane</i></p>

Organizacja	Data	Kraj / Region	Link	Rekomendowane interwencje
NCCN 2021	Grudzień 2020	USA	<a href="https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/myeloma.pdf">https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/myeloma.pdf</a>	<p><b>Wytyczne dotyczą terapii systemowej szpiczaka mnogiego. Opisano wytyczne odnoszące się do terapii pacjentów z wcześniej leczonym szpiczakiem mnogim.</b></p> <p><i>W wytycznych przedstawiono wybrane schematy leczenia.</i></p> <p><i>Wybór odpowiedniego schematu leczenia powinien być oparty na kontekście klinicznym nawrotu.</i></p> <p><i>Jeżeli opisany w poniższym zestawieniu schemat był stosowany wcześniej jako pierwotna terapia indukująca, a nawrót choroby nastąpił w okresie &gt; 6 miesięcy, ten sam schemat może być zastosowany.</i></p> <p><u>Schematy preferowane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bortezomib + lenalidomid + deksametazon (kategoria 2A)</li> <li>• Karfilzomib + lenalidomid + deksametazon (kategoria 1)</li> <li>• Daratumumab + bortezomib + deksametazon (kategoria 1)</li> <li>• Daratumumab + karfilzom b + deksametazon (kategoria 1)</li> <li>• Daratumumab + lenalidomid + deksametazon (kategoria 1)</li> <li>• <b>Izatuksymab + pomalidomid + deksametazon (kategoria 1)</b></li> <li>• Iksazom b + lenalidomid + deksametazon (kategoria 1)</li> <li>• Iksazom b + pomalidomid + deksametazon (kategoria 2A)</li> <li>• Pomalidomid + bortezom b + deksametazon (kategoria 1)</li> </ul> <p><u>Inne schematy rekomendowane:</u></p> <p>Wytyczne podają 18 różnych schematów, jeden z nich dotyczy zastosowania belantamabu mafodotin w monoterapii w zakresie zarejestrowanego wskazania (kategoria 2A).</p>

---

## PODSUMOWANIE

W ramach wyszukiwania odnaleziono polskie (PTOK 2020, PGSz 2018) oraz europejskie (ESMO 2017) wytyczne dot. terapii pacjentów ze szpiczakiem mnogim. W analizie uwzględniono zalecenia odnoszące się do leczenia pacjentów z opornym lub nawrotowym MM.

**Interwencja:** Wytyczne PTOK zalecają u pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie MM indywidualne dostosowanie terapii, w szczególności rozważenie udziału w badaniu klinicznym oceniającym immunochemioterapię z zastosowaniem przeciwciała monoklonalnego anti-CD38 (izatuksymab). W wytycznych PGSz 2018 oraz ESMO 2017 nie odniesiono się do zastosowania terapii izatuksymabem. Zarówno wytyczne PTOK, PGSz jak i ESMO zostały wydane przed zatwierdzeniem leku przez Europejską Agencję Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) – data dopuszczenia leku do obrotu 30.05.2020. Lek izatuksymab jest rekomendowany w wytycznych stowarzyszenia *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*. Rekomendacja obejmuje stosowanie IZA+POM+DEX jako schematu preferowanego u pacjentów z nawrotowym / opornym na leczenie szpiczakiem mnogim (jakość dowodów: kategoria 1)<sup>18</sup>.

**Komparator:** W wytycznych PGSz wskazano, iż leczenie pierwszego jak i kolejnych nawrotów szpiczaka mnogiego powinno opierać się na bortezomibie, lenalidomidzie lub pomalidomidzie, albo innych lekach nowej generacji dostępnych w badaniach klinicznych. Wytyczne europejskie (ESMO) zalecają w terapii nawrotu lek nowej generacji alternatywny w stosunku do uprzednich linii leczenia, w układzie wielolekowym z deksametazonem +/- cytostatykiem, o ile nie występują przeciwwskazania.

Najczęściej zalecanymi przez PTOK, PGSz oraz ESMO schematami leczenia pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, o najwyższej sile zaleceń (za wyłączeniem schematów z zastosowaniem LEN i PI), które należałoby rozpatrywać jako opcje terapeutyczne dla izatuksymabu są:

- pomalidomid w skojarzeniu z niskimi dawkami deksametazonu (schemat zastosowany w ramieniu kontroli w badaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Sarclisa),
- daratumumab.

---

<sup>18</sup> Zalecenie oparte na dowodach wysokiej wiarygodności, w stosunku, do którego osiągnięto jednomyślne stanowisko Zespołu NCCN, że interwencja jest właściwa

### 3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Tabela 6. Przegląd wcześniejszych stanowisk/opinii Rady Przejrzystości oraz rekomendacji/opinii Prezesa AOTMiT

Numer zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazania	Stanowiska/Opinie RP oraz Rekomendacje/Opinie Prezesa AOTMiT
9/2020 <a href="#">9/2020 BIP</a>	Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2020 z dnia 10 lutego 2020 roku  Opinia nr 12/2020 z dnia 12 lutego 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	nawracający i oporny szpiczak mnogi (ICD-10: C90.0)	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leków:  <ul style="list-style-type: none"> <li>Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fio ka á 20 mg/ml, (5 ml),</li> <li>Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 20 mg/ml, (20 ml), w terapii skojarzonej z deksametazonem, we wskazaniu: nawracający i oporny szpiczak mnogi (ICD-10: C90.0).</li> </ul> <p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 poz. 784 z późn. zm.) <b>opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Darzalex (daratumumab) w terapii skojarzonej z deksametazonem</b>, we wskazaniu: nawracający i oporny szpiczak mnogi (ICD-10: C90.0), w ramach <b>ratunkowego dostępu do technologii lekowych</b>.</p>
166/2019 <a href="#">166/2019 BIP</a>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 101/2019 z dnia 4 listopada 2019 roku  Rekomendacja nr 99/2019 z dnia 5 listopada 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (IC10 C90.0) z zastosowaniem karfilzomibu	<b>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne</b> objęcie refundacją produktów leczniczych:  <ul style="list-style-type: none"> <li>Kyprolis (karfilzom b), 10 mg, 1 fio ka, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, EAN 05909991298463,</li> <li>Kyprolis (karfilzom b), 10 mg, 1 fio ka, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, EAN 05909991298470,</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0) z zastosowaniem karfilzom bu”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia kosztów leku do i wprowadzenia dodatkowego mechanizmu dzielenia ryzyka (capping). Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p> <p>Prezes Agencji <b>rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego</b> „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90) pod warunkiem pogłębienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz wprowadzeniu dodatkowego mechanizmu uzależnionego od wielkości sprzedaży.</p>
126/2019 <a href="#">126/2019 BIP</a>	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 73/2019 z dnia 19 sierpnia 2019 roku  Rekomendacja nr 71/2019 z dnia 22 sierpnia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C.90)	<b>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją</b> produktów leczniczych:  <ul style="list-style-type: none"> <li>Ninlaro (ixazom bum), kapsułki twarde, 2,3 mg, 3 kaps., EAN: 3400930077696,</li> <li>Ninlaro (ixazom bum), kapsułki twarde, 3 mg, 3 kaps., EAN: 3400930077719,</li> <li>Ninlaro (ixazom bum), kapsułki twarde, 4 mg, 3 kaps., EAN: 3400930077726,</li> </ul> <p><b>w ramach programu lekowego</b> „Iksazom b w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C.90”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.</p> <p>Rada Przejrzystości nie akceptuje propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.</p>

Numer zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazania	Stanowiska/Opinie RP oraz Rekomendacje/Opinie Prezesa AOTMiT
			<p>Rada uważa, że w projekcie programu lekowego należy doprecyzować definicję progresji choroby.</p> <p><b>Prezes Agencji nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego <b>Ninlaro (iksazomib) w ramach programu lekowego „Iksazomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C.90)”</b></p>
<p>20/2018 <a href="#">20/2018 BIP</a></p>	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 55/2018 z dnia 4 czerwca 2018 roku</p> <p>Rekomendacja nr 54/2018 z dnia 8 czerwca 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>leczenie opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10: C90.0)</p>	<p><b>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego <b>Kyprolis (karfilzomib)</b>, 60 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, kod EAN: 5909991256388, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Rada nie akceptuje zaproponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka, a także wnioskuje o obniżenie ceny leku oraz wprowadzenie dodatkowego mechanizmu RSS ograniczającego niepewność wpływu na budżet płatnika. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p> <p><b>Prezes Agencji nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego <b>Kyprolis (karfilzomib)</b>, 60 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, EAN 5909991256388 w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90)”, <b>we wnioskowanym brzmieniu.</b></p>
<p>038/2017 <a href="#">038/2017 BIP</a></p>	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 50/2017 z dnia 29 maja 2017 roku</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 51/2017 z dnia 29 maja 2017 roku</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 52/2017 z dnia 29 maja 2017 roku</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 53/2017 z dnia 29 maja 2017 roku</p> <p>Rekomendacja nr 31/2017 z dnia 2 czerwca 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>nawrotowy i oporny szpiczak mnogi (ICD-10 C90.0)</p>	<p><b>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego <b>Imnovid (pomalidomid)</b>, kaps. twarde, 1 mg, 21 kaps., kod EAN 5909991185589, w ramach programu lekowego „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)”</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego <b>Imnovid (pomalidomid)</b>, kaps. twarde, 2 mg, 21 kaps., kod EAN 5909991185596, w ramach programu lekowego „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)”</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego <b>Imnovid (pomalidomid)</b>, kaps. twarde, 3 mg, 21 kaps., kod EAN 5909991185602, w ramach programu lekowego „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)”</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego <b>Imnovid (pomalidomid)</b>, kaps. twarde, 4 mg, 21 kaps., kod EAN 5909991185619, w ramach programu lekowego „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)”</p> <p><b>Prezes Agencji nie rekomenduje</b> objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Imnovid (pomalidomid)</b>, kaps. twarde., 1 mg, 21 kaps.; kod EAN 5909991185589;</li> <li>• <b>Imnovid (pomalidomid)</b>, kaps. twarde., 2 mg, 21 kaps.; kod EAN 5909991185596;</li> <li>• <b>Imnovid (pomalidomid)</b>, kaps. twarde., 3 mg, 21 kaps.; kod EAN 5909991185602</li> <li>• <b>Imnovid (pomalidomid)</b>, kaps. twarde., 4 mg, 21 kaps.; kod EAN 5909991185619;</li> </ul> <p><b>w ramach programu „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)”</b>.</p>



Numer zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazania	Stanowiska/Opinie RP oraz Rekomendacje/Opinie Prezesa AOTMiT
146/2016 <a href="#">146/2016 BIP</a>	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 90/2016 z dnia 22 sierpnia 2016 roku</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 91/2016 z dnia 22 sierpnia 2016 roku</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 92/2016 z dnia 22 sierpnia 2016 roku</p> <p>Rekomendacja nr 53/2016 z dnia 26 sierpnia 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	wynikające ze złożonych wniosków refundacyjnych i uzgodnionego programu lekowego "panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (mnogiego) (ICD-10 C90.0)	<p><b>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Farydak (panobinostat), kaps. twarda, 10 mg, 6 kaps., kod EAN: 5909991231545, we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym i (lub) opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytoowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezom b i lek immunomodulujący, w ramach programu lekowego „Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (mnogiego) (ICD-10 C90.0)”. <b>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Farydak (panobinostat), kaps. twarda, 15 mg, 6 kaps., kod EAN: 5909991231590, we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym i (lub) opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytoowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezom b i lek immunomodulujący, w ramach programu lekowego „Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (mnogiego) (ICD-10 C90.0)”. <b>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Farydak (panobinostat), kaps. twarda, 20 mg, 6 kaps., kod EAN: 5909991231620, we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym i (lub) opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytoowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezom b i lek immunomodulujący, w ramach programu lekowego „Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (mnogiego) (ICD-10 C90.0)”. <b>Prezes Agencji nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego Farydak (panobinostat) w ramach programu lekowego „Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (mnogiego) (ICD-10 C90.0)”.</p>

#### PODSUMOWANIE:

W powyższej tabeli przedstawiono wcześniejsze oceny AOTMiT w rozpatrywanym wskazaniu (nawrotowy i oporny szpiczak mnogi (ICD-10 C90.0)), które zostały przeprowadzone w latach 2015–2020. Oceniano następujące produkty lecznicze: Darzalex (daratumumab), Kyprolis (karfilzomib), Ninlaro (ixazomibum), Imnovid (pomalidomid), Farydak (panobinostat). Produkt leczniczy Sarclisa (izatuksymab) nie był poddany wcześniejszym ocenom w AOTMiT w żadnym wskazaniu.

W latach 2015-2020 Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację/opinię w zakresie finansowania ze środków publicznych następujących leków we wskazaniu nawracający i/lub oporny szpiczak mnogi (ICD-10: C90.0):

- Darzalex (daratumumab) w terapii skojarzonej z deksametazonem – w ramach RDTL;
- Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego.

Poniżej w tabeli przedstawiono porównanie wskazania izaksytumabu ze wskazaniami karfilzomibu uwzględnionymi w programie lekowym.

Izaksytumab+ pomalidomid+deksametazon	Karfilzomib+lenalidomid+deksametazon [w ramach programu lekowego]
w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim (ang. multiple myeloma, MM), którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa cykle leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów (ang. proteasome inhibitor, PI), i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu.	pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym w wieku 18 lat i powyżej u których stosowano jeden, dwa lub trzy poprzedzające protokoły leczenia; 2) w którymkolwiek z poprzedzających protokołów leczenia zastosowano bortezomib i/lub lek immunomodulujący (talidomid, lenalidomid lub pomalidomid); 3) 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 ostatni stosowany przez pacjenta protokół leczenia.

### 3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.

#### *Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych wymienionych w obwieszczeniu MZ*

Przeanalizowano status refundacyjny leków zalecanych w terapii opornego/nawrotowego szpiczaka mnogiego. (na podstawie wytycznych – Rozdział 4.2).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, aktualnie w Polsce refundowane są następujące substancje czynne:

- w ramach refundacji aptecznej we wskazaniu „nowotwory złośliwe”: m.in. prednizon, deksametazon, cyklofosfamid
- w ramach programu lekowego: B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0)” dostępne są następujące substancje czynne:
  1. lenalidomid (stosowany w skojarzeniu z deksametazonem),
  2. pomalidomid (stosowany w skojarzeniu z deksametazonem),
  3. daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem,
  4. karfilzomibem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem.
- w ramach chemioterapii: bleomycyna, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, doksorubicyna pegylowana liposomalna, epirubicyna, etopozyd, ifosfamid, melfalan, winkrystyna, bendamustyna (w drugiej i następnym liniach leczenia), pleryksafor (u pacjentów przed planowanym autoHSCT) oraz bortezomib (zgodnie z aktualnymi zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej).
- w ramach importu docelowego (załącznik 1t Zarządzenie Nr 180/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii): talidomid.

#### *Dostępność opcji finansowania nieuwzględnionych w obwieszczeniu MZ*

- w przypadku braku opcji terapeutycznej pacjenci poddawani są najlepszej terapii podtrzymującej (dostępne leczenie w ramach LZ) lub też biorą udział w badaniach klinicznych nad nowymi lekami.

Na terenie Polski zalecane w wytycznych, ale nieobjęte finansowaniem są dopuszczone do obrotu: iksazomib (Ninlaro, kategoria dostępności: wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania-Rpz), elotuzumab (Empliciti, kategoria dostępności: Rpz), panobinostat (Farydak, kategoria dostępności: Rpz).

## PODSUMOWANIE:

Następujące substancje czynne zidentyfikowane w ramach wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego są dostępne w refundacji aptecznej: deksametazon, cyklofosfamid. W ramach programu lekowego refundowane są lenalidomid (LEN+DEX), pomalidomid (POM+DEX), daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DAR+BOR+DEX) oraz karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (KAR+LEN+DEX). W ramach chemioterapii refundowane są następujące leki: bleomycyna, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, doksorubicyna pegylowana liposomalna, epirubicyna, etopozyd, ifosfamid, melfalan winkrystyna, bendamustyna, pleryksafor oraz bortezomib. Część leków dostępna jest również w ramach lecznictwa zamkniętego.

**Interwencja:** Izatuksymab nie jest refundowany w ramach refundacji aptecznej, chemioterapii oraz prowadzonych na dzień opracowania raportu programów lekowych.

**Komparator:** W odniesieniu do schematów, wymienionych w rozdziale 4.2, rozpatrywanych jako opcje terapeutyczne dla izatuksymabu ustalono co następuje:

- POM+DEX – schemat refundowany w ramach programu lekowego (B.54). Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym w wieku 18 lat i powyżej, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby. (Schemat zastosowany w ramieniu kontroli w badaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Sarclisa).
- Daratumumab – lek nie jest finansowany w monoterapii. Lek finansowany wyłącznie w ramach programu lekowego (B.54) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem. Do programu kwalifikowani są dorośli ( $\geq 18$  lat) chorzy na nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytowego, którzy spełniają jedno z następujących kryteriów: 1. Pacjenci u których zastosowano jedną linię leczenia, obejmującą bortezomib oraz przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i celowe jest ponowne leczenie bortezomibem zgodnie z zaleceniami klinicznymi pod warunkiem niewystępowania polineuropatii obwodowej lub bólu neuropatycznego  $\geq 2$  stopnia 2. Pacjenci u których zastosowano 2 lub 3 poprzedzające linie leczenia, obejmujące bortezomib i lenalidomid. **Z uwagi na zastosowanie w programie schematu zawierającego bortezomib (PI) finansowania daratumabu w programie lekowym nie można uznać za refundację opcji terapeutycznej.**

Tabela 7. Porównanie wskazań rejestracyjnych izatuksymabu z kryteriami kwalifikacji do leczenia POM+DEX w ramach programu lekowego B.54

Wskazania rejestracyjne IZA	Kryteria kwalifikacji do leczenia POM+DEX w ramach programu lekowego B.54
<p>w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim (ang. multiple myeloma, MM), którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa cykle leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów (ang. proteasome inhibitor, PI), i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu.</p> <p>Należy rozważyć zastosowanie czynników stymulujących tworzenie kolonii (np. G-CSF), aby ograniczyć ryzyko rozwoju neutropenii. W przypadku wystąpienia neutropenii stopnia 4 podawanie produktu leczniczego SARCLISA należy odroczyć do chwili, gdy liczba granulocytów obojętnochłonnych ulegnie poprawie do co najmniej <math>1,0 \times 10^9/l</math>.</p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym leczone izatuksymabem powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i 5 miesięcy po jego zakończeniu.</p> <p>Nie zaleca się stosowania izatuksymabu u kobiet w ciąży.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym w wieku 18 lat i powyżej, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia</u></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) bezwzględna liczba neutrofilii <math>&lt; 1 \times 10^9/l</math> i/lub liczba płytek krwi <math>&lt; 50 \times 10^9/l</math>;</li><li>2) ciąża;</li><li>3) niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn);</li><li>4) nadwrażliwość na pomalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą.</li></ol>

**Z uwagi na kryteria włączenia refundacja POM+DEX w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD10 C90.0)” nie przysługuje pacjentom uprzednio leczonym w obu liniach chemioterapii PI innymi niż bortezomib.**

### 3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Szpiczak mnogi wiąże się ze znacznym obciążeniem chorobą pacjentów. 5-letnie przeżycie względne pacjentów z MM wynosi 53,9%<sup>19</sup>. Szpiczak mnogi jest chorobą wyniszczającą i zagrażającą życiu – zaburza normalne funkcjonowanie szpiku kostnego, uszkadza kości i powoduje niewydolność nerek<sup>20</sup>. MM jest chorobą charakteryzującą się wieloma remisjami i nawrotami. Prawie wszyscy chorzy na MM ostatecznie mają nawrót. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi od 65 do 70 lat. DALY dla populacji polskiej w roku 2019 wynosi 82,96/100 tys., utracone lata życia (YLL) 81,93/100 tys. [GBD 2019].

Wytyczne PTOK 2020 zalecają u pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie MM indywidualne dostosowanie terapii, w szczególności **rozważenie udziału w badaniu klinicznym oceniającym immunochemioterapię z zastosowaniem przeciwciała monoklonalnego anty-CD38 (izatuksymab)**. Zarówno wytyczne PGSz 2018 jak i ESMO 2017 również uwzględnione w przedmiotowym opracowaniu nie odnoszą się do zastosowania terapii izatuksymabem (wytyczne wydane przed zatwierdzeniem leku przez EMA – data dopuszczenia leku do obrotu 30.05.2020). Izatuksymab jest rekomendowany w wytycznych stowarzyszenia *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN). Rekomendacja obejmuje stosowanie IZA+POM+DEX jako schematu preferowanego u pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie szpiczakiem mnogim (jakość dowodów: kategoria 1)<sup>21</sup>.

Polskie wytyczne (PGSz 2018) wskazują, że leczenie pierwszego jak i kolejnych nawrotów MM powinno opierać się na bortezomibie, lenalidomidzie lub pomalidomidzie, albo innych lekach nowej generacji dostępnych w badaniach klinicznych. W szczególności należy rozważyć udział pacjentów w badaniu klinicznym z zastosowaniem przeciwciała monoklonalnego anty-CD38 (izatuksymab) (PTOK 2020). W leczeniu nawrotu **należy zastosować lek nowej generacji alternatywny w stosunku do uprzednich linii leczenia**, co do zasady w układzie wielolekowym z deksametazonem +/- cytostatykiem, o ile nie ma przeciwwskazań (ESMO 2017). Wytyczne ESMO 2017 wskazują na następujące schematy zalecane w leczeniu pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie MM.

- lenalidomid + deksametazon (pierwszy i kolejne nawroty) [I, A],
- bortezomibem ± pegylowana doksorubicyna [I, A],
- panobinostat + bortezomib + deksametazon (co najmniej II linii leczenia, w tym bortezomib i lek immunomodulujący – ang. *immunomodulatory drugs*, IMiD) [II, C],
- karfilzomib + lenalidomid + deksametazon (co najmniej I linia leczenia) [II, A],
- karfilzomib + deksametazon (co najmniej I linia leczenia) [II, A],
- elotuzumab + lenalidomid + deksametazon (co najmniej I linia leczenia) [II, B],
- iksazomib + lenalidomid + deksametazon (co najmniej I linia leczenia) [II, A],
- **pomalidomid + deksametazon w niskich dawkach (POM+IdDEX) (co najmniej II linii leczenia, w tym lenalidomid i bortezomib oraz progresja choroby) [II, A],**
- **daratumumab (wcześniejsze linie leczenia obejmowały PI i IMiD oraz progresja choroby) [II, A],**
- daratumumab + bortezomib + deksametazon [II, A],
- daratumumab + lenalidomid + deksametazon [II, A].

Z uwagi na wskazania rejestracyjne leku Sarclisa (w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie MM, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa cykle leczenia, w tym z zastosowaniem LEN i PI, i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu) w ramach opcji terapeutycznych dla ocenianej technologii rozważano schematy chemioterapii nie zawierające lenalidomidu oraz inhibitorów proteasomów.

Zgodnie z powyższym uznano, że jako opcję terapeutyczną dla izatuksymabu należy rozpatrywać:

- Pomalidomid w skojarzeniu z niskimi dawkami deksametazonu (schemat zastosowany w ramieniu kontroli w badaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Sarclisa),
- Daratumumab.

<sup>19</sup> <https://themmr.org/multiple-myeloma/prognosis/understanding-survival-statistics/> [dostęp 14.01.2021]

<sup>20</sup> EMA. (2020). EU/3/14/1268. Pozyskano z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3141268> [dostęp 14.01.2021]

<sup>21</sup> Zalecenie oparte na dowodach wysokiej wiarygodności, w stosunku, do którego osiągnięto jednomyślne stanowisko Zespołu NCCN, że interwencja jest właściwa

W ramach leczenia zamkniętego, refundacji aptecznej, chemioterapii oraz jednego, zidentyfikowanego programu lekowego (B.54.) refundowanych jest większość substancji czynnych wskazywanych zarówno w rekomendacjach polskich jak i europejskich. Ściśle w odniesieniu do schematów rozpatrywanych pod kątem opcji terapeutycznej dla izatuksymabu obecnie dostępne w Polsce i refundowane ze środków publicznych leczenie w przedmiotowym wskazaniu obejmuje terapię POM+DEX w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmacytowego (ICD10 C90.0)” rekomendowaną przez ESMO 2017 wysoką siłą zaleceń (IIA) w ocenianej populacji (oraz wymienianą w wytycznych PTOK 2020 oraz PGSz 2018 jako opcja terapeutyczna). Jeśli w praktyce klinicznej pacjenci są standardowo leczeni powyższym schematem można uznać, że otrzymują aktualnie rekomendowane leczenie. Finansowanie terapii IZA+POM+IdDEX można rozważyć u pacjentów niekwalifikujących się do programu lekowego, tj. uprzednio leczonych w obu liniach chemioterapii PI innymi niż bortezomib.

## 4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

### 4.1 Szacowanie wielkości populacji

Zgodnie z szacunkami przedstawionymi przez EPAR Sarclisa częstość występowania MM w Europie wynosi 4,5–6/100 tys./rok<sup>22</sup>.

Według danych KRN, w Polsce w 2018 r. zarejestrowano 777 nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych (wg ICD-10: C90) u mężczyzn (surowy wsp. zachorowań 4,18/100 tys.) oraz 806 u kobiet (4,06/100 tys.)<sup>23</sup>.

Szacowana na podstawie danych GBD chorobowość na szpiczaka mnogiego w roku 2019 wynosiła 2 927 osób (1 577 kobiet oraz 1 349 mężczyzn).

W 2019 r. wg danych NFZ (unikatowe numery PESEL) liczba pacjentów z rozpoznaniem szpiczak mnogi (ICD10: C90) wynosiła 13 327, w tym 7 206 kobiet i 6 121 mężczyzn, natomiast z ICD10:C90.0 w 2019 r. 11 112, w tym 5 945 kobiet i 5 167 mężczyzn.

Z uwagi na wskazania rejestracyjne produktu leczniczego (w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie MM, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa cykle leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu) wymagające przyjęcia wielu założeń metodologicznych i weryfikacji danych (analiza poprzednich linii leczenia, założenia dot. odpowiedzi na leczenie) przyjęto wielkość populacji na podstawie szacunków przedstawionych w raporcie AOTMiT nr OT.4351.8.2017<sup>24</sup>. Przedmiotem raportu była analiza dot. objęcia refundacją leku Imnovid (pomalidomid) w ramach programu lekowego: „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)”.

Analizowane kryteria kwalifikacji do programu obejmowały pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim **w wieku 18 lat i powyżej**, u których stosowano uprzednio **co najmniej dwa schematy, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib**, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła **progresja choroby**. Szacowana w raporcie przez organizacje pacjenckie liczba pacjentów wynosi: 400 osób rocznie (populacji nie ograniczono ze względu na przeciwwskazania do terapii). Szacowana w raporcie przez ekspertów klinicznych liczba pacjentów wynosi od 700-800 pacjentów.

Ograniczenia: możliwe niedoszacowanie populacji z uwagi na różnice w okresie pozyskiwania danych (dane i przyjęte założenia z raportu aktualne na rok 2016/2017) oraz – w przypadku szacowanej przez organizacje pacjenckie liczby chorych - kryteria kwalifikacji do programu (kryteria dot. poprzednich linii leczenia obejmują tylko bortezomib). W ramach szacowania populacji docelowej nie przeprowadzono estymacji udziału w rynku.

Stosowanie izatuksymabu wskazane jest do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Raportowana w badaniu rejestracyjnym mediana czasu przeżycia pacjentów leczonych izatuksymabem bez progresji wynosiła 11,53 miesiąca, z kolei raportowana mediana czasu trwania terapii 41 tygodni (9,43 miesiąca). Na podstawie wyników badania rejestracyjnego założono, że średni czas leczenia pacjentów wynosi 41 tygodni. W związku z powyższym szacowana liczba pacjentów będzie wynosić:

- w pierwszym roku: 149 pacjentów;
- w drugim roku i kolejnych latach: 297 pacjentów.

<sup>22</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sarclisa-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sarclisa-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp 13.01.2021]

<sup>23</sup> [http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela\\_nowotwor](http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor) [dostęp: 25.01.2021]

<sup>24</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4904-038-2017-zlc> [dostęp 26.01.2021]

---

## 4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Na podstawie dostępnych danych założono, że populacja kwalifikująca się do leczenia produktem Sarclisa w leczeniu skojarzonym z pomalidomidem i deksametazonem wynosi ok. 400 pacjentów rocznie. W ramach oszacowania populacji docelowej nie przeprowadzono estymacji udziału poszczególnych leków w rynku.

Szacowany średni czas terapii pacjenta: 41 tygodni (9,43 miesiąca).

Szacowana populacja wynosi:

- liczba osób kwalifikujących się do leczenia rocznie: 400;
- Liczba osób leczonych rocznie w okresie stabilnym: 297;
- Szacowana populacja w pierwszym roku: 149;
- Szacowana populacja w drugim roku: 297.

## 5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

### 5.1 Opis badań rejestracyjnych leku

Tabela 8. Skrótowa charakterystyka badań rejestracyjnych

Badanie	URL (clinicaltrials.gov)	Źródło finansowania	Typ badania	Metodyka	Punkty końcowe	Populacja	Kryteria włączenia	Liczebność	Interwencja	Liczebność	Długość obserwacji
ICARIA-MM (EFC143 35) Attal 2019	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02990338">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02990338</a>	Sanofi	RCT	Badanie z randomizacją III fazy z otwartą próbą - wieloośrodkowe (111 ośrodków <sup>25</sup> ), międzynarodowe (24 kraje w Europie, Ameryce Pn, regionach Azji i Pacyfiku) - dwuramienne - randomizacja metodą permutowanych bloków (permutacje przydziału do grup przy blokach czterocyfrowych) ze stratyfikacją według liczby poprzednich linii leczenia (2-3 vs >3) oraz wieku (<75 lat vs ≥75 lat), przydział w stosunku 1:1 z zastosowaniem interaktywnego systemu randomizacji (technologii	<u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u> - przeżycie wolne od progresji (PFS)  <u>Pozostałe (wybrane):</u> - Przeżycie całkowite (OS) - Ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR): procent uczestników z ogólną odpowiedzią na leczenie - czas do wystąpienia progresji (TTP) - czas trwania odpowiedzi (DOR) - odsetek pacjentów z bardzo dobrą	Pacjenci z nawrotywym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim	<u>Kryteria włączenia:</u> - nawrotowy lub oporny na leczenie szpiczak mnogi - co najmniej 2 wcześniejsze cykle leczenia, - brak odpowiedzi na leczenie lenalidomidem i inhibitorami proteasomów (bortezomib, karfilzomib, icksazom b) <sup>26</sup> . - oporność na ostatnią linię leczenia - stężenie białka monoklonalnego w surowicy wynoszące co najmniej 0,5 g/dl lub stężenie białka monoklonalnego w moczu wynoszące co najmniej 200 mg/24 godz. i jest odporne na ostatnią linię leczenia. - dostateczne wyniki badań hematologicznych oraz czynnościowych badań nerek i wątroby (eGFR ≥30 ml/min na 1,73 m <sup>2</sup> zgodnie ze wzorem MDRD).  <u>Kryteria wykluczenia</u>	307	<u>Ramię badane:</u> IZA+POM+DEX  <u>Ramię kontrolne:</u> POM+DEX  <u>Schemat dawkowania leków w cyklach 28-dniowych:</u> - IZA: 10 mg/kg mc. i.v. w dniach 1., 8., 15., 22. (cykl 1) a następnie w dniach 1., 15. - POM: 4 mg/d p.o. w dniach 1-21 - DEX: 40 mg/d p.o./i.v. w dniach 1., 8., 15., 22. (u pacjentów w wieku ≥75 lat w dawce 20 mg/d)	Ramię badane: 154  Ramię kontrolne: 153	<u>DCO:</u> 22 listopada 2018 r. <sup>28</sup>  <u>Czas trwania leczenia</u> (mediana [zakres]): - ramię badane: 41 tygodni (19,1–52,3) - ramię kontrolne: 24 tygodnie (11,1–48,0)  <u>Maksymalny czas obserwacji</u>

<sup>25</sup> Strona badania w rejestrze badań klinicznych clinicaltrials.gov. Pozyskano z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02990338>, dostęp z 13.01.2020 r. Raportowana w badaniu Attal 2019 liczba ośrodków to 102 szpitale w 24 krajach

<sup>26</sup> Brak odpowiedzi na leczenie definiowano jako: progresja choroby w okresie 60 dni po zakończeniu wcześniejszego leczenia lub nietolerancja lenalidomidu lub inhibitora proteasomów lub progresja choroby w okresie 6 miesięcy po u uzyskaniu przynajmniej częściowej odpowiedzi na leczenie.

<sup>28</sup> EMA. (2020). Assessment report. Sarclisa. Pozyskano z: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sarclisa-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sarclisa-epar-public-assessment-report_en.pdf), [dostęp 13.01.2021]

				interaktywnych odpowiedzi) - próba otwarta (brak zaślepienia) - badanie typu superiority  <u>Ramię badane:</u> IZA+POM+DEX <u>Ramię kontroli:</u> POM+DEX	remisją częściową (VGPR) lub lepszą - jakość życia (zmiana jakości życia od pomiaru początkowego w skali EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20)		- choroba pierwotnie oporna na leczenie <sup>27</sup> - oporność na wcześniejszą terapię przeciwciałem monoklonalnym anti-CD38, - wcześniejsza terapia pomalidomidem - utrzymująca się toksyczność > 1. stopnia po wcześniejszej terapii przeciwszpizakowej. - czynna pierwotna amyloidoza łańcuchów lekkich lub współistniejąca białaczka plazmatycznokomórkowa			i: 76,7 tygodnia  Mediana okresu obserwacji: 11,6 mies.
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---

DCO – (ang. Data Cut Off) data odcięcia danych

MDRD – (ang. Modification of Diet in Renal Disease) „modyfikacja diety u chorych z nefropatią” wzór stosowany do określenia wielkości filtracji kłębuszkowej

eGFR – (ang. *estimated glomerular filtration rate*) szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej

IZA – izatuksymab;

IdDEX – deksametazon w niskich dawkach;

POM - pomalidomid

[Źródło: opracowanie własne na podstawie: Charakterystyka Produktu Leczniczego dla leku Sarclisa. Pozyskano z: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information_pl.pdf), [dostęp 13.01.2021]

EMA. (2020). Assessment report. Sarclisa. Pozyskano z: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sarclisa-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sarclisa-epar-public-assessment-report_en.pdf), [dostęp 13.01.2021]

Attal, M., Richardson, P. G., Rajkumar, S. V., San-Miguel, J., Beksac, M., Spicka, I., ... & Tache, J. (2019). 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. *The Lancet*, 394(10214), 2096-2107.]

<sup>27</sup> Charakterystyka Produktu Leczniczego dla leku Sarclisa. Pozyskano z: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information_pl.pdf), [dostęp 13.01.2021]



---

## 5.2 Opis komparatora

W badaniu rejestracyjnym będącym RCT, w grupie kontrolnej stosowano pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem. W grupie badanej stosowano takie samo leczenie w połączeniu z lekiem Sarclisa.

Terapia pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem jest refundowana w Polsce w ramach programu lekowego B.54.

W momencie rozpoczęcia badania daratumumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem nie był zatwierdzony w żadnym regionie świata, co wykluczało przeprowadzenie próby z daratumumabem jako aktywnym lekiem porównawczym.

## 5.3 Punkty końcowe

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności: przeżycie całkowite (OS), jako kluczowy drugorzędowy punkt końcowy.
- Jakości życia: zmiana jakości życia od pomiaru początkowego w skali EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20.
- Przeżycie wolne od progresji (PFS), jako pierwszorzędowy punkt końcowy.
- Wyleczenia: brak.
- Pozostałe (wybrane punkty końcowe):
  - Ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR), jako kluczowy drugorzędowy punkt końcowy
  - Wskaźnik bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR) lub lepszej, jako kluczowy drugorzędowy punkt końcowy.

## 5.4 Ocena jakości badania

Wiarygodność badania rejestracyjnego oceniono według narzędzia The Cochrane Collaboration RoB 1.0 – zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 3 z 7 domen (wyniki oceny dostępne w Załączniku 12.2). Wysokie ryzyko błędu systematycznego zidentyfikowano w domenie randomizacji, niekompletności danych (błąd systematyczny z wycofania), zaślepienia badaczy i pacjentów oraz zaślepienia oceny wyników (badanie otwartej próby).

## 5.5 Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

- Brak zaślepienia (badanie otwarte).
- Odstępstwa od protokołu badania (w opinii CHMP niewpływające na wnioskowanie dot. skuteczności i bezpieczeństwa leku):
  - Kryteria włączenia/wyłączenia: Poważne odchylenia zgłoszone u więcej niż 1 pacjenta obejmowały: rejestrację, gdy progresja wystąpiła  $\geq 60$  dni po zakończeniu ostatniej linii leczenia bezpośrednio przed podpisaniem formularza świadomej zgody (odpowiednio 3 i 4 pacjentów w ramionach interwencji i kontroli) oraz ANC  $< 900/\mu\text{l}$  (2 pacjentów w ramieniu kontroli). Jeden pacjent w ramieniu interwencji przyjmował wcześniej pomalidomid.
  - Randomizacja: Duże odchylenia związane z procedurami randomizacji wystąpiły u 16 pacjentów (10,4%) w ramieniu interwencji i 14 pacjentów (9,2%) w ramieniu kontroli. Dotyczyło to tylko pacjentów przydzielonych losowo do niewłaściwych warstw.
  - Inne: Inne krytyczne lub poważne odchylenia od protokołu badania, większość związana z ocenami/procedurami (odpowiednio 3,9% i 3,3% w ramionach interwencji i kontroli).
- Brak równowagi pomiędzy grupami na korzyść ramienia interwencji w odniesieniu do stopnia zaawansowania klinicznego oraz występowania nieprawidłowości cytogenetyczne wysokiego ryzyka (EMA/CHMP/200978/2020). W ramach oceny rejestracyjnej leku raportowano, iż wydaje się mało prawdopodobne, aby nierównowaga czynników prognostycznych wpłynęła na obserwowane wyniki skuteczności.

---

## 5.6 Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- Kryteria wykluczenia z badania obejmują chorobę pierwotnie oporną na leczenie.
- Kryteria wykluczenia obejmowały również oporność na wcześniejszą terapię przeciwciałem monoklonalnym anti-CD38. Wskazanie rejestracyjne obejmuje oporność na leczenie lenalidomidem i inhibitorami proteasomów.
- Pierwszorzędownym punktem końcowym badania stanowi przeżycie wolne od progresji. Nie osiągnięto mediany całkowitego czasu przeżycia w żadnej z grup terapeutycznych.
- Czas trwania leczenia w badaniu rejestracyjnym wynosił w ramieniu interwencji 41 tygodni (19,1–52,3), w ramieniu kontroli 24 tygodnie (11,1–48,0). Data odcięcia danych: 28 listopada 2018 r.<sup>29</sup> Maksymalny zakładany czas obserwacji wynosił 76,7 tygodnia.

## 5.7 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Badanie rejestracyjne (ICARIA-MM (EFC14335)) produktu leczniczego Sarclisa (izatuksymab) u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa cykle leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów (bortezomib, carfilzomib, ixazomib), i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu to randomizowane badanie kliniczne III fazy z otwartą próbą. Liczebność próby badanej to 307 pacjentów. Główne ograniczenie badania to brak zaślepienia (badanie typu *open-label*). Przydział do grup w stosunku 1:1 ze stratyfikacją według liczby poprzednich linii leczenia (2–3 vs >3) oraz wieku (<75 lat vs ≥75 lat). Pierwszorzędownym punktem końcowym badania było przeżycie wolne od progresji. W badaniu oceniano również przeżycie całkowite jako drugorzędowy punkt końcowy oraz jakość życia. W ramieniu interwencji pacjenci otrzymywali w cyklach 28-dniowych IZA w skojarzeniu z POM i IdDEX. W ramieniu kontroli pacjenci otrzymywali POM i IdDEX. Zgodnie z opinią naukową przedstawioną przez *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* w 2016 r., stosowanie POM i DEX w ramieniu kontroli uważa się za dopuszczalne, ponieważ stanowi jedną z dostępnych opcji leczenia dla proponowanej populacji docelowej. Uznano, że zaprojektowane badanie zakładające porównanie schematów IZA+POM+IdDEX vs POM+IdDEX pozwoli na analizę skuteczności i bezpieczeństwa izatuksymabu. Ponadto w momencie rozpoczęcia badania daratumumab w skojarzeniu z POM i DEX nie był zatwierdzony w żadnym regionie świata, co wykluczało przeprowadzenie próby z daratumumabem jako aktywnym lekiem porównawczym.

---

<sup>29</sup> Z u wagi na rozbieżności dot. raportowanej w badaniu Attal 2019 oraz Assessment report dla leku Sarclisa daty odcięcia danych przyjęto datę późniejszą tj. 22 listopada 2018 r.

## 6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

### 6.1 Ocena skuteczności klinicznej

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego SARCLISA (IZA) w skojarzeniu z pomalidomidem (POM) i podawanym w małej dawce deksametazonem (IdDEX) oceniano w badaniu **ICARIA-MM (EFC14335)**, wieloośrodkowym, międzynarodowym, randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby, dwuramiennym badaniu fazy III obejmującym pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim. Pacjenci otrzymali wcześniej co najmniej dwa cykle leczenia, w tym z użyciem lenalidomidu i inhibitora proteasomów, z progresją choroby w okresie 60 dni po zakończeniu wcześniejszego leczenia. Z udziału w badaniu wykluczono osoby z chorobą pierwotnie oporną na leczenie.<sup>30</sup>

Łącznie 307 pacjentów randomizowano w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej IZA+POM+IdDEX (154 pacjentów) lub do grupy otrzymującej POM+IdDEX (153 pacjentów). Leczenie było podawane w obu grupach w cyklach 28-dniowych do chwili wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Produkt leczniczy SARCLISA w dawce 10 mg/kg mc. był podawany we wlewie dożylnym co tydzień w pierwszym cyklu, a następnie co dwa tygodnie. Pomalidomid w dawce 4 mg był przyjmowany doustnie raz na dobę od dnia 1 do dnia 21 każdego 28-dniowego cyklu. Deksametazon w małej dawce 40 mg (doustnie/dożylnie) (20 mg u pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat) był podawany w dniach 1, 8, 15 i 22 w trakcie każdego 28-dniowego cyklu.<sup>31</sup>

Ogółem charakterystyka demograficzna i charakterystyka choroby były podobne w obu grupach terapeutycznych, z pewnymi niewielkimi różnicami. Poniżej przedstawiono najważniejsze dane dotyczące charakterystyki populacji pacjentów:

- wiek pacjentów: mediana 67 lat (zakres 36-86 lat), 19,9% pacjentów było w wieku  $\geq 75$  lat.
- ocena stanu sprawności PS (ang. *performance status*, PS) wg skali sprawności ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG):
  - 0 – grupa badana: 35,7% vs grupa kontrolna: 45,1%
  - 1 – grupa badana: 53,9% vs grupa kontrolna: 44,4%
  - 2 – grupa badana: 10,4% vs grupa kontrolna: 10,5%.
- POChP lub astma – grupa badana: 10,4% vs grupa kontrolna: 10,5%.
- zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pow. ciała) – grupa badana: 38,6% vs grupa kontrolna: 33,3%.
- stopień zaawansowania klinicznego według Międzynarodowego Systemu Oceny Zaawansowania Klinicznego (ang. *International Staging System*, ISS):
  - I – 37,5% pacjentów (grupa badana: 41,6% vs grupa kontrolna: 33,3%),
  - II – 35,5% pacjentów (grupa badana: 34,4% vs grupa kontrolna: 36,6%),
  - III – 25,1% pacjentów (grupa badana: 22,1% vs grupa kontrolna: 28,1%).
- ryzyko nieprawidłowości chromosomalnych w chwili przystąpienia do badania – 19,5% (grupa badana: 15,6% vs grupa kontrolna: 23,5%).
- występowanie mutacji del(17p) – 12,1% pacjentów (grupa badana: 9,1% pacjentów vs grupa kontrolna: 15,0%).
- występowanie mutacji t(4;14) – 8,5% pacjentów (grupa badana: 7,8% vs grupa kontrolna: 9,2%).
- występowanie mutacji t(14;16) – 1,6% pacjentów (grupa badana: 0,6% vs grupa kontrolna: 2,6%).
- liczba wcześniej stosowanych terapii: mediana 3 (zakres: 2-11) – wszyscy pacjenci otrzymywali wcześniej inhibitor proteasomów oraz lenalidomid, a u 56,4% pacjentów zastosowano wcześniej przeszczep komórek macierzystych.
- oporność na leczenie – większość pacjentów (92,5%) była oporna na leczenie lenalidomidem, 75,9% na leczenie inhibitorem proteasomów i 72,6% zarówno na leczenie immunomodulacyjne, jak i na inhibitor proteasomów, a 59% pacjentów było opornych na leczenie lenalidomidem podczas ostatniej zastosowanej terapii.<sup>32</sup>

W badaniu ICARIA-MM pierwszorzędnym punktem końcowym dotyczącym skuteczności było **przeżycie wolne od progresji choroby** (ang. *progression free survival*, PFS). Poprawa PFS odpowiadała zmniejszeniu ryzyka progresji choroby lub zgonu o 40,4% u pacjentów leczonych IZA+POM+IdDEX w porównaniu do terapii POM+IdDEX. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono poniżej:

<sup>30</sup> Charakterystyka Produktu Leczniczego dla leku Sarclisa. Pozyskano z: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information_pl.pdf), [dostęp 13.01.2021]

**Tabela 9. Skuteczność stosowania produktu leczniczego Sarclisa w skojarzeniu z pomalidomidem i podawanym w małej dawce deksametazonem, w porównaniu z pomalidomidem i podawanym w małej dawce deksametazonem, w leczeniu szpiczaka mnogiego (analiza grupy zakwalifikowanej do badania [intent-to-treat])**

Punkt końcowy	IZA+POM+IdDEX N = 154	POM+IdDEX N = 153
<b>Przeżycie wolne od progresji – pierwszorzędowy punkt końcowy</b>		
<b>Przeżycie bez progresji choroby (PFS)<sup>a,b</sup></b> Mediana (miesiące) [95% CI]	11,53 [8,936-13,897]	6,47 [4,468-8,279]
Współczynnik ryzyka <sup>c</sup> HR [95% CI]	0,596 [0,436-0,814]	
Wartość p (stratyfikowany test logrank) <sup>c</sup>	0,0010	
<b>Przeżycie całkowite</b>		
<b>Przeżycie całkowite (OS)</b> 25% kwartyl (miesiące) [95% CI]	10,64 [7,688-14,456]	6,60 [5,027-10,086]
<b>Przeżycie całkowite (OS)</b> Mediana (miesiące) [95% CI]	NR [NR-NR]	NR [13,897-NR]
<b>Przeżycie całkowite (OS)</b> 75% kwartyl (miesiące) [95% CI]	NR [NR-NR]	NR [NR-NR]
Współczynnik ryzyka <sup>c</sup> HR [95% CI]	0,687 [0,461-1,023]	
Wartość p (stratyfikowany test logrank) <sup>c</sup>	0,0631	
<b>Odpowiedź na leczenie</b>		
<b>Ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR)<sup>d</sup></b> Pacjenci odpowiadający na leczenie (sCR+CR+VGPR+PR) n(%) [95% CI] <sup>e</sup>	93 (60,4) [0,5220-0,6817]	54 (35,3) [0,2775-0,4342]
Iloraz szans OR [dokładny 95% CI]	2,795 [1,715-4,562]	
Wartość p (stratyfikowany test Cochran-Mantela-Haenszela) <sup>c</sup>	<0,0001	
Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR) + odpowiedź całkowita (CR) n (%)	7 (4,5)	3 (2,0)
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR) n (%)	42 (27,3)	10 (6,5)
Odpowiedź częściowa (PR) n (%)	44 (28,6)	41 (26,8)
<b>VGPR lub lepsza n (%)</b> [95% CI] <sup>e</sup>	49 (31,8) [0,2455-0,3980]	13 (8,5) [0,0460-0,1409]
Iloraz szans OR [dokładny 95% CI]	5,026 [2,514-10,586]	
Wartość p (stratyfikowany test Cochran-Mantela-Haenszela) <sup>c</sup>	<0,0001	
<b>Czas trwania odpowiedzi (DOR)<sup>f,*</sup></b> Mediana w miesiącach [95% CI] <sup>g</sup>	13,27 [10,612-NR]	11,07 [8,542-NR]

<sup>a</sup> Wyniki dotyczące PFS były oceniane przez Niezależną Komisję Oceny Odpowiedzi (ang. *Independent Response Committee*, IRC) na podstawie danych z laboratorium centralnego dotyczących białka M i centralnego przeglądu wyników radiologicznych badań obrazowych z użyciem kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (IMWG).

<sup>31</sup> Charakterystyka Produktu Leczniczego dla leku Sarclisa. Pozyskano z: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information_pl.pdf), [dostęp 13.01.2021]

<sup>32</sup> Charakterystyka Produktu Leczniczego dla leku Sarclisa. Pozyskano z: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information_pl.pdf), [dostęp 13.01.2021]

<sup>b</sup> Dane pacjentów bez progresji choroby lub zgonu przed datą graniczną analizy lub datą rozpoczęcia kolejnego leczenia szpiczaka zostały odcięte w dniu ostatniej ważnej oceny choroby, w ramach której nie wykazano progresji choroby, przeprowadzonej przed rozpoczęciem kolejnego leczenia szpiczaka (o ile zostało zastosowane) lub datą graniczną analizy, jeśli nastąpiła wcześniej.

<sup>c</sup> Stratyfikacja według wieku (<75 lat w porównaniu z ≥75 lat) i liczby wcześniejszych rzutów leczenia (2 lub 2 w porównaniu z >3) według IRT.

<sup>d</sup> zdefiniowany jako odsetek pacjentów z sCR, CR, VGPR i PR ocenianą przez IRC z użyciem kryteriów oceny odpowiedzi opracowanych przez IMWG (kryteria oceny odpowiedzi na leczenie wg IMWG przedstawiono w Aneksie).

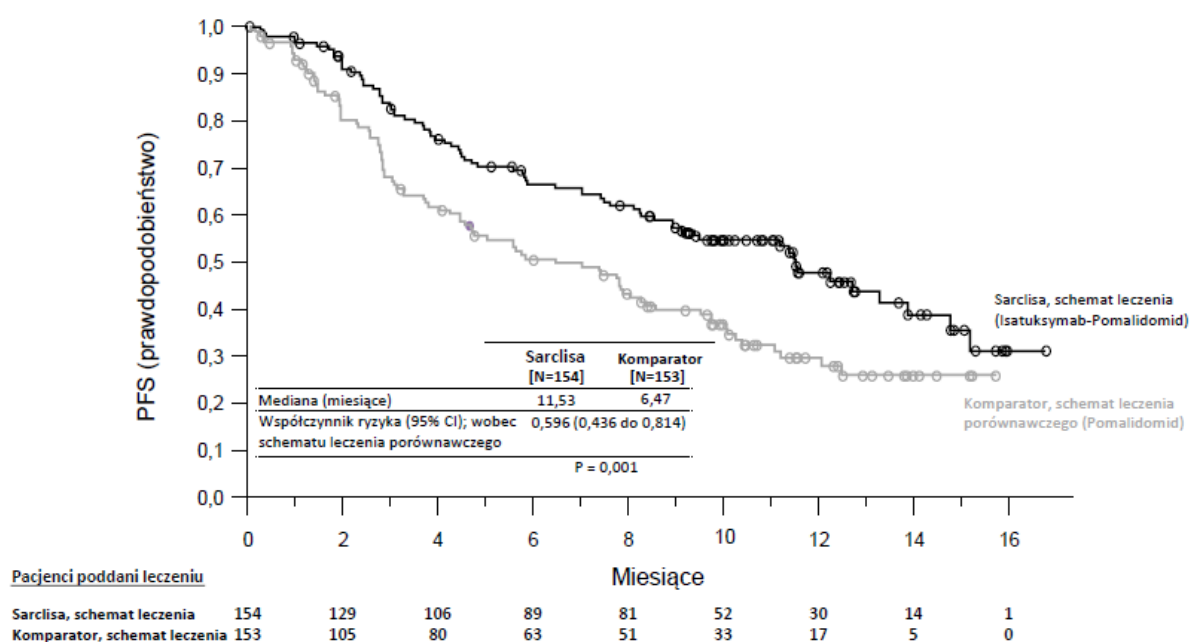
<sup>e</sup> Oszacowano metodą Cloppera-Pearsona.

<sup>f</sup> Czas trwania odpowiedzi był ustalany 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. <sup>g</sup> CI dotyczące wartości oszacowanych metodą Kaplana-Meiera zostały obliczone z transformacją logarytmiczno-logarytmiczną funkcji przeżycia i metodami Brookmeyera i Crowleya.

\*Data graniczna zbierania danych: 11 października 2018 r. Mediana okresu obserwacji = 11,60 miesięcy. HR<1 na korzyść grupy leczonej wg schematu na bazie izatuksymabu.

IZA – izatuksymab; IdDEX – deksametazon w niskich dawkach; NR: nie osiągnięto; POM - pomalidomid

[Źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego dla leku Sarclisa. Pozyskano z: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information_pl.pdf), dostęp z: 13.01.2021]



**Rysunek 2. Krzywe Kaplana-Meiera PFS – populacja ITT – badanie ICARIA-MM (ocena przez IRC)**

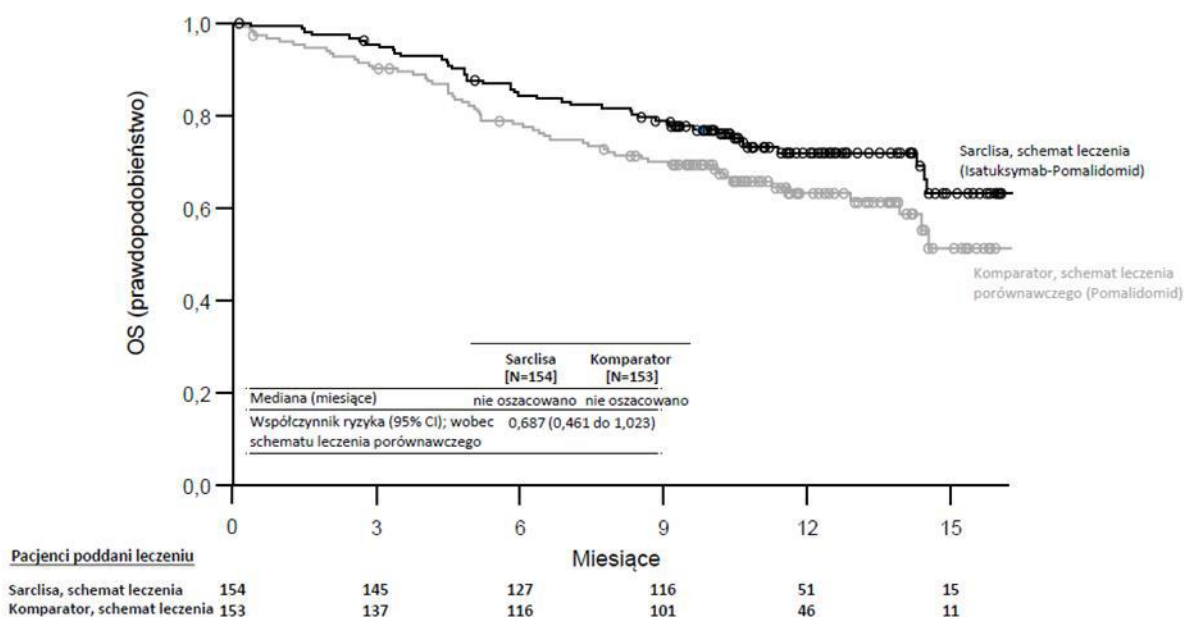
[Źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego dla leku Sarclisa. Pozyskano z: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information_pl.pdf), dostęp z: 13.01.2021 r.]

Na podstawie wyników analizy Kaplana-Meiera z badania rejestracyjnego przedstawiono prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji w wybranych punktach czasowych (tabela poniżej).

**Tabela 10. Oszacowanie PFS w wybranych punktach czasowych dla poszczególnych technologii**

Czas przeżycia bez progresji choroby		Prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji (95% CI)	
Miesiąc	Lata	IZA+POM+IdDEX	POM+IdDEX
0	0,00	1,00	1,00
2	0,17	0,910 (0,850-0,947)	0,801 (0,723-0,859)
4	0,33	0,760 (0,681-0,822)	0,617 (0,529-0,694)
6	0,50	0,665 (0,580-0,737)	0,506 (0,417-0,588)
8	0,67	0,620 (0,534-0,695)	0,432 (0,345-0,516)
10	0,83	0,547 (0,459-0,627)	0,369 (0,284-0,453)
12	1,00	0,476 (0,380-0,566)	0,296 (0,213-0,384)
14	1,17	0,387 (0,277-0,495)	0,259 (0,174-0,351)
16	1,33	0,310 (0,186-0,443)	0,259 (0,174-0,351)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie wykresu Kaplana-Meiera z badania rejestracyjnego.



Rysunek 3. Krzywe Kaplana-Meiera OS – populacja ITT – badanie ICARIA-MM

[Źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego dla leku Sarclisa. Pozyskano z: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information_pl.pdf), dostęp z: 13.01.2021 r.]

Na podstawie wyniku analizy Kaplana-Meiera z badania rejestracyjnego przedstawiono prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w wybranych punktach czasowych (tabela poniżej).

Tabela 11. Oszacowanie OS w wybranych punktach czasowych dla poszczególnych technologii

Czas przeżycia		Prawdopodobieństwo przeżycia (95% CI)	
Miesiąc	Lata	IZA+POM+IdDEX	POM+IdDEX
0	0,00	1,00	1,00
3	0,25	0,954 (0,906-0,978)	0,901 (0,842-0,939)
6	0,50	0,842 (0,774-0,891)	0,781 (0,706-0,839)
9	0,75	0,789 (0,715-0,846)	0,700 (0,619-0,767)
12	1,00	0,720 (0,636-0,787)	0,633 (0,545-0,709)
15	1,25	0,631 (0,504-0,733)	0,512 (0,376-0,632)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie wykresu Kaplana-Meiera z badania rejestracyjnego.

U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka cytogenetycznego (ocena centralnego laboratorium) mediana PFS wynosiła 7,49 miesiąca (95% CI: od 2,628 do NR) w grupie leczonej wg schematu leczenia izatuksymabem i 3,745 (95% CI: od 2,793 do 7,885) w grupie kontrolnej (HR=0,655; 95% CI: od 0,334 do 1,283). Poprawę PFS w grupie leczonej wg schematu leczenia izatuksymabem obserwowano również u pacjentów w wieku >75 lat (HR=0,479; 95% CI: od 0,242 do 0,946), ze stopniem III wg ISS w chwili przystąpienia do badania (HR=0,635; 95% CI: od 0,363 do 1,110), z wyjściowym klirensiem kreatyniny <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pow. ciała (HR=0,502; 95% CI: od 0,297 do 0,847), po >3 wcześniej zastosowanych terapiach (HR=0,590; 95% CI: od 0,356 do 0,977), u pacjentów opornych na wcześniejsze leczenie lenalidomidem (HR=0,593; 95% CI: od 0,431 do 0,816) lub inhibitorem proteasomów (HR=0,578; 95% CI: od 0,405 do 0,824) i u pacjentów opornych na leczenie lenalidomidem w ramach ostatniej zastosowanej terapii przed przystąpieniem do badania (HR= 0,601; 95%CI: od 0,436 do 0,828).<sup>33</sup>

<sup>33</sup> Charakterystyka Produktu Leczniczego dla leku Sarclisa. Pozyskano z: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information_pl.pdf), [dostęp 13.01.2021]

---

Dostępne są niewystarczające dane do stwierdzenia skuteczności stosowania schematu na bazie izatuksymabu u pacjentów leczonych wcześniej daratumumabem (1 pacjent w grupie izatuksymabu i nieobecność tego typu pacjentów w grupie kontrolnej).<sup>34</sup>

Mediana czasu do wystąpienia pierwszej odpowiedzi u pacjentów odpowiadających na leczenie wynosiła 35 dni w grupie izatuksymabu w porównaniu z 58 dniami w grupie leczenia porównawczego. Ponieważ mediana czasu obserwacji wynosiła 11,56 miesiąca w grupie izatuksymabu i 11,73 miesiąca w grupie leczenia porównawczego, nie osiągnięto mediany całkowitego czasu przeżycia w żadnej z grup terapeutycznych. Współczynnik ryzyka dla OS wynosił 0,687 (95% CI: 0,461-1,023, wartość p=0,0631).<sup>35</sup>

Wyniki pomiarów punktów końcowych raportowanych przez pacjentów (PRO) wydają się wskazywać na brak istotnej poprawy jakości życia u pacjentów w grupie badanej, ale także brak pogorszenia jakości życia / objawów związanych z rakiem. Jednak wyniki należy interpretować z ostrożnością ze względu na otwarty projekt badania oraz braki danych (brak odpowiedzi).<sup>36</sup>

## PODSUMOWANIE

### *Przeżycie całkowite:*

- W badaniu rejestracyjnym ICARIA-MM (EFC14335) nie osiągnięto mediany OS w żadnej z grup terapeutycznych. Współczynnik ryzyka dla OS wynosił 0,687 (95% CI: 0,461-1,023, wartość p=0,0631). **Leczenie 154 pacjentów IZA+POM+IdDEX przez rok nie pozwoliło na uzyskanie dowodów statystycznych na poprawę OS.**

### *Jakość życia:*

- **W badaniu rejestracyjnym nie stwierdzono istotnej klinicznie różnicy pomiędzy grupami** w odniesieniu do jakości życia / objawów związanych z rakiem (punkty końcowe raportowane przez pacjentów, PRO). Tym samym w badaniu nie uzyskano dowodów na poprawę jakości życia u pacjentów stosujących IZA.

### *Przeżycie wolne od progresji (pierwszorzędowy punkt końcowy):*

- Mediana PFS w ramieniu interwencji (izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem) wyniosła 11,53 miesiąca (95% CI: 8,936-13,897), z kolei w ramieniu kontroli (pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem) 6,47 miesiąca (95% CI: 4,468-8,279). **Zaobserwowano istotną statystycznie poprawę PFS** (ocenionego przez niezależną komisję oceny odpowiedzi) u pacjentów w ramieniu badanym w porównaniu z pacjentami w ramieniu kontroli (HR=0,596; 95% CI: 0,436–0,814, p=0,001). PFS może być estymatorem braku pogarszania się jakości życia i może pozwolić na oszacowanie korzyści zdrowotnych i estymację efektywności kosztowej.

### *Odpowiedź na leczenie:*

- Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (zdefiniowany jako odsetek pacjentów z przynajmniej częściową odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami IMWG) wynosił w grupie pacjentów otrzymujących lek izatuksymab 60,4% i był wyższy w porównaniu z grupą kontrolną (54%). OR w porównaniu z leczeniem porównawczym wyniósł 2,795 (95% CI: 1,715-4,562, wartość p<0,0001). Czas trwania odpowiedzi (DOR) wynosił odpowiednio 13,27 miesiąca w grupie badanej i 11,07 miesiąca w grupie kontrolnej.

---

<sup>34</sup> Jw.

<sup>35</sup> Jw.

<sup>36</sup> EMA. (2020). Assessment report. Sarclisa. Pozyskano z: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sarclisa-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sarclisa-epar-public-assessment-report_en.pdf), [dostęp 13.01.2021]

**Dane podstawowe:**

	<b>IZA+POM+IdDEX</b>	<b>POM+IdDEX</b>
Liczebność populacji pacjentów z MM	N=154	N=153
Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, miesiące (95% CI)	11,53 (8,936-13,897)	6,47 (4,468-8,279)

<b>Czas przeżycia bez progresji choroby</b>		<b>Prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji (95% CI)</b>	
<b>Miesiąc</b>	<b>Lata</b>	<b>IZA+POM+IdDEX</b>	<b>POM+IdDEX</b>
0	0,00	1,00	1,00
2	0,17	0,910 (0,850-0,947)	0,801 (0,723-0,859)
4	0,33	0,760 (0,681-0,822)	0,617 (0,529-0,694)
6	0,50	0,665 (0,580-0,737)	0,506 (0,417-0,588)
8	0,67	0,620 (0,534-0,695)	0,432 (0,345-0,516)
10	0,83	0,547 (0,459-0,627)	0,369 (0,284-0,453)
12	1,00	0,476 (0,380-0,566)	0,296 (0,213-0,384)
14	1,17	0,387 (0,277-0,495)	0,259 (0,174-0,351)
16	1,33	0,310 (0,186-0,443)	0,259 (0,174-0,351)

Wyniki te są podstawą budowania modelu farmakoekonomicznego mającego na celu ocenę spodziewanych korzyści zdrowotnych i oszacowanie ICUR.



**Tabela 12. Wyniki badań rejestracyjnych izatuksymabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim**

Badanie	Populacja	Wielkość populacji w ramieniu interwencji	Punkt kliniczny	Punkt czasowy	Parametr	Wartość punktowa	Dolna granica CI	Górna granica CI	P lub nie oceniono – badanie
ICARIA-MM (EFC14335) Attal 2019	Pacjenci z MM ogółem	154	Przeżycie całkowite <sup>37</sup>	DCO: 22 listopada 2018 r.	HR	0,687	0,461	1,023	0,0631
ICARIA-MM (EFC14335) Attal 2019	Pacjenci z MM ogółem	154	Przeżycie wolne od progresji	DCO: 22 listopada 2018 r.	HR	0,596	0,436	0,814	0,0010
ICARIA-MM (EFC14335) Attal 2019	Pacjenci z MM ogółem	154	Odpowiedź na leczenie <sup>38</sup>	DCO: 22 listopada 2018 r.	OR	2,795	1,715	4,562	<0,0001
ICARIA-MM (EFC14335) Attal 2019	Pacjenci z MM ogółem	154	VGPR lub lepsza <sup>39</sup>	DCO: 22 listopada 2018 r.	OR	5,026	2,514	10,586	<0,0001

DCO: punkt odjęcia danych

<sup>37</sup> Nie osiągnięto mediany całkowitego czasu przeżycia w żadnej z grup terapeutycznych

<sup>38</sup> Zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi opracowanymi przez IMWG.

<sup>39</sup> J.w.

## 6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

W dokumentach EPAR przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa klinicznego z 6 badań klinicznych: głównego badania III fazy EFC14335 i 5 badań uzupełniających, obejmujące łącznie 576 pacjentów, którzy przyjmowali izatuksymab. Główna analiza opiera się na badaniu EFC14335 (152 pacjentów przyjmujących izatuksymab, 149 w grupie kontrolnej), natomiast poszerzona analiza bezpieczeństwa obejmuje łącznie dane obejmujące pacjentów, którzy przyjmowali izatuksymab w dawce 10 mg/kg oraz 197 pacjentów przyjmujących izatuksymab w różnych dawkach.

**Tabela 13. Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego SARCLISA w skojarzeniu z pomalidomidem i podawanym w małej dawce deksametazonem, w porównaniu z pomalidomidem i podawanym w małej dawce deksametazonem, w leczeniu szpiczaka mnogiego**

Punkt końcowy	Badanie EFC14335		Badanie EFC14335 + TCD14079	
	Grupa kontrolna (POM+IdDEX) N=149	Grupa badana (IZA+POM+IdDEX) N=152	Grupa badana (IZA+POM+IdDEX) IZA 10 mg/kg N=183	Grupa badana (IZA+POM+IdDEX) wszystkie dawki N=197
Całkowita dyskontynuacja leczenia z powodu AE n (%)	19 (12,8)	11 (7,2)	13 (7,1)	13 (6,6)
Wczesna dyskontynuacja leczenia izatuksymabem z powodu AE n(%)	0	4 (2,6)	4 (2,2)	4 (2,0)
Wczesna dyskontynuacja leczenia deksametazonem powodu AE n (%)	3 (2,0)	2 (1,3)	2 (1,1)	2 (1,0)
Wczesna dyskontynuacja leczenia pomalidomidem powodu AE n (%)	0	8 (5,3)	8 (4,4)	8 (4,1)
TEAE	146 (98,0)	151 (99,3)	182 (99,5)	196 (99,5)
TEAE związane z leczeniem	119 (79,9)	138 (90,8)	169 (92,3)	183 (92,9)
TEAE ≥3 stopnia	105 (70,5)	132 (86,8)	158 (86,3)	171 (86,8)
TEAE ≥3 stopnia związane z leczeniem	71 (47,7)	109 (71,7)	132 (72,1)	143 (72,6)
Ciężkie TEAE	80 (53,7)	94 (61,8)	111 (60,7)	120 (60,9)
Ciężkie TEAE związane z leczeniem	24 (16,1)	54 (35,5)	62 (33,9)	67 (34,0)
TEAE zakończone zgonem w czasie trwania leczenia	13 (8,7)	11 (7,2)	15 (8,2)	16 (8,1)
TEAE zakończone zgonem w czasie trwania leczenia związane z leczeniem	2 (1,3)	1 (0,7)	1 (0,5)	1 (0,5)

IZA – izatuksymab; IdDEX – deksametazon w niskich dawkach; POM - pomalidomid

[Źródło: opracowanie własne na podstawie: EMA. (2020). Assessment report. Sarclisa. Pozyskano z:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sarclisa-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sarclisa-epar-public-assessment-report_en.pdf), [dostęp: 13.01.2021]

## Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (TEAE) zdefiniowano jako zdarzenia niepożądane, które rozwinęły się, pogorszyły się lub stały się ciężkie w okresie leczenia, który definiuje się jako czas od podania pierwszej dawki badanego leku do ostatniej dawki badanego leczenia + 30 dni.

W grupach badanej IZA+POM+IdDEX i kontrolnej POM+IdDEX w badaniu EFC14335 TEAE związane z leczeniem (u  $\geq 10\%$  pacjentów), które były o  $\geq 5\%$  częstsze w grupie badanej obejmowały: neutropenię (42,8 vs 32,2%), reakcje związane z infuzją (36,2 vs 0,0%), zakażenie górnych dróg oddechowych (9,9 vs 4,4%), gorączkę neutropeniczną (10,5 vs 2,0%) i zapalenie oskrzeli (8,6 vs 2,0%). TEAE stopnia  $\geq 3$  związane z leczeniem (odnotowane u  $\geq 5\%$  pacjentów) występujące z częstością  $\geq 5\%$  większą w grupie badanej to neutropenia (42,1 vs 30,9%) i gorączka neutropeniczna (10,5 vs 2,0%). W badaniu EFC14335 ogólna częstość występowania TEAE związanych z zaburzeniami układu nerwowego była wyższa w grupie badanej niż w ramieniu kontrolnym (40,8% vs 28,9%), podobnie TEAE związane z zaburzeniami serca (14,5% vs 4,0%).

Drugie pierwotne nowotwory wystąpiły częściej w grupie przyjmującej IZA+POM+IdDEX w porównaniu do grupy przyjmującej POM+IdDEX (6 vs 1). Jeden nowotwór (rak płaskonabłonkowy skóry) uznano za związany z leczeniem w grupie badanej (izatuksymab).

Profil bezpieczeństwa wykazał pewne różnice w podgrupach. Wydawał się gorszy u pacjentów w wieku powyżej 75 lat (żaden z pacjentów w głównym badaniu nie był w wieku  $>85$  lat), mężczyzn, pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Tendencję tę zaobserwowano zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej.

Częstość zdarzeń niepożądanych była istotnie statystycznie większa<sup>40</sup> w grupie IZA+POM+IdDEX w porównaniu do grupy pacjentów POM+IdDEX w przypadku AE związanych z leczeniem (90,8% vs 79,9%), AE, które wystąpiły w okresie leczenia (TEAE) stopnia  $\geq 3$  (86,8% vs 70,5%; AE stopnia  $\geq 3$  związane z leczeniem 71,7% vs 47,7%), i ciężkie zdarzenia niepożądane (61,8% vs 53,7%), w tym ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (35,5% vs 16,1%). Liczba przypadków AE zakończonych zgonem w okresie leczenia wynosiła odpowiednio 7,2% vs 8,7%, a zdarzenia niepożądane prowadzące do ostatecznego zaprzestania leczenia 7,2% vs 12,8%. Dodanie izatuksymabu do pomalidomidu z deksametazonem wiązało się z większą liczbą AE w porównaniu do schematu pomalidomid z deksametazonem.

## Zgony

Częstość zgonów w głównym badaniu w okresie leczenia była podobna w obu grupach (IZA+POM+IdDEX: 11 [7,2%] i POM+IdDEX: 13 [8,7%] pacjentów), niewiele wyższa w ramieniu kontrolnym. Przyczyną zgonu była progresja choroby odpowiednio u 6 (3,9%) i 5 (3,4%) pacjentów, zdarzenia niepożądane u 3 (2,0%) i 6 (4,0%), inne przyczyny u 2 (1,3%) w obu grupach.

W okresie po leczeniu częstość zgonów była niższa w grupie badanej (34 [22,4%]) w porównaniu z grupą kontrolną (44 [29,5%]), a przyczyny zgonów były takie same jak podczas leczenia za wyjątkiem tego, że nie wystąpiły zgony z powodu AE, a częstość progresji choroby była niższa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (24 [15,8%] vs 33 [22,1%]).

## Działania niepożądane

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (częstość  $>20\%$ ) są neutropenia (46,7%), reakcje związane z infuzją (38,2%), zapalenie płuc (30,9%), zakażenia górnych dróg oddechowych (28,3%), biegunka (25,7%) i zapalenie oskrzeli (23,7%). Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi są zapalenie płuc (9,9%) i neutropenia z gorączką (6,6%).

## PODSUMOWANIE:

Dodanie izatuksymabu do pomalidomidu z deksametazonem wiązało się z większą liczbą AE w porównaniu do schematu pomalidomid z deksametazonem. Częstość zgonów w głównym badaniu w okresie leczenia była podobna w obu grupach (IZA+POM+IdDEX: 7,2% vs POM+IdDEX: 8,7%). Po okresie leczenia nie wystąpiły żadne zgony związane ze zdarzeniami niepożądanymi.

Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania izatuksymabu u kobiet w ciąży.

<sup>40</sup> Oszacowanie własne Agencji; RR=1,14 (95% CI: 1,034; 1,250), p= 0,0083

### 6.3 Podsumowanie siły interwencji

Badanie rejestracyjne (ICARIA-MM (EFC14335)) produktu leczniczego Sarclisa (izatuksymab) u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa cykle leczenia, w tym z zastosowaniem LEN i PI (bortezomib, carfilzomib, ixazomib), i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu to randomizowane badanie kliniczne III fazy z otwartą próbą. Liczebność próby badanej to 307 pacjentów. Główne ograniczenie badania to brak zaślepienia (badanie typu open-label). Sposób randomizacji prawidłowy. Przydział do grup w stosunku 1:1 ze stratyfikacją według liczby poprzednich linii leczenia (2–3 vs >3) oraz wieku (<75 lat vs ≥75 lat). Pierwszorzędowym punktem końcowym badania było przeżycie wolne od progresji. W badaniu oceniano również przeżycie całkowite jako drugorzędowy punkt końcowy. W ramieniu interwencji pacjenci otrzymywali w cyklach 28 dniowych izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem. W ramieniu kontroli pacjenci otrzymywali pomalidomid i deksametazon. Zgodnie z opinią naukową przedstawioną przez *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) w 2016 r., stosowanie pomalidomidu i deksametazonu w ramieniu kontroli uważa się za dopuszczalne, ponieważ stanowi jedną z dostępnych opcji leczenia dla proponowanej populacji docelowej. Uznano, że zaprojektowane badanie zakładające porównanie IZA+POM+IdDEX vs POM+IdDEX pozwoli na analizę skuteczności i bezpieczeństwa izatuksymabu.

W odniesieniu do skuteczności terapii izatuksymabu raportowano następujące wyniki:

#### *Przeżycie całkowite:*

- W badaniu rejestracyjnym ICARIA-MM (EFC14335) w oparciu o analizę Kaplana Meiera **nie osiągnięto mediany OS w żadnej z grup terapeutycznych**. Współczynnik ryzyka dla OS wynosił 0,687 (95% CI: 0,461–1,023, wartość  $p=0,0631$ ). W związku z powyższym, brak wysokiej jakości dowodów naukowych, które potwierdzałyby przedłużenie życia pacjentów. W analizowanych punktach czasowych tj. w 3, 6, 9, 12 i 15 miesiącu 95% przedziały ufności estymowanych median przeżycia dla grupy badanej i kontrolnej nachodziły na siebie (brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami).

#### *Jakość życia:*

- **W badaniu rejestracyjnym nie stwierdzono istotnej klinicznie różnicy pomiędzy grupami** w odniesieniu do jakości życia / objawów związanych z rakiem (punkty końcowe raportowane przez pacjentów, PRO). Z uwagi na wyższą częstość AE w grupie badanej może wnioskować o wpływie interwencji na pogorszenie jakości życia.

#### *Przeżycie wolne od progresji (pierwszorzędowy punkt końcowy):*

- Mediana PFS w ramieniu interwencji (IZA+POM+IdDEX) wyniosła 11,53 miesiąca (95% CI: 8,936–13,897), z kolei w ramieniu kontroli (POM+IdDEX) 6,47 miesiąca (95% CI: 4,468–8,279). HR dla PFS (oceniony przez niezależną komisję oceny odpowiedzi) wynosił 0,596 (95% CI: 0,436–0,814,  $p=0,001$ ). Należy mieć na uwadze, iż przedział ufności jest szeroki. PFS może być estymatorem braku pogarszania się jakości życia i może pozwolić na oszacowanie korzyści zdrowotnych i estymację efektywności kosztowej.

#### *Odpowiedź na leczenie:*

- Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (zdefiniowany jako odsetek pacjentów z przynajmniej częściową odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami IMWG) wynosił w grupie pacjentów otrzymujących lek izatuksymab 60,4% i był wyższy w porównaniu z grupą kontrolną (54%). OR w porównaniu z leczeniem porównawczym wyniósł 2,795 (95% CI: 1,715–4,562, wartość  $p<0,0001$ ). Mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła odpowiednio 13,27 miesiąca w grupie badanej i 11,07 miesiąca w grupie kontrolnej.

W odniesieniu do bezpieczeństwa:

- Dodanie izatuksymab do pomalidomidu z deksametazonem wiązało się z większą liczbą AE w porównaniu do schematu pomalidomid z deksametazonem. Częstość zgonów w głównym badaniu w okresie leczenia była podobna w obu grupach (izatuksymab+pomalidomid+deksametazon: 7,2% vs pomalidomid+deksametazon: 8,7%). Po okresie leczenia nie wystąpiły żadne zgony związane ze zdarzeniami niepożądanymi.

---

## 7 OCENA FARMAKOEKONOMICZNA

### 7.1 Dane wejściowe do modelu i założenia

#### *Analiza kliniczna*

- Na podstawie analizy danych z badania rejestracyjnego ICARIA-MM (EFC14335), przyjęto model oparty na czasie do progresji (PFS), który jest parametrem odzwierciedlającym korzyści odnoszone przez pacjentów. Warto jednak zwrócić uwagę na to, że oszacowane przedziały ufności PFS dla grupy badanej i kontrolnej na siebie nachodzą w następujących punktach czasowych: 2., 4., 14. i 16. miesiąc, co oznacza brak dowodów statystycznych na różnice pomiędzy grupami. Pomimo niespełnienia warunków, zdecydowano się na przeprowadzenie estymacji, tak jak dla wyników istotnych statystycznie, co należy jednak brać pod uwagę przy interpretacji estymowanych wyników.
- Oszacowań dokonano dla horyzontu dożywnotnego.
- Jako wiek wystąpienia choroby przyjęto 66 lat, będący średnią wieku pacjentów w grupie badanej i kontrolnej, zgodnie z charakterystyką demograficzną z badania, przedstawioną w raporcie EPAR dla produktu leczniczego Sarclisa (65,9; SD=9,3 lat).
- Ze względu na niewielkie różnice w proporcjach płci w populacji badanej i generalnej, przyjęto rozkład płci dla populacji generalnej (1:1). W charakterystyce wstępnej pacjentów w badaniu rejestracyjnym leku (raport EPAR) odsetek mężczyzn w grupie badanej wynosił 57,8%, w grupie kontrolnej 45,8%.
- Przyjętym estymatorem wartości oczekiwanej dla średniego czasu do progresji jest średnia PFS oszacowana na podstawie mediany PFS z badania rejestracyjnego.
- W modelu wykorzystano wyniki analizy przeżycia wolnego od progresji (z EPAR) dla następujących punktów czasowych: 2., 4., 6., 8., 10., 12., 14., 16. miesiąc. Ze względu na niedojrzałość danych i nieliczne obserwacje w końcowym okresie obserwacji, za punkt odcięcia przyjęto 14. miesiąc.
- Dodatkowo na podstawie wykresu Kaplana-Meiera (przedstawiającego powyższe dane), przy pomocy GetData Graph Digitizer, odczytano prawdopodobieństwo PFS w następujących punktach czasowych: 6,67 mies. (mediana PFS dla komparatora) i 11,53 (mediana PFS ocenianej interwencji). Procedurę odczytu i odwzorowania przebiegu krzywych przeżycia przedstawiono w załączniku nr 12.5.
- Dostępność danych dla kilku punktów czasowych umożliwia przyjęcie rozkładu Weibulla dla estymacji.
- W związku z brakiem danych pozwalających na wyciągnięcie wniosków dotyczących wpływu interwencji na śmiertelność w czasie PFS, przyjęto, że ryzyko zgonu w tym okresie jest analogiczne jak u osób w tym samym wieku w populacji generalnej.
- Założono, że jakość życia w trakcie leczenia (oceniając technologię i komparator) jest w przybliżeniu taka jak w populacji generalnej (ICER=ICUR). Nie uwzględniono spadku jakości życia związanego z wystąpieniem działań niepożądanych i objawów choroby (np. obniżenie jakości życia w związku ze świadomością trwania choroby nowotworowej, koniecznością stałego leczenia) – założenie na korzyść interwencji.
- Założono, że różnice pomiędzy populacją badaną i populacją polską nie powinny istotnie wpływać na wyniki oszacowań dotyczących skuteczności leczenia czy utraconych lat życia.
- W modelowaniu nie uwzględniano dyskontowania efektów zdrowotnych.
- Dla ułatwienia interpretacji wyników, zaprezentowano je w postaci wykresów uwzględniających ekstrapolacje (w dłuższym i krótszym czasie – w celu lepszej wizualizacji zachodzących zmian).
- Model został przygotowany w arkuszu Excel i stanowi załącznik do niniejszego opracowania.

#### Założenia do estymacji w horyzoncie dożywnym:

- Na podstawie danych z badania, metodą minimalizacji sumy kwadratów błędów (przy pomocy dodatku do programu Microsoft Excel – Solver), wyznaczono parametry rozkładu Weibulla ( $\alpha$ ,  $\beta$ ).
- Na podstawie oszacowanych parametrów  $\alpha$ ,  $\beta$  (wyznaczonych dla danych z badania), obliczono średnie wartości PFS w horyzoncie dożywnym, które zostały skorygowane o przeżycie populacji generalnej w okresie trwania PFS. Uzyskane wartości odpowiadają polom pod krzywymi i tym samym LY w horyzoncie dożywnym. Różnica pomiędzy nimi wskazuje na korzyść zdrowotną wyrażoną w LYG.
- Przyjęto, że średnie przeżycie po progresji jest takie samo w obu grupach, w związku z czym nie uwzględniano jego wpływu na wynik inkrementalny.

#### Założenia do UN:

- Przeżycie populacji generalnej (dane z GUS) obliczone zostało metodą sumy pól prostokątów, która odpowiada polu pod krzywą i tym samym przewidywanym latom życia w populacji generalnej. Szacowanie metodą sumy pól prostokątów ma ograniczoną precyzję.
- Przewidywane lata życia dla leku i komparatora wyliczono jako sumy estymowanej skorygowanej średniej wartości PFS w horyzoncie dożywnym oraz średniego OS po progresji (jednakowy dla obu grup).
- Na podstawie powyższych wartości określono utracone lata życia związane z chorobą, zyskane lata życia po zastosowaniu nowej opcji postępowania, a także odsetek zyskanych lat życia w stosunku do przewidywanych lat życia populacji generalnej.
- Dane dotyczące przeżyć po progresji przyjęto na podstawie wytycznych PTOK 2020, gdzie wskazano, że mediana całkowitego przeżycia chorych z populacji docelowej wynosi obecnie 9 miesięcy (0,75 roku). Przy wykorzystaniu trendu wykładniczego ( $\alpha=1$  dla rozkładu Weibulla), na podstawie mediany OS (dostępność dwóch punktów czasowych) estymowano średnią OS po progresji.

#### Założenia dla analizy wrażliwości:

- Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym.
- Zakres niepewności przyjęto na podstawie oszacowanych w badaniu 95% przedziałów ufności dla wartości PFS w wybranych punktach czasowych dla ocenianej interwencji i komparatora.
- Skorygowane średnie wartości PFS, odpowiadające LY w horyzoncie dożywnym, oszacowano zgodnie z metodologią przyjętą w analizie podstawowej.
- W ramach analizy wrażliwości wykonano kalkulacje dla odpowiednio 5%CI i 95%CI, a także wersję optymistyczną – wynik najlepszy dla leku ocenianego i najgorszy dla komparatora, oraz pesymistyczny wynik najgorszy dla leku ocenianego i najlepszy dla komparatora.

Przyjęte dane wejściowe do modelu przedstawia Tabela 14 oraz **Error! Reference source not found.**

**Tabela 14. Dane wejściowe do modelu**

Dane wejściowe do modelu	IZA+POM+IdDEX	POM+IdDEX
Średnia wieku pacjentów w badaniu [lata]	66	
Kobiet [%]	50	
Mężczyzn [%]	50	
Średnia OS po progresji [lata]	0,75	

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Assessment report Sarclisa oraz PTOK 2020.

Poniżej przedstawiono dane dot. prawdopodobieństwa przeżycia bez progresji w wybranych punktach czasowych z badania rejestracyjnego ICARIA-MM (EFC14335) oraz dane odczytane z wykresu Kaplana-Meiera przy pomocy GetData Graph Digitizer w następujących punktach: 6,67 mies. (mediana PFS dla komparatora) i 11,53 (mediana PFS ocenianej interwencji).

**Tabela 15. Prawdopodobieństwo PFS w wybranych punktach czasowych dla poszczególnych technologii**

Czas przeżycia bez progresji choroby		Prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji (95%CI)	
Miesiąc	Lata	IZA+POM+IdDEX	POM+IdDEX
0	0,00	1,00	1,00
2	0,17	0,910 (0,850-0,947)	0,801 (0,723-0,859)
4	0,33	0,760 (0,681-0,822)	0,617 (0,529-0,694)
6	0,50	0,665 (0,580-0,737)	0,506 (0,417-0,588)
6,47	0,54	0,66	0,50
8	0,67	0,620 (0,534-0,695)	0,432 (0,345-0,516)
10	0,83	0,547 (0,459-0,627)	0,369 (0,284-0,453)
11,53	0,96	0,50	0,30
12	1,00	0,476 (0,380-0,566)	0,296 (0,213-0,384)
14	1,17	0,387 (0,277-0,495)	0,259 (0,174-0,351)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie wykresu Kaplana-Meiera z badania rejestracyjnego.

Przyjęcie wszystkich wyżej wymienionych założeń będzie przeszacowywać wynik i należy spodziewać się mniejszej efektywności klinicznej niż wyliczona w niniejszym modelu (wersja optymistyczna).

### Analiza ekonomiczna

Poza założeniami przyjętymi w analizie klinicznej, analiza ekonomiczna uwzględni dodatkowo następujące punkty:

- Zgodnie z ChPL założono, że lek będzie przyjmowany jako terapia ciągła, trwająca do progresji choroby lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności (założono, że lek będzie przyjmowany w okresie PFS).
- Koszty terapii oszacowano zgodnie z metodologią wspólną dla wszystkich ocenianych technologii, która opierała się na wyliczeniu średniej ceny za 1 jednostkę substancji czynnej. W związku z tym, że jest to terapia ciągła, oszacowano jej roczny koszt.
- Na koszt interwencji składał się koszt produktu leczniczego Sarclisa z [ ] oraz koszt leków skojarzonych, tj. pomalidomidu i deksametazonu, które są obecnie refundowane w Polsce, a ich limit finansowania jest uwzględniony w Obwieszczeniu MZ z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r.
- Koszt komparatora obejmuje koszt leków skojarzonych (pomalidomid oraz deksametazon) i został obliczony analogicznie jak przedstawiono w podpunkcie powyżej.
- Nie uwzględniano kosztów dodatkowych, takich jak np. koszty leczenia działań niepożądanych terapii, koszty hospitalizacji. Ze względu na wysoką cenę leku, koszty dodatkowe stanowią niewielką część kosztów całkowitych, co ma niewielki wpływ na ocenę sumaryczną.
- W związku z przyjętym założeniem ICER=ICUR, wskaźniki ICER są obliczane na podstawie wyników oszacowanych inkrementalnych efektów zdrowotnych z części klinicznej.
- W ramach analizy wrażliwości oszacowano minimalny i maksymalny koszt terapii, z uwzględnieniem +/- 20% ceny podstawowej ocenianej technologii (koszt leków skojarzonych był stały).
- W modelowaniu nie uwzględniano dyskontowania kosztów.

W celu ułatwienia interpretacji wyników analizy dodatkowo obliczono:

- wskaźnik efektywności, uwzględniający wysokość ustawowego progu opłacalności kosztowej (3 PKB/QALYG). Wartości powyżej 1 LYG identyfikują interwencje efektywne kosztowo, im mniejsza wartość, tym gorsza efektywność.
- % ceny leku efektywnego kosztowo – wskaźnik ten informuje jaka część ceny, przy powyższych założeniach, mogłaby być uznana za efektywną.

## 7.2 Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

Poniżej zaprezentowano oszacowanie rocznych kosztów terapii lekiem Sarclisa w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem, zgodnie z dawkowaniem leków opisanym w ChPL. Koszty komparatora obejmują koszty terapii pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem.

W ramach oszacowania przyjęto:

- cenę leku za opakowanie jako daną zebraną przez AOTMiT (stan na dzień 10.02.2021 r.), przeliczoną i uśrednioną na mg substancji czynnej;
- kurs euro przeliczonego na złotówki wg średniego kursu NBP z dnia 10.02.2021 r.;
- 70 kg jako masę ciała pacjenta;
- 1 cykl 28 dniowy (obejmujących 4 podania leku w cyklu) oraz 12 cykli 28 dniowych (obejmujących 2 podania leku w cyklu) co stanowi łącznie 28 podań leku w cyklu rocznym (365 dni).

Cennik leków przedstawiono w Załączniku 12.5.

Tabela 16. Oszacowanie rocznego kosztu terapii

Substancja czynna	Dawka na podanie [mg]	Powtórzenie dawki na dobę	Cykl [dni]	Liczba podań w cyklu	Liczba cykli w roku	Cena za mg [PLN]	Koszt na rok [PLN]
1	2	3	4	5	6	7	8=2x5x6x7
Oceniana technologia:							
Izatuksymab	700	1	365	28	1		
Pomalidomid	4	1	28	21	13	965,47	1 054 298,6
Deksametazon	40	1	28	4	13	0,73	1 519,2
Suma:							
Komparator							
Pomalidomid	4	1	28	21	13	965,47	1 054 298,6
Deksametazon	40	1	28	4	13	0,73	1 519,2
Suma:							<b>1 055 817,8 zł</b>

Źródło: Opracowanie własne.

Oszacowany roczny koszt terapii izatuksymabem w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem

## 7.3 Model farmakoekonomiczny - wyniki

Model został przygotowany w arkusz Excel i stanowi załącznik do niniejszego opracowania.

### Analiza kliniczna

Wyniki analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej i zyskane lata życia w horyzoncie dożywoć przedstawiają tabele poniżej.

Tabela 17. Wyniki analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN)

	Populacja generalna	IZA+POM+IdDEX	POM+IdDEX
Przewidywane lata życia	17,73	2,36	1,88
Utracone lata życia związane z chorobą	-	15,37	15,85
Zyskane lata życia związane z zastosowaniem nowej interwencji	-	0,48	ND
Procent zyskanych lat życia (w stosunku do przeżycia populacji generalnej)	-	3%	ND

Źródło: Opracowanie własne.

<sup>41</sup> Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016-2018 opublikowane w dniu 30 października 2020 r. w Monitorze Polskim (M.P. z 2020 r., poz.1009), zgodnie z którym wartość produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016-2018 w Polsce określona została na kwotę 51 838 zł, wysokość prognozy kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł), do czasu ogłoszenia kolejnego obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego w przedmiotowym zakresie.





## Omówienie wyników analizy klinicznej

Oszacowania niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN) dotyczą populacji w wieku 66 lat (wartość przyjęta za średnią wieku pacjentów w badaniu rejestracyjnym), dla której przewidywane lata życia wynoszą 17,73. UN oszacowano jako utracone lata życia spowodowane chorobą, które wyniosły 15,85 lat przy leczeniu POM+IdDEX (komparator). Przy zastosowaniu terapii schematem IZA+POM+IdDEX przewidywane lata życia oszacowano na 2,36 (15,37 utraconych lat życia związanych z chorobą), w porównaniu z 1,88 lat dla komparatora.

Oszacowano, że dzięki zastosowaniu ocenianej interwencji pacjent zyska ok. 3% przewidywanej dla populacji generalnej długości życia.

Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia wyniósł 0,48 LYG w horyzoncie dożywotnym.

## Analiza ekonomiczna

Zestawienie wyników analizy ekonomicznej przedstawiono poniżej. Szczegółowe wyliczenia zawiera plik Excel dołączony do dokumentu.

Tabela 19. przedstawia roczne koszty terapii ocenianej technologii (IZA+POM+IdDEX) oraz komparatora (POM+IdDEX).

**Tabela 19. Koszty terapii IZA+POM+IdDEX vs POM+IdDEX**

Typ terapii	ciągła		
		IZA+POM+IdDEX	POM+IdDEX
Koszt terapii [roczny]	minimalny		1 055 818 zł
	średni		<b>1 055 818 zł</b>
	maksymalny		1 055 818 zł
	próg <sup>42</sup>		<b>155 514 zł</b>

Źródło: opracowanie własne.

Szacowany koszt terapii ocenianą technologią oraz komparatorem w horyzoncie dożywotnym przedstawia Tabela 20.

**Tabela 20. Różnice kosztów terapii IZA+POM+IdDEX vs POM+IdDEX w horyzoncie dożywotnym**

Koszty terapii - horyzont dożywotni – RR-MM			
Koszt terapii	IZA+POM+IdDEX	POM+IdDEX	Różnica kosztów
minimalny		845 821	
średni		<b>845 821</b>	
maksymalny		845 821	

Źródło: opracowanie własne.

Wartość inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów w horyzoncie dożywotnym zestawiono w tabeli poniżej.

<sup>42</sup> Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016-2018 opublikowane w dniu 30 października 2020 r. w Monitorze Polskim (M.P. z 2020 r., poz.1009), zgodnie z którym wartość produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016-2018 w Polsce określona została na kwotę 51 838 zł, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł), do czasu ogłoszenia kolejnego obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego w przedmiotowym zakresie.

Tabela 21. Wyniki ICER i korzyść zdrowotna dla RR-MM leczonych IZA+POM+IdDEX

Współczynnik efektywności kosztów dla stałego efektu zdrowotnego (oczekiwany LYG) przy zmianie kosztów			Współczynnik efektywności kosztów dla stałego kosztu (oczekiwany koszt) przy zmianie efektów zdrowotnych				
Horyzont dożywotni	ICER	ICER/próg	Horyzont dożywotni	ICER	ICER/próg	korzyść zdrowotna za 3 PKB	% ceny leku - efektywne kosztowo
dla minimalnego kosztu			dla optymistycznego LYG				
dla oczekiwanego kosztu			dla oczekiwanego LYG				
dla maksymalnego kosztu			dla pesymistycznego LYG				

Źródło: opracowanie własne.

### Omówienie wyników analizy ekonomicznej

Oczekiwany koszt terapii produktem leczniczym Sarclisa w koszarzeniu z pomalidomidem oraz deksametazonem w horyzoncie dożywotnim oszacowano na [redacted] PLN. Inkrementalna różnica kosztów pomiędzy interwencją i komparatorem wynosi [redacted] PLN.

Zgodnie z oszacowaniami, stosowanie ocenianej technologii jest droższe i skuteczniejsze z perspektywy płatnika. Oczekiwany ICER wyniósł: [redacted] PLN/QALY. [redacted]

Oszacowany koszt ocenianej interwencji oparty jest na danych dot. średniej masy ciała pacjenta (70 kg) i może różnić się w zależności od faktycznej masy ciała pacjentów. W ramach opracowania nie przeprowadzono analizy wrażliwości przy uwzględnieniu minimalnych i maksymalnych wartości.

### PODSUMOWANIE:

Inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia oszacowany został na: 0,48 LYG.

Wartość ICER została oszacowana na poziomie [redacted] PLN/QALY. [redacted]

## 7.4 Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia opracowań HTA, przeprowadzono 14.01.2021 r, wyszukiwanie przy zastosowaniu następujących słów kluczowych: „Sarclisa”, „isatuximab”. Wyszukiwaniem objęto strony internetowe następujących agencji i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 analizy ekonomiczne dla ocenianego leku (NICE, HAS, CADTH). Kluczowe wyniki analiz ekonomicznych nie zostały udostępnione (zaczernione), z wyjątkiem analizy ekonomicznej CADTH.

W Szkocji i Szwecji rozpoczęto proces oceny leku Sarclisa w przedmiotowym wskazaniu lub planowana jest jego ocena ekonomiczna/refundacyjna.

**Tabela 22. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych**

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy																		
NICE 2020 <sup>43,44</sup>  Wielka Brytania	<p>Dokument Technology appraisal guidance [TA658], opublikowany 18 listopada 2020.</p> <p>Przeprowadzono analizę skuteczności oraz analizę ekonomiczną.</p> <p><u>Populacja:</u> dorośli pacjenci z RR-MM, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa cykle leczenia, w tym z zastosowaniem LEN i PI</p> <p><u>Stopa dyskontowa:</u> 3,5% dla kosztów i efektów</p> <p><u>Horizont czasowy:</u> 15 lat (dodatkowo analiza w wydłużonym horyzoncie 20 lat)</p> <p><u>Perspektywa analizy:</u> płatnik publiczny</p> <p><u>Typ analizy:</u> analiza efektywności kosztów (CUA, ang. <i>cost-utility analysis</i>)</p> <p><u>Źródła danych:</u> - badanie rejestracyjne ICARIA-MM</p>	Isatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem	<p>Izatuksymab wraz z pomalidomidem i deksametazonem jest zalecany do stosowania w ramach Cancer Drugs Fund jako opcja w leczeniu nawracającego i opornego na leczenie szpiczaka mnogiego u dorosłych, którzy byli leczeni lenalidomidem i inhibitorem proteasomów i których choroba postępowała podczas ostatniego leczenia oraz <b>jeśli przeszli uprzednio 3 linie leczenia</b>. Jednocześnie oceniany schemat leczenia nie może być zalecany do rutynowego stosowania w ramach NHS, z uwagi na niepewne szacunki w analizie efektywności kosztów, wynające z ograniczonych danych. Szacunkowe wyniki są wyższe niż próg ustalony przez NHS. W zakresie wyników koszt-efektywności wskazano, iż Komisja zgodziła się, że istnieje niezaspokojona potrzeba nowych, skutecznych opcji leczenia dla osób, które miały 2 wcześniejsze linie leczenia, ale doszła do wniosku, że analiza izatuksymabu z pomalidomidem i deksametazonem w porównaniu z panobinostatem z bortezomibem i deksametazonem po 2 wcześniejszych liniach leczenia nie była wystarczająco solidna do podejmowania decyzji</p> <p><b>Zidentyfikowana analiza HTA z niedostępną częścią kluczowych wyników, na podstawie których opracowano rekomendację (zaczernione). Poniżej przedstawiono wybrane dostępne wyniki.</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>DAR</th> <th>IZA+POM+DEX</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ICER</td> <td>53 804 GBP</td> <td>&gt;100k GBP</td> </tr> <tr> <td>LYG</td> <td>2,54</td> <td>zaczernione dane</td> </tr> <tr> <td>QALYG</td> <td>1,36</td> <td>zaczernione dane</td> </tr> <tr> <td>Inkrementalny LY vs POM+DEX</td> <td>1,07</td> <td>zaczernione dane</td> </tr> <tr> <td>Inkrementalny QALY vs POM+DEX</td> <td>0,54</td> <td>zaczernione dane</td> </tr> </tbody> </table> <p>DAR – Daratumumab</p> <p><b>Kalkulacje wnioskodawcy</b>  <b>Model probabilistyczny</b>            IZA+POM+DEX vs POM+DEX            Inkrementalny koszt = 137 519 GBP            Inkrementalny LY (LYG) = 1,628            Inkrementalne QALY (QALYG) = 1,055            ICER = 130 321 GBP/QALY  <b>Model deterministyczny</b>            IZA+POM+DEX vs POM+DEX            Inkrementalny koszt = 127 267 GBP            Inkrementalny LY (LYG) = 1,649            Inkrementalne QALY (QALYG) = 1,071            ICER = 118 816 GBP/QALY</p> <p>Szczegółowe scenariusze analizowane przez grupę ds. przeglądu dowodów (<i>Evidence review group</i>; ERG) w NICE przedstawiono w tabeli poniżej.</p>		DAR	IZA+POM+DEX	ICER	53 804 GBP	>100k GBP	LYG	2,54	zaczernione dane	QALYG	1,36	zaczernione dane	Inkrementalny LY vs POM+DEX	1,07	zaczernione dane	Inkrementalny QALY vs POM+DEX	0,54	zaczernione dane
	DAR	IZA+POM+DEX																			
ICER	53 804 GBP	>100k GBP																			
LYG	2,54	zaczernione dane																			
QALYG	1,36	zaczernione dane																			
Inkrementalny LY vs POM+DEX	1,07	zaczernione dane																			
Inkrementalny QALY vs POM+DEX	0,54	zaczernione dane																			

<sup>43</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/ta658/resources/isatuximab-with-pomalidomide-and-dexamethasone-for-treating-relapsed-and-refractory-multiple-myeloma-pdf-82609205373637> [dostęp 14.01.2021]

<sup>44</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/ta658/documents/committee-papers-2> [dostęp 20.01.2021]

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy																																																																																																																																
			<table border="1"> <thead> <tr> <th>Option</th> <th>LYGs</th> <th>QALYs</th> <th>Costs</th> <th>Inc. LYGs</th> <th>Inc. QALYs</th> <th>Inc. costs</th> <th>ICER</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="8"><b>Company's base case</b></td> </tr> <tr> <td>IsaPd</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>1.649</td> <td>1.071</td> <td>£127,267</td> <td><b>£118,816</b></td> </tr> <tr> <td>Pd</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td colspan="8"><b>ERG exploratory analysis 1: Correction of errors</b></td> </tr> <tr> <td>IsaPd</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>1.649</td> <td>1.076</td> <td>£136,269</td> <td><b>£126,611</b></td> </tr> <tr> <td>Pd</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td colspan="8"><b>ERG exploratory analysis 2: Extending the time horizon to 20 years</b></td> </tr> <tr> <td>IsaPd</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>1.689</td> <td>1.098</td> <td>£127,363</td> <td><b>£115,996</b></td> </tr> <tr> <td>Pd</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td colspan="8"><b>Deterministic ERG preferred base case (ERG analyses 1 and 2 combined)</b></td> </tr> <tr> <td>IsaPd</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>1.689</td> <td>1.102</td> <td>£136,364</td> <td><b>£123,769</b></td> </tr> <tr> <td>Pd</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td colspan="8"><b>Probabilistic ERG preferred base case (ERG analyses 1 and 2 combined) – 1000 iterations</b></td> </tr> <tr> <td>IsaPd</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>1.692</td> <td>1.102</td> <td>£147,041</td> <td><b>£133,461</b></td> </tr> <tr> <td>Pd</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>ICER - incremental cost-effectiveness ratio, LYG - life year gained, QALY - quality-adjusted life year</i></p> <p>Źródło:  <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta658/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-8900336989">https://www.nice.org.uk/guidance/ta658/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-8900336989</a></p>	Option	LYGs	QALYs	Costs	Inc. LYGs	Inc. QALYs	Inc. costs	ICER	<b>Company's base case</b>								IsaPd				1.649	1.071	£127,267	<b>£118,816</b>	Pd				-	-	-	-	<b>ERG exploratory analysis 1: Correction of errors</b>								IsaPd				1.649	1.076	£136,269	<b>£126,611</b>	Pd				-	-	-	-	<b>ERG exploratory analysis 2: Extending the time horizon to 20 years</b>								IsaPd				1.689	1.098	£127,363	<b>£115,996</b>	Pd				-	-	-	-	<b>Deterministic ERG preferred base case (ERG analyses 1 and 2 combined)</b>								IsaPd				1.689	1.102	£136,364	<b>£123,769</b>	Pd				-	-	-	-	<b>Probabilistic ERG preferred base case (ERG analyses 1 and 2 combined) – 1000 iterations</b>								IsaPd				1.692	1.102	£147,041	<b>£133,461</b>	Pd				-	-	-	-
Option	LYGs	QALYs	Costs	Inc. LYGs	Inc. QALYs	Inc. costs	ICER																																																																																																																												
<b>Company's base case</b>																																																																																																																																			
IsaPd				1.649	1.071	£127,267	<b>£118,816</b>																																																																																																																												
Pd				-	-	-	-																																																																																																																												
<b>ERG exploratory analysis 1: Correction of errors</b>																																																																																																																																			
IsaPd				1.649	1.076	£136,269	<b>£126,611</b>																																																																																																																												
Pd				-	-	-	-																																																																																																																												
<b>ERG exploratory analysis 2: Extending the time horizon to 20 years</b>																																																																																																																																			
IsaPd				1.689	1.098	£127,363	<b>£115,996</b>																																																																																																																												
Pd				-	-	-	-																																																																																																																												
<b>Deterministic ERG preferred base case (ERG analyses 1 and 2 combined)</b>																																																																																																																																			
IsaPd				1.689	1.102	£136,364	<b>£123,769</b>																																																																																																																												
Pd				-	-	-	-																																																																																																																												
<b>Probabilistic ERG preferred base case (ERG analyses 1 and 2 combined) – 1000 iterations</b>																																																																																																																																			
IsaPd				1.692	1.102	£147,041	<b>£133,461</b>																																																																																																																												
Pd				-	-	-	-																																																																																																																												
<b>CADTH 2021</b> <sup>45</sup>  <i>Kanada</i>	<p><b>Populacja:</b> dorośli pacjenci z RR-MM, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa cykle leczenia, w tym z zastosowaniem LEN i PI</p> <p><b>Horyzont czasowy:</b> 20 lat</p> <p><b>Perspektywa analizy:</b> płatnik publiczny</p> <p><b>Typ analizy:</b> analiza efektywności kosztów (CUA, ang. <i>cost-utility analysis</i>)</p> <p><b>Źródła danych:</b> - badanie rejestracyjne ICARIA-MM</p>	IZA+POM+IdDEX vs POM+IdDEX	<p><b>Analiza podstawowa sponsora:</b></p> <p>ICER = 170 541 CAD/QALY          Inkrementalne QALY: 1,25          Inkrementalny koszt: 213 412 CAD</p> <p><b>Reanaliza podstawowa CADTH</b></p> <p>ICER = 1 555 947 CAD/QALY          Przy 99,9% obniżce ceny IZA ICER spada do 106 084 CAD za każdy uzyskany QALY. Analizy sugerują, że nawet jeżeli IZA byłby oferowany po zerowych kosztach, schemat IZA+POM nie byłby opłacalny przy proggu 50 000 CAD za QALY, ponieważ cena POM pozostaje wysoka. Dopiero przy 98% obniżce ceny IZA w połączeniu z 50% obniżką ceny POM, schemat IZA+POM można uznać za opłacalny przy proggu 50 000 CAD/QALY.</p> <p><b>Ograniczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Analiza podstawowa sponsora nie obejmowała wszystkich istotnych komparatorów (n.p., cyklofosfamid, pomalidomid i deksametazon; karfilzomib i deksametazon).</li> <li>Zidentyfikowano kilka problemów związanych z ekstrapolacją danych dotyczących skuteczności klinicznej w ramach przedłożonej oceny ekonomicznej. Ponieważ dane OS były niedojrzałe, istniała niepewność dotycząca ekstrapolacji poza horyzont badania (13,9 miesiąca). Eksperti kliniczni zauważyli, że krzywe OS i PFS wybrane przez sponsora prowadziły do przeszacowania QALY.</li> <li>Użyteczności stanu zdrowia zastosowane w modelu charakteryzowały się brakiem trafności fasadowej oraz włączenie narzędzi specyficznych dla leczenia podwoiło utratę użyteczności (disutility) związaną ze zdarzeniami niepożądanymi.</li> <li>Całkowite koszty nabycia leków IZA i POM mogły zostać przeszacowane ze względu na wybór przez sponsora krzywej parametrycznej TTD za ekspertami klinicznymi, z którymi konsultowano się w ramach tego przeglądu.</li> <li>Późniejsze terapie modelowane w analizie podstawowej sponsora nie były reprezentatywne dla kanadyjskiej praktyki klinicznej.</li> </ul>																																																																																																																																
<b>MoH 2020</b> <sup>46</sup>  <i>Kanada</i>	-	-	W trakcie oceny																																																																																																																																

<sup>45</sup> <https://www.cadth.ca/isatuximab-sarclisa-multiple-myeloma-details>, [dostęp 15.02.2021]

<sup>46</sup> [http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/drug\\_submissions/subm\\_stat\\_reports/pdf/sarclisa.pdf](http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/drug_submissions/subm_stat_reports/pdf/sarclisa.pdf). dostęp z 14.01.2021

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
SMC 2020 <sup>47</sup> Szkocja	-	-	W trakcie oceny, termin publikacji 12 kwietnia 2021
HAS 2020 <sup>48</sup> Francja	-	-	Zidentyfikowana analiza w j. francuskim
TLV 2020 <sup>49</sup> Szwecja	-	-	W trakcie oceny

Ponadto w ramach opracowania dokonano przeszukania w bazie informacji medycznej Medline (via PubMed). Poniżej przedstawiono wyniki zastosowaną strategię wyszukiwania oraz wyniki.

**Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 13.01.2021 r.)**

Zapytanie	Liczba trafień
(((((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA))) AND (Sarclisa)	2

Spośród odnalezionych publikacji pełnotekstowych nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych.

#### PODSUMOWANIE:

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 analizy ekonomiczne dla ocenianego leku (NICE, HAS, CADTH). Kluczowe wyniki analiz ekonomicznych nie zostały udostępnione (zaczernione), za wyjątkiem analizy ekonomicznej CADTH (kluczowe wyniki analizy podstawowej sponsora oraz reanalizy CADTH). W 3 krajach rozpoczęto proces oceny leku Sarclisa w przedmiotowym wskazaniu lub planowana jest jego ocena ekonomiczna.

## 7.5 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 14.01.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: „Sarclisa”, „isatuximab”. Przeprowadzenie wyszukiwania na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje dot. finansowania produktu leczniczego Sarclisa oraz jedną wstępną, warunkową rekomendację CADTH. Lek ten jest refundowany w Wielkiej Brytanii w ramach funduszu Cancer Drugs Fund oraz Francji.

<sup>47</sup> <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/isatuximab-sarclisa-full-smc2303/>, dostęp z 15.01.2021

<sup>48</sup> [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3223297/fr/sarclisa](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3223297/fr/sarclisa), dostęp z 20.01.2021

<sup>49</sup> [https://www.tlv.se/lakemedel/clin\\_klakemedelsuppdraget/pagaende-halsoekonomiska-bedomningar.html](https://www.tlv.se/lakemedel/clin_klakemedelsuppdraget/pagaende-halsoekonomiska-bedomningar.html), dostęp z 14.01.2021

**Tabela 24. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2020 <sup>50</sup>	Nawrotowy i oporny szpiczak mnogi	<p><b>Rekomendacja pozytywna. Opcja obecnie finansowana w ramach National Cancer Drugs Fund<sup>51</sup>.</b></p> <p><b>Rekomendacja:</b> IZA+POM+DEX jest zalecany do stosowania w ramach Cancer Drugs Fund jako opcja w leczeniu nawracającego i opornego na leczenie szpiczaka mnogiego u dorosłych, którzy byli leczeni lenalidomidem i inhibitorem proteasomów i których choroba postępowała podczas ostatniego leczenia oraz jeśli przeszli u przednio 3 linie leczenia. Oceniany schemat nie jest zalecany do rutynowego stosowania w NHS.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Z uwagi na niepewne szacunki w analizie efektywności kosztów, wynikające z ograniczonych danych oceniany schemat nie jest zalecany do rutynowego stosowania w NHS. Szacunkowe wyniki są wyższe niż próg ustalony przez NHS. W zakresie wyników koszt-efektywności wskazano, iż Komisja zgodziła się, że istnieje niezaspokojona potrzeba nowych, skutecznych opcji leczenia dla osób, które miały 2 wcześniejsze linie leczenia, ale doszła do wniosku, że analiza IZA+POM+DEX w porównaniu z panobinostatem z bortezomibem i deksametazonem po 2 wcześniejszych liniach leczenia nie była wystarczająca do podjęcia decyzji.</li> </ul>
<p>CADTH 2021<sup>52</sup></p> <p>MoH<sup>53</sup></p> <p>Kanada</p>	Nawrotowy i oporny szpiczak mnogi	<p><b>Rekomendacja wstępna: warunkowo pozytywna</b></p> <p><b>Rekomendacja:</b> pERC warunkowo zaleca refundację IZA+POM+DEX w leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej dwa linie leczenia, w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu w przypadku spełnienia następujących warunków:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>poprawa efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu;</li> <li>wykonalność przyjętego wpływu na budżet.</li> </ul> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W opinii pERC terapia IZA+POM+IdDEX wykazuje korzyść kliniczną w porównaniu do POM+IdDEX. Analizowana terapia wpływa na opóźnienie progresji choroby, nie powoduje pogorszenia jakości życia chorych oraz stanowi dodatkową opcję terapeutyczną dla rozpatrywanej populacji chorych a związane ze stosowaniem IZA+POM+dIDEX skutki uboczne są odwracalne i poddają się leczeniu.</li> <li>Przy proponowanej cenie leków schemat nie jest opłacalny, z uwagi na wysoki koszt IZA oraz POM. W opinii pERC nawet przy obniżeniu ceny zarówno izatuksymabu, jak i pomalidomidu, jest wysoce nieprawdopodobne, aby schemat był opłacalny przy WTP wynoszącym 50000 USD/QALY. Opłacalność IZA w porównaniu z innymi odpowiednimi (i tańszymi) schematami porównawczymi, takimi jak karfilzomib i deksametazon oraz pomalidomid z cyklofosfamidem, pozostaje obecnie nieznana ze względu na brak dowodów z porównawczych badań efektywności.</li> </ul>
HAS 2021 <sup>54</sup>	Nawrotowy i oporny szpiczak mnogi	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p><b>Rekomendacja:</b> IZA+POM+DEX jest zalecany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim (MM), którzy otrzymali co najmniej dwa linie leczenia, w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu (PI) oraz u których choroba postępowała podczas ostatniego leczenia.</p> <p>Dokument w j. francuskim</p>

<sup>50</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/ta658/resources/isatuximab-with-pomalidomide-and-dexamethasone-for-treating-relapsed-and-refractory-multiple-myeloma-pdf-82609205373637>, dostęp z 14.01.2021 r.

<sup>51</sup> [https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/04/NationalCDF\\_List\\_ver1.173\\_-15122020\\_MASTER.pdf](https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/04/NationalCDF_List_ver1.173_-15122020_MASTER.pdf), dostęp z 20.01.2021 r.

<sup>52</sup> <https://www.cadth.ca/isatuximab-sarclisa-multiple-myeloma-details>, [dostęp 15.02.2021]

<sup>53</sup> [http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/drug\\_submissions/subm\\_stat\\_reports/pdf/sarclisa.pdf](http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/drug_submissions/subm_stat_reports/pdf/sarclisa.pdf), dostęp z 14.01.2021 r.

<sup>54</sup> [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3223297/fr/sarclisa](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3223297/fr/sarclisa), dostęp z 20.01.2020 r.



W 2 krajach rozpoczęto proces oceny leku Sarclisa w przedmiotowym wskazaniu lub planowana jest jego ocena ekonomiczna:

- Szkocja – izatuksymab (Sarclisa) jest w trakcie oceny, termin publikacji 12 kwietnia 2021<sup>55</sup>,
- Szwecja – bieżące oceny ekonomiczne zdrowia, w tym m.in. Sarclisa (izatuximab) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w szpiczaku mnogim u pacjentów otrzymujących co najmniej dwie wcześniejsze linie leczenia<sup>56</sup>.

## 7.6 Dyskusja analiz farmakoekonomicznych

Celem analizy ekonomicznej AOTMiT była ocena opłacalności terapii izatuksymabem w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w porównaniu ze stosowaniem schematu obejmującego pomalidomid z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa cykle leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów, i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu.

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą kliniczną, w której oszacowano przewidywane dalsze trwanie życia pacjentów oraz zyskane lata życia (LYG) dzięki terapii izatuksymabem. Wyniki analizy klinicznej AOTMiT wskazują, że w horyzoncie dożywnym szacowana wartość LYG dla pacjentów leczonych schematem IZA+POM+IdDEX w porównaniu do terapii POM+IdDEX wynosi 0,48 lat życia. Dla porównania w analizie NICE oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia wyniósł w modelu probabilistycznym wyniósł 1,649 lata życia.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (oraz dodatkowo w horyzoncie badania) w formie analizy koszt-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego. Nie przeprowadzono dyskontowania kosztów. W analizie Agencji przyjęto, że jakość życia pacjenta wynosi 100%, oszacowany ICER=ICUR. Uwzględniając wytyczne praktyki klinicznej oraz dane dostępne z badania rejestracyjnego, a także status refundacyjny w Polsce w analizie ekonomicznej komparatorem dla schematu IZA+POM+IdDEX jest POM+IdDEX, który stanowi opcję rekomendowaną przez wytyczne praktyki klinicznej i jest dostępny w przedmiotowym wskazaniu w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90.0)”. W analizie ekonomicznej wykorzystano wyniki analizy czasu do wystąpienia progresji choroby przeprowadzonej metodą Kaplana-Meiera z badania ICARIA-MM.

Zgodnie z wynikami analizy AOTMiT koszt terapii IZA+POM+IdDEX w horyzoncie dożywnym został oszacowany na [redacted] PLN, z kolei koszt terapii POM+IdDEX wynosi: 845 821 PLN. Inkrementalny koszt leczenia pacjentów izatuksymabem w horyzoncie dożywnym zgodnie z szacunkami Agencji wynosi [redacted] PLN. Szacowany w analizie CADTH 2021 inkrementalny koszt terapii i komparatora oceniony w horyzoncie 20 letnim wynosi 622 523 PLN<sup>57</sup>, z kolei w analizie ekstrapolacyjnej NICE 700 423 PLN<sup>58</sup>. Oczekiwany ICER w horyzoncie dożywnym oszacowany w analizie Agencji wyniósł [redacted] PLN/QALY, [redacted]. Oszacowane wartości ICER na podstawie analiz refundacyjnych NICE i CADTH wynoszą odpowiednio 126 611 GBP/QALY (650 781 PLN/QALY) i 170 541 CAD/QALY (497 468 PLN/QALY) w odniesieniu do analizy podstawowej sponsora.

Zestawienie wyników analiz ekonomicznych przedstawiono w tabeli poniżej:

**Tabela 25. Zestawienie wyników analiz ekonomicznych dla porównania IZA+POM+IdDEX vs POM+IdDEX**

Organizacja oceniająca	AOTMiT	NICE 2020 <sup>59</sup>	CADTH 2021 <sup>60</sup>
<b>Typ analizy</b>	CUA <sup>61</sup>	CUA	CUA
<b>Horyzont analizy</b>	dożywni	dożywni (15 lat)	dożywni (20 lat)
<b>Koszt interwencji w horyzoncie dożywnym</b>	[redacted]	-	-
<b>Koszt komparatora w horyzoncie dożywnym</b>	845 821 PLN	-	-

<sup>55</sup> <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/isatuximab-sarclisa-full-smc2303/>, dostęp z 15.01.2021 r.

<sup>56</sup> <https://www.tlv.se/lakemedel/klin-klakemedelsuppraget/pagaende-halsoekonomiska-bedomningar.html>, dostęp z 14.01.2021 r.

<sup>57</sup> Przy średnim kursie walut NBP na dzień 15.02.2021 r. równym 1 CAD=2,9170.

<sup>58</sup> Przy średnim kursie walut NBP na dzień 15.02.2021 r. równym 1 GBP=5,14.

<sup>59</sup> Wyniki eksploracyjnej analizy ERG (ang. *Review Group Exploratory*) z korekcją błędów

<sup>60</sup> Wyniki analizy podstawowej sponsora, chyba, że określono inaczej

<sup>61</sup> Przyjęto, że jakość życia pacjenta wynosi 100%, oszacowany LYG=QALYG



Organizacja oceniająca	AOTMiT	NICE 2020 <sup>59</sup>	CADTH 2021 <sup>60</sup>
Koszt inkrementalny	[REDACTED]	136 269 GBP (700 422,66 PLN)	213 412 CAD (622 522,80 PLN)
LYG	0,48	1,649	-
QALYG	0,48 <sup>62</sup>	1,076	1,25
ICER	[REDACTED] PLN/LYG	-	-
ICUR	[REDACTED] PLN/QALY <sup>63</sup>	126 611 GBP/QALY (650 780,54 PLN/QALY)	170 541 CAD/QALY (497 468,10 PLN/QALY) 1 555 947 CAD/QALY <sup>64</sup> (4 538 697,40 PLN/QALY)

Źródło: opracowanie własne.



<sup>62</sup> W analizie Agencji przyjęto, że jakość życia pacjenta wynosi 100%, oszacowany LYG=QALYG

<sup>63</sup> W analizie Agencji przyjęto, że jakość życia pacjenta wynosi 100%, oszacowany ICER=ICUR

<sup>64</sup> Wyniki reanalizy podstawowej CADTH

---

## 8 OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

### 8.1 Niepewność metodyki materiału dowodowego

- Brak zaślepienia (badanie otwarte).
- Odstępstwa od protokołu badania (w opinii CHMP niewpływające na wnioskowanie dot. skuteczności i bezpieczeństwa leku):
  - Kryteria włączenia / wyłączenia: Poważne odchylenia zgłoszone u więcej niż 1 pacjenta obejmowały: rejestrację, gdy progresja wystąpiła  $\geq 60$  dni po zakończeniu ostatniej linii leczenia bezpośrednio przed podpisaniem formularza świadomej zgody (odpowiednio 3 i 4 pacjentów w ramionach interwencji i kontroli) oraz ANC  $< 900/\mu\text{l}$  (2 pacjentów w ramieniu kontroli). Jeden pacjent w ramieniu interwencji przyjmował wcześniej pomalidomid.
  - Randomizacja: Duże odchylenia związane z procedurami randomizacji wystąpiły u 16 pacjentów (10,4%) w ramieniu interwencji i 14 pacjentów (9,2%) w ramieniu kontroli. Dotyczyło to tylko pacjentów przydzielonych losowo do niewłaściwych warstw.
  - Inne: Inne krytyczne lub poważne odchylenia od protokołu badania, większość związana z ocenami/procedurami (odpowiednio 3,9% i 3,3% w ramionach interwencji i kontroli).
- Brak równowagi pomiędzy grupami na korzyść ramienia interwencji w odniesieniu do stopnia zaawansowania klinicznego oraz występowania nieprawidłowości cytogenetyczne wysokiego ryzyka (EMA/CHMP/200978/2020). W ramach oceny rejestracyjnej leku raportowano, iż wydaje się mało prawdopodobne, aby nierównowaga czynników prognostycznych wpłynęła na obserwowane wyniki skuteczności.
- Kryteria wykluczenia z badania obejmują chorobę pierwotnie oporną na leczenie.
- Kryteria wykluczenia obejmowały również oporność na wcześniejszą terapię przeciwciałem monoklonalnym anti-CD38. Wskazanie rejestracyjne obejmuje oporność na leczenie lenalidomidem i inhibitorami proteasomów.
- Pierwszorzędownym punktem końcowym badania stanowi przeżycie wolne od progresji.
- Nie osiągnięto mediany całkowitego czasu przeżycia w żadnej z grup terapeutycznych (niedojrzałe dane).
- Czas trwania leczenia w badaniu rejestracyjnym wynosił w ramieniu interwencji 41 tygodni (19,1–52,3), w ramieniu kontroli 24 tygodnie (11,1–48,0). Data odcięcia danych: 28 listopada 2018 r.<sup>65</sup> Maksymalny zakładany czas obserwacji wynosił 76,7 tygodnia.

### 8.2 Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability)

- Populację badania rejestracyjnego stanowiły w 80% osoby rasy białej.
- Odsetek mężczyzn w badaniu rejestracyjnym inny niż w populacji polskiej. W modelu farmakoekonomicznym przyjęto, brak istotnych różnic.

### 8.3 Niepewność dodatkowych danych

- Możliwe przeszacowanie populacji (brak oszacowań dot. przeciwwskazania do terapii oraz estymacji udziału w rynku).
- Szacowane wartości wskaźnika YLL oraz DALY przedstawiono dla wszystkich grup wiekowych oraz pacjentów z MM ogółem.
- Szacowane wagi niesprawności (DW) przedstawiono w zależności od fazy choroby dla wszystkich grup wiekowych.
- Szacowane dane dot. chorobowości przedstawiono dla wszystkich grup wiekowych oraz pacjentów z MM ogółem.

---

<sup>65</sup> Z u wagi na rozbieżności dot. raportowanej w badaniu Attal 2019 oraz Assessment report dla leku Sarclisa daty odcięcia danych przyjęto datę późniejszą tj. 22 listopada 2018 r.

---

## 8.4 Niepewność założeń modelu ekonomicznego

- Założono, że jakość życia w trakcie leczenia jest w przybliżeniu taka, jak w populacji generalnej (ICER=ICUR). Należy się spodziewać, że ICUR może być istotnie niższy niż ICER. Nie uwzględniono spadku jakości życia związanego z wystąpieniem działań niepożądanych.
- Przyjęto, że średnie przeżycie po progresji jest takie samo w obu grupach, w związku z czym nie uwzględniano jego wpływu na wynik inkrementalny.
- W związku z brakiem danych pozwalających na wyciągnięcie wniosków dotyczących wpływu interwencji na śmiertelność w czasie PFS, przyjęto, że ryzyko zgonu w tym okresie jest analogiczne jak u osób w tym samym wieku w populacji generalnej.
- Założono, że różnice pomiędzy populacją badaną i populacją polską nie powinny istotnie wpływać na wyniki oszacowań dotyczących skuteczności leczenia czy utraconych lat życia.
- Nie uwzględniano kosztów dodatkowych takich jak np. koszty hospitalizacji lub leczenia działań niepożądanych terapii. Ze względu na wysoką cenę leku, koszty dodatkowe stanowią niewielką część kosztów całkowitych, co ma niewielki wpływ na ocenę sumaryczną.

## 8.5 Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

- Modelowania nie oparto na punkcie końcowym przeżycie całkowite z uwagi na brak dowodów na istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami badaną i kontrolną. Przedziały ufności w analizowanych punktach czasowych tj. 3., 6., 9., 12. i 15. mies. w grupie badanej i kontrolnej nachodziły na siebie. Oszacowany HR również nie wykazał istotnej statystycznie różnicy w OS pomiędzy grupami. W okresie obserwacji również nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie jakości życia. Na tej podstawie nie ma dowodów naukowych pozwalających na wnioskowanie o korzyści leku ocenianego w porównaniu do komparatora.
- Jednakże, pomimo braku dowodów na istotne statystycznie korzyści leku w odniesieniu do przeżycia całkowitego i jakości życia, podjęto się modelowania w oparciu o PFS. Istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami zidentyfikowano w dwóch punktach czasowych tj. w 10. i 12. miesiącu.
- W modelowaniu nie uwzględniono występowania działań niepożądanych. Przyjęto, że jakość życia pacjenta wynosi 100%, oszacowany LYG=QALYG, dlatego też model przeszacowuje efekt interwencji, gdyż występujące działania niepożądane w większej liczbie w ramieniu badanym niż kontrolnym mogą wpływać na jakość życia.
- Jako estymator wartości oczekiwanej, wobec braku średniej, przyjęto medianę.
- Nie przeprowadzono dyskontowania kosztów.

---

## 9 WNIOSKI

### 10.1. Jakość materiału dowodowego

- Badanie uwzględnione we wniosku rejestracyjnym było badaniem III fazy, wielośrodkiem, międzynarodowym, randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby i dwuramiennym. Włączono pacjentów z pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim.
- W ramieniu interwencji stosowano izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i niskimi dawkami deksametazonu (IZA+POM+IdDEX), w ramieniu kontroli pomalidomid z niskimi dawkami deksametazonu (IPOM+IdDEX).
- Terapia pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem jest refundowana w Polsce w ramach programu lekowego B.54. W momencie rozpoczęcia badania daratumumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem nie był zatwierdzony w żadnym regionie świata, co wykluczało przeprowadzenie próby z daratumumabem jako aktywnym lekiem porównawczym.
- Wiarygodność badania rejestracyjnego oceniono według narzędzia The Cochrane Collaboration RoB 1.0 – zidentyfikowano wysokie ryzyko błędów systematycznych zidentyfikowano w domenie randomizacji, niekompletności danych (błąd systematyczny z wycofania), zaślepienia badaczy i pacjentów oraz zaślepienia oceny wyników (badanie otwartej próby).
- Pierwszorzędnym punktem końcowym badania było przeżycie wolne od progresji. W badaniu oceniano również przeżycie całkowite jako drugorzędowy punkt końcowy oraz jakość życia.

### 10.2. Siła interwencji

- W badaniu rejestracyjnym ICARIA-MM (EFC14335) nie osiągnięto mediany OS w żadnej z grup terapeutycznych. HR dla OS 0,687 (95% CI: 0,461–1,023, p=0,0631). Leczenie 154 pacjentów IZA+POM+IdDEX w okresie badania nie pozwoliło na uzyskanie dowodów statystycznych na poprawę OS.
- W badaniu rejestracyjnym nie wykazano istotnej klinicznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do jakości życia / objawów związanych z rakiem (punkty końcowe raportowane przez pacjentów, PRO). Z uwagi na wyższą częstość AE w grupie badanej może wnioskować o wpływie interwencji na pogorszenie jakości życia.
- W badaniu ICARIA-MM pierwszorzędnym punktem końcowym dotyczącym skuteczności było przeżycie wolne od progresji choroby. Mediana PFS w ramieniu interwencji (IZA+POM+IdDEX) wyniosła 11,53 miesiąca (95% CI: 8,936–13,897), z kolei w ramieniu kontroli (POM+IdDEX) 6,47 miesiąca (95% CI: 4,468–8,279). HR dla PFS wynosił (HR=0,596; 95% CI: 0,436–0,814, p=0,001).
- Częstość zdarzeń niepożądanych była większa w grupie IZA+POM+IdDEX w porównaniu do grupy pacjentów POM+IdDEX w przypadku AE związanych z leczeniem (90,8% vs 79,9%), AE, które wystąpiły w okresie leczenia (TEAE) stopnia  $\geq 3$  (86,8% vs 70,5%; AE stopnia  $\geq 3$  związane z leczeniem 71,7% vs 47,7%), i ciężkie zdarzenia niepożądane (61,8% vs 53,7%), w tym ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (35,5% vs 16,1%). Dodanie izatuksymab do pomalidomidu z deksametazonem wiązało się z większą liczbą AE w porównaniu do schematu pomalidomid z deksametazonem.

### 10.3. Analiza farmakoekonomiczna

- Na podstawie analizy danych z badania rejestracyjnego ICARIA-MM, przyjęto model oparty na czasie do progresji (PFS), który jest parametrem odzwierciedlającym korzyści odnoszone przez pacjentów.
- Oszacowań dokonano dla horyzontu dożywotnego.
- Oszacowania niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN) dotyczą populacji w wieku 66 lat (wartość przyjęta za średnią wieku pacjentów w badaniu rejestracyjnym), dla której przewidywane lata życia wynoszą 17,73. UN oszacowano jako utracone lata życia spowodowane chorobą, które wyniosły 15,85 lat przy leczeniu POM+IdDEX (komparator). Przy zastosowaniu terapii schematem IZA+POM+IdDEX

---

przewidywane lata życia oszacowano na 2,36 (15,37 utraconych lat życia związanych z chorobą), w porównaniu z 1,88 lat dla komparatora.

- Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia wyniósł 0,48 LYG w horyzoncie dożywotnym.
- Oczekiwany roczny koszt terapii ocenianą technologią (izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem) oszacowano na [REDACTED] PLN. Inkrementalna różnica kosztów pomiędzy interwencją i komparatorem wynosi [REDACTED] zł PLN.
- Z kolei oczekiwany koszt terapii ocenianą technologią (izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem) w horyzoncie dożywotnym oszacowano na [REDACTED]. Inkrementalna różnica kosztów pomiędzy interwencją i komparatorem wynosi [REDACTED] PLN.
- Oczekiwany ICER dla stałego efektu zdrowotnego, przy zmianie kosztów wyniósł [REDACTED] PLN/QALY, [REDACTED]
- Oczekiwany współczynnik efektywności kosztów dla stałego kosztu (oczekiwany koszt) przy zmianie efektów zdrowotnych był równy [REDACTED] PLN/QALY, [REDACTED]
- [REDACTED]

#### 10.4. Niepewności wnioskowania

- Do głównych ograniczeń badania ICARIA-MM należał brak zaślepienia (badanie otwarte), zidentyfikowane odstępstwa od protokołu badania (w opinii CHMP niewpływające na wnioskowanie dot. skuteczności i bezpieczeństwa leku), brak równowagi czynników rokowniczych pomiędzy grupami (w opinii CHMP wydaje się mało prawdopodobne, aby nierównowaga czynników prognostycznych wpłynęła na obserwowane wyniki skuteczności), kryteria włączenia do badania węższe niż wskazania rejestracyjne leku.
- Przy modelowaniu nie uwzględniono spadku jakości życia pacjentów i założono, że jest ona taka sama jak w przypadku populacji generalnej. Nie uwzględniano kosztów dodatkowych takich jak np. koszty hospitalizacji lub leczenia działań niepożądanych terapii. Dodatkowo nie przeprowadzono dyskontowania kosztów.
- Kluczowe niepewności:
  - wpływ na przeżycie;
  - zbyt wysoka cena w stosunku do uzyskiwanych korzyści.
- Znaczenie tych niepewności mogłoby być zmniejszone w przypadku zastosowania stosownych mechanizmów RSS.

## 10 PIŚMIENNICTWO

### Badania pierwotne i wtórne

**Attal 2019** Attal, M., Richardson, P. G., Rajkumar, S. V., San-Miguel, J., Beksac, M., Spicka, I., ... & Tache, J. (2019). 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. *The Lancet*, 394(10214), 2096-2107.

**Richardson 2018** Richardson, P. G., Attal, M., Campana, F., Le-Guenec, S., Hui, A. M., Risse, M. L., ... & Anderson, K. C. (2018). Isatuximab plus pomalidomide/dexamethasone versus pomalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: ICARIA Phase III study design. *Future oncology*, 14(11), 1035-1047.

### Analizy HTA

**CADTH 2021** Pozyskano z: <https://www.cadth.ca/isatuximab-sarclisa-multiple-myeloma-details>, [dostęp 15.02.2021]

**NICE 2020a** Pozyskano z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta658/resources/isatuximab-with-pomalidomide-and-dexamethasone-for-treating-relapsed-and-refractory-multiple-myeloma-pdf-82609205373637>, [dostęp 14.01.2021]

**NICE 2020b** Pozyskano z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta658/documents/committee-papers-2> [dostęp 20.01.2021]

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

**ESMO 2017** Pozyskano z: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)42145-5/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)42145-5/pdf), [dostęp 14.01.2021]

**PTOK 2020** Pozyskano z: [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom2\\_2.9.%20Szpiczak\\_plazmocytowy\\_200520.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.9.%20Szpiczak_plazmocytowy_200520.pdf), [dostęp 14.01.2021]

**PGSz 2018** Giannopoulos, K., Jamroziak, K., Usnarska-Zubkiewicz, L., Dytfeld, D., Jurczyszyn, A., Walewski, J., ... & Dmoszyńska, A. (2018). Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozy oraz innych dyskrazji plazmocytozy na rok 2018/2019. *Acta Haematologica Polonica*, 49(4), 157-206.

**NICE 2020a** Pozyskano z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta658/resources/isatuximab-with-pomalidomide-and-dexamethasone-for-treating-relapsed-and-refractory-multiple-myeloma-pdf-82609205373637>, [dostęp 14.01.2021]

**NICE 2020b** Pozyskano z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta658/documents/committee-papers-2> [dostęp 20.01.2021]

**CADTH 2021** Pozyskano z: <https://www.cadth.ca/isatuximab-sarclisa-multiple-myeloma-details>, [dostęp 15.02.2021]

**MoH 2020** Pozyskano z: [http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/drug\\_submissions/subm\\_stat\\_reports/pdf/sarclisa.pdf](http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/drug_submissions/subm_stat_reports/pdf/sarclisa.pdf), [dostęp z 14.01.2021]

**SMC 2020** Pozyskano z: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/isatuximab-sarclisa-full-smc2303/>, dostęp z 15.01.2021

**HAS 2020** Pozyskano z: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3223297/fr/sarclisa](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3223297/fr/sarclisa), dostęp z 20.01.2021

**TLV 2020** Pozyskano z: [https://www.tlv.se/lakemedel/klin\\_klakemedelsuppraget/pagaende-halsoekonomiska-bedomningar.html](https://www.tlv.se/lakemedel/klin_klakemedelsuppraget/pagaende-halsoekonomiska-bedomningar.html), dostęp z 14.01.2021

### Pozostałe publikacje

**ChPL Sarclisa** Pozyskano z: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information_pl.pdf), [dostęp 13.01.2021]

**EMA/CHMP/200978/2020** [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sarclisa-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sarclisa-epar-public-assessment-report_en.pdf) [dostęp 14.01.2021]

**EMA/COMP/171715/2014** Pozyskano z: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/14/1268-public-summary-opinion-orphan-designation-humanised-monoclonal-ant-body-against-cd38-treatment\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/14/1268-public-summary-opinion-orphan-designation-humanised-monoclonal-ant-body-against-cd38-treatment_en.pdf), [dostęp 14.01.2021.]

**EPAR 2020** EPAR Sarclisa, pozyskano z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sarclisa>, [dostęp 13.01.2021]

**KRN 2020** <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02990338> [dostęp 13.01.2021]

**MMRF 2020** <https://themmrf.org/multiple-myeloma/prognosis/understanding-survival-statistics/> [dostęp 14.01.2021]

**NCT02990338** Strona badania w rejestrze badań klinicznych [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Pozyskano z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02990338>, dostęp z 13.01.2020 r.

**Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2020 r.** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 116).

**Obwieszczenie Prezesa GUS z dnia 30.10.2020 r.** Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016-2018 opublikowane w dniu 30 października 2020 r. w Monitorze Polskim (M.P. z 2020 r., poz.1009)

**Rajkumar 2020** Rajkumar, S. V., & Kumar, S. (2020). Multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood cancer journal*, 10(9), 1-10.

---

## 11 ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.

Poniżej przedstawiono propozycję kryteriów kwalifikacji do leczenia izatuksymabem w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa cykle leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów, i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu.

### 1) Populacja docelowa

#### a) Charakterystyka:

##### i. Kryteria włączenia

- Wiek  $\geq 18$  lat.
- Udokumentowana diagnoza szpiczaka mnogiego z objawami mierzalnej choroby, np. stężenia białka M  $\geq 0,5$  (g/dL) w badaniu immunoelektroforezy białka surowicy i/lub stężenie białka M  $\geq 200$  mg / 24h w badaniu immunoelektroforezy białka moczu.
- Niepowodzenie co najmniej 2 wcześniej stosowanych schematów terapii szpiczaka obejmujące co najmniej 2 kolejne cykle z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomu (bortezomib, karfilzomib lub iksazomib) podawane samodzielnie lub w skojarzeniu. Niepowodzenie leczenia definiowane jako nietolerancja, progresja w ciągu 6 miesięcy po uzyskaniu odpowiedzi częściowej lub lepszej).
- Progresja w okresie 60 dni od zakończenia poprzedniej terapii do włączenia do badania – oporność na ostatnią linię leczenia.
- Dostateczne wyniki badań hematologicznych oraz czynnościowych badań nerek i wątroby (eGFR  $\geq 30$  ml/min na  $1,73$  m<sup>2</sup> zgodnie ze wzorem MDRD).
- Kobiety w wieku rozrodczym leczone izatuksymabem powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i 5 miesięcy po jego zakończeniu.

##### ii. Kryteria wykluczenia

- **Choroba pierwotnie oporna na leczenie** (pacjenci, którzy nigdy nie osiągnęli przynajmniej minimalnej odpowiedzi na jakiegokolwiek leczenie w trakcie przebiegu choroby).
- Oporność na wcześniejszą terapię przeciwciałem monoklonalnym anti-CD38.
- Wyłącznie mierzalna choroba łańcuchów lekkich.
- Czynna pierwotna amyloidoza łańcuchów lekkich lub współistniejąca białaczka plazmatycznokomórkowa.
- **Uprzednia terapia pomalidomidem.**
- **Utrzymująca się toksyczność > 1. stopnia po wcześniejszej terapii przeciwszpiczakowej.**
- Jakiegokolwiek leczenie przeciwszpiczakowe w ciągu 14 dni przed randomizacją, w tym deksametazon.
- Stan ogólny pacjenta w skali ECOG > 2.
- Liczba płytek krwi < 75 tys./m<sup>3</sup>, jeżeli <50% komórek jądrzastych szpiku to komórki plazmatyczne; liczba płytek krwi  $\geq 30$  tys./m<sup>3</sup>, jeżeli  $\geq 50\%$  komórek jądrzastych szpiku to komórki plazmatyczne (Niedozwolona była transfuzja płytek krwi na trzy dni przed wizytą kwalifikacyjną).
- Bezwzględna liczba neutrofilii poniżej 1000 na m<sup>3</sup> ( $1 \times 10^9/l$ ).
- Klirens kreatyniny < 30 ml/min. (wg wzoru MDRD).

- Bilirubina całkowita > 2 x GGN (górną granicę normy).
- Skorygowane stężenie Ca w surowicy > 14 mg/dL (> 3,5 mmol/L).
- AST i / lub ALT > 3 x GGN.
- Nadwrażliwość na leki immunomodulujące (IMiD) (talidomid lub lenalidomid) definiowana jako każda reakcja nadwrażliwości prowadząca do zaprzestania terapii IMiD w ciągu 2 pierwszych cykli lub toksyczność, która spełnia definicję nietolerancji.
- Nadwrażliwość na deksametazon, sacharozę i histydynę (w postaci zasady i soli chlorowodorkowej) i polisorbat 80 lub którykolwiek ze składników badanej terapii, których nie można poddać premedykacji steroidami, lub stosowanie blokerów receptora H2.
- Znaczna dysfunkcja serca; zawał mięśnia sercowego w ciągu 12 miesięcy; niestabilna, słabo kontrolowana dławica piersiowa.
- Kobiety w ciąży, karmiące lub planujące ciążę w okresie trwania badania.
- Mężczyźni odmawiający abstynencji lub stosowania prezerwatyw podczas współżycia z kobietą w ciąży lub kobietą w wieku rozrodczym w okresie udziału w badaniu, podczas przerw w dawkowaniu i co najmniej 3 lub 5 miesięcy po zakończeniu leczenia (nawet jeśli przeszli zabieg wazektomii).
- Brak zgody na powstrzymanie się od oddawania krwi podczas leczenia badanego i przez 4 tygodnie po zaprzestaniu stosowania badanego leku.

b) Szacowana liczebność

- W pierwszym roku: 149;
- W drugim roku: 297;
- W okresie stabilnym: 297.

2) Szczegółowe warunki stosowania

a) Sposób podawania

Wlew dożylny.

b) Warunki podawania (szpital, przychodnia)

Produkt leczniczy Sarclisa powinien być podawany przez fachowy personel medyczny, z zapewnieniem dostępności sprzętu do resuscytacji. Przed wlewem produktu SARCLISA należy zastosować premedykację, aby zmniejszyć ryzyko i nasilenie reakcji związanych z wlewem.

c) Dawkowanie

Zalecana dawka: 10 mg/kg masy ciała, podawane we wlewie dożylnym w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem:

Cykle	Schemat dawkowania
Cykl 1	Dni 1, 8, 15 i 22 (co tydzień)
Cykl 2 i następne	Dni 1, 15 (co 2 tygodnie)

Każdy cykl leczenia jest okresem 28 dni. Leczenie można kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Nie jest zalecane obniżanie dawki produktu leczniczego Sarclisa.

Przed wlewem produktu SARCLISA należy zastosować premedykację z użyciem następujących produktów leczniczych, aby zmniejszyć ryzyko i nasilenie reakcji związanych z wlewem:

- deksametazon w dawce 40 mg, doustnie lub dożylnie (lub w dawce 20 mg doustnie lub dożylnie u pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat);
- paracetamol w dawce od 650 mg do 1000 mg, doustnie (lub równoważny lek);
- antagoniści receptora H2 [ranitydyna w dawce 50 mg dożylnie lub równoważny lek (np. cymetydyna)], albo doustne inhibitory pompy protonowej (np. omeprazol, esomeprazol);



- 
- 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.

Zalecana powyżej dawka deksametazonu (doustna lub dożylna) odpowiada dawce całkowitej, którą należy podać jednorazowo przed wlewem w ramach premedykacji i leczenia podstawowego, przed podaniem izatuksymabu i pomalidomidu. Leki zalecane w premedykacji należy podać 15-60 minut przed rozpoczęciem wlewu produktu leczniczego SARCLISA. W przypadku pacjentów, u których nie wystąpi reakcja związana z wlewem po pierwszych 4 podaniach produktu leczniczego SARCLISA, można rozważyć, czy stosowanie kolejnych premedykacji jest rzeczywiście konieczne. Należy rozważyć zastosowanie czynników stymulujących tworzenie kolonii (np. G-CSF), aby ograniczyć ryzyko rozwoju neutropenii.

d) Wymagane monitorowanie przy leczeniu

Wskaźniki oceny efektywności i oczekiwanych korzyści (w tym określenie progów decyzyjnych) i dane gromadzone w rejestrze medycznym (mierniki) niezbędne do ich wyliczenia.

U wszystkich pacjentów należy oznaczyć grupę krwi i wykonać badania przesiewowe przed rozpoczęciem leczenia izatuksymabem. Można rozważyć wykonanie badań fenotypu przed rozpoczęciem leczenia izatuksymabem, zgodnie z lokalnie obowiązującymi zasadami.

Przed każdym cyklem leczenia:

- morfologia krwi ze wzorem odsetkowym
- test ciążowy
- stężenie wapnia w surowicy;
- AspAT, AIAT;
- stężenie bilirubiny;
- stężenie kreatyniny;
- klirens kreatyniny;
- stężenie białka M (nie rzadziej niż co 2 cykle leczenia);

Po 6. cyklu leczenia:

- morfologia krwi ze wzorem odsetkowym
- stężenie wapnia w surowicy;
- AspAT, AIAT;
- stężenie bilirubiny;
- stężenie kreatyniny;
- klirens kreatyniny;
- stężenie białka M;
- niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kośćca do decyzji lekarza).

Dodatkowo po 6 cyklu leczenia wykonanie badań pozwalających na ocenę skuteczności prowadzonego leczenia zgodnie z aktualnymi, ujednoczonymi kryteriami przyjętymi przez International Myeloma Working Group (IMWG).

e) Kryteria zakończenia kuracji (jeżeli są)

Wystąpienie progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

3) Ustalenie danych gromadzonych w rejestrze medycznym

a) Wskaźniki oceny efektywności i oczekiwanych korzyści

---

Ocena skuteczności prowadzonego leczenia zgodnie z aktualnymi, ujednoliconymi kryteriami przyjętymi przez International Myeloma Working Group (IMWG).

- Odsetek chorych leczonych izatuksymabem, u których po 6 cyklu leczenia uzyskano co najmniej częściową remisję (PR).
- Odsetek chorych leczonych izatuksymabem, u których po 6 cyklu leczenia uzyskano co najmniej bardzo dobrą częściową remisję (VGPR).
- 3-letnie i 5-letnie przeżycie chorych leczonych izatuksymabem (oceniane za pomocą estymatora Kaplana-Meiera).

---

## 12 ZAŁĄCZNIKI

### 12.1 Dodatkowe informacje z EPAR

#### Disease or condition

Multiple myeloma (MM) is a haematological malignancy resulting from the uncontrolled proliferation of monoclonal plasma cells, which leads to production of monoclonal immunoglobulin (known as Mprotein) with substantial immunosuppression and end-organ damage. The proposed target indication of isatuximab is in a later line of therapy in refractory / relapsed multiple myeloma in patients who received at least two prior regimens, including lenalidomide and a proteasome inhibitor (PI).

2.1.2. Epidemiology Multiple myeloma (MM) is a rare disease that accounts for 10% of all haematological malignancies. The incidence in Europe is 4.5-6/100.000/year with a median age at diagnosis between 65 and 70 years.

2.1.3.

#### Biologic features, aetiology and pathogenesis

Multiple myeloma is characterized by marrow plasmacytomas (plasma cell tumours) and overproduction of monoclonal immunoglobulins (IgG, IgA, IgD or IgE) or Bence-Jones protein (monoclonal K or h light chains), while the production of normal immunoglobulin is impaired. The cause of a myeloma cell's failure to differentiate is unknown. However, translocations between chromosome 14q32 and its neighbours (involving the immunoglobulin heavy chain region) and deregulation of the c-myc oncogene appear to play a role in the initial stages of the disease. Additionally, mutations in N-Ras and K-Ras are seen in up to 15% of patients at the time of diagnosis. Conversely, mutations in p53 are rarely seen at diagnosis but instead are noted in extramedullary relapses, along with phenotypic and cytological changes. With the exception of chromosome 13q deletions, which are consistently associated with a poor prognosis, the role of other changes in the pathogenesis and severity of the disease have yet to be defined.

#### Clinical presentation, diagnosis and stage/prognosis

Multiple myeloma is associated with significant disease burden for patients. Patients with MM experience a variety of disease-related events and symptoms, including renal failure, anaemia, fatigue, exertional dyspnoea, bone destruction leading to pain, fractures, and immunodeficiency/recurrent infections. A deterioration in quality of life is particularly marked in elderly frail patients, who represent approximately 30% of patients with MM (Rosko A et al. 2017). The most common criteria used in diagnosis of symptomatic MM are the presence of  $\geq 10\%$  clonal Bone Marrow plasma cells or biopsy proven bone or extramedullary plasmacytoma; paraprotein (M protein) in the serum and/or urine; and evidence of related organ or tissue impairment due to plasma cell disorder. The course of MM is highly variable, and the clinical behaviour is heterogeneous. In general, the disease is characterised by a chronic phase lasting several years, and an aggressive terminal phase (Moreau P. et al., 2017). The International Staging System (ISS) relies on the combination of the level of serum  $\beta 2$ -microglobulin and albumin in 3 different stages. ISS 3 is associated with the poorest outcome. Prognostic factors that have been identified to predict the heterogeneity in survival are: serum  $\beta 2$ -microglobulin, albumin, C-reactive protein and lactate dehydrogenase. In addition, the genetic abnormalities t(4;14), deletion(17p), t(14;16) and chromosome 1 abnormalities are mostly associated with a poorer outcome (Moreau P. et al. 2017).

#### Management

Treatment should be initiated in patients with active myeloma fulfilling the CRAB criteria, i.e. hypercalcaemia ( $>11.0$  mg/dl), renal failure (creatinine  $>2.0$  mg/ml), anaemia (Hb  $<10$ g/dl) and active bone lesions. Other indications for treatment include symptomatic hyperviscosity, recurrent bacterial infections, and amyloidosis with organ involvement. First line treatment options contain at least one of the novel therapies, i.e. proteasome inhibitors and/or immunostimulatory drugs, followed by autologous stem cell transplantation (ASCT), if indicated. Depth of response after autologous transplantation appears to correlate with the duration of disease control until disease progression with the need for salvage therapy. Although therapy options have increased and outcome has improved in the last decade, most patients with MM will ultimately relapse. Second and later remissions can be achieved with further therapy, however myeloma typically reappears more aggressively after each relapse, leading to decreased duration of response and culminating in treatment-refractory disease with short survival times. Relapsed and/or refractory patients typically receive salvage therapy; if possible, this could include a (2nd) autologous or allogeneic hematopoietic stem cell transplantation until relapse or toxicity appear and then proceeding to the next salvage option. In this setting, bortezomib- and lenalidomide-based regimens are the most commonly used in combination with corticosteroids, to which sometimes also an alkylating agent or an

anthracycline is added. With the introduction of these newer therapies in recent times, median survival has been reported to improve further to 45 to 60 months from the diagnosis of the disease. Despite improvement in Progression Free Survival and Overall Survival for patients with early relapsed MM with these agents, 40-60% of patients do not respond to therapy and nearly all relapse after one of these regimens. The treatment landscape for patients with Relapsed Refractory MM is rapidly changing following the recent approval of three drugs belonging to two novel classes of agents: the histone deacetylase (HDAC) inhibitor panobinostat (Farydak), and two monoclonal antibodies, daratumumab (Darzalex) and elotuzumab (Empliciti). Furthermore, the addition of the second-generation IMiDs, lenalidomide (Revlimid) and pomalidomide (Imnovid) and the second-generation PIs carfilzomib (Kyprolis) and ixazomib (Ninlaro) provides additional within-class treatment options for patients with R/R MM. Carfilzomib, elotuzumab, ixazomib and daratumumab have been approved in different combinations for patients with at least one prior line of therapy. In the very advanced stage of disease (third line setting and beyond) where isatuximab is proposed, pomalidomide, daratumumab and panobinostat have been approved: - Pomalidomide, the third-in-class IMiD, in combination with low-dose dexamethasone, has been approved in patients who have received at least two prior treatment regimens, including both lenalidomide and bortezomib, and whose disease progressed after treatment with these medicines. - Daratumumab monotherapy has been approved for the treatment of adults with relapsed/refractory MM whose previous treatment included a proteasome inhibitor and an immunomodulatory agent and whose disease worsened after treatment. - Panobinostat has been also approved in combination with bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma who have received at least two prior regimens including bortezomib and an immunomodulatory agent. Panobinostat in combination with bortezomib and dexamethasone is associated with a significant toxicity and is not a recommended treatment option in the ESMO clinical practice guideline. An extension of indication was approved in 2019 for elotuzumab in combination with pomalidomide and low-dose dexamethasone (EPd) for the treatment of patients with multiple myeloma who have received at least two prior therapies, including lenalidomide and a proteasome inhibitor (PI), and have demonstrated disease progression on the last therapy. The choice of therapy in the relapsed setting depends on several parameters such as age, performance status, comorbidities, the type, efficacy and tolerance of the previous treatment, the number of prior treatment lines, the available remaining treatment options, the interval since the last therapy and the type of relapse (i.e. clinical versus biochemical relapse; in the case of biochemical relapse, treatment can be delayed).

## 12.2 Ocena ryzyka błędu systematycznego

Tabela 26. Ocena ryzyka błędu systematycznego według The Cochrane Collaboration

Domena	Ocena	Komentarz
Randomizacja	Wysokie ryzyko	Randomizacja metodą permutowanych bloków (permutacje przydziału do grup przy blokach czterocyfrowych) ze stratyfikacją według liczby poprzednich linii leczenia (2-3 vs >3) oraz wieku (<75 lat vs ≥75 lat), przydział w stosunku 1:1 z zastosowaniem interaktywnego systemu randomizacji (technologii interaktywnych odpowiedzi)  Duże odchylenia związane z procedurami randomizacji wystąpiły u 16 pacjentów (10,4%) w ramieniu interwencji i 14 pacjentów (9,2%) w ramieniu kontroli. Dotyczyło to tylko pacjentów przydzielonych losowo do niewłaściwych warstw.
Ukrycie kodu alokacji	Niskie ryzyko	Centralny system
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Wysokie ryzyko	Badanie otwartej próby
Zaślepienie oceny wyników	Wysokie ryzyko	Brak
Niekompletność danych	Wysokie ryzyko	Utrata z badania 207/307 (67,4%), opis prawidłowy, analiza ITT
Selektywne raportowanie wyników	Niskie ryzyko	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań
Inne czynniki	Niskie ryzyko	Nie stwierdzono.

## 12.3 Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie wg IMWG (International Myeloma Working Group)

Tabela 27. Definicje odpowiedzi na leczenie wg IMWG

Remisja całkowita (complete remission – CR):	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ujemna immunofiksacja w surowicy i moczu (2 x),</li> <li>• &lt; 5% plazmocytów w szpiku (niewymagane powtarzanie biopsji szpiku)</li> <li>• całkowite zniknięcie guzów plazmocytoma w tkankach miękkich</li> </ul>
Rygorystyczna remisja całkowita (stringent CR – sCR) – jak w CR oraz:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prawidłowy współczynnik FLC</li> <li>• nieobecność klonalnych komórek w szpiku badana immunofluorescencją lub immunohistochemicznie (klonalność: proporcja komórek κ[+]/ λ[+] &gt; 4:1 a bo &lt; 1:2, ocena min. 100 plazmocytów)</li> </ul>
Immunofenotypowa remisja całkowita – jak CR oraz	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nieobecność klonalnych komórek w szpiku badana metodą cytometryczną (analiza co najmniej miliona komórek oraz u życie co najmniej 4-kolorowej cytometrii)</li> </ul>
Molekularna remisja całkowita – jak CR oraz	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nieobecność klonalnych komórek w szpiku badana przy użyciu allelo-swoistej polimerazowej reakcji łańcuchowej (ASO-PCR) przy czułości 10-5</li> </ul>
Bardzo dobra remisja częściowa (very good partial remission – VGPR):	<ul style="list-style-type: none"> <li>• białko M wykrywalne w surowicy i moczu immunofiksacją, ale niewidoczne w elektroforezie lub &gt; 90% redukcji białka M w surowicy</li> <li>• białko M w moczu &lt; 100 mg/24 h</li> </ul>
Remisja częściowa (partial remission – PR):	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 50% redukcji białka M w surowicy</li> <li>• &gt; 90% redukcji białka M w moczu 24 h lub poniżej &lt; 200 mg/24 h</li> <li>• jeżeli przy rozpoznaniu były obecne guzy plazmocytoma w tk. miękkich, dodatkowo do ww. kryteriów wymaga się &gt; 50% redukcji ich rozmiaru</li> </ul>
Stabilizacja choroby (stable disease – SD)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• niespełnione kryteria CR, VGPR, PR lub progresji choroby (PD)</li> </ul>
Progresja choroby (progressive disease – PD) – wymagane przynajmniej jedno w porównaniu z najlepszą odpowiedzią:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 25% wzrostu białka M w surowicy, pod warunkiem, że absolutny wzrost wynosi co najmniej 0,5 g/dl, jeżeli białko M nie spadło poniżej 5 g/dl, PD definiuje wzrost o &gt; 1 g/dl</li> <li>• &gt; 25% wzrostu białka M w moczu dobowym pod warunkiem, że absolutny wzrost wynosi powyżej &gt;200 mg/24 h</li> <li>• gdy brak mierzalnego białka M w surowicy i moczu: &gt; 25% wzrostu różnicy stężeń pomiędzy klonalnym łańcuchem w FLC a łańcuchem nieklonalnym (wartość absolutna wzrostu o minimum &gt; 10 mg/dl)</li> <li>• &gt; 25% wzrostu odsetka plazmocytów w szpiku (absolutny % wzrostu &gt; 10%)</li> <li>• nowe zmiany kostne lub plazmocytoma w tk. miękkich albo u dokumentowane powiększenie rozmiaru zmian kostnych lub w tk. Miękkich</li> <li>• hiperkalcemia (skorygowany Ca<sup>2+</sup> w surowicy &gt;11,5 mg/dl lub 2,65 mmol/l) jednoznacznie związana z proliferacją</li> </ul>

[Źródło: Giannopoulos, K., Jamrozak, K., Usnarska-Zubkiewicz, L., Dytfeld, D., Jurczyszyn, A., Walewski, J., ... & Dmoszyńska, A. (2018). Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytowego oraz innych dyskrazji plazmocytowych na rok 2018/2019. Acta Haematologica Polonica, 49(4), 157-206.]

## 12.4 Aktualnie prowadzone badania zarejestrowane dla danego leku (clinicaltrials.gov)

Wyszukiwanie badań w toku przeprowadzono w dniu 21.01.2021 r. na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) z użyciem terminu „isatuximab”. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Przegląd badań w toku dotyczących produktu leczniczego izatuksymab.

ID	Rok rozpoczęcia badania	Faza badania	Status	Populacja
NCT04661033	2021	Faza 1, Faza 2	Nierozpoczęta rekrutacja	Niedokrwistość hemolityczna autoimmunologiczna z przeciwciałami typu ciepłego
NCT04643002	2021	Faza 1, Faza 2	W toku, rekrutacja	Szpiczak plazmocytowy oporny na leczenie
NCT04240054	2021	Faza 2	Nierozpoczęta rekrutacja	Szpiczak plazmocytowy

NCT04653246	2021	Faza 2	Nierozpoczęta rekrutacja	Szpiczak plazmocytowy Noworozpoznany szpiczak plazmocytowy (NDMM) ASCT
NCT04294459	2020	Faza 1, Faza 2	W toku, rekrutacja	Zaburzenia układu odpornościowego
NCT04083898	2020	Faza 1, Faza 2	W toku, rekrutacja	Szpiczak plazmocytowy
NCT04614558	2020	Faza 2	Nierozpoczęta rekrutacja	Gammopatia monoklonalna
NCT04558931	2020	Faza 2	Nierozpoczęta rekrutacja	Szpiczak plazmocytowy
NCT04430894	2020	Faza 2	W toku, rekrutacja	Szpiczak plazmocytowy
NCT04287855	2020	Faza 2	W toku, rekrutacja	Nawrotowy / oporny na leczenie szpiczak plazmocytowy
NCT04483739	2020	Faza 3	W toku, rekrutacja	Szpiczak plazmocytowy
NCT04270409	2020	Faza 3	W toku, rekrutacja	Szpiczak plazmocytowy
NCT04458831	2020	bd	W toku, rekrutacja	Szpiczak plazmocytowy
NCT04045795	2019	Faza 1	W toku, rekrutacja	Szpiczak plazmocytowy
NCT03860844	2019	Faza 2	W toku, rekrutacja	Ostra białaczka limfoblastyczna Ostra białaczka szpikowa
NCT03733717	2018	Faza 1	W toku, nierozpoczęta rekrutacja	Szpiczak plazmocytowy
NCT03769181	2018	Faza 1, Faza 2	W toku, nierozpoczęta rekrutacja	Chłoniak
NCT03637764	2018	Faza 1, Faza 2	W toku, nierozpoczęta rekrutacja	Nowotwory
NCT03194867	2018	Faza 1, Faza 2	W toku, nierozpoczęta rekrutacja	Szpiczak plazmocytowy
NCT03367819	2018	Faza 1, Faza 2	W toku, nierozpoczęta rekrutacja	Rak gruczołu krokowego Niedrobnokomórkowy rak płuca
NCT03555149	2018	Faza 1, Faza 2	W toku, rekrutacja	Rak jelita grubego
NCT03499808	2018	Faza 2	W toku, nierozpoczęta rekrutacja	Nawrotowe, oporne na leczenie amyloidozy pierwotne
NCT03617731	2018	Faza 3	W toku, nierozpoczęta rekrutacja	Szpiczak plazmocytowy
NCT02960555	2017	Faza 2	W toku, nierozpoczęta rekrutacja	Szpiczak tłący się
NCT03104842	2017	Faza 2	W toku, rekrutacja	Szpiczak plazmocytowy
NCT02999633	2017	Faza 2	Przerwane	Ostra białaczka T-komórkowa  Chłoniak limfoblastyczny T-komórkowy / białaczka
NCT03275285	2017	Faza 3	W toku, nierozpoczęta rekrutacja	Szpiczak plazmocytowy
NCT03319667	2017	Faza 3	W toku, nierozpoczęta rekrutacja	Szpiczak plazmocytowy
NCT02812706	2016	Faza 1, Faza 2	W toku, nierozpoczęta rekrutacja	Szpiczak plazmocytowy
NCT02990338	2016	Faza 3	W toku, nierozpoczęta rekrutacja	Szpiczak plazmocytowy
NCT02514668	2015	Faza 1	W toku, nierozpoczęta rekrutacja	Szpiczak plazmocytowy
NCT02513186	2015	Faza 1	W toku, nierozpoczęta rekrutacja	Szpiczak plazmocytowy
NCT02283775	2015	Faza 1	W toku, nierozpoczęta rekrutacja	Szpiczak plazmocytowy
NCT02332850	2015	Faza 1	W toku, rekrutacja	Szpiczak plazmocytowy
NCT01749969	2013	Faza 1	W toku, nierozpoczęta rekrutacja	Szpiczak plazmocytowy
NCT01084252	2010	Faza 1, Faza 2	W toku, nierozpoczęta rekrutacja	Nowotwory hematologiczne

---

## 12.5 Procedura odczytu i odwzorowania przebiegu krzywych przeżycia

### **Sarcila OS**

Procedura odczytu i odwzorowania przebiegu krzywych przeżycia została wykonana w środowisku R przy użyciu pakietu IPDfromKM. Jest to metoda odtworzenia pierwotnych danych na podstawie opublikowanych krzywych przeżycia Kaplana-Meiera. Wybór pakietu podyktowany był możliwością pracy w jednym środowisku analitycznym bez konieczności eksportowania danych z innych źródeł oraz celowością użytkownika pakietu do pracy z krzywymi przeżycia Kaplana-Meiera.

W celu oceny dokładności oznaczania współrzędnych punktów z krzywych przeżycia Kaplana-Meiera otrzymane wyniki porównano z wynikami otrzymanymi z innych dostępnych programów do digitalizacji wykresów. Wyniki porównania świadczyły o lepszym dopasowaniu oznaczonych współrzędnych przy użyciu pakietu IPDfromKM.

W procedurze odczytu i odwzorowania przebiegu krzywych przeżycia miały miejsce poniższe etapy:

1. Ekstrakcja współrzędnych punktów z krzywych przeżycia Kaplana-Meiera - funkcja *getpoints()*.
2. Wstępne przetwarzanie odczytanych współrzędnych - funkcja *preprocess()*.
3. Rekonstrukcja pierwotnych danych - funkcja *getIPD()*.
4. Wizualizacja odwzorowanych krzywych przeżycia - funkcja *survreport()*.

#### **1. Ekstrakcja współrzędnych punktów z krzywych przeżycia Kaplana-Meiera – funkcja *getpoints()***

Wykres źródłowy z raportu EPAR został zaimportowany do środowiska R funkcją *getpoints()*. Jako argumenty funkcji wprowadzono odczytane z wykresu wartości maksymalne i minimalne dla osi x i y. Następnie zdefiniowano dwa obiekty reprezentujące krzywe przeżycia nadając im nazwy zgodne z zastosowanym schematem leczenia.

W wyniku zastosowania funkcji obraz w postaci wykresu z krzywymi przeżycia został wczytany do okna wykresów w celu ręcznego oznaczenia współrzędnych punktów przebiegu krzywych przeżycia. Dla każdej z krzywych przeżycia oznaczono wartości minimalne i maksymalne osi x i y oraz współrzędne punktów poprzez kliknięcia na krzywej, dążąc do oznaczenia wszystkich punktów załamania krzywej. Wynikiem funkcji był dwukolumnowy zestaw współrzędnych punktów oznaczonych na krzywej przeżycia Kaplana-Meiera wymagany przez funkcję *preprocess()*

#### **2. Wstępne przetwarzanie odczytanych współrzędnych – funkcja *preprocess()***

Do wstępnego przetwarzania danych wykorzystano funkcję *preprocess()*. Dla zdefiniowanych wcześniej obiektów użyta funkcja przetworzyła następujące dane będące argumentami funkcji:

- dwukolumnowy zestaw współrzędnych punktów będący wynikiem funkcji *getpoint()*;
- ręcznie wprowadzone dane z tabeli „number at risk” w postaci wektorów „nrisk” jako liczba osób z zagrożeniu oraz „trisk” jako interwał czasowy dla tych osób;
- ręcznie wprowadzone dane dotyczące początkowej liczby osób w postaci wektora „total pts”;

Dodatkowo, określono skalę osi y wpisując wartość maksymalną jako 1, w ujęciu wartości dziesiętnych. W wyniku zastosowania funkcji otrzymano zbiór danych w formacie wymaganym przez funkcję *getIPD()*.

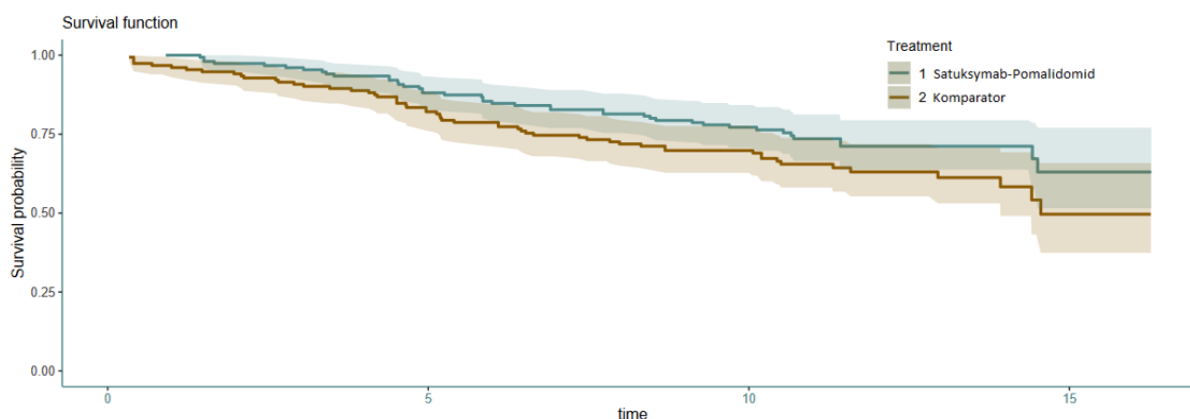
#### **3. Rekonstrukcja pierwotnych danych – funkcja *getIPD()***

Dla obiektów zwróconych przez funkcję *preprocess()* przypisane zostały następujące etykiety identyfikacyjne: 1 dla schematu Satuksymab-Pomalidomid i 2 dla komparatora. Do rekonstrukcji pierwotnych danych użyto funkcję *getIPD()*. W wyniku zastosowania funkcji otrzymano zrekonstruowane dane osób, na podstawie których zostały wykreślone odwzorowane krzywe przeżycia Kaplana-Meiera.

#### **4. Wizualizacja odwzorowanych krzywych przeżycia – funkcja *survreport()***

Na podstawie danych uzyskanych z przeprowadzonej procedury zostały wykreślone krzywe przeżycia Kaplana-Meiera.

**Wykres 3. Odwzorowane krzywe przeżycia Kaplana-Meiera**



Źródło: Opracowanie własne na podstawie zrekonstruowanych danych

Ocenę różnic w prawdopodobieństwie przeżycia pomiędzy odwzorowanymi krzywymi przeprowadzono w oparciu o porównanie wykreślonych przedziałów ufności. Na podstawie dokonanej oceny wizualnej można przyjąć brak istotnych różnic w prawdopodobieństwie przeżycia pomiędzy krzywymi.

### Sarcila PFS

Procedura odczytu i odwzorowania przebiegu krzywych przeżycia została wykonana w środowisku R przy użyciu pakietu `IPDfromKM`. Jest to metoda odtworzenia pierwotnych danych na podstawie opublikowanych krzywych przeżycia Kaplana-Meiera. Wybór pakietu podyktowany był możliwością pracy w jednym środowisku analitycznym bez konieczności eksportowania danych z innych źródeł oraz celowością użytkowania pakietu do pracy z krzywymi przeżycia Kaplana-Meiera.

W celu oceny dokładności oznaczania współrzędnych punktów z krzywych przeżycia Kaplana-Meiera otrzymane wyniki porównano z wynikami otrzymanymi z innych dostępnych programów do digitalizacji wykresów. Wyniki porównania świadczyły o lepszym dopasowaniu oznaczonych współrzędnych przy użyciu pakietu `IPDfromKM`.

W procedurze odczytu i odwzorowania przebiegu krzywych przeżycia miały miejsce poniższe etapy:

1. Ekstrakcja współrzędnych punktów z krzywych przeżycia Kaplana-Meiera - funkcja `getpoints()`;
2. Wstępne przetwarzanie odczytanych współrzędnych - funkcja `preprocess()`;
3. Rekonstrukcja pierwotnych danych - funkcja `getIPD()`;
4. Wizualizacja odwzorowanych krzywych przeżycia - funkcja `survreport()`.

#### 1. Ekstrakcja współrzędnych punktów z krzywych przeżycia Kaplana-Meiera - funkcja `getpoints()`

Wykres źródłowy z raportu EPAR został zaimportowany do środowiska R funkcją `getpoints()`. Jako argumenty funkcji wprowadzono odczytane z wykresu wartości maksymalne i minimalne dla osi x i y. Następnie zdefiniowano dwa obiekty reprezentujące krzywe przeżycia nadając im nazwy zgodne z zastosowanym schematem leczenia.

W wyniku zastosowania funkcji obraz w postaci wykresu z krzywymi przeżycia został wczytany do okna wykresów w celu ręcznego oznaczenia współrzędnych punktów przebiegu krzywych przeżycia. Dla każdej z krzywych przeżycia oznaczono wartości minimalne i maksymalne osi x i y oraz współrzędne punktów poprzez kliknięcia na krzywej, dążąc do oznaczenia wszystkich punktów załamania krzywej. Wynikiem funkcji był dwukolumnowy zestaw współrzędnych punktów oznaczonych na krzywej przeżycia Kaplana-Meiera wymagany przez funkcję `preprocess()`

#### 2. Wstępne przetwarzanie odczytanych współrzędnych - funkcja `preprocess()`

Do wstępnego przetwarzania danych wykorzystano funkcję `preprocess()`. Dla zdefiniowanych wcześniej obiektów użyta funkcja przetworzyła następujące dane będące argumentami funkcji:

- dwukolumnowy zestaw współrzędnych punktów będący wynikiem funkcji `getpoint()`;
- ręcznie wprowadzone dane z tabeli „number at risk” w postaci wektorów „nrisk” jako liczba osób z zagrożeniem oraz „trisk” jako interwał czasowy dla tych osób;



- ręcznie wprowadzone dane dotyczące początkowej liczby osób w postaci wektora „total pts”.

Dodatkowo, określono skalę osi y wpisując wartość maksymalną jako 1, w ujęciu wartości dziesiętnych. W wyniku zastosowania funkcji otrzymano zbiór danych w formacie wymaganym przez funkcję *getIPD()*.

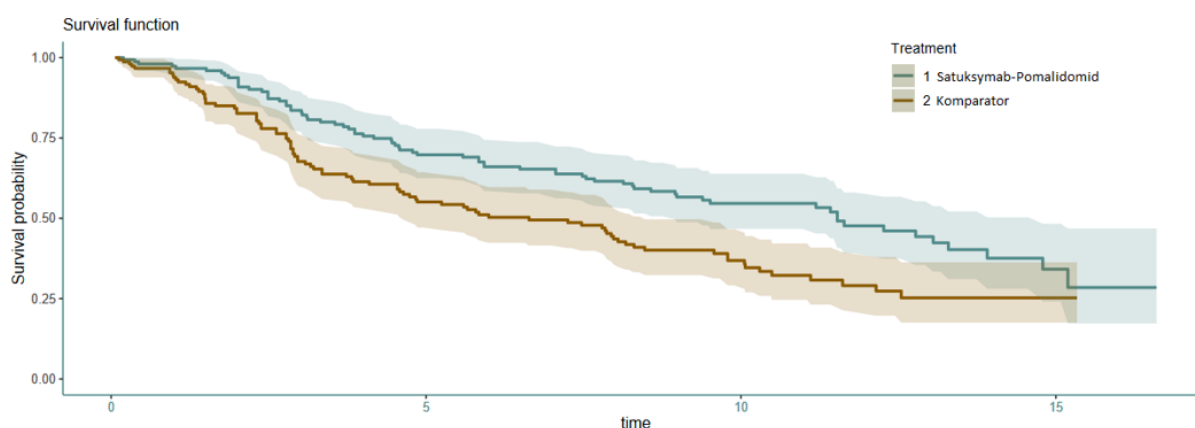
### 3. Rekonstrukcja pierwotnych danych - funkcja *getIPD()*

Dla obiektów zwróconych przez funkcję *preprocess()* przypisane zostały następujące etykiety identyfikacyjne: 1 dla schematu Satuksymab-Pomalidomid i 2 dla komparatora. Do rekonstrukcji pierwotnych danych użyto funkcję *getIPD()*. W wyniku zastosowania funkcji otrzymano zrekonstruowane dane osób, na podstawie których zostały wykreślone odwzorowane krzywe przeżycia Kaplana-Meiera.

### 4. Wizualizacja odwzorowanych krzywych przeżycia - funkcja *survreport()*

Na podstawie danych uzyskanych z przeprowadzonej procedury zostały wykreślone krzywe przeżycia Kaplana-Meiera.

Wykres 4. Odwzorowane krzywe przeżycia Kaplana-Meiera



Źródło: Opracowanie własne na podstawie zrekonstruowanych danych

Ocenę różnic w prawdopodobieństwie przeżycia pomiędzy odwzorowanymi krzywymi przeprowadzono w oparciu o porównanie wykreślonych przedziałów ufności. Na podstawie dokonanej oceny wizualnej można przyjąć brak istotnych różnic w prawdopodobieństwie przeżycia pomiędzy krzywymi.

## 12.6 Cennik technologii lekowych

Tabela 29. Cennik leków (zgodnie ze średnim kursem NBP na dzień 15.02.2021, 1,00 USD=3,7 PLN)

Nazwa leku	Substancja czynna	Dawka	Jednostka dawki	Postać	Zawartość opakowania	Jednostka zawartości opakowania	Cena za opakowanie w USD	Cena za opakowanie w EUR	Cena za opakowanie w PLN	Cena za mg w PLN	Źródło
Sarclisa	izatuksymab	100	mg/ml	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1	fiolka	-				dane zebrane przez AOTMiT, stan na dzień 10.02.2021 r.
Sarclisa	izatuksymab	500	mg/ml	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	1	fiolka	-				dane zebrane przez AOTMiT, stan na dzień 10.02.2021 r.
Sarclisa	izatuksymab	100	mg/ml	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	3	fiolka	-	bd	bd.	bd.	dane zebrane przez AOTMiT, stan na dzień 10.02.2021 r.
<b>Średnia cena:</b>										<b>25,03</b>	Obliczenie
Imnovid	pomalidomid	1	mg	kapsułka twarda	21	kaspułka	-	-	38 927,95	1 853,71	obwieszczenie MZ
Imnovid	pomalidomid	2	mg	kapsułka twarda	21	kaspułka	-	-	38 927,95	926,86	obwieszczenie MZ
Imnovid	pomalidomid	3	mg	kapsułka twarda	21	kaspułka	-	-	38 927,95	617,90	obwieszczenie MZ
Imnovid	pomalidomid	4	mg	kapsułka twarda	21	kaspułka	-	-	38 927,95	463,43	obwieszczenie MZ
<b>Średnia cena:</b>										<b>965,47</b>	Obliczenie
Dexamethasone KRKA	deksametazon	0,5	mg	tabletki	20	tabletki	-	-	7,50	0,75	obwieszczenie MZ
Dexamethasone KRKA	deksametazon	4	mg	tabletki	20	tabletki	-	-	59,97	0,75	obwieszczenie MZ
Dexamethasone KRKA	deksametazon	8	mg	tabletki	20	tabletki	-	-	119,95	0,71	obwieszczenie MZ
Dexamethasone KRKA	deksametazon	20	mg	tabletki	20	tabletki	-	-	284,49	0,69	obwieszczenie MZ
Dexamethasone KRKA	deksametazon	40	mg	tabletki	20	tabletki	-	-	553,08	0,75	obwieszczenie MZ
<b>Średnia cena:</b>										<b>0,73</b>	Obliczenie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego ..... 11

Tabela 2. Szacowana na podstawie danych GBD chorobowość ..... 12

---

Tabela 3. Porównanie wskaźników ChPL dla leku izatuksymab z kryteriami kwalifikacji do badania rejestracyjnego STARTRK-2.....	14
Tabela 4. Wagi niesprawności w poszczególnych fazach MM wg GBD 2019 (0 – pełne zdrowie, 1 – zgon) .....	15
Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej .....	17
Tabela 6. Przegląd wcześniejszych stanowisk/opinii Rady Przejrzystości oraz rekomendacji/opinii Prezesa AOTMiT .....	23
Tabela 7. Porównanie wskaźników rejestracyjnych izatyksymabu z kryteriami kwalifikacji do leczenia POM+DEX w ramach programu lekowego B.54.....	27
Tabela 8. Skrótowa charakterystyka badań rejestracyjnych.....	31
Tabela 9. Skuteczność stosowania produktu leczniczego Sarclisa w skojarzeniu z pomalidomidem i podawanym w małej dawce deksametazonem, w porównaniu z pomalidomidem i podawanym w małej dawce deksametazonem, w leczeniu szpiczaka mnogiego (analiza grupy zakwalifikowanej do badania [intent-to-treat]) .....	36
Tabela 10. Oszacowanie PFS w wybranych punktach czasowych dla poszczególnych technologii .....	37
Tabela 11. Oszacowanie OS w wybranych punktach czasowych dla poszczególnych technologii.....	38
Tabela 12. Wyniki badań rejestracyjnych izatuksymabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim.....	41
Tabela 13. Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego SARCLISA w skojarzeniu z pomalidomidem i podawanym w małej dawce deksametazonem, w porównaniu z pomalidomidem i podawanym w małej dawce deksametazonem, w leczeniu szpiczaka mnogiego .....	42
Tabela 14. Dane wejściowe do modelu .....	46
Tabela 15. Prawdopodobieństwo PFS w wybranych punktach czasowych dla poszczególnych technologii .....	47
Tabela 16. Oszacowanie rocznego kosztu terapii .....	48
Tabela 17. Wyniki analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN) .....	48
Tabela 18. Zyskane lata życia w horyzoncie dożywoć .....	49
Tabela 19. Koszty terapii IZA+POM+IdDEX vs POM+IdDEX.....	50
Tabela 20. Różnice kosztów terapii IZA+POM+IdDEX vs POM+IdDEX w horyzoncie dożywoć .....	50
Tabela 21. Wyniki ICER i korzyść zdrowotna dla RR-MM leczonych IZA+POM+IdDEX .....	51
Tabela 22. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych .....	52
Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 13.01.2021 r.) .....	54
Tabela 24. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego .....	55
Tabela 25. Zestawienie wyników analiz ekonomicznych dla porównania IZA+POM+IdDEX vs POM+IdDEX .....	56
Tabela 25. Ocena ryzyka błędów systematycznych według The Cochrane Collaboration .....	68
Tabela 26. Definicje odpowiedzi na leczenie wg IMWG .....	69

---

Tabela 27. Przegląd badań w toku dotyczących produktu leczniczego izatuksymab. ....	69
Tabela 28. Cennik leków (zgodnie ze średnim kursem NBP na dzień 15.02.2021, 1,00 USD=3,7 PLN).....	74