



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

---

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Ninlaro (iksazomib)  
w ramach programu lekowego „Iksazomib  
w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego  
szpiczaka mnogiego (ICD-10 C.90)”  
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4331.33.2019

Data ukończenia: 8 sierpnia 2019

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Takeda Pharma Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Takeda Pharma Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz. 1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Takeda Pharma Sp. z o.o.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz. 1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz. 1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AE</b>	Analiza ekonomiczna
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	Analiza kliniczna
<b>AR</b>	Analiza racjonalizacyjna
<b>ASCO/CCO</b>	American Society of Clinical Oncology/ Cancer Care Ontario
<b>autoHSCT</b>	Autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych
<b>AWA</b>	Analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	Analiza wpływu na budżet
<b>bd</b>	Brak danych
<b>BOR</b>	Bortezomib
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CR</b>	Odpowiedź całkowita (ang. complete response)
<b>CTD</b>	Cyklofosfamid, talidomid, deksametazon
<b>CUA</b>	Analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
<b>DEX</b>	Deksametazon
<b>DHAP</b>	Deksametazon, cytarabina, cisplatyna
<b>DOR</b>	Czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response)
<b>DT</b>	Deksametazon, talidomid
<b>EDAP</b>	Etopozyd, cisplatyna, deksametazon, cytarabina
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>ESHAP</b>	Etopozyd, metyloprednizolon, cytarabina, cisplatyna
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HDT</b>	Terapia wysokodawkowana
<b>HR</b>	Iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICUR</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
<b>IMID</b>	Lek immunomodulujący
<b>IMWG</b>	International Myeloma Working Group
<b>Ixa-RD</b>	Schemat iksazomib+lenalidomid+deksametazon
<b>Kd</b>	Karfilzomib, niskodawkowy deksametazon
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>LEN</b>	Lenalidomid
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
<b>NNT</b>	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
<b>ORR</b>	Całkowity odsetek odpowiedzi (ang. overall response rate)
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>PFS</b>	Czas przeżycia wolny od progresji (ang. progression free survival)
<b>PGSz</b>	Polska Grupa Szpiczakowa
<b>PKB</b>	Produkt krajowy brutto
<b>PL</b>	Program lekowy
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PR</b>	Częściowa odpowiedź (ang. partial response)
<b>PRES</b>	Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome)
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>RCT</b>	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>RD</b>	Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RSS</b>	Instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>TAL</b>	Talidomid
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TLV</b>	Tandvårds- & läkemedelsförmånsverket
<b>ToT</b>	Czas leczenia (ang. time on treatment)
<b>TTP</b>	Czas do progresji choroby (ang. time to progression)
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)

---

<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373)
<b>VDT</b>	Bortezomib, talidomid, deksametazon
<b>VGPR</b>	Bardzo dobra częściowa odpowiedź (ang. very good partial response)
<b>VMP</b>	Bortezomib, melfalan, prednizon
<b>VRD</b>	Bortezomib, lenalidomid, deksametazon
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku.....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie.....	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji.....	13
3.2. Problem zdrowotny.....	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	21
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	22
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	25
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>26</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia.....	26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	27
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.....	27
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	27
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	28
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	29
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	30
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	30
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	30
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	34
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł.....	36
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	36

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	36
4.3.	Komentarz Agencji .....	38
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>40</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	40
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	40
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	41
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	46
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	46
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	46
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	47
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	49
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	49
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	50
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	52
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	53
5.4.	Komentarz Agencji .....	53
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>55</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	55
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	55
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	56
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	57
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	58
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	60
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	61
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	62
6.4.	Komentarz Agencji .....	62
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>64</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>66</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>67</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>69</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>71</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>74</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>77</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>78</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>80</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 3.06.2019 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.3544.2018.15.AP  
PLR.4600.3545.2018.15.AP  
PLR.4600.3546.2018.14.AP

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Ninlaro, Ixazomibum, kapsułki twarde, 2,3 mg, 3 kaps., EAN: 3400930077696
    - Ninlaro, Ixazomibum, kapsułki twarde, 3 mg, 3 kaps., EAN:3400930077719
    - Ninlaro, Ixazomibum, kapsułki twarde, 4 mg, 3 kaps., EAN: 3400930077726
  - Wnioskowane wskazanie:  
w ramach programu lekowego „Iksazomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C.90)”
- 

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- kapsułki twarde 2,3 mg, 3 kaps. –
  - kapsułki twarde 3 mg, 3 kaps. –
  - kapsułki twarde 4 mg, 3 kaps. –
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK            \_ NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dania

---

Wnioskodawca

Takeda Pharma Sp. z o.o.  
00-838 Warszawa  
ul. Prosta 68

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 03.06.2019 r., znak PLR.4600.3544.2018.15.AP, PLR.4600.3545.2018.15.AP, PLR.4600.3546.2018.14.AP (data wpływu do AOTMiT 04.06.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Ninlaro, ixazomibum, kapsułki twarde, 2,3 mg, 3 kaps., EAN: 3400930077696
- Ninlaro, ixazomibum, kapsułki twarde, 3 mg, 3 kaps., EAN: 3400930077719
- Ninlaro, ixazomibum, kapsułki twarde, 4 mg, 3 kaps., EAN: 3400930077726

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 28.06.2019 r., znak OT.4331.33.2019.AKP.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 19.07.2019 r. Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Produkt leczniczy Ninlaro (ixsazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [redacted] – analiza problemu decyzyjnego, [redacted] Instytut Arcana Sp. z o.o., sierpień 2018
- Produkt leczniczy Ninlaro (ixsazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [redacted] – analiza efektywności klinicznej, [redacted] Instytut Arcana Sp. z o.o., sierpień 2018
- Produkt leczniczy Ninlaro (ixsazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [redacted] – analiza ekonomiczna, [redacted] Instytut Arcana Sp. z o.o., sierpień 2018
- Produkt leczniczy Ninlaro (ixsazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [redacted] - analiza wpływu na system ochrony zdrowia, [redacted] Instytut Arcana Sp. z o.o., sierpień 2018
- Analiza Racjonalizacyjna dla produktu leczniczego Ninlaro (ixsazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim [redacted], [redacted] Instytut Arcana Sp. z o.o., sierpień 2018
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Ninlaro zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie nr OT.4331.33.2019.AKP.2
- Produkt leczniczy Ninlaro (ixsazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [redacted] – analiza ekonomiczna, [redacted] Instytut Arcana Sp. z o.o., lipiec 2019
- Produkt leczniczy Ninlaro (ixsazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [redacted] - analiza wpływu na system ochrony zdrowia, [redacted] J., Instytut Arcana Sp. z o.o., lipiec 2019

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Ninlaro, kapsułki twarde, 2,3 mg, 3 kaps., EAN: 3400930077696 Ninlaro, kapsułki twarde, 3 mg, 3 kaps., EAN:3400930077719 Ninlaro, kapsułki twarde, 4 mg, 3 kaps., EAN: 3400930077726										
<b>Kod ATC</b>	L01XX50 (Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe)										
<b>Substancja czynna</b>	Iksazom b										
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Zgodnie z projektem programu lekowego: „Iksazomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C.90)”										
<b>Dawkowanie</b>	<p>Zalecana dawka początkowa produktu Ninlaro wynosi 4 mg doustnie i jest podawana raz w tygodniu w dniach 1., 8. i 15. 28-dniowego cyklu leczenia.</p> <p><b>Dostosowywanie dawki</b></p> <p>Schemat zmniejszania dawki produktu Ninlaro przedstawiono w poniższej tabeli, zaś wytyczne dotyczące dostosowania dawki tego produktu leczniczego opisano szczegółowo w ChPL Ninlaro rozdz. 4.2, tab. 2 (dostosowywanie dawki zależy głównie o występowania zarówno objawów toksyczności hematologicznej, jak i niehematologicznej oraz jej stopnia nasilenia).</p> <p><b>Tabela 1. Schemat zmniejszania dawki produktu leczniczego Ninlaro</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Zalecana dawka początkowa*</th> <th>Pierwsze zmniejszenie dawki do</th> <th>Drugie zmniejszenie dawki do</th> <th>Zakończenie leczenia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>4 mg</td> <td>3 mg</td> <td>2,3 mg</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>*W przypadku występowania umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń czynności wątroby, ciężkich zaburzeń czynności nerek lub schyłkowej niewydolności nerek wymagającej dializy zalecana zmniejszona dawka wynosi 3 mg.</p> <p>Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg na dobę i jest podawana w dniach od 1. do 21. 28-dniowego cyklu leczenia.</p> <p>Zalecana dawka deksametazonu wynosi 40 mg i jest podawana w dniach 1., 8., 15. i 22. 28-dniowego cyklu leczenia.</p>			Zalecana dawka początkowa*	Pierwsze zmniejszenie dawki do	Drugie zmniejszenie dawki do	Zakończenie leczenia	4 mg	3 mg	2,3 mg	
Zalecana dawka początkowa*	Pierwsze zmniejszenie dawki do	Drugie zmniejszenie dawki do	Zakończenie leczenia								
4 mg	3 mg	2,3 mg									
<b>Droga podania</b>	Doustnie										
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Prekursor leku, cytrynian iksazomibu, to substancja ulegająca w warunkach fizjologicznych szybkiej hydrolizie do swojej biologicznie czynnej formy iksazomibu.</p> <p>Iksazom b jest doustnym, wysoce selektywnym i odwracalnym inhibitorem proteasomów. Iksazom b wiąże się preferencyjnie z chymotrypsynopodobną aktywnością podjednostki beta 5 proteasomu 20S.</p> <p>Badanie in vitro wykazało, że ksazomib pobudza aktywność szeregu komórek nowotworowych do apoptozy. Badanie in vitro wykazało właściwości cytotoksyczne ksazomibu w stosunku do komórek szpiczakowych u pacjentów, u których doszło do nawrotu po uprzednim zastosowaniu kilku schematów leczenia, w tym po zastosowaniu leczenia bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem. Skojarzone leczenie iksazom b i lenalidomidem wykazało synergiczne działanie cytotoksyczne w liniach komórkowych szpiczaka mnogiego. Badanie in vivo wykazało działanie przeciwnowotworowe iksazomibu w różnych modelach nowotworowych ksenograftu, w tym w modelach szpiczaka mnogiego. Badanie in vitro wykazało, że iksazomib wpływa na aktywność komórek znajdujących się w mikrośrodowisku szpiku kostnego, w tym komórek śródbłonna naczyniowego, osteoklastów i osteoblastów.</p>										

Źródło: ChPL Ninlaro

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	21.11.2016 r., EMA
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy Ninlaro w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej jeden schemat leczenia.
<b>Status leku sierocego</b>	Produkt leczniczy Ninlaro posiada status leku sierocego w leczeniu szpiczaka mnogiego (data przyznania statusu: 27.09.2011 r., numer pozwolenia EU/3/11/899).
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Ninlaro posiada warunkowe dopuszczenie do obrotu wydane przez EMA, co oznacza, że dostępne dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa leku są mniej wyczerpujące niż te zwykle wymagane, aczkolwiek bilans korzyści do ryzyka jest korzystny, a produkt leczniczy dedykowany jest niezaspokojonym potrzebom medycznym. Dodatkowo produkt leczniczy Ninlaro oznaczony jest symbolem czarnego odwróconego trójkąta (▼), co oznacza, że produkt podlega dodatkowemu monitorowaniu.

Źródło: ChPL Ninlaro; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ninlaro> (data dostępu: 29.07.2019 r.)

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Ninlaro nie był dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	Ninlaro, 2,3 mg, 3 kaps. – [redacted] Ninlaro, 3 mg, 3 kaps. – [redacted] Ninlaro, 4 mg, 3 kaps. – [redacted]
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Lek stosowany w ramach programu lekowego
<b>Poziom odpłatności</b>	Lek wydawany bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	Nowa grupa limitowa
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	[redacted]

## 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Zgodnie z projektem programu lekowego: „Iksazomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C.90)”
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

	[REDACTED]
	[REDACTED]

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne produktu leczniczego Ninlaro (ikszomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem jest [REDACTED], tzn. obejmuje dorosłych pacjentów z opornym i/lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, [REDACTED] podczas gdy wskazanie zgodne z ChPL dopuszcza możliwość stosowania ikszomibu po co najmniej jednej linii leczenia u dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim.

#### Grupa limitowa

Wnioskodawca założył, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dotyczącej leku Ninlaro będzie on finansowany w ramach nowej grupy limitowej. Inne technologie medyczne stosowane w ramach PL „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0)” tworzą każda osobno odrębne grupy limitowe: 1187.0, Daratumumab; 1189.0, Karfilzomib; 1120.0, Lenalidomid; 1182.0, Pomalidomid. [REDACTED]

[REDACTED] w związku z tym zdaniem wnioskodawcy wnioskowane wskazania refundacyjne różnią się między sobą i nie są spełnione zapisy art. 15 ust. 2 Ustawy o refundacji. Zdaniem analityków Agencji utworzenie nowej grupy limitowej dla wnioskowanego produktu leczniczego jest uzasadnione.

#### Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej produkt leczniczy Ninlaro ma być wydawany pacjentowi bezpłatnie. Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 6 ust. 8 Ustawy o refundacji – lek, dla którego wydana została decyzja administracyjna o objęciu refundacją w zakresie nadanej kategorii dostępności refundacyjnej: program lekowy, jest wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie.

#### Instrument dzielenia ryzyka

[REDACTED]

[REDACTED] Analitycy Agencji nie mają uwag do struktury zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka. Należy jednak zwrócić uwagę, [REDACTED]

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Szpiczak mnogi (szpiczak plazmocytowy) (ICD-10 C90.0) jest nadmiernym i nieprawidłowym mnożeniem się nieprawidłowych plazmocytów najczęściej zlokalizowanym w kościach płaskich.

Oporny szpiczak jest określany jako choroba, która nie odpowiada na pierwotną lub kolejne terapie bądź następuje progresja występująca w ciągu 60 dni od ostatniej terapii. Choroba nieodpowiadająca to zarówno niepowodzenie, jak i osiągnięcie minimalnej odpowiedzi lub też rozwój progresji choroby podczas terapii. Wyróżnia się dwa rodzaje opornego szpiczaka mnogiego: oporny i nawrotowy oraz pierwotnie oporny. Szpiczak oporny i nawrotowy jest definiowany jako choroba, która nie odpowiada na terapię ratunkową lub postępuje w ciągu 60 dni od ostatniej terapii u pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź minimalną lub lepszą w jakimś momencie wcześniej, a następnie dochodzi u nich do postępu choroby. Szpiczak pierwotnie oporny to choroba nieodpowiadająca na leczenie u pacjentów, którzy nie osiągnęli odpowiedzi minimalnej lub lepszej za pomocą jakiegokolwiek terapii.

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

Tabela 5. Odpowiedzi na leczenie wg IMWG

Odpowiedź	Kryteria wg IMWG
<b>Minimalna odpowiedź</b>	≥25 ale ≤49% redukcja białka M w surowicy i redukcja o 50-89% białka M w moczu podczas 24 h. Oprócz ww. kryterium wymaga się redukcji 25-49% plazmocytoma w tkankach miękkich, jeżeli są obecne w wartościach początkowych. Brak wzrostu w rozmiarze lub liczbie litycznych zmian kostnych (rozwój złamania kompresyjnego nie wyklucza odpowiedzi).
<b>Progresja choroby</b>	Wzrost ≥25% z najniższej wartości odpowiedzi w jednej lub więcej z następujących: <ul style="list-style-type: none"> <li>• białka M w surowicy i/lub (absolutny wzrost wynosi ≥0,5 g/dl),</li> <li>• białka M w moczu i/lub (absolutny wzrost wynosi ≥200 mg/24 h),</li> <li>• tylko u pacjentów bez mierzalnego białka M w surowicy i moczu: stosunek stężenia klonalnych do nieklonalnych wolnych łańcuchów lekkich w surowicy (absolutny wzrost wynosi &gt; 10 mg/dl),</li> <li>• odsetek plazmocytów w szpiku (absolutny odsetek wynosi ≥10%),</li> <li>• wyraźny rozwój nowych zmian kostnych lub plazmocytoma w tkankach miękkich albo udokumentowane powiększenie istniejących zmian kostnych lub plazmocytoma w tkankach miękkich,</li> <li>• rozwój hiperkalcemii (skorygowany wapń w surowicy &gt;11,5 mg/dl lub 2,65 mmol/l) jednoznacznie związanej z proliferacją.</li> </ul>
<b>Nawrót</b>	Kliniczny nawrót wymaga jednego lub więcej z następujących bezpośrednich wskaźników postępu choroby i/lub dysfunkcji końcowej narządów (cechy CRAB), które uważane są za związane z proliferacyjnym zaburzeniami plazmocytów: <ul style="list-style-type: none"> <li>• rozwój nowych plazmocytoma w tkankach miękkich lub zmiany kostne w przeglądzie kostnym, obrazie rezonansu magnetycznego lub innym obrazie,</li> <li>• wyraźny wzrost rozmiaru istniejących plazmocytoma lub zmian kostnych. Udokumentowany wzrost jest definiowany jako 50% (ale min. o 1 cm) zwiększenie mierzonych kolejno sum produktów wzdłuż średnicy mierzalnych zmian chorobowych,</li> <li>• hiperkalcemia (&gt;11,5 mg/dl lub 2,65 mmol/l),</li> <li>• spadek hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol) lub o mniej niż 10 g/dl,</li> <li>• wzrost kreatyniny w surowicy o ≥2 mg/dl (≥177 mmol/l),</li> <li>• lepkość krwi (<i>hyperviscosity</i>).</li> </ul>

Źródło: PGSz 2015, Rajkumar 2011, <http://onkologia.org.pl/szpiczak-mnogi-nowotwory-komerek-plazmatycznych/> (data dostępu: 29.07.2019 r.), AWA Kyprolis (OT.4331.4.2018)

### Etiologia i patogenez

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

Źródło: PGSz 2015, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.15> (data dostępu: 29.07.2019 r.), AWA Kyprolis (OT.4331.4.2018)

## Rozpoznanie choroby

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

Źródło: Szczeklik 2012, AWA Kyprolis (OT.4331.4.2018)

## Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Objawy są powodowane przez rozrost komórek nowotworowych i wydzielane przez nie białka i cytokiny. Najczęstszym symptomem jest ból kostny (łędźwiowy odcinek kręgosłupa, miednica, żebra), któremu towarzyszą objawy neurologiczne (niedowłady i porażenia kończyn), hiperkalcemia i jej następstwa, nawracające zakażenia układu oddechowego i moczowego, niewydolność nerek (u ok. 30% w chwili rozpoznania), neuropatia obwodowa (zwykle ruchowo-czuciowa), zespół nadmiernej lepkości (u <10%), powiększenie wątroby, rzadko obwodowych węzłów chłonnych i śledziony, a także żółtaki na dłoniach i podeszwach stóp.

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

Szpiczak mnogi pozostaje nieuleczalną chorobą, w której ok. 1/3 pacjentów nie odpowiada na I linię leczenia a ewentualny nawrót choroby występuje u praktycznie wszystkich pacjentów, którzy uzyskali wstępną odpowiedź. Nawrót szpiczaka może rozwijać się powoli bez klinicznych oznak i objawów lub szybko z lub bez klinicznych komplikacji. Mediana czasu przeżycia chorych z objawową postępującą postacią choroby nie przekraczała dawniej 3-4 lat, ale ostatnio dzięki wprowadzeniu nowych leków wydłużyła się do 5-6 lat, zwłaszcza w grupie chorych młodszych. Mediana czasu przeżycia u pacjentów z nawrotem choroby wynosi tylko 1,5 roku, a przebieg kliniczny charakteryzuje się skróceniem trwania odpowiedzi wraz ze wzrostem liczby schematów terapii ratunkowych.

Źródło: Szczeklik 2015, IMWG 2013, Cornell 2016, MSAG 2015, AWA Kyprolis (OT.4331.4.2018)

## Epidemiologia

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

W Polsce zarejestrowano: 1 504 w 2013 r. i 1 413 w 2012 r. nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych (wg ICD-10: C90), jednak dane te są najprawdopodobniej zaniżone z powodu niedorejestrowania, na co wskazuje niski wskaźnik zachorowania/zgony (odpowiednio: 1,3 i 1,2). Brak jest danych epidemiologicznych dla nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego.

Źródło: Szczeklik 2015, PGSz 2015, KRN, AWA Kyprolis (OT.4331.4.2018)

## Aktualne postępowanie medyczne

W przypadku opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego stosuje się schematy 2- i 3-lekowe, złożone z leków takich jak talidomid, lenalidomid, bortezomib – najczęściej z glikokortykosteroidami i ewentualnie tradycyjnymi lekami cytotoksycznymi (doksorubicyna, melfalan, bendamustyna). Wybór terapii zależy od wcześniejszego leczenia, czasu utrzymywania się odpowiedzi, wieku, stanu sprawności chorego, chorób współistniejących, dostępności leków oraz od dynamiki choroby. Zastosowanie mają także nowe leki: pomalidomid, karfilzomib, daratumumab, elotuzumab, panobinostat i iksazomib. U wybranych pacjentów wykonuje się autologiczny lub allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych.

Źródło: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.15> (data dostępu: 30.07.2019 r.)

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Zgodnie z danymi NFZ w latach 2016, 2017 i 2018 odnotowano odpowiednio 9 544, 10 026 i 10 448 pacjentów w wieku ≥18 lat z rozpoznaniem wg ICD-10: C90 (szpiczak mnogi i nowotwory złośliwe z komórek plazmatycznych), z czego u kolejno 1 230, 1 449 i 1 627 pacjentów zrefundowano lenalidomid. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.



**Tabela 6. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ**

Liczba pacjentów	2016	2017	2018
liczba pacjentów ≥ 18 r.ż. z rozpoznaniem ICD.10: C90.0	9 544	10 026	10 448
liczba pacjentów ≥ 18 r.ż. z rozpoznaniem ICD.10: C90.0 stosujących lenalidomid w ramach PL	1 230	1 449	1 627
Liczba pacjentów ≥ 18 r.ż. z rozpoznaniem ICD.10: C90.0 rozpoczynających terapię lenalidomidem w ramach PL w danym roku (nowi pacjenci)*	622	674	756

\*oszacowano na podstawie unikalnych id pacjentów w danym roku, niepowtarzających się w poprzednich latach

Dane NFZ dotyczące liczby pacjentów ≥ 18 r.ż. z rozpoznaniem C90.0 stosujących lenalidomid w ramach PL w 2016 r. i 2017 r. pokrywają się z danymi wyjściowymi, na podstawie których wnioskodawca oszacował populację docelową. Również liczba rozpoczynających w danym roku terapię lenalidomidem oszacowana przez wnioskodawcę pokrywa się z danymi NFZ.

Ze względu na fakt, że populacja docelowa

w celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się również do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu. W toku prac otrzymano 1 opinię ekspercką od prof. Dominika Dytfelda. Według eksperta liczba chorych na szpiczaka mnogiego w Polsce wynosi ok. 9000, a liczba nowych zachorowań w ciągu roku 1500.

Co roku jest ok. 150 nowych takich pacjentów. Zgodnie ze stanowiskiem eksperta populacja, w której oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją wynosiłaby w pierwszym roku ok. 150 pacjentów (co pokrywa się z oszacowaniami wnioskodawcy odnośnie liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia iksazomibem w I roku – 157 pacjentów), a ogółem 350 pacjentów.

**Tabela 7. Liczebność populacji wnioskowanej wg opinii eksperta**

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek/liczba osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana bo objęciu refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
ogółem	Ok. 9000	1500	–	Dane NFZ, analizy ankietowe prowadzone przez PGSZ, analiza własna
	Ok. 15%, czyli 1300 chorych	Ok. 15% tj. 250	–	
	Ok. 500*	Ok. 150*	ok. 350 chorych ogółem; w I roku refundacji ok. 150 chorych	

\* PGSZ – Polska Grupa Szpiczkowa

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:



- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Guideline Clearinghouse, ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov));
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, ([www.nzgg.org.nz/search](http://www.nzgg.org.nz/search));
- Trip DataBase, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- European Society for Medical Oncology, (<https://www.esmo.org/>);
- National Comprehensive Cancer Network, (<https://nccn.org/>);
- American Society of Clinical Oncology, (<https://www.asco.org/>);
- strony polskich stowarzyszeń zajmujących się hematologią (Polska Grupa Szpiczakowa, Hematologia.pl).

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 31.07.2019 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 7 wytycznych klinicznych dotyczących leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego. Wytyczne rekomendują terapię icksazomibem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w leczeniu pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem mnogim. Terapia ta najczęściej wskazywana jest jako opcja terapeutyczna po co najmniej jednej linii leczenia (co jest zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym),

. W rekomendacji Prescrire z 2018 roku wskazano, że icksazomib dołączony do terapii lenalidomid + deksametazon nie stanowi wartości dodanej, gdyż w badaniu klinicznym nie wykazano jego wpływu na wydłużenie czasu przeżycia. W rekomendacjach z 2016 roku (NICE oraz IMWG) nie odniesiono się do stosowania icksazomibu gdyż lek ten został zarejestrowany dopiero pod koniec tego roku.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<b>Wytyczne polskie</b>	
<b>PGSz 2018/2019 (Polska)</b> Konfl kt interesów: brak informacji	<p><b>Leczenie nawrotowych i opornych postaci szpiczaka</b></p> <p><i>Podstawą doboru leczenia jest zasada stosowania co najmniej 1 leku nowej generacji, w połączeniu z kortykosteroidem i/lub cytostatykiem w układzie, na który nie rozwinęła się oporność i który nie spowoduje nieakceptowalnej toksyczności. (...)</i></p> <p><b>Szpiczak oporny na leczenie indukujące</b></p> <p><i>Pacjenci z chorobą oporną, ale stabilną klinicznie powinni być kwalifikowani do leczenia HDT z autoHSCT, które pozwala przełamać oporność. Z reguły zaleca się podanie leczenia cyto redukującego przed HDT, które powinno być wybierane z uwzględnieniem stopnia naciekania szpiku, chorób współistniejących toksyczności poprzedniej terapii. (...) Pacjenci z chorobą progresywną powinni być kwalifikowani do leczenia w badaniach klinicznych. (...) Jeżeli nie ma możliwości leczenia w badaniu klinicznym, należy stosować schematy oparte na bortezomibie, jeśli pacjenci otrzymywali talidomid jako część leczenia indukującego. Jeśli nie otrzymywali wcześniej talidomidu, to można rozważyć podanie CTD-PACE, DT-PACE, VRD-PACE lub VDT-PACE (bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid i etopozyd) w przypadku szczególnie agresywnych postaci choroby. Alternatywą może być ESHAP, DHAP, EDAP albo inna terapia ze związkami platyny, wykorzystana także jako mobilizacja. Programy z lenalidomidem są wskazane u pacjentów z zaawansowaną polineuropatią (&gt;2 stopnia). Po uzyskaniu cyto redukcji należy dążyć do konsolidowania odpowiedzi za pomocą wysokodawkowej chemioterapii. Dla pacjentów nietolerujących talidomidu lub opornych na ten lek, rekomendowane są programy z alternatywnym nowym lekiem, zwłaszcza z bortezomibem, np. VMP, jeżeli w pierwszoliniowym leczeniu stosowano CTD. Dla chorych otrzymujących w pierwszej linii VMP i z polineuropatią stopnia &gt;2, zaleca się układy z lenalidomidem lub z bendamustyną. Potencjalną alternatywą, dotychczas bez refundacji w Polsce, są karfilzomib, elotuzumab, daratumumab i <b>icksazomib</b> zarejestrowane przez EMA w latach 2015-16 w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem do leczenia chorych, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia, a także pomalidomid zarejestrowany przez EMA w 2013 r. do stosowania w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytoowym, u których stosowano uprzednio, co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby. W tej grupie chorych może być również stosowany panobinostat zarejestrowany w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem. Innym nowym lekiem zarejestrowanym do</i></p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>leczenia chorych opornych/nawrotowych w połączeniu z Vd jest daratumumab. Możliwe jest również stosowanie schematu dwulekowego karfilzomib z deksametazonem. U chorych otrzymujących, co najmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący możliwe jest stosowanie pomalidomidu w połączeniu z deksametazonem (PomDex) (...). Chorzy po co najmniej trzech liniach leczenia zawierającego inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący lub u chorych podwójnie opornych na inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący mogą być leczeni daratumumabem, przeciwciałem monoklonalnym anti-CD38 (...).</p> <p><b>Szczyzak nawrotowy</b></p> <p>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. Leczenie pierwszego jak i kolejnych nawrotów powinno opierać się na bortezomibie, lenalidomidzie lub pomalidomidzie, albo innych lekach nowej generacji dostępnych w badaniach klinicznych. 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. Powtórzenie chemioterapii wysokodawkowej z autoHSCT należy rozważyć, jeżeli po pierwszej transplantacji odpowiedź utrzymywała się &gt;18-24 mies.</p> <p><b>Siła rekomendacji:</b> brak informacji</p>
<b>Wytyczne zagraniczne</b>	
<p><b>ASCO/CCO 2019<sup>1</sup></b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p> <p>Większość autorów zadeklarowało brak konfliktu interesów</p>	<p><b>Szczyzak nawrotowy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sposób leczenia w przypadku nawrotu biochemicznego szpiczaka należy dobrać indywidualnie. W personalizacji terapii należy uwzględnić tolerancję wcześniej stosowanych leków, poziom markerów progresji choroby, ryzyko cytogenetyczne, obecność chorób współistniejących (m.in. niewydolności nerek), poziom kruchości (ang. frailty) i preferencje własne pacjenta. Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka (ze zmianami cytogenetycznymi wysokiego ryzyka i wczesnym nawrotem choroby po autoHSCT lub wstępnej terapii) powinni natychmiast rozpocząć leczenie kolejnej linii. Ścisła obserwacja jest odpowiednim postępowaniem w przypadku wolno postępującego i bezobjawowego nawrotu (<u>jakość dowodów:</u> średnia; <u>siła zalecenia:</u> umiarkowanie silne);</li> <li>• Wszyscy pacjenci z klinicznym nawrotem choroby powinni niezwłocznie rozpocząć leczenie (<u>jakość dowodów:</u> wysoka; <u>siła zalecenia:</u> silne);</li> <li>• Terapię trójlekową definiowaną jako schemat zawierający dwa nowe leki (PI, IMiD lub przeciwciała monoklonalne) plus steroid należy zastosować podczas pierwszego nawrotu, biorąc pod uwagę tolerancję pacjentów na leczenie o potencjalnie większej toksyczności (<u>jakość dowodów:</u> wysoka; <u>siła zalecenia:</u> silne). Zalecane leki immunomodulujące: lenalidomid, pomalidomid lub talidomid, inhibitory proteasomów: <b>ikszazomib</b>, bortezomib lub karfilzomib oraz przeciwciała monoklonalne: daratumumab i elotuzumab.</li> <li>• Leczenie nawrotowego szpiczaka można kontynuować aż do progresji choroby (<u>jakość dowodów:</u> średnia; <u>siła zalecenia:</u> umiarkowanie silne);</li> <li>• Ustalając leczenie w przypadku pierwszego nawrotu choroby należy mieć na uwadze leki zastosowane w pierwszej linii. Powinno się rozważyć terapię z przeciwciałem monoklonalnym w połączeniu z IMiD i/ lub PI (m.in. <b>ikszazomib</b>), preferencyjnie schemat trójlekowy (<u>jakość dowodów:</u> niska; <u>siła zalecenia:</u> umiarkowanie silne);</li> <li>• Procedura autoHSCT, jeśli nie została przeprowadzona w pierwszej linii leczenia, może być zastosowana w nawrocie choroby u osób kwalifikujących się do przeszczepienia. Natomiast ponowne autoHSCT można rozważyć w przypadku nawrotu, jeśli czas przeżycia wolnego od progresji wynosił co najmniej 18 miesięcy (<u>jakość dowodów:</u> niska; <u>siła zalecenia:</u> słabe);</li> <li>• Profil ryzyka należy ocenić na podstawie zmodyfikowanego systemu oceny zaawansowania choroby (Revised International Staging System – R-ISS) u wszystkich pacjentów w momencie rozpoznania choroby (<u>jakość dowodów:</u> wysoka; <u>siła zalecenia:</u> silne);</li> <li>• Ocenę profilu ryzyka należy powtórzyć w momencie nawrotu choroby, uwzględniając badanie szpiku kostnego pod kątem nieprawidłowości cytogenetycznych (w tym tych najczęściej obserwowanych w momencie progresji) (<u>jakość dowodów:</u> wysoka; <u>siła zalecenia:</u> silne);</li> <li>• Wskazana jest także ocena dodatkowych czynników ryzyka, nieuwzględnionych w R-ISS, takich jak: niewydolność nerek, choroba pozaszpikowa, białaczka plazmatycznokomórkowa, stopień kruchości (ang. frailty) (<u>jakość dowodów:</u> wysoka; <u>siła zalecenia:</u> silne);</li> <li>• U pacjentów z wysokim ryzykiem cytogenetycznym należy w terapii pierwszej linii zastosować schemat trójlekowy z PI, IMiD i steroidem, a następnie autoHSCT (pojedyncze lub tandemowe) i leczenie podtrzymujące oparte na inhibitorze proteasomów — aż do momentu progresji (<u>jakość dowodów:</u> wysoka; <u>siła zalecenia:</u> silne);</li> <li>• U pacjentów z niewydolnością nerek dawki leków należy dostosowywać do klirensu kreatyniny (<u>jakość dowodów:</u> wysoka; <u>siła zalecenia:</u> silna);</li> <li>• U pacjentów z białaczką plazmatycznokomórkową lub chorobą pozaszpikową konwencjonalna chemioterapia może odgrywać pewną rolę (<u>jakość dowodów:</u> średnia; <u>siła zalecenia:</u> umiarkowanie silne);</li> <li>• W ocenie odpowiedzi na leczenie stosuje się zmodyfikowane kryteria IMWG (<u>jakość dowodów:</u> wysoka; <u>siła zalecenia:</u> silne);</li> </ul>

<sup>1</sup> Tłumaczenie wytycznych zostało zaczerpnięte ze strony internetowej <https://www.mp.pl/onkologia/nowotwory/szczyzak/211435.leczenie-szczyzaka-plazmocytowego-aktualne-2019-wytyczne-c2> (data dostępu: 31.07.2019 r.)

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Oceniając odpowiedź na leczenie, należy śledzić mierzalne parametry, w tym: stężenie łańcuchów lekkich i łańcuchów ciężkich (<u>jakość dowodów</u>: wysoka; <u>siła zalecenia</u>: silne);</li> <li>Wszystkie składowe oceny odpowiedzi, z wyłączeniem analizy szpiku i obrazowania medycznego, powinny być potwierdzone zgodnie z kryteriami IMWG (<u>jakość dowodów</u>: wysoka; <u>siła zalecenia</u>: silne);</li> <li>Ocenę odpowiedzi należy przeprowadzić po jednym cyklu terapii, a po zaobserwowaniu dobrego trendu odpowiedzi, ewaluacji można dokonywać co drugi cykl lub rzadziej, gdy pacjent znajduje się w plateau (<u>jakość dowodów</u>: wysoka; <u>siła zalecenia</u>: silne).</li> </ul> <p><b>Jakość dowodów:</b></p> <p><u>Wysoka</u> – duża pewność, że dostępne dowody naukowe odzwierciedlają kierunek i wielkość (ang. <i>magnitude</i>) efektu zdrowotnego (np. równowaga korzyści w stosunku do ryzyka), a dalsze badania raczej nie zmienią wnioskowania w tym zakresie</p> <p><u>Średnia</u> – pośrednie zaufanie, że dostępne dowody naukowe odzwierciedlają kierunek i wielkość efektu zdrowotnego. Dalsze badania raczej nie zmienią kierunku efektu zdrowotnego, jednak mogą zmienić jego wielkość</p> <p><u>Niska</u> – niska pewność, że dostępne dowody naukowe odzwierciedlają kierunek i wielkość efektu zdrowotnego. Dalsze badania mogą zmienić wielkość i/lub kierunek tego efektu</p> <p><b>Siła zaleceń:</b></p> <p><u>Silne</u> – istnieje duża pewność, że zalecenie odzwierciedla najlepszą praktykę, co jest oparte na: a) mocnych dowodach naukowych oceniających efekt zdrowotny (np. korzyść przewyższa ryzyko); b) spójnych wynikach, bez lub z niewie kimi wyjątkami; c) niewielkich lub żadnych obawach dotyczących jakości badań; i/lub d) zakresie zgody panelistów</p> <p><u>Słabe</u> – istnieje niewie ka pewność, że zalecenie odzwierciedla najlepszą praktykę, co jest oparte na: a) ograniczonych dowodach naukowych oceniających efekt zdrowotny; b) spójnych wynikach, ale ze znaczącymi wyjątkami; c) obawach dotyczących jakości badań; i/lub d) zakresie zgody panelistów.</p>
<p><b>NCCN 2018</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zadeklarowało potencjalny konflikt interesów</p>	<p>U pacjentów uprzednio leczonych na szpiczaka mnogiego preferowane schematy terapeutyczne obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Powtórzenie terapii indukcyjnej (jeśli nawrót nastąpił po min. 6 miesiącach) (kategoria 2A)</li> <li>Bortezom b + lenalidomid + deksametazon (kategoria 2A)</li> <li>Karfilzomib (2 razy w tygodniu) + deksametazon (kategoria 1)</li> <li>Karfilozomib + lenalidomid + deksametazon (kategoria 1)</li> <li>Daratumumab + bortezom b + deksametazon (kategoria 1)</li> <li>Daratumumab + lenalidomid + deksametazon (kategoria 1)</li> <li>Elotuzumab + lenalidomid + deksametazon (kategoria 1)</li> <li><b>Iksazomib + lenalidomid + deksametazon</b> (kategoria 1) – iksazomib wskazany jest u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej jeden schemat terapeutyczny</li> </ul> <p>Stosowanie <b>ikszazomibu</b> zalecane jest także w schematach <b>IXA</b>+deksametazon (z reguły wskazane jest leczenie trójlewkowe, aczkolwiek u pacjentów starszych lub znacznie osłabionych można zastosować terapię dwulewkową) oraz <b>IXA</b>+pomalidomid+deksametazon (kategoria 2A).</p> <p><b>Siła i jakość dowodów:</b></p> <p>Kategoria 1 – zalecenie oparte na dowodach wysokiej jakości oraz poparte jednolitym konsensusem ekspertów</p> <p>Kategoria 2A – zalecenie oparte na dowodach niższej jakości oraz poparte jednolitym konsensusem ekspertów</p>
<p><b>Prescrire 2018</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>U pacjentów z nawrotowym szpiczakiem mnogim można zastosować talidomid, lenalidomid lub bortezomib w połączeniu z deksametazonem. Karfilzom b nie wykazuje dodatkowej korzyści w porównaniu do schematu terapeutycznego bortezomib + deksametazon lub w połączeniu z deksametazonem i lenalidomidem. U pacjentów, którzy leczyli byli już kilkoma liniami terapeutycznymi kolejną opcją może być pomalidomid w połączeniu z deksametazonem.</p> <p>U pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną linię terapii dodanie <b>ikszazomibu</b> do lenalidomidu i deksametazonu nie wykazuje dodatkowej korzyści – w badaniu klinicznym porównującym schematy lenalidomid + deksametazon vs <b>ikszazomib + lenalidomid + deksametazon</b> nie wykazano wpływu na wydłużenie czasu przeżycia po dodaniu <b>ikszazomibu</b>, w związku z czym nie ma podstaw do wyboru schematu terapeutycznego z wykorzystaniem iksazom bu jako korzystniejszego względem dostępnych opcji terapeutycznych.</p> <p><b>Siła rekomendacji:</b> brak informacji</p>
<p><b>ESMO 2017</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zadeklarowało potencjalny konflikt interesów</p>	<p><b>Oporny/nawrotowy szpiczak mnogi</b></p> <p>Wybór terapii zależy od kilku czynników takich jak wiek; stan pacjenta; choroby współistniejące; rodzaj, skuteczność i tolerancja poprzedniego leczenia; liczba wcześniejszych linii leczenia; dostępność pozostałych opcji terapeutycznych; odstęp czasu od poprzedniego leczenia oraz rodzaj nawrotu (kliniczny lub biochemiczny).</p> <p>Zaleca się następujące schematy terapeutyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Karfilzomib + lenalidomid + deksametazon – u pacjentów leczonych wcześniej co najmniej jednym schematem terapeutycznym [II, A];</li> <li>Bortezom b + deksametazon + panobinostat – u pacjentów leczonych wcześniej co najmniej dwoma schematami terapeutycznymi zawierającymi bortezomib i lek immunomodulujący [II, C];</li> <li>Karfilzomib + deksametazon – u pacjentów leczonych wcześniej co najmniej jednym schematem terapeutycznym [II, A];</li> </ul>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lenalidomid + deksametazon + elotuzumab – u pacjentów leczonych wcześniej co najmniej jednym schematem terapeutycznym [II, B];</li> <li>• Daratumumab + deksametazon + lenalidomid/bortezom b – u pacjentów leczonych wcześniej inhibitorem proteasomów i lekiem immunomodulującym, i u których stan zdrowia się pogorszył po leczeniu z ich wykorzystaniem [II, A];</li> <li>• <b><u>Iksazomib + lenalidomid + deksametazon</u></b> – u pacjentów leczonych wcześniej co najmniej jednym schematem terapeutycznym [II, A];</li> <li>• Pomalidomid + deksametazon – u pacjentów leczonych wcześniej co najmniej dwoma schematami terapeutycznymi zawierającymi zarówno bortezomib, jak i lenalidomid, i u których doszło do progresji po leczeniu z ich wykorzystaniem [II, A].</li> </ul> <p><b>Poziom dowodów:</b> II – małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z wysokim ryzykiem <i>bias</i> lub metaanalizy z takich badań lub z badań wykazujących heterogeniczność</p> <p><b>Siła zaleceń:</b> A – silne dowody naukowe potwierdzające skuteczność terapii z istotną korzyścią zdrowotną, silnie zalecana terapia B – silne lub umiarkowane dowody naukowe potwierdzające skuteczność terapii, lecz z ograniczoną korzyścią zdrowotną, terapia generalnie zalecana C – niewystarczające dowody naukowe potwierdzające skuteczność terapii lub korzyści nie przewyższają ryzyka stosowania, terapia zalecana jako opcjonalna</p>
<p><b>NICE 2016</b> <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><b><u>Szczyzak nawrotowy</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bortezom b (monoterapia) – u pacjentów z pierwszym nawrotem, którzy przeszli lub nie zakwalifikowali się do auto-HSCT</li> <li>• Ponowny auto-HSCT – u pacjentów z zakończoną reindukcją terapii bez progresji i z odpowiedzią trwającą ponad 24 miesiące po pierwszym przeszczepieniu. U pacjentów, u których odpowiedź na leczenie trwała od 12 do 24 miesięcy można rozważyć powtórne auto-HSCT jeśli ich stan zdrowia jest zadowalający</li> <li>• Lenalidomid + deksametazon – terapia zalecana w kolejnych liniach leczenia</li> </ul> <p><b>Siła rekomendacji:</b> brak informacji</p>
<p><b>IMWG 2016</b> <u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zadeklarowało potencjalny konflikt interesów</p>	<p><b><u>Oporny/nawrotowy szczyzak mnogi</u></b></p> <p><b><u>Pierwszy nawrót</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie i przerwa od leczenia wyniosła 6-9 miesięcy można ponownie podać wcześniej przyjmowaną terapię;</li> <li>• U pacjentów, którzy w 1. linii nie mieli auto-HSCT lub mieli długotrwałą odpowiedź po jego przeprowadzeniu, należy rozważyć auto-HSCT;</li> <li>• U pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją stosowanego leczenia, należy wprowadzić schemat z co najmniej 1 nowym lekiem;</li> <li>• Wybór leków do schematów opartych na LEN, BOR lub obu równocześnie jest dobrowolny, uzależniony od indywidualnych preferencji i stanu zdrowia pacjenta;</li> <li>• Schematy 3- lub 4-lekowe są rekomendowane u pacjentów ze złymi cechami rokowniczymi w momencie nawrotu;</li> <li>• U pacjentów z opornym szczyzakiem i/lub nietolerancją na BOR i LEN zaleca się stosowanie KAR i POM.</li> </ul> <p><b><u>Kolejne nawroty</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rekomendowane jest podanie schematu ratunkowego z co najmniej jednym lekiem, dla którego nie wykazano oporności lub nietolerancji;</li> <li>• U pacjentów z agresywną postacią choroby rekomenduje się schematy 3- 4-lekowe;</li> <li>• Możliwe opcje terapeutyczne obejmują: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ monoterapię: bortezomib, karfilzom b, talidomid, lenalidomid;</li> <li>○ schemat 2-lekowy: bortezomib+deksametazon, bortezomib+doksorubicyna, talidomid+deksametazon, lenalidomid+deksametazon, pomalidomid+deksametazon, lenalidomid+bortezomib;</li> <li>○ schemat 3-lekowy: bortezomib+talidomid+deksametazon, cyklofosfamid+bortezomib+prednizon, cyklofosfamid+lenalidomid+deksametazon, cyklofosfamid+talidomid+deksametazon, lenalidomid+bortezomib+deksametazon, bendamustyna+bortezomib+deksametazon, bendamustyna+lenalidomid+deksametazon, talidomid+doksorubicyna+deksametazon, karfilzom b+lenalidomid+deksametazon;</li> <li>○ schemat 4-lekowy: cyklofosfamid+bortezomib+talidomid+deksametazon, lenalidomid+melfalan+prednizon+talidomid;</li> </ul> </li> <li>• U pacjentów z opornością na lenalidomid i bortezomib zaleca się schemat oparty na karfilzombie lub pomalidomidzie.</li> </ul> <p><b>Siła rekomendacji:</b> brak informacji</p>

**Skróty:** autoHSCT – autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych; **BOR** – bortezomib; **CTD** – cyklofosfamid, talidomid, deksametazon; **DHAP** – deksametazon, cytarabina, cisplatyna; **DT** – deksametazon, talidomid; **EDAP** – etopozyd, cisplatyna, deksametazon, cytarabina;






**ESHAP** – etopozyd, metyloprednizolon, cytarabina, cisplatyna; **HDT** – terapia wysokodawkowana; **IMID** – lek immunomodulujący; **KAR** – karfilzomib; **Kd** – karfilzomib, niskodawkowy deksametazon; **LEN** – lenalidomid; **PACE** – cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid i etopozyd; **PI** – inh bitor proteasomów; **POM** – pomalidomid; **Vd** – bortezomib, niskodawkowy deksametazon; **VDT** – bortezomib, talidomid, deksametazon; **VMP** – bortezomib, melfalan, prednizon; **VRD** – bortezomib, lenalidomid, deksametazon

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. W procesie przygotowywania raportu wykorzystano 1 opinię eksperta klinicznego, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych**

Ekspert	Dr hab. n. med. Dominik Dytfeld Przewodniczący Prezydium Polskiej Grupy Szpiczakowej
Aktualnie stosowane technologie medyczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BP (bendamustyna, prednizon) – pacjenci, którzy nie kwalifikują się do programu leczenia lenalidomidem (np. z powodu cytopenii, wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowo zatorowych, bądź leczonych w ośrodkach, w których nie ma dostępu do programów lekowych). Jest to terapia o niskiej skuteczności, którą można uznać za terapię objawową (bez intencji długotrwałego i głębokiego ograniczenia aktywności szpiczaka). (...)</li> <li>• RD (lenalidomid, deksametazon) – wszyscy chorzy u których stosowano co najmniej dwie linie leczenia i kwalifikują się do leczenia lenalidomidem i stwierdza się u nich wysokie ryzyko cytogenetyczne po umożliwieniu stosowania terapii skojarzonej RD + iksazomib (IRD) powinni zostać objęci tą terapią.</li> <li>• KRD (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon) – niewielka populacja młodych chorych, którzy leżeni byli bortezomibem w ramach drugiej linii leczenia i są kwalifikowani do transplantacji autologicznej, u których nie stwierdzono co najmniej remisji częściowej po 4 cyklach. Odsetek tych chorych w całej populacji nie jest duży, ale często są to chorzy z niekorzystnymi zaburzeniami cytogenetycznymi. (...)</li> <li>• VDTSPACE (bortezomib, deksametazon, adriamycyna, cisplatyna, etopozyd, talidomid) – terapia dla pacjentów z bardzo agresywną chorobą po leczeniu dwiema liniami, którzy kwalifikowani są do leczenia allotransplantacją lub autotransplantacją. (...)</li> </ul>
Technologia najtańsza	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BP (bendamustyna, prednizon)</li> </ul>
Technologia najskuteczniejsza	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RD (lenalidomid, deksametazon)</li> <li>• KRD (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon)</li> </ul>
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	<p>Terapia jest skuteczna i bezpieczna. Nie przewiduję problemów medycznych związanych z proponowanym leczeniem. Pacjenci starsi, którzy powinni być główną grupą docelową dla proponowanego programu są często leczeni w mniejszych ośrodkach, gdzie programy lekowe są niedostępne,</p> 

Ekspert	Dr hab. n. med. Dominik Dytfeld Przewodniczący Prezydium Polskiej Grupy Szpiczakowej
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	Terapia jest adresowana do ściśle określonej populacji, [redacted]
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	Proponowany program jest adresowany do zawężonej populacji chorych o dużym ryzyku i krótkim szacowanym czasie przeżycia. Trudno bardziej zawęzić proponowaną w programie populację.
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które <u>nie</u> skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	Każda populacja, u której stosuje się trójlekową terapię obejmującą lenalidomid, deksametazon i jeden z nowoczesnych leków (karfilzomib, daratumumab, elotuzumab lub iksazomib) skorzysta na intensyfikacji terapii. Nie ma żadnej sytuacji klinicznej, w której dołączenie iksazomibu do lenalidomidu i deksametazonu będzie wiązało się ze stratą dla chorego czy to rozumianej jako niepowodzenie terapii (krótszy czas wolny od progresji, całkowity czas przeżycia), czy rozwojowi ciężkich zdarzeń niepożądanych (odsetek chorych, którzy przerwali terapię z powodu działań niepożądanych był bardzo zbliżony zarówno w grupie IRD jak i RD).

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2019 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2019 r. poz. 50), ze środków publicznych w Polsce obecnie w rozpoznaniu C90.0 (szpiczak mnogi) wg ICD-10 w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90)” finansowane są:

- daratumumab (w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem),
- karfilzomib (w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem),
- lenalidomid (w skojarzeniu z deksametazonem),
- pomalidomid (w skojarzeniu z deksametazonem).

Bortezomib jest finansowany w ramach katalogu chemioterapii, natomiast deksametazon znajduje się na liście leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę i jest dostępny dla pacjenta za odpłatnością ryczałtową. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 10. Produkty lecznicze refundowane w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy**

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90)”</b>								
Daratumumabum	Darzalex, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. 20 ml	05909991275235	7589,81	7969,30	7969,30	bezpłatny	0
	Darzalex, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909991275228	1897,45	1992,32	1992,32	bezpłatny	0
Karfilzomib	Kyprolis, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 60 mg	1 fiol.	05909991256388	4369,68	4588,16	4588,16	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Revlimid, kaps. twarde, 10 mg	21 kaps.	05909990086702	14276,96	14990,81	14990,81	bezpłatny	0
	Revlimid, kaps. twarde, 15 mg	21 kaps.	05909990086764	15059,12	15812,08	15812,08	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
	Revlimid, kaps. twarde, 2,5 mg	21 kaps.	05909991185626	18155,80	19063,59	19063,59	bezpłatny	0
	Revlimid, kaps. twarde, 2,5 mg	7 kaps.	05909991185633	6051,93	6354,53	6354,53	bezpłatny	0
	Revlimid, kaps. twarde, 25 mg	21 kaps.	05909990086771	16564,76	17393,00	17393,00	bezpłatny	0
	Revlimid, kaps. twarde, 5 mg	21 kaps.	05909990086696	13616,86	14297,70	14297,70	bezpłatny	0
Pomalidomidum	Imnovid, kaps. twarda, 1 mg	21 kaps.	05909991185589	37074,24	38927,95	9731,99	bezpłatny	0
	Imnovid, kaps. twarda, 2 mg	21 kaps.	05909991185596	37074,24	38927,95	19463,98	bezpłatny	0
	Imnovid, kaps. twarda, 3 mg	21 kaps.	05909991185602	37074,24	38927,95	29195,96	bezpłatny	0
	Imnovid, kaps. twarda, 4 mg	21 kaps.	05909991185619	37074,24	38927,95	38927,95	bezpłatny	0
<b>Leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym</b>								
Bortezomibum	Bortezomib Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	05055565718339	1080,00	1134,00	1134,00	bezpłatny	0
	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	05906414000771	324,00	340,20	324,00	bezpłatny	0
	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	05906414000788	1134,00	1190,70	1134,00	bezpłatny	0
	Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	05902020241461	280,80	294,84	294,84	bezpłatny	0
	Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	05902020241478	982,80	1031,94	1031,94	bezpłatny	0
	Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	05909991250829	172,80	181,44	181,44	bezpłatny	0
	Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	05909991250812	270,00	283,50	283,50	bezpłatny	0
<b>Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym</b>								
Dexamethasonum	Dexamethasone Krka, tabl., 0,5 mg	20 tabl.	05909991353735	6,37	6,69	7,56	ryczałt	4,84
	Dexamethasone KRKA, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991297763	254,88	267,62	286,81	ryczałt	28,44

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
	Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991297480	50,98	53,53	60,45	ryczałt	8,61
	Dexamethasone KRKA, tabl., 40 mg mg	20 szt.	05909991297879	502,20	527,31	553,19	ryczałt	56,89
	Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg	20 szt.	05909991297633	101,95	107,05	120,90	ryczałt	11,38
	Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	20 szt.	05909990170517	17,05	17,90	15,11	ryczałt	10,17
	Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg	20 szt.	05909990170418	8,52	8,95	11,46	ryczałt	7,10

UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, WLF – wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Zgodnie z zapisami PL B.54 daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oraz karfilizomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem, a także lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem są finansowane w ramach drugiej lub kolejnej linii leczenia, natomiast pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem w ramach trzeciej lub kolejnej linii leczenia.

Z danych NFZ wynika, iż w 2018 r. lenalidomid zrefundowano u 1627 pacjentów, a pomalidomid u 67. Mała liczba pacjentów stosujących pomalidomid wynika z faktu, że lek ten wszedł do refundacji w listopadzie 2018 r. Daratumumab oraz karfilizomib weszły na listę leków refundowanych dopiero z dniem 01.07.2019 r. w związku z czym dane NFZ dla powyższych substancji leczniczych nie są jeszcze dostępne, aczkolwiek ze względu na krótki okres refundacji można przypuszczać, że liczba pacjentów leczonych daratumabem lub karfilizomibem jest na chwilę obecną stosunkowo niewielka. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej. Dane dotyczące liczby pacjentów stosujących lenalidomid pokrywają się z danymi wykorzystanymi przez wnioskodawcę przy szacowaniu populacji docelowej w AWB.

**Tabela 11. Dane NFZ dotyczące liczby pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi finansowanymi w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego (ICD10 C90)”**

Substancja czynna	Liczba leczonych pacjentów		
	2016	2017	2018
lenalidomid	1 230	1 449	1 627
pomalidomid	0	0	67



### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (RD)	<p>Zgodnie z wytycznymi (...) (klinicznymi – przyp. Agencji) brak jest jednolitego standardu postępowania, zaleca się zindywidualizowane podejście do pacjenta w zależności od szeregu czynników, w tym dotychczasowego przebiegu leczenia, jak również występowania określonych czynników prognostycznych. (...) Wśród terapii, którym przypisuje się obecnie korzystny wpływ na przebieg leczenia chorych [redacted] wymienia się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bortezomib (m.in. BOR+DEX oraz BOR+TAK+DEX);</li> <li>• lenalidomid oraz pomalidomid;</li> <li>• skojarzenie inhibitora proteasomu z lenalidomidem (wśród inhibitorów uwzględniono karfilzomib i iksazomib).</li> </ul> <p>(...) W 2015 roku opublikowano wyniki badania dot. analizy leczenia nawrotowych i opornych postaci szpiczaka mnogiego wśród polskich pacjentów (...). Wyniki badania wskazują (...), że w II linii leczenia dominuje stosowanie schematów lekowych opartych na bortezomibie, podczas gdy w III linii leczenia największa grupa chorych otrzymuje leczenie oparte na lenalidomidzie.</p> <p>(...) W oparciu o przedstawioną powyżej argumentację bazującą na wytycznych klinicznych oraz praktyce klinicznej w Polsce, schematem lekowym, który najlepiej adresuje oba kryteria wynikające z wnioskowanego wskazania (tj. [redacted]) jest skojarzenie lenalidomidu z deksametazonem.</p>	Wybór komparatora prawidłowy.

Na dzień złożenia wniosku refundacyjnego, tj. 31.08.2018 r., jedyną dostępną opcją terapeutyczną dla pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim był schemat terapeutyczny lenalidomid + deksametazon finansowany w ramach programu lekowego B.54 „Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego”, w związku z czym wybór komparatora przez wnioskodawcę jest uzasadniony. Od 1 listopada 2018 r. do programu lekowego włączono schemat terapeutyczny pomalidomid + deksametazon, przy czym zmieniła się także nazwa tego programu – „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)”. Najbardziej aktualny program lekowy (B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD-10 C90.0)”) obowiązuje od 1 lipca 2019 r. i dodatkowo obejmuje finansowanie schematów terapeutycznych daratumumab + bortezomib + deksametazon oraz karfilzomib + lenalidomid + deksametazon. Nowe opcje terapeutyczne mogą stanowić potencjalne technologie alternatywne dla analizowanego leku, aczkolwiek biorąc pod uwagę kryteria włączenia do programu lekowego dla powyższych substancji leczniczych, można stwierdzić, że dedykowane są pacjentom w odmiennym od wnioskowanego stanie klinicznym, a więc nie obejmują wnioskowanej populacji docelowej. Pomalidomid z deksametazonem może być stosowany po co najmniej dwóch schematach leczenia obejmujących zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby. Oznacza to, że pacjenci kwalifikujący się do leczenia pomalidomidem są oporni na leczenie lenalidomidem, [redacted],

w związku z czym lek ten nie stanowi komparatora dla wnioskowanej technologii lekowej. W przypadku schematu daratumumab + bortezomib + deksametazon kryterium wykluczającym tę terapię z grupy potencjalnych komparatorów jest stosowanie go u pacjentów po jednej linii leczenia obejmującej bortezomib oraz przeszczepienie komórek macierzystych ([redacted]) lub u pacjentów po 2. lub 3. linii leczenia obejmujących bortezomib i lenalidomid (progresja po zastosowaniu lenalidomidu oznacza koniec terapii z jej zastosowaniem [redacted]). Ostatnim schematem terapeutycznym finansowanym w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego jest karfilzomib + lenalidomid + deksametazon. Terapia ta ma zastosowanie u pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych i ma na celu indukcję odpowiedzi – karfilzomib może być stosowany do maksymalnie 8 cykli, a więc nie jest to terapia długoterminowa kontynuowana do momentu progresji, [redacted], [redacted], w związku z czym również nie stanowi komparatora dla ocenianej interwencji terapeutycznej.

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Populacja dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim	Populacja inna niż wymieniona w kryteriach włączenia. W przypadku braku doniesień naukowych dla populacji ocenianej, uwzględnione zostaną również dane kliniczne dla szerszych populacji. Choroby współistniejące w istotny sposób wpływające na przebieg leczenia.	Brak uwag
Interwencja	Produkt leczniczy Ninlaro (iksazomib) stosowany w schemacie Ixa-RD (iksazomib, lenalidomid, deksametazon).	Inna substancja czynna, interwencja wnioskowana (iksazomib) podawana w innym schemacie chemioterapii, inny schemat podawania.	Brak uwag
Komparatory	Schemat RD (lenalidomid, deksametazon)	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia (inne substancje czynne zastosowane w schemacie chemioterapii, inny schemat podawania, brak grupy kontrolnej).	Brak uwag
Punkty końcowe	Skuteczność kliniczna: • czas przeżycia wolny od progresji (PFS); • przeżycie całkowite (OS); • całkowity odsetek odpowiedzi (ORR); • czas do progresji (TTP); • czas leczenia (ToT); • czas do odpowiedzi; • czas trwania odpowiedzi; • odsetek odpowiedzi (odpowiedź całkowita, częściowa); • jakość życia wg kwestionariuszy (EORTC QLQC30, EORTC QLQ-MY20) Profil bezpieczeństwa: • zgony ogółem oraz w podziale na przyczyny, wczesne zgony (ED); • zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, poważne AEs; • czas obserwacji; • liczba cykli; • utrata pacjentów z badania	Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię leku.	Brak uwag
Typ badań	Badania pierwotne: Badania z randomizacją. Badania z grupą kontrolną bez randomizacji (w przypadku braku badań z randomizacją). Badania wtórne: Przeglądy systematyczne	Okres leczenia <28 dni (w przypadku nieodnalezienia innych dowodów naukowych, włączeniu podlegały również próby kliniczne z okresem leczenia <28 dni). Przeglądy niesystematyczne, opracowania pogładowe, badania bez randomizacji, badania przedkliniczne. Liczba pacjentów <10 (w przypadku nieodnalezienia innych dowodów naukowych, włączeniu podlegały również próby kliniczne <10 pacjentów).	Brak uwag
Inne kryteria	Badania opublikowane, badania nieopublikowane (rejstry badań klinicznych) Publikacje pełnotekstowe, w języku polskim, angielskim (w uzasadnionych przypadkach – także w innych)	Badania dostępne wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych (abstrakty, plakaty itp.) a także publikacje typu list, komentarz – tylko w uzasadnionych przypadkach (brak innych źródeł) doniesienia konferencyjne podlegały włączeniu do przeglądu.	Brak uwag

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline (PubMed), Embase, Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 25.07.2018 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposób ich łączenia oraz metodyki selekcji abstraktów.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (PubMed), EMBASE (Embase.com), Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących jednostki chorobowej oraz interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 24.07.2019 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 badanie RCT porównujące ocenianą interwencję tj. iksazomib w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem (Ixa-RD) z komparatorem, tj. placebo z lenalidomidem i deksametazonem (RD): badanie TOURMALINE-MM1 (Moreau 2016, Avet-Loiseau 2017, Mateos 2017).

W analizie wnioskodawcy uwzględniono również publikacje odnoszące się do efektywności praktycznej iksazomibu w populacji [redacted] (pacjenci z nawrotowym/opornym szpiczakiem mnogim): Terpos 2017, Varga 2017, Chari 2017 oraz Maouche 2018 (rozdz. 3 AKL). Z badań tych nie jest możliwa ekstrakcja danych wyłącznie [redacted]. Biorąc pod uwagę powyższe, oraz dostępność tych publikacji jedynie w formie abstraktów, w niniejszym opracowaniu odstąpiono od zaprezentowania ich wyników.

##### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka badania włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
TOURMALINE-MM1 (Moreau 2016, Avet-Loiseau 2017, Mateos 2017). <u>Źródło finansowania:</u> Millenium Pharmaceuticals, Takeda Pharmaceuticals	Badanie wieloośrodkowe (147 ośrodków w 26 krajach) Dwuramienne Randomizowane Podwójnie zaślepienie Hipoteza badawcza: superiority Okres obserwacji: dla oceny skuteczności mediana: 14,8 miesięcy w grupie Ixa-RD oraz 14,6 miesięcy w grupie RD, dla oceny bezpieczeństwa: mediana 23 miesiące Ixa-RD: 28-dniowy cykl: Iksazomib podawany doustnie w dawce 4 mg w dniach 1, 8 i 15.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z nawrotowym i/lub opornym szpiczakiem mnogim;</li> <li>• Mierzalna choroba definiowana przez co najmniej jedno z następujących: elektroforeza białek surowicy (białko M w surowicy <math>\geq 1\text{g/dl}</math>), elektroforeza białek moczu (białko M w moczu <math>\geq 200\text{ mg/ 24 godziny}</math>), wolne łańcuchy lekkie w surowicy (poziom wolnych łańcuchów lekkich <math>\geq 100\text{mg/dl}</math> przy nieprawidłowym stosunku wolnych łańcuchów lekkich w surowicy) i stopień sprawności ECOG od 0 do 2;</li> <li>• Pacjenci, którzy otrzymali 1-3 wcześniejszych linii terapii;</li> <li>• Pacjenci oporni na talidomid mogli zostać włączeni;</li> <li>• Pacjenci z pierwotnie oporną chorobą (brak odpowiedzi na wcześniejszą terapię);</li> <li>• Odpowiednie funkcjonowanie hematologicznie (bezwzględna liczba neutrofilii <math>\geq 1\ 000/\text{mm}^3</math>, liczba płytek krwi <math>\geq 75\ 000/\text{mm}^3</math>) i wątroby (całkowita bilirubina <math>\leq 1,5 \times</math></li> </ul>	<u>Pierwszorzędowy:</u> Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) <u>Pozostałe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS),</li> <li>• przeżycie całkowite pacjentów z del(17)p,</li> <li>• całkowity odsetek odpowiedzi (ORR),</li> <li>• odpowiedź całkowita (CR) + bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR) +</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Lenalidomid podawany doustnie w dawce 25 mg w dniach 1 do 21.  Deksametazon podawany doustnie w dawce 40 mg w dniach 1, 8, 15 i 22.  RD: 28-dniowy cykl:  Placebo podawane doustnie w dawce 4 mg w dniach 1, 8 i 15.  Lenalidomid podawany doustnie w dawce 25 mg w dniach 1 do 21.  Deksametazon podawany doustnie w dawce 40 mg w dniach 1, 8, 15 i 22.</p>	<p>górną granicy normy [ULN], aminotransferaza alaninowa i aminotransferaza asparaginianowa <math>\leq 3 \times</math> ULN);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z łagodnym do umiarkowanym upośledzeniem funkcjonowania nerek (klirens kreatyniny <math>\geq 30</math> ml/min) byli dopuszczeni do udziału w badaniu.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci oporni na leczenie lenalidomidem lub terapię opartą na inhibitorze proteasomu (oporność na leczenie definiowana jako progresja w czasie leczenia lub w okresie 60 dni od ostatniej dawki);</li> <li>Transfuzja płytek krwi na 3 dni przed randomizacją;</li> <li>Pacjenci, których stan po chemioterapii uniemożliwił podjęcia leczenia (<math>\leq 1</math> stopień toksyczności) lub u których doszło do któregośkolwiek z następujących zdarzeń w przebiegu 14 dni do randomizacji: leczenie operacyjne, radioterapia, infekcja wymagająca stosowania antybiotyków ogólnoustrojowych lub inna poważna infekcja, leczenie ogólnoustrojowe silnymi inhibitorami CYP1A2 (fluwoksamina, enoksacyna, ciprofloksacyna), silnymi inhibitorami CYP3A (klarytromycyna, telitromycyna, itrakonazol, worikonazol, ketokonazol, nefazodon, posakonazol) lub silnymi induktorami CYP3A (ryfampicyna, ryfapentyna, karbamazepina, fenytoina, fenobarbital), stosowanie Gingko Biloba lub preparatów z dziurawca;</li> <li>Pacjenci z zajęciem centralnego układu nerwowego;</li> <li>Pacjenci z udokumentowanymi niekontrolowanymi zaburzeniami sercowo-naczyniowymi włączając niekontrolowane nadciśnienie, niekontrolowaną arytmie, objawową skurczową niewydolność serca, nieustabilizowaną dusznicę, zawał mięśnia sercowego w ostatnich 6 miesiącach;</li> <li>Pacjenci z jakąkolwiek współistniejącą ogólnoustrojową chorobą lub inną ciężką chorobą, która w ocenie badacza, może sprawić, że pacjent nie kwalifikuje się do włączenia do badania lub wpłynąć na właściwą ocenę bezpieczeństwa i toksyczności zastosowanego schematu leczenia;</li> <li>Pacjenci, u których zdiagnozowano lub leczono inną chorobę nowotworową w przebiegu 2 lat przed randomizacją lub ze wcześniej zdiagnozowaną chorobą nowotworową z udokumentowaną chorobą resztkową.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów ogółem:</u>  Ixa-RD: 360  RD: 362</p>	<p>częściowa odpowiedź (PR);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wskaźnik CR+VGPR;</li> <li>czas trwania odpowiedzi;</li> <li>czas do wystąpienia progresji;</li> </ul> <p>[redacted]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>jakość życia;</li> <li>profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

**Skróty:** CR – odpowiedź całkowita; Ixa-RD – schemat ikksazomib+lenalidomid+deksametazon; ORR – całkowity odsetek odpowiedzi; OS – przeżycie całkowite; PFS – przeżycie wolne od progresji; PR – częściowa odpowiedź; RD – schemat lenalidomid+deksametazon; ULN – górna granica normy; VGPR – bardzo dobra częściowa odpowiedź

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdziale 8.2 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – dotyczące skuteczności praktycznej, zostały opisane w rozdziale 8.3 AKL wnioskodawcy.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę badania RCT metodą Cochrane, służącą do oceny ryzyka błędu (bias), przedstawioną w tabeli poniżej. Ocena badania przeprowadzona przez wnioskodawcę jest zgodna z oceną analityków Agencji.

Tabela 15. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane

Obszar	TOURMALINE-MM1
Proces randomizacji	N
Ukrycie kodu alokacji	NJ*
Zaślepienie pacjentów i personelu	N
Zaślepienie oceny wyników: skuteczność/bezpieczeństwo	N
Kompletność danych	N
Selektywne raportowanie wyników	N
Inne	N

\*w badaniu nie podano informacji o ukryciu kodu alokacji

N – niskie ryzyko, NJ – niejasne ryzyko, W – wysokie ryzyko

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

1. W części przypadków (niektóre parametry z zakresu analizy przeżycia) nie osiągnięto wartości mediany w trakcie analizowanego okresu obserwacji;
2. Wyniki analizy przeżycia w postaci parametru OS [redacted], które zostały do tej pory upublicznione nie są wartościami finalnymi. (...) Od maja 2014 roku, tj. czasu kwalifikacji chorych do kluczowego badania, możliwości terapeutyczne w grupie pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [redacted], zostały poszerzone (...). Część pacjentów z ramienia RD obejmowana była (...) leczeniem z wykorzystaniem nowo-zarejestrowanych substancji (karfilzomibu, elotuzumabu i pomalidomidu), co bezpośrednio rzutowało na opóźnienie w czasie końcowej oceny przeżycia całkowitego. Co więcej, warto zauważyć, że finalnie wartości OS nie będą stanowiły wyniku dla rzeczywistego efektu terapii z udziałem lenalidomidu i deksametazonu.
3. Przeprowadzona przy użyciu narzędzia zgodnego ze standardami Cochrane Collaboration, ocena jakości głównego badania klinicznego TOURMALINE-MM1 wykazała, że w obrębie domeny „ukrycie kodu alokacji” ryzyko błędu określone zostało jako „niejasne”, ze względu na brak informacji o tym parametrze w opisie badania.
4. Brak porównawczych badań pragmatycznych, które mogłyby potwierdzić efektywność leczenia Ixa-RD vs RD we wnioskowanej (lub szerszej) populacji Do analizy włączono jedynie abstrakty, w których opublikowano RWD dla ikksazomibu dołączonego do schematu LEN+DEX;

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. W badaniu TOURMALINE-MM1 uczestniczyła niewielka grupa chorych zgodna z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego [redacted] w związku z czym ocena statystyczna w tej subpopulacji jest znacznie utrudniona.

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (AKL s. 67):

1. Do próby klinicznej TOURMALINE-MM1, stanowiącej kluczowe źródło informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa ikksazomibu dodanego do schematu lenalidomid+deksametazon (Ixa-RD) w porównaniu z RD, włączono populację pacjentów z nawrotową/oporną postacią szpiczaka mnogiego. [redacted]

[redacted] W związku z powyższym, w ramach analizy głównej poszukiwano się dostępnymi źródłami, w których dostępne były albo wyniki dla populacji wnioskowanej albo szerszej, [redacted]

## Komentarz analityka Agencji

Wnioskodawca przedstawiał wyniki z badania TOURMALINE-MM1 w trzech subgroupach:

2.

### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

1. Analiza wnioskodawcy opiera się na wynikach jednego badania RCT, w którym dane dotyczące wnioskowanej populacji są niepełne, a istotność statystyczna w przypadku części punktów końcowych nie została potwierdzona.
2. Dla wyniku dotyczącego . Jest to istotnym ograniczeniem analizy klinicznej, biorąc pod uwagę, że ten parametr zdrowotny został wykorzystany w analizie ekonomicznej.

## **4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa**

### **4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

#### **4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności**

W badaniu włączonym do przeglądu systematycznego oceniano punkty istotne klinicznie odnoszące się do śmiertelności, przebiegu/nasilenia choroby oraz jakości życia.

#### Jakość życia

W badaniu TOURMALINE-MM1 jakość życia analizowano przy użyciu kwestionariuszy: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire–Core 30 (EORTC QLQ-C30 – moduł podstawowy) oraz EORTC QLQ-MY20 – moduł specyficzny dla szpiczaka mnogiego. Dla populacji wnioskowanej, tj. populacji dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim , brak jest danych dotyczących jakości życia. Wyniki otrzymane dla szerszych populacji, tj. , wskazują że jakość życia oceniana przez pacjentów utrzymywała się na tym samym poziomie. Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi schematami, tj. Ixa-RD vs RD (Leleu 2018). W ramach niniejszej AWA odstąpiono od prezentowania szczegółowych wyników dotyczących jakości życia, gdyż dotyczyły one szerszej populacji niż wnioskowana (wyniki przedstawiono w rozdz. 7.6 AKL wnioskodawcy i w uzupełnieniach wymagań minimalnych).

#### Punkty istotne klinicznie odnoszące się do przeżycia pacjentów

Dla populacji wnioskowanej (dorośli pacjenci ze szpiczakiem mnogim, )

W przypadku przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) istotną statystycznie różnicę na korzyść schematu Ixa-RD vs RD zaobserwowano zarówno w populacji wnioskowanej, tj. populacji dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, )

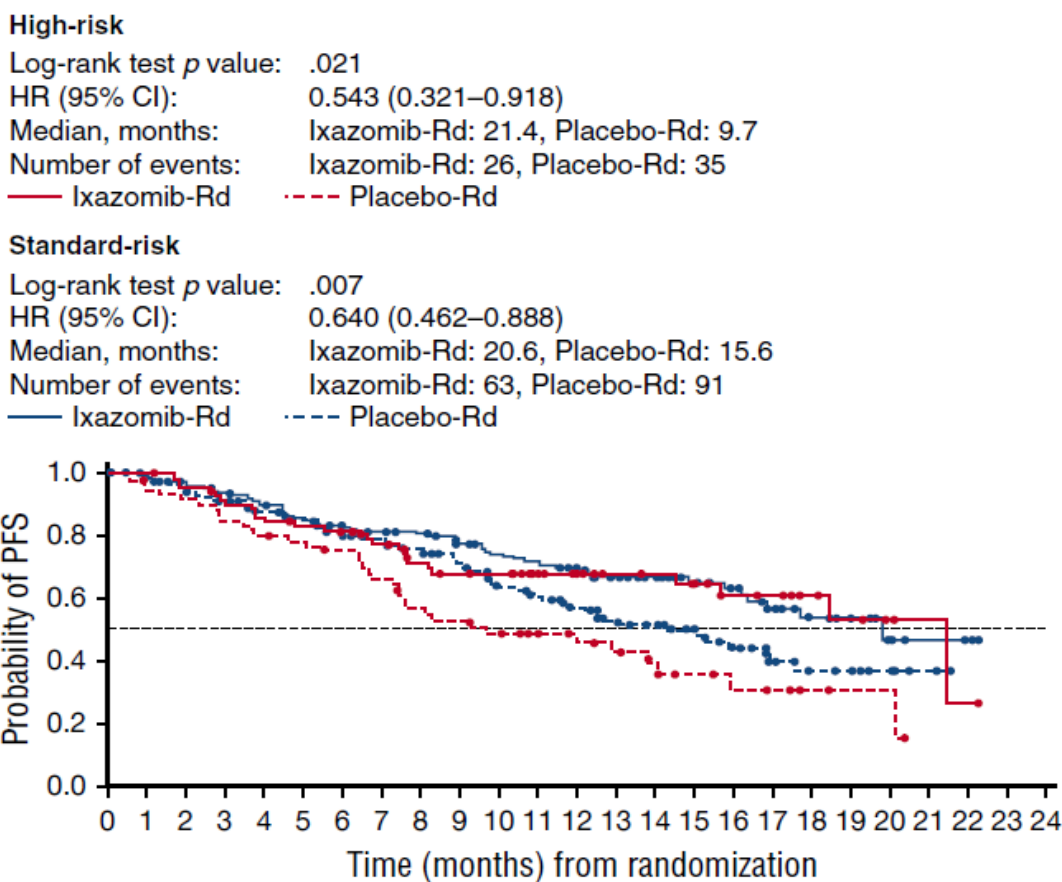


Tabela 16. Wyniki badania TOURMALINE-MM1 – przeżycie pacjentów

Populacja	Populacja	Okres obserwacji -mediana [m-ce]	Ixa-RD		RD		Porównanie grup HR (95% CI)	P
			N	Mediana [m-ce]	N	Mediana [m-ce]		
Przeżycie całkowite, OS [m-ce]	[redacted]	15	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Przeżycie wolne od progresji choroby PFS [m-ce]	[redacted]	15	[redacted]	n/o	28	11,1	0,421 (0,180; 0,987)	bd
	[redacted]		[redacted]	21,4	62	9,7	0,543 (0,321; 0,918)	bd
	[redacted]		[redacted]	n/o	149	12,9	0,580 (0,401; 0,838)	bd

bd – brak danych; n/o – nie osiągnięto

Rysunek 1. Wykres Kaplana-Meiera dla czasu wolnego od progresji (PFS) w populacji z wysokim ryzykiem cytogenetycznym (źródło: Avet-Loiseau 2017)



Number of patients at risk:

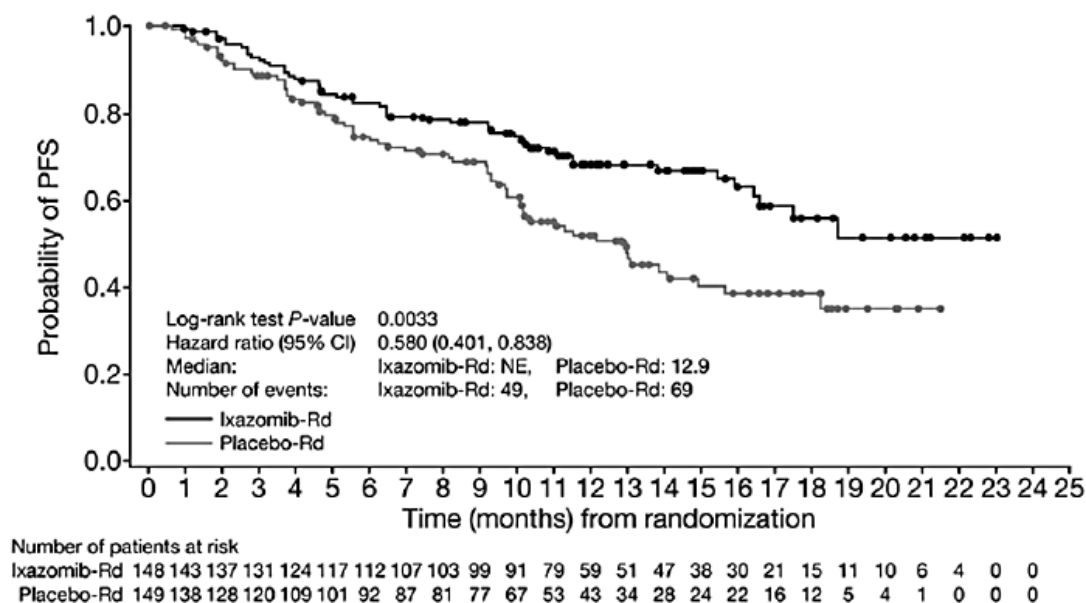
**High-risk**

Ixazomib-Rd	75	74	70	66	62	59	57	52	45	42	40	34	26	22	21	18	14	13	9	7	3	2	1	0	0
Placebo-Rd	62	58	56	52	49	47	43	36	28	26	23	20	18	14	11	8	6	5	3	2	2	0	0	0	0

**Standard-risk**

Ixazomib-Rd	199	190	183	175	168	157	151	142	138	133	121	106	81	64	60	50	34	29	19	14	10	4	3	1	0
Placebo-Rd	216	200	190	179	169	164	153	144	136	130	119	96	76	57	49	42	32	25	14	11	8	3	2	0	0

Rysunek 2. Wykres Kaplana-Meiera dla czasu wolnego od progresji (PFS) w populacji po co najmniej dwóch liniach leczenia (źródło: Mateos 2017)



#### Punkty odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby

Dla populacji wnioskowanej brak jest danych odnośnie do wyników dla punktów końcowych czas do progresji choroby (TTP) i czas trwania odpowiedzi (DOR).

W populacji szerszej niż wnioskowana – zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść schematu Ixa-RD w zakresie czasu do progresji choroby.

, wartości numeryczne dla mediany TTP i mediany DOR w grupie Ixa-RD były wyższe niż w grupie RD, jednak brak jest informacji o istotności statystycznej zaobserwowanych różnic ( ).

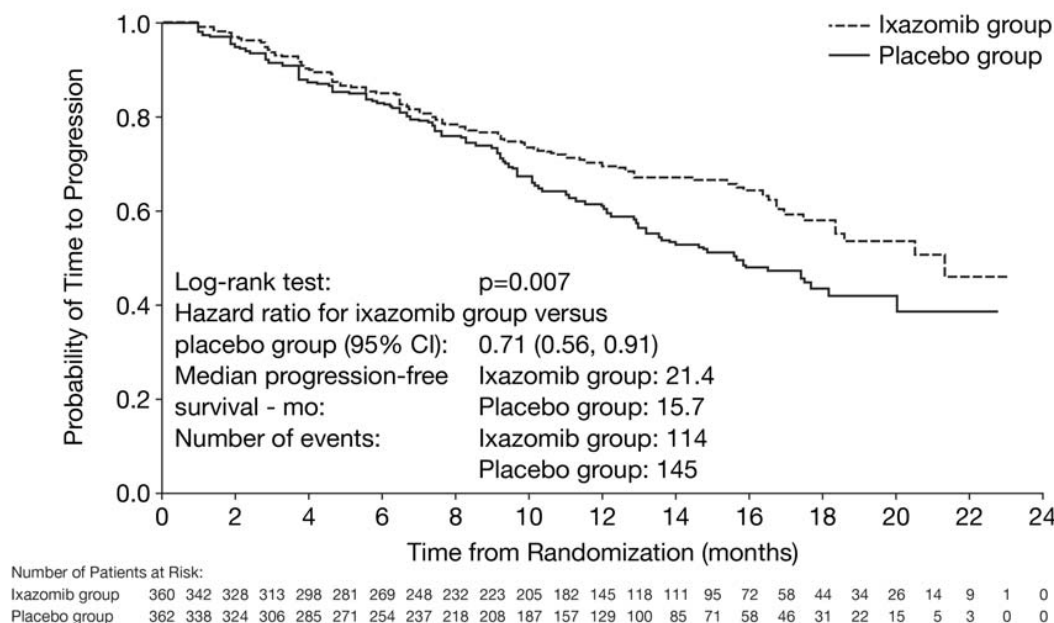
Tabela 17. Wyniki badania TOURMALINE-MM1 – czas do progresji i czas trwania odpowiedzi

Populacja	Populacja	Okres obserwacji -mediana [m-ce]	Ixa-RD		RD		Porównanie grup HR (95% CI)	p
			N	Mediana [m-ce]	N	Mediana [m-ce]		
Czas do progresji choroby, TTP [m-ce]		15	30	bd	28	bd	bd	bd
			75	21,4	62	12,0	0,534	bd
			148	n/o	149	13,0	<b>0,550 (0,370; 0,819)*</b>	bd
Czas trwania odpowiedzi, DOR [m-ce]		15	30	bd	28	bd	bd	bd
			75	20,5	62	11,3	bd	bd
			148	bd	149	bd	bd	bd
		15						

\*Zarówno w analizie wnioskodawcy, jak i w publikacji źródłowej Mateos 2017 podano informację, iż dla punktu końcowego TTP mediana w ramieniu interwencji wyniosła 13 miesięcy, natomiast w ramieniu komparatora nie została osiągnięta, co wskazywałoby na niekorzyść wnioskowanej technologii lekowej. Jednakże w publikacji Mateos 2017 przedstawiony wykres forest plot oraz wynik HR sugerują odwrotną zależność między interwencjami, w związku z czym najprawdopodobniej doszło do omyłki pisarskiej i należy założyć, że mediana w ramieniu Ixa-RD nie została osiągnięta, natomiast w ramieniu RD wyniosła 13 miesięcy, co zostało przedstawione w tabeli.



Skróty: bd – brak danych; n/o – nie osiągnięto

**Rysunek 3. Wykres Kaplana-Meiera dla czasu do progresji (TTP) w populacji ITT (źródło: Moreau 2016 – Supplementary Appendix)**

Dla populacji wnioskowanej brak jest danych odnośnie do wyników dotyczących całkowitego odsetka odpowiedzi na leczenie (ORR). Wyniki otrzymane dla szerszej populacji wskazują na istotne statystycznie różnice na korzyść schematu Ixa-RD względem schematu RD.

W przypadku pozostałych punktów końcowych tj. odpowiedź całkowita (CR), bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR), [redacted] otrzymano wyniki na korzyść schematu Ixa-RD.

**Tabela 18. Wyniki badania TOURMALINE-MM1 – odpowiedź na leczenie (mediana okresu obserwacji 15 m-cy)**

Populacja	Populacja	Ixa-RD		RD		Porównanie grup				
		N	n (%)	N	n (%)	OR (95% CI)	p	RR (95% CI)	p	NNT (95% CI)
Całkowity odsetek odpowiedzi, ORR [%]	[redacted]	■	■	■	■	bd	bd	bd	bd	bd
	[redacted]	■	■	■	■	2,492 (1,177; 5,275)	0,017	1,318 (1,041; 1,669)	0,022	6 (3; 28)
	[redacted]	■	■	■	■	2,011 (1,183; 3,418)	0,01	1,198 (1,044; 1,375)	0,01	8 (5; 30)
≥ Odpowiedź całkowita (CR)	[redacted]	■	■	■	■	bd	bd	bd	bd	bd
	[redacted]	■	■	■	■	8,318 (1,024; 67,599)	0,048	7,440 (0,969; 57,129)	0,054	-
	[redacted]	■	■	■	■	3,733 (1,549; 8,995)	0,003	3,308 (1,464; 7,473)	0,004	10 (6; 25)
≥ Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR)	[redacted]	■	■	■	■	4,190 (1,323; 13,274)	0,015	2,489 (1,136; 5,453)	0,023	4 (2; 12)
	[redacted]	■	■	■	■	3,126 (1,459; 6,697)	0,003	2,162 (1,256; 3,723)	0,005	5 (3; 11)
	[redacted]	■	■	■	■	2,345 (1,463; 3,757)	<0,001	1,636 (1,238; 2,161)	<0,001	5 (4; 11)

Populacja	Populacja	Ixa-RD		RD		Porównanie grup				
		N	n (%)	N	n (%)	OR (95% CI)	p	RR (95% CI)	p	NNT (95% CI)
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Tabela 19. Wyniki badania TOURMALINE-MM1 – zdarzenia niepożądane ogółem

Zdarzenie niepożądane	Populacja	Ixa-RD		RD		Porównanie grup		
		N	n (%)	N	n (%)	OR (95% CI)	P	NNT (95% CI)
Zgony w trakcie badania [%]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	bd	bd	bd
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	<b>0,102</b> (0,020; 0,527)	<b>0,006</b>	<b>11 (6; 40)</b>
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0,363 (0,126; 1,046)	0,061	-
Zdarzenia niepożądane ogółem [%]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	bd	bd	bd
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	1,197 (0,073; 19,535)	0,9	-
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0,198 (0,009; 4,174)	0,298	-
Zdarzenia niepożądane stopień $\geq 3$ [%]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	bd	bd	bd
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0,740 (0,354; 1,548)	0,424	-
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	1,038 (0,609; 1,768)	0,892	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane [%]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	bd	bd	bd
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0,676 (0,343; 1,333)	0,258	-
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0,686 (0,435; 1,082)	0,105	-

Zdarzenie niepożądane	Populacja	Ixa-RD		RD		Porównanie grup		
		N	n (%)	N	n (%)	OR (95% CI)	P	NNT (95% CI)
Zdarzenia niepożądane skutkujące redukcją dawki [%]						bd	bd	bd
						0,944 (0,476; 1,874)	0,869	-
						bd	bd	bd
Zdarzenia niepożądane skutkujące odstawieniem któregoś z leków [%]						bd	bd	bd
						0,613 (0,268; 1,399)	0,245	-
						bd	bd	bd
Zdarzenia niepożądane skutkujące przerwaniem leczenia [%]						bd	bd	bd
						0,596 (0,195; 1,820)	0,363	bd
						bd	bd	bd

Dla populacji wnioskowanej brak jest danych dotyczących częstości zdarzeń niepożądanych. Wyniki otrzymane dla szerszej populacji (mediana okresu obserwacji 23 miesiące) wskazują na istotne statystycznie różnice na korzyść schematu Ixa-RD względem schematu RD w odsetku pacjentów, u których wystąpił zgon w trakcie badania (różnica istotna statystycznie  $p = 0,024$ ). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów, u których wystąpiły: zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane stopień  $\geq 3$ , ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane skutkujące redukcją dawki, zdarzenia niepożądane skutkujące odstawieniem któregoś z leków, zdarzenia niepożądane skutkujące przerwaniem leczenia.

Tabela 20. Wyniki badania TOURMALINE-MM1 – poszczególne zdarzenia niepożądane, dla których zaobserwowano istotne statystycznie różnice

Zdarzenie niepożądane	Populacja	Ixa-RD		RD		Porównanie grup		
		N	n (%)	N	n (%)	OR (95% CI)	P	NNT/NNH (95% CI)
Zawal serca [%]						bd	bd	bd
						6,283 (0,123; 321,561)	0,360	-
						<b>0,131</b> <b>(0,022; 0,764)</b>	<b>0,024</b>	<b>30 (14; 474)</b>
Biegunka [%]						bd	bd	bd
						0,620 (0,309; 1,241)	0,177	-
						<b>1,804</b> <b>(1,124; 2,895)</b>	<b>0,014</b>	<b>8 (5; 35)</b>
Biegunka stopień $\geq 3$ [%]						bd	bd	bd
						4,420 (0,502; 38,890)	0,180	-
						<b>7,622</b> <b>(1,701; 34,158)</b>	<b>0,008</b>	<b>13 (8; 34)</b>
Mdłości [%]						bd	bd	bd
						0,793 (0,359; 1,754)	0,567	-
						<b>1,745</b> <b>(1,047; 2,909)</b>	<b>0,033</b>	<b>9 (5; 95)</b>

Zdarzenie niepożądane	Populacja	Ixa-RD		RD		Porównanie grup		
		N	n (%)	N	n (%)	OR (95% CI)	P	NNT/NNH (95% CI)
Trombocytopenia [%]	[REDACTED]	■	■	■	■	bd	bd	Bd
	[REDACTED]	■	■	■	■	2,200 (0,949; 5,099)	0,66	-
	[REDACTED]	■	■	■	■	<b>2,114</b> <b>(1,160; 3,853)</b>	<b>0,014</b>	<b>9 (5; 41)</b>
Trombocytopenia stopień ≥3 [%]	[REDACTED]	■	■	■	■	bd	bd	bd
	[REDACTED]	■	■	■	■	1,674 (0,623; 4,500)	0,307	-
	[REDACTED]	■	■	■	■	<b>2,723</b> <b>(1,390; 5,336)</b>	<b>0,004</b>	<b>8 (5; 23)</b>
Wysypka [%]	[REDACTED]	■	■	■	■	bd	bd	bd
	[REDACTED]	■	■	■	■	1,998 (0,758; 5,267)	0,162	-
	[REDACTED]	■	■	■	■	<b>2,638</b> <b>(1,412; 4,930)</b>	<b>0,002</b>	<b>8 (5; 19)</b>

Dla populacji wnioskowanej brak jest danych dotyczących częstości szczegółowych zdarzeń niepożądanych. Wyniki otrzymane [REDACTED] (mediana okresu obserwacji 23 miesiące) wskazują na istotne statystycznie różnice na korzyść schematu Ixa-RD względem schematu RD w odsetku pacjentów, u których wystąpił zawał serca, natomiast różnice na niekorzyść schematu Ixa-RD w zakresie częstości występowania: biegunki, biegunki w stopniu ≥3, mdłości, trombocytopenii, trombocytopenii w stopniu ≥3, wysypki. [REDACTED] nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla tych punktów końcowych.

W obu populacjach nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla pozostałych raportowanych zdarzeń niepożądanych – szczegółowe dane przedstawiono w rozdz. 2.2 AKL wnioskodawcy.

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Brak.

##### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

#### ChPL Ninlaro

Do działań niepożądanych występujących bardzo często (tj.  $\geq 1/10$ ) należą: zakażenie górnych dróg oddechowych, małopłytkowość, neutropenia, neuropatie obwodowe, biegunka, nudności, wymioty, zaparcie, wysypka, ból pleców, obrzęki obwodowe.

#### **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:**

##### Małopłytkowość

U pacjentów leczonych produktem NINLARO zgłaszano małopłytkowość, przy czym liczba płytek krwi była zwykle najmniejsza między 14. a 21. dniem każdego 28-dniowego cyklu leczenia, a przed rozpoczęciem kolejnego cyklu zwiększała się ponownie do wartości początkowej. W trakcie leczenia produktem NINLARO należy monitorować liczbę płytek krwi co najmniej raz w miesiącu. Częstsze monitorowanie liczby płytek krwi należy rozważyć w pierwszych trzech cyklach zgodnie z ChPL lenalidomidu. Małopłytkowość można kontrolować przez dostosowywanie dawkowania i przetoczenia płytek krwi zgodnie ze standardowymi wskazaniami medycznymi.

##### Objawy toksyczności ze strony układu pokarmowego

U pacjentów leczonych produktem NINLARO obserwowano biegunkę, zaparcie, nudności i wymioty, które sporadycznie wymagały zastosowania leków przeciwwymiotnych i przeciwbiegunkowych oraz leczenia

podtrzymującego. W przypadku występowania ciężkich objawów toksyczności (stopnia 3. lub 4.) należy odpowiednio dostosować dawkę. W przypadku wystąpienia ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych zaleca się monitorowanie stężenia potasu w surowicy krwi.

#### Neuropatia obwodowa

U pacjentów leczonych produktem NINLARO obserwowano objawy neuropatii obwodowej. Należy monitorować stan pacjenta w celu wykrycia objawów neuropatii obwodowej. U pacjentów, u których doszło do wystąpienia lub nasilenia objawów neuropatii obwodowej, może być konieczna modyfikacja dawki.

#### Obrzęk obwodowy

U pacjentów leczonych produktem NINLARO obserwowano objawy obrzęku obwodowego. Należy monitorować stan pacjenta w celu wykrycia przyczyn i, w razie konieczności, zastosować leczenie objawowe. Należy dostosować dawkę deksametazonu zgodnie z informacjami dotyczącymi stosowania lub według dawki produktu leczniczego NINLARO zalecanej w przypadku występowania objawów stopnia 3. lub 4.

#### Reakcje skórne

U pacjentów leczonych produktem NINLARO obserwowano występowanie wysypki. Należy wówczas zastosować leczenie objawowe lub zmodyfikować dawkę w przypadku wystąpienia objawów stopnia 2. lub wyższego.

#### Hepatotoksyczność

U pacjentów leczonych produktem NINLARO rzadko obserwowano uszkodzenie wątroby wywołane lekami, uszkodzenie komórek wątroby, stłuszczenie wątroby, cholestatyczne zapalenie wątroby i hepatotoksyczność. Należy regularnie monitorować enzymy wątrobowe i dostosować dawkę w przypadku wystąpienia objawów stopnia 3. lub 4.

#### Ciaża

Należy unikać zajścia w ciążę podczas leczenia produktem NINLARO. Jeżeli produkt NINLARO stosowany jest u kobiety w ciąży lub jeżeli podczas jego stosowania pacjentka zajdzie w ciążę, należy poinformować ją o możliwym zagrożeniu dla płodu.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem NINLARO i w okresie 90 dni po zakończeniu leczenia. W przypadku stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych należy dodatkowo stosować mechaniczne metody antykoncepcji.

#### Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii

U pacjentów otrzymujących produkt NINLARO wystąpiły przypadki zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES). Zespół PRES jest rzadkim, odwracalnym zaburzeniem neurologicznym, który może objawiać się napadami drgawkowymi, nadciśnieniem, bólami głowy, zaburzeniami świadomości i zaburzeniami widzenia. Rozpoznanie zespołu PRES należy potwierdzić metodami obrazowania mózgu, najlepiej techniki obrazowania metodą rezonansu magnetycznego. U pacjentów, u których doszło do wystąpienia PRES, należy przerwać stosowanie produktu NINLARO.

#### Silne induktory CYP3A

Silne induktory mogą zmniejszać skuteczność produktu leczniczego NINLARO, dlatego należy unikać jednoczesnego stosowania produktu z silnymi induktorami CYP3A, takimi jak karbamazepina, fenytoina, ryfampicyna i ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*). Jeżeli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania produktu NINLARO w skojarzeniu z silnym induktorem CYP3A, należy ściśle monitorować stan pacjenta w celu kontrolowania objawów choroby.

#### **FDA, EMA, URPL**

Na stronach FDA EMA oraz URPL nie znaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących ocenianej interwencji (ikszomib).

#### **Działania niepożądane na podstawie danych WHO**

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych dla leku Ninlaro (ikszomib) z podziałem na typy przedstawione poniżej. Najczęstsze zdarzenia dotyczyły zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (2508), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (1316), zakażeń i zarażeń (1060) oraz urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (1022).

**Tabela 21. Zestawienie liczby działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego Ninlaro wg WHO**

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	2508
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1316
Zakażenia i zarażenia	1060
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	1022
Zaburzenia układu nerwowego	809
Zaburzone wyniki badań diagnostycznych	764
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	674
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	557
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	476
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	411
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	368
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	305
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	229
Chirurgiczne i medyczne zabiegi	227
Zaburzenia psychiczne	191
Zaburzenia serca	187
Choroby oczu	138
Zaburzenia naczyń	133
Wady produktu	104
Zaburzenia układu immunologicznego	53
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	36
Zaburzenia ucha i błędnika	29
Funkcjonowanie społeczne	12
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	9
Zaburzenia endokrynologiczne	8
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	3
Ciąża, połóg i warunki okołoporodowe	1

Źródło: baza VigiAccess (<http://www.vigiaccess.org/>), dostęp 05.08.2019

### 4.3. Komentarz Agencji

Wyniki badania RCT TOURMALINE-MM1 wskazują, że w przypadku pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), dodanie iksazomibu do protokołu RD pozwala na przedłużenie czasu trwania PFS w populacji wnioskowanej, tj. populacji dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim,

W 15-miesięcznym okresie obserwacji w grupie Ixa-RD nie osiągnięto mediany PFS, w grupie RD wyniosła ona 11,1 m-ca, HR=0,421 (0,180; 0,987).

W przypadku przeżycia całkowitego, otrzymane wyniki nie pozwalają na wysnucie jednoznacznych wniosków. W badaniu w obu porównywanych grupach

Niepełne informacje o istotności statystycznej zaobserwowanych różnic są głównym ograniczeniem przedstawionej analizy. Z jednej strony wnioskowaną populację ograniczono do subpopulacji z najkorzystniejszym wynikiem dla pierwszorzędnego punktu końcowego jakim jest PFS, co przemawia na korzyść zastosowania iksazomibu w tej populacji pacjentów, z drugiej strony dane dotyczące skuteczności leczenia w tej subpopulacji są niepełne, a ocena statystyczna zaobserwowanych różnic utrudniona przez niewielką liczebność grupy [REDACTED]).

Dane dotyczące nieco szerszej populacji niż wnioskowana, [REDACTED], że zdarzenia niepożądane występują u prawie wszystkich pacjentów, z czego ciężkie zdarzenia niepożądane [REDACTED] pacjentów z grupy Ixa-RD i u [REDACTED] pacjentów z grupy RD (różnice między grupami nieistotne statystycznie). W populacji pacjentów [REDACTED] w grupie Ixa-RD zaobserwowano statystycznie istotne niższe ryzyko zgonu niż w grupie RD ([REDACTED]), podobny trend miał miejsce [REDACTED], natomiast różnica nie osiągnęła istotności statystycznej. Ponadto w populacji [REDACTED] zaobserwowano statystycznie istotne niższe ryzyko wystąpienia zawału serca ([REDACTED]). W populacji tej zaobserwowano jednak także różnice na niekorzyść schematu Ixa-RD w zakresie częstości występowania: biegunki, biegunki w stopniu  $\geq 3$ , mdłości, trombocytopenii, trombocytopenii w stopniu  $\geq 3$  wysypki.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy jest ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Ninlaro (ikszomib, Ixa) stosowanym w skojarzeniu z lenalidomidem (R) i deksametazonem (D) (schemat terapeutyczny Ixa-RD) w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym i/lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, [REDACTED].

##### Technika analityczna

Analiza użyteczności kosztów (CUA).

##### Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję porównano z terapią lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (schemat RD), stosowaną w ramach programu lekowego B.54 „Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)”<sup>1</sup>.

##### Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent).

##### Horyzont czasowy

Dożywotni (25-letni).

##### Dyskontowanie

W analizie przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

##### Model

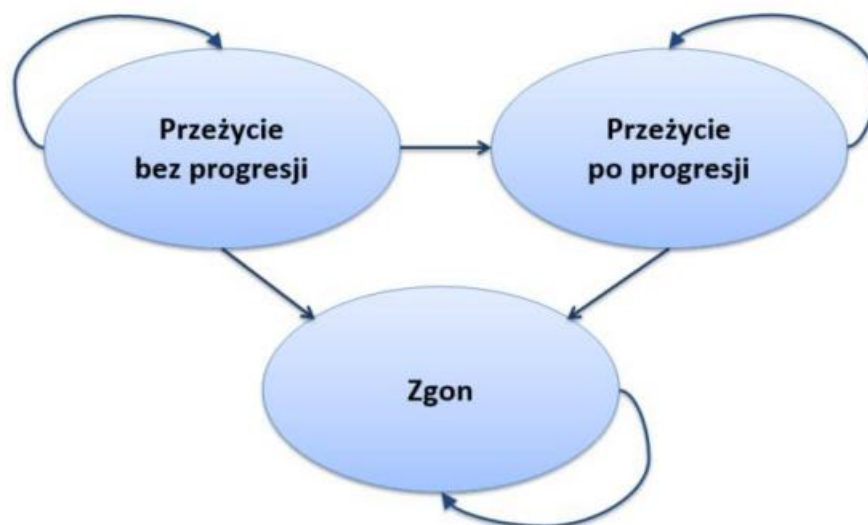
W analizie wykorzystano model globalny dostosowany do warunków polskich (dane kosztowe, zużycie zasobów, dostosowanie do zapisów programu lekowego), wykonany w programie MS Excel, będący modelem typu PSM (ang. *partitioned survival model*). Wyodrębniono w nim 3 główne stany zdrowia:

- przeżycie bez progresji (stan wyjściowy)
- przeżycie po progresji
- zgon

<sup>1</sup> od lipca 2019 obowiązuje zmodyfikowany program lekowy B.54 „leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90.0)”, w ramach którego oprócz lenalidomidu refundowane są także pomalidomid, daratumumab i karfilzom b



Rysunek 4. Struktura modelu ekonomicznego



Odsetki pacjentów przebywających w danym momencie w każdym ze stanów wyznaczono w oparciu o wyniki badania TOURMALINE-MM1 (dane z poziomu pacjenta): odsetek pacjentów w stanie przeżycie bez progresji przyjęto na podstawie krzywych PFS, odsetek pacjentów w stanie przeżycie po progresji stanowi różnica między odsetkiem pacjentów dożywających danego momentu (OS) a odsetkiem pacjentów dożywających danego momentu bez progresji (PFS), natomiast odsetek pacjentów w stanie zgon przyjęto na podstawie krzywych OS. Do modelowania kosztów porównywanych interwencji wykorzystano krzywą czasu leczenia (ang. *time on treatment*, ToT), przy założeniu, że czas leczenia nie może być dłuższy niż przeżycie bez progresji choroby (PFS).

Wyznaczeniu prawdopodobieństw przeżycia całkowitego (OS), przeżycia bez progresji choroby (PFS) oraz czasu leczenia (ToT) w przyjętym dożywnym horyzoncie czasowym posłużyły krzywe parametryczne najlepiej dopasowane (tj. krzywe z najmniejszą wartością kryteriów AIC (kryterium informacyjne Akaikego, ang. *Akaike Information Criterion*) i BIC (Bayesowskie kryterium informacyjne Schwartz, ang. *Bayesian Information Criterion*) przy założeniu spełnienia kryteriów oceny dopasowania wizualnego) do krzywych Kaplana-Meiera z badania TOURMALINE-MM1: dla parametrów OS i ToT najlepiej dopasowaną krzywą parametryczną była krzywa eksponencjalna, natomiast dla parametru PFS – krzywa log-normalna (szczegóły: AE wnioskodawcy s. 18-39). Pozostałe parametryczne funkcje przeżycia (tj. Weibulla, log-logistyczna, Gompertza, gamma, log-normalna dla OS i ToT, eksponencjalna dla PFS) testowano w analizie wrażliwości.

Długość cyklu w modelu wynosi 1 tydzień, zastosowano także korektę połowy cyklu.

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Skuteczność kliniczna

Podstawowym źródłem danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa jest badanie TORUMALINE-MM1 (charakterystyka badania: rozdz. 4.1.3). Wyniki badania wskazują, że w populacji wnioskowanej, tj.

– w 15-miesięcznym okresie obserwacji w grupie Ixa-RD nie osiągnięto mediany PFS, w grupie RD wyniosła ona 11,1 m-ca, HR: 0,421 (0,180; 0,987).

Otrzymane wyniki nie pozwalają natomiast na wysnuć jednoznacznych wniosków na temat różnic między porównywanymi interwencjami w zakresie przeżycia całkowitego – w żadnej z porównywanych grup nie osiągnięto median przeżycia, z kolei dla dostępnego wyniku HR=0,42 nie podano informacji o przedziale ufności, czy też wartości p.

Należy również wskazać, że wszystkie ograniczenia analizy klinicznej (patrz: rozdz. 4) wnioskodawcy stanowią również ograniczenia analizy ekonomicznej.

#### Uwzględnione koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględnione zostały następujące kategorie kosztów:

- koszty nabycia substancji czynnych,

- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania,
- koszty hospitalizacji związanych z przebiegiem choroby,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty związane z progresją choroby,
- koszty opieki paliatywnej.

#### Koszty wnioskowanej technologii

Cenę hurtową produktu leczniczego Ninlaro obliczono na podstawie zaproponowanej przez wnioskodawcę (Takeda Pharma Sp. z o.o.) ceny zbytu netto powiększonej o 8% stawkę podatku VAT i urzędową marżę hurtową w wysokości 5% urzędowej ceny zbytu. Lek miałby być wydawany pacjentom bezpłatnie (program lekowy), w ramach nowej grupy limitowej.

**Tabela 22. Koszty preparatu Ninlaro (ikszazomib)**

Opakowanie	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO
<b>Bez RSS</b>					
Ninlaro, op. 3 kaps., 4 mg					
Ninlaro, op. 3 kaps., 3 mg					
Ninlaro, op. 3 kaps., 2,3 mg					
<b>Z RSS*</b>					
Ninlaro, op. 3 kaps., 4 mg					
Ninlaro, op. 3 kaps., 3 mg					
Ninlaro, op. 3 kaps., 2,3 mg					

CZN – cena zbytu netto; UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności

\* [redacted]

Koszt jednego cyklu Ixa-RD wyznaczono w oparciu o wnioskowane warunki objęcia refundacją, koszt 1 mg lenalidomidu i 1 mg deksametazonu (patrz niżej) oraz dawkowanie poszczególnych substancji czynnych przyjęte na podstawie protokołu badania TOURMALINE-MM1, które było zgodne z ChPL Ninlaro: *zalecana dawka początkowa produktu Ninlaro wynosi 4 mg doustnie i jest podawana raz w tygodniu w dniach 1., 8. i 15. 28-dniowego cyklu leczenia. Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg raz na dobę i jest podawana w dniach od 1. do 21. 28-dniowego cyklu leczenia. Zalecana dawka deksametazonu wynosi 40 mg i jest podawana w dniach 1., 8., 15. i 22. 28-dniowego cyklu leczenia.* ChPL Ninlaro przewiduje także zmniejszanie stosowanej dawki do 3 mg, następnie do 2,3 mg w przypadku występowania zdarzeń niepożądanych (szczegóły: AE wnioskodawcy s.41-43; 44-48).

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego [redacted]

[redacted] ChPL Ninlaro przewiduje ponadto, że *podstawą leczenia produktem leczniczym NINLARO w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem dłuższego niż 24 cykle powinna być indywidualna ocena stosunku korzyści do ryzyka, ponieważ dane dotyczące tolerancji i toksyczności leku po upływie 24 cykli leczenia są ograniczone.* [redacted]

### Komentarz analityka Agencji

Należy zwrócić uwagę, że zgodnie z wnioskami refundacyjnymi

### Koszty komparatora

Koszt terapii schematem RD oszacowano w oparciu o dawkowanie zgodne z protokołem badania TOURMALINE-MM1 oraz koszt 1 mg lenalidomidu i 1 mg deksametazonu, który przyjęto na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2019 r. oraz komunikatów DGL NFZ za okres kwiecień 2018 – marzec 2019 (szczegóły: AE wnioskodawcy s. 43-48).

Należy zwrócić uwagę, że czas trwania terapii RD nie był ograniczony, co wynika z zapisów programu lekowego B.54 „Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)”, który nie ogranicza liczby cykli stosowanych u jednego pacjenta.

### Koszty podania leków

Koszty podania leków przyjęto w oparciu o zarządzenie Nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe (załącznik 1k) – w AE wnioskodawcy założono, że *podanie leku ma miejsce w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” oraz, że leki przyjmowane doustnie wydawane są pacjentowi raz na cykl leczenia*. Koszt ww. świadczenia wynosi 108,16 zł (szczegóły: AE wnioskodawcy s. 45)

Powyższy koszt nie uległ zmianie, zgodnie z zarządzeniem Nr 30/2019/DGL Prezesa NFZ z dnia 14 marca 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.

### Koszty diagnostyki i monitorowania

Koszt monitorowania leczenia przyjęto zgodnie z Zarządzeniem Nr 75/2018/DGL (Załącznik 1l – Katalog ryczałtów), jako koszt „Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego” w wysokości 726,00 zł.

### Koszty hospitalizacji związanych z przebiegiem choroby

W AE wnioskodawcy uwzględniono koszty hospitalizacji pacjentów, związanych z przebiegiem szpiczaka mnogiego. Częstość i rodzaj hospitalizacji przyjęto na podstawie badania TOURMALINE-MM1. Podzielono je na cztery kategorie: pobyt na oddziale intensywnej terapii, pobyt w hospicjum, pobyt na oddziale opieki paliatywnej, leczenie szpitalne inne niż wymieniono powyżej, które dopasowano następnie do produktów rozliczeniowych zgodnych z zarządzeniami Prezesa NFZ.

Zgodnie z załącznikiem nr 1ts (Katalog produktów do rozliczania świadczeń udzielanych w OAiIT) do zarządzenia Nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 listopada 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne wysokość kosztu hospitalizacji na Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii jest zależna od oceny stanu pacjenta w skali TISS-28 (pacjentowi przypisywana jest liczba punktów odpowiadających poszczególnym czynnościom związanym z leczeniem pacjenta, następnie suma liczby

punktów decyduje o rozliczeniu danego produktu rozliczeniowego). W AE wnioskodawcy przyjęto koszt najtańszej hospitalizacji na OAiT (tj. hospitalizacji pacjenta z oceną wg skali TISS-28 równą 19 pkt), który wynosi 850,68 zł/dzień.

Powyższy koszt nie uległ zmianie, zgodnie z zarządzeniem Nr 38/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 marca 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.

Koszt pobytu w hospicjum oraz koszt pobytu na oddziale medycyny paliatywnej jest taki sam zgodnie z załącznikiem nr 1 (Katalog świadczeń w opiece paliatywnej i hospicyjnej) do zarządzenia Nr 83/2017 Prezesa NFZ z dnia 9 września 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. W modelu wnioskodawcy przyjęto średni koszt osobodnia, który wynosi 446,71 zł.

Powyższy koszt nie uległ zmianie, zgodnie z zarządzeniem Nr 74/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna.

Koszt leczenia szpitalnego innego niż wymienione powyżej oszacowano na podstawie kosztów leczenia w ramach grup JGP S02, S03 i S04 – średni koszt hospitalizacji wynosi 4 471,58 zł (szczegóły: AE wnioskodawcy s. 53-55).

#### Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W modelu wnioskodawcy uwzględnione zostały koszty leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAEs) stopnia 3. i 4., odnotowane w badaniu TOURMALINE-MM1. Wielkość kosztów przyjęto na podstawie analiz ekonomicznych dla leków Opdivo (2018), Keytruda (2017) i Imnovid (2016) – w sytuacji gdy koszt leczenia określonego zdarzenia niepożądanego występował we wszystkich analizach, w modelu przyjmowano wartość z najaktualniejszej analizy. W przypadku nieuwzględnienia określonego TEAE w żadnej z powyższych analiz ekonomicznych, prowadzono wyszukiwanie niesystematyczne z wykorzystaniem wyszukiwarki Google. Jeżeli w jego wyniku nieodnaleziono żadnej publikacji opisującej koszty leczenia określonego TEAE, korzystano z danych NFZ. W poniższej tabeli przedstawiono rodzaj oraz wysokość kosztów uwzględnionych w modelu wnioskodawcy (szczegóły: AE wnioskodawcy s. 55-58).

**Tabela 23. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych [zł]**

Kategoria kosztów	Koszt jednostkowy		Źródło
	NFZ	NFZ+pacjent	
<b>Anemia</b>	435,95		AE Opdivo 2018
<b>Biegunka</b>	3 353,00		
<b>Choroba niedokrwienności serca</b>	1 455,00		Śliwczyński 2017
<b>Choroby górnych dróg oddechowych</b>	525,05	3 894,86	Szkulcka-Dębek 2014a
<b>Małopłytkowość</b>	196,87	197,02	AE Imnovid 2016
<b>Neuropatia obwodowa</b>	1 998,59		Statystyki NFZ za 2016 r., grupa JGP A31
<b>Neutropenia</b>	1 236,47		AE Opdivo 2018
<b>Niewydolność nerek</b>	166,43	166,44	AE Imnovid 2016
<b>Niewydolność serca</b>	8 334,39 <sup>a</sup>		Czech 2013
<b>Nowotwór wtórny</b>	28 476,64 <sup>b</sup>		Dane NFZ
<b>Nudności</b>	714,33		AE Opdivo 2018
<b>Wymioty</b>	714,33		
<b>Wysypka</b>	49,26 <sup>c</sup>		Szkulcka-Dębek 2014b
<b>Zakrzepica żył głębokich</b>	2 111,28		Statystyki NFZ za 2016 r., grupa JGP E55
<b>Zapalenia płuc</b>	1 741,67 <sup>d</sup>		AE Keytruda 2017

Kategoria kosztów	Koszt jednostkowy		Źródło
	NFZ	NFZ+pacjent	
Zator tętnicy płucnej	4 669,05		Statystyki NFZ za 2016 r., grupa JGP D16
Zmęczenie	33,00		AE Opdivo 2018 / AE Keytruda 2017

<sup>a</sup> wartość przeskalowano do wartości z 2017 r. wg wskaźników cen towarów i usług medycznych

<sup>b</sup> przyjęto koszt leczenia w ramach programach lekowych w 2017 r. przypadający na 1 pacjenta na podst. Uchwały Nr 2/2018/III Rady NFZ z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r.

<sup>c</sup> wartość średnia kosztów min i max uwzględnionych w publikacji źródłowej

<sup>d</sup> w analizie źródłowej jako koszt leczenia zapalenia płuc o podłożu infekcyjnym

W modelu wnioskodawcy przyjęto, że koszt leczenia zdarzeń niepożądanych naliczany jest w każdym cyklu modelu. Koszt ten został oszacowany na podstawie powyższych kosztów leczenia TEAEs oraz prawdopodobieństwa wystąpienia każdego z nich, przyjętego na podstawie badania TOURMALINE-MM1. Tygodniowy koszt leczenia TEAEs w modelu wnioskodawcy [redacted]

#### Koszty związane z progresją choroby

[redacted]

#### Koszty opieki paliatywnej

Koszty opieki paliatywnej oszacowano jako średnią arytmetyczną kosztów opieki uwzględnionych w AE Imnovid 2016 i AE Opdivo 2018 – wynoszą 14 257,74 zł. W modelu wnioskodawcy są związane bezpośrednio z końcem życia chorego, dlatego naliczane są jednorazowo dla wszystkich pacjentów, u których nastąpił zgon (szczegóły: AE wnioskodawcy s. 63-64).

#### **Użyteczności stanów zdrowia**

Wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęto na podstawie badania TOURMALINE-MM1, w ramach którego dokonywano pomiaru jakości życia za pomocą EORTC-QLQ30, EORTC Multiple Myeloma Module (MY20) i EQ-5D – w modelu wnioskodawcy wykorzystano wartości uzyskane za pomocą EQ-5D (szczegóły: AE wnioskodawcy s. 63-67). Wartości użyteczności wykorzystane w modelu wnioskodawcy przedstawia poniższa tabela.

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

[redacted]

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przeprowadzono także przegląd użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu, w wyniku którego odnaleziono jedną analizę *NICE 2017 – pomalidomid*. Opisano w niej analizę ekonomiczną dla pomalidomidu stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem u chorych na szpiczaka

mnogiego po co najmniej dwóch wcześniejszych liniach leczenia z uwzględnieniem lenalidomidu oraz bortezomibu – wykorzystano wartości użyteczności zgodnie z wynikami badań MM-002 i MM-003.

**Tabela 25. Wartości użyteczności na podstawie NICE 2017 – pomalidomid**

Parametr	Wartość z badania MM-001	Wartość z badania MM-002
Bardzo dobra częściowa odpowiedź	0,760	0,750
Częściowa odpowiedź	0,760	0,750
Stabilizacja choroby	0,660	0,650
Po progresji choroby	0,620	0,610

Powyższe wartości użyteczności zostały wykorzystane w analizie wrażliwości wnioskodawcy, jednak nie wpływają na zmianę wnioskowania.

### Dyskontowanie

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

**Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej**

Parametr	Perspektywa NFZ			
	z RSS		bez RSS	
	Ixa-RD	RD	Ixa-RD	RD
Koszt leczenia [zł]		361 934		361 934
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Ixa-RD w miejsce RD jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania Ixa-RD vs RD z perspektywy NFZ w wariancie z RSS wyniósł [redacted]. Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wyniki analizy przeprowadzonej w perspektywie wspólnej (NFZ+pacjent) są niemal identyczne – ICUR w wariancie z RSS wyniósł [redacted].

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu<sup>1</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted]. Oszacowana wartość progowa jest [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto [redacted].

W związku z wynikami badania TOURMALINE-MM1 wskazującymi, że w przypadku [redacted]

<sup>1</sup> 139 953 zł

[redacted]  
w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała zarówno analizę jednokierunkową, jak i analizę probabilistyczną.

#### Analiza jednokierunkowa

[redacted]

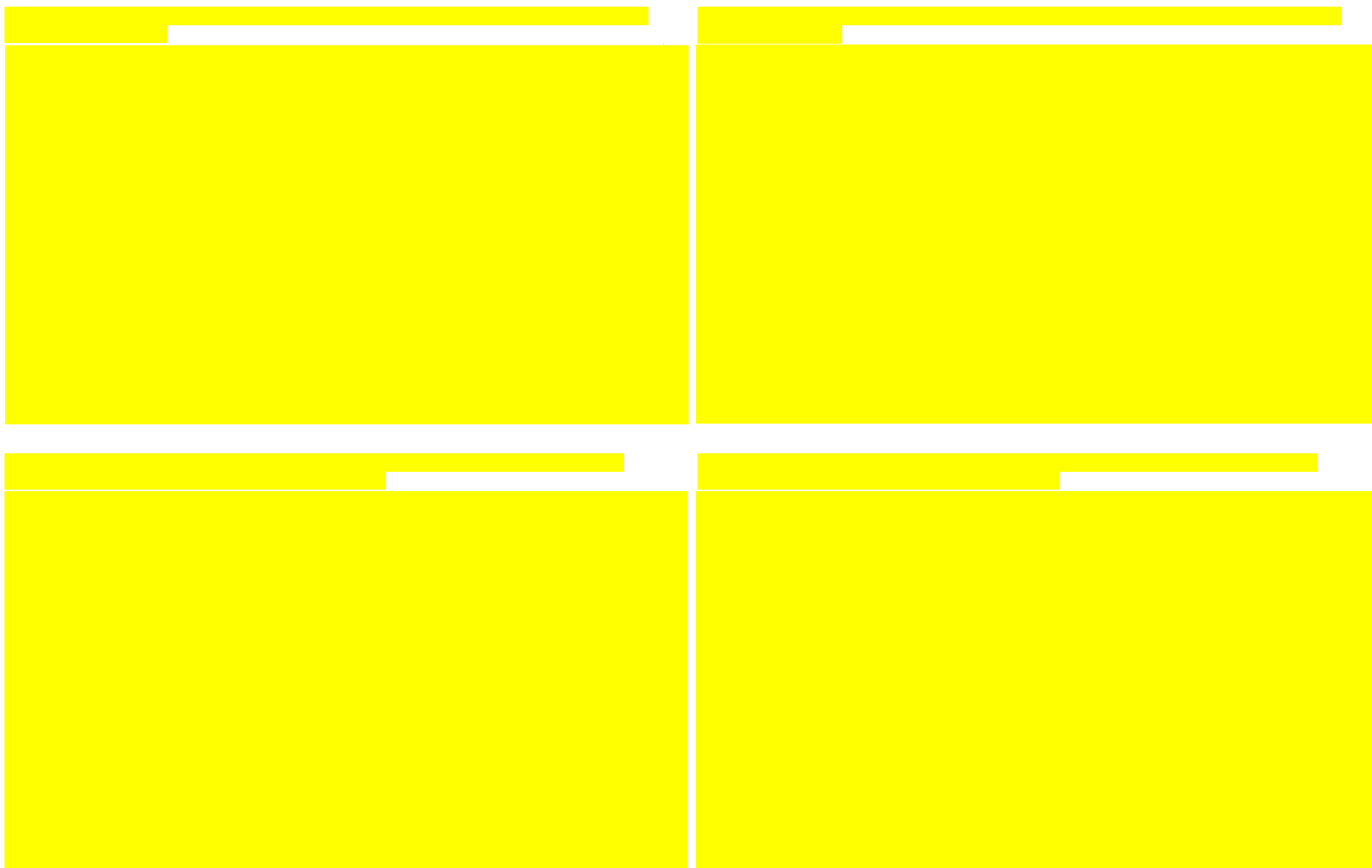
[redacted]

[redacted]

#### Analiza probabilistyczna

[redacted]





### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Populację, zgodnie z wnioskiem, stanowią [redacted]
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto horyzont dożywności, definiowany jako okres po którym prognozowany odsetek pacjentów, którzy zmarli przekroczy wartość 99% w ramieniu interwencji (lub 25 lat, jeśli próg 99% nie zostanie osiągnięty do tego czasu) – ostatecznie horyzont czasowy wyniósł 25 lat ([redacted]).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Wartości użyteczności testowano również w ramach analizy wrażliwości.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono analizę jednokierunkową i analizę probabilistyczną.

#### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W analizie użyteczności kosztów wnioskodawcy wykorzystano model PSM (ang. partitioned survival model), tzw. model pola pod krzywą, który był już kilkakrotnie przedmiotem oceny AOTMiT (m.in. AWA Bortezomib Zentiva 2018, AWA Kyrpolis 2018, AWA Darzalex 2018). Głównym ograniczeniem tej metody jest konieczność ekstrapolacji wyników ze stosunkowo krótkiego czasu obserwacji na znacznie dłuższy horyzont czasowy.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

Czas leczenia protokołem Ixa-RD

Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym dla ikkszazomibu leczenie powinno być prowadzone zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. Według charakterystyki produktu leczniczego leczenie ikkszazomibem należy kontynuować do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowanej toksyczności, przy czym podstawą leczenia produktem leczniczym Ninlaro w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem dłuższego niż 24 cykle powinna być indywidualna ocena stosunku korzyści do ryzyka, ponieważ dane dotyczące tolerancji i toksyczności leku po upływie 24 cykli leczenia są ograniczone. Wobec powyższego w modelu przyjęto, że leczenie protokołem Ixa-RD trwać może maksymalnie 24 cykle. Z drugiej strony wnioskowany dla Ixa-RD program lekowy wskazuje, że jednym z kryteriów zakończenia udziału w programie jest brak remisji częściowej po 6 cyklach leczenia. Dostępne wyniki z badania TOURMALINE-MM1

(zarówno opublikowane, jak i niepublikowane udostępnione wraz z modelem globalnym) nie dostarczają informacji o odsetku pacjentów z brakiem remisji częściowej po 6 cyklach leczenia. W badaniu TOURMALINE-MM1 brak remisji częściowej po 6 cyklach leczenia nie był kryterium wykluczającym pacjenta z badania klinicznego, wobec czego krzywe przeżycia (ToT, PFS, OS) mogą być zawyżone w stosunku do polskiej praktyki klinicznej w ramach programu lekowego (zarówno dla protokołu Ixa-RD, jak i RD).

Uwzględnienie w modelu maksymalnej liczby 24 cykli dla protokołu Ixa-RD może stanowić próbę wypośrodkowania czasu leczenia pomiędzy wynikami badania klinicznego (ToT) oraz prognozowanej polskiej praktyki klinicznej w ramach wnioskowanego programu lekowego.

#### Komentarz analityka Agencji:

W piśmie z dn. 28.06.2019 (znak OT.4331.33.2019.AKP.2) ws. niespełnienia wymagań minimalnych, Agencja również zwróciła uwagę na niedostosowanie modelu wnioskodawcy do zapisów wnioskowanego programu lekowego

W odpowiedzi wnioskodawca ponownie wskazał, że powyższy zapis nie został uwzględniony w modelu ze względu na

(szczegóły: AE wnioskodawcy s. 89-90).

Z drugiej strony w dożywotnym horyzoncie czasowym powoduje ograniczenie kosztów w ramieniu interwencji przy równoczesnym braku takiego ograniczenia w ramieniu komparatora. Wnioskodawca wskazuje (AE wnioskodawcy, s.17), że powyższe wynika z zapisów ocenianego programu lekowego oraz ChPL Ninlaro, przy czym ani wnioskowany program lekowy, ani ChPL Ninlaro nie (patrz: rozdz. 5.1.2), zatem istnieje możliwość

W modelu nie uwzględniono także ograniczenia czasu leczenia do 6 cykli w przypadku braku odpowiedzi w ramieniu komparatora, zgodnego z zapisami aktualnego programu lekowego B.54. W modelu wnioskodawcy czas leczenia RD nie jest ograniczony i jest ono kontynuowane do wystąpienia progresji choroby, na podstawie ekstrapolowanych krzywych ToT i PFS – koszt substancji czynnych w ramieniu komparatora naliczany jest przez maksymalnie 24,4 roku, przy czym 99,9% pacjentów nie jest leczonych dłużej niż 8,4 roku tj. 109 cykli, co i tak wydaje się wartością zbyt dużą, bowiem zgodnie z danymi NFZ za lata 2015-2018 maksymalny czas leczenia schematem RD wyniósł 52 cykle (3,99 roku), a połowa pacjentów nie była leczona więcej niż 6 cyklami, przy czym dane NFZ dotyczą wszystkich pacjentów leczonych w programie B.54. Niestety model wnioskodawcy nie umożliwi zastosowania do oszacowań danych NFZ, jako danych dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej. Ponadto należy zauważyć, że uwzględnienie danych z praktyki klinicznej w Polsce dotyczących czasu leczenia na podstawie NFZ wyłącznie w ramieniu komparatora (brak tego typu danych dla interwencji) nie byłoby metodologicznie poprawne.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

#### Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

##### 1. Skuteczność kliniczna

- W zakresie czasu na leczeniu (ToT), przeżycia bez progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) analizę ekonomiczną oparto na wynikach randomizowanego badania klinicznego TOURMALINE-MM1. (...)

(...) W celu zachowania tej równowagi przeprowadzone zostało odpowiednie skorygowanie krzywych przeżycia. Jak pokazała to deterministyczna analiza wrażliwości (wariant 6. analizy wrażliwości) uwzględnienie braku skorygowania krzywych przeżycia pozwala osiągnąć koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość zbliżony do wyników analizy podstawowej.

#### Komentarz analityka Agencji:

Dodatkowo należy zwrócić uwagę na dużą liczbę cenzorowanych pacjentów (zwłaszcza w późniejszym okresie obserwacji), co dodatkowo ogranicza wiarygodność długookresowej ekstrapolacji danych.

- (...) (...) *Aspekty utraty randomizacji w subpopulacjach oraz zachowania równomiernego rozkładu czynników wpływających na wyniki leczenia są bardzo ważne i w znaczący sposób mogą wpływać na wiarygodność wyników analizy klinicznej. (...) Autorzy modelu globalnego przeprowadzili szczegółową analizę statystyczną weryfikującą wpływ poszczególnych parametrów charakterystyki wyjściowej pacjentów na kluczowe wyniki wyrażone przeżyciem bez progresji (PFS), czasem leczenia (ToT) oraz przeżyciem całkowitym (OS). Analiza statystyczna wykazała, że w przypadku przeżycia bez progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) nie ma podstaw do przyjęcia, że którykolwiek z parametrów charakterystyki wyjściowej pacjentów występując w danym ramieniu częścię zaburza wiarygodność porównania Ixa-RD vs RD. W przypadku oceny punktu końcowego czas leczenia (ToT) wskazano, że występowanie nieprawidłowości w funkcjonowaniu nerek może wpływać na różnice pomiędzy Ixa-RD i RD, niemniej jednak obliczenia przeprowadzone w analizie ekonomicznej, wskazały, że wpływ ten jest minimalny. (...)*
- *W modelu w zakresie przeżycia bez progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) uwzględniono wyniki randomizowanego badania klinicznego TOURMALINE-MM1. Dostępne są wyniki metaanalizy Felix 2013, w ramach której przeanalizowano 153 badania kliniczne (z łączną liczbą 22 696 pacjentów chorych na szpiczaka mnogiego). Autorzy metaanalizy oszacowali, że w zakresie median na jeden zyskany miesiąc PFS przypada zyskanych 2,45 miesięcy OS. Powyższe świadczy o tym, że wyniki modelowania w niniejszej analizie ekonomicznej nie odbiegają znacząco od wyników metaanalizy badań oceniających przeżycie u chorych na szpiczaka mnogiego, a można wręcz zauważyć, że przeżycie całkowite może być jeszcze dłuższe od oszacowań z niniejszej analizy ekonomicznej.*

#### Komentarz analityka Agencji:

Zgodnie z danymi wnioskodawcy wykorzystanymi w modelu ekonomicznym, w populacji docelowej tj. ...

Wskazane przez wnioskodawcę różnice median są wynikiem modelowania (opis modelu: rozdz. 5.1.1) – oszacowano, że ...

Wyniki analizy wnioskodawcy w związku z powyższym są niepewne i należy interpretować je z dużą ostrożnością, szczególnie w zakresie ...

- *Warto mieć jednak na uwadze, iż od momentu zakończenia rekrutacji pacjentów do omawianego badania (maj 2014) wachlarz dostępnych opcji terapeutycznych dla grupy osób ze szpiczakiem mnogim w zakresie nowych możliwości leczenia w obrębie kolejnych linii, uległ poszerzeniu. Znalazło to konsekwencje w przebiegu badania TOURMALINE-MM1. Ponad 61% pacjentów, u których wystąpiła progresja, otrzymało kolejną linię terapii, natomiast pozostałe 38,5% pacjentów poddanych zostało obserwacji (lub najlepszemu leczeniu podtrzymującemu). Zastosowanie Ixa-RD skutkuje istotnym wydłużeniem przeżycia bez progresji, co w powiązaniu z faktem, że niemal 2/3 pacjentów, u których nastąpiła progresja, otrzymuje kolejną linię aktywnego leczenia, pozwala wyjaśnić brak osiągnięcia mediany przeżycia całkowitego (OS) w ramieniu Ixa-RD w badaniu TOURMALINE-MM1. Powyższe wyjaśnia również przewagę osiągniętą przez Ixa-RD w zakresie przeżycia całkowitego w badaniu TOURMALINE-MM1.*

#### 2. Koszty jednostkowe schematów leczenia stosowanych po progresji choroby

*Przyjęto, że pewna część pacjentów z progresją otrzymuje kolejną terapię przeciwnowotworową, a pozostała część poddana zostaje opiece terminalnej.*

W związku brakiem istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami Ixa-RD i RD w częstości stosowania kolejnych linii terapii, przyjęto identyczne odsetki dla każdego z ramion modelu (Ixa-RD i RD). W modelu dla uproszczenia obliczeń koszt schematów naliczany jest jednorazowo w momencie stwierdzenia progresji.

Założono, że efekt leczenia każdej kolejnej linii terapii został uchwycony w krzywych przeżycia całkowitego (OS) w ramach badania klinicznego TOURMALINE-MM1, w związku z czym nie modelowano wyników leczenia poszczególnych terapii stosowanych po progresji choroby.

Jak wykazano w deterministycznej analizie wrażliwości, koszty leczenia po progresji nie wpływają znacząco na wyniki końcowe analizy ekonomicznej (wariant 3. analizy wrażliwości).

#### Komentarz analityka Agencji:

Należy wskazać, podobnie jak w rozdz. 6.2.2., że w polskiej praktyce klinicznej postępowanie w zakresie farmakoterapii w przypadku progresji choroby może odbiegać od postępowania w badaniu lub odsetki pacjentów przyjmujących daną farmakoterapię mogą się różnić od tych uwzględnionych w modelu.

#### 3. Koszty jednostkowe leczenia zdarzeń niepożądanych

Na potrzeby niniejszej analizy dane dotyczące kosztów poszczególnych zdarzeń niepożądanych zaczerpnięto z opublikowanych na stronie Biuletynu Informacji Publicznej AOTMiT aktualnych (z lat 2016-2018) polskich analiz ekonomicznych ocenionych przez AOTMiT oraz – w przypadku braku informacji w analizach opublikowanych na stronach BIP AOTMiT – innych publikacji przedstawiających polskie analizy kosztów. Koszty leczenia niektórych zdarzeń niepożądanych różniły się w zależności od publikacji. W niniejszej analizie ekonomicznej przyjęto średnią arytmetyczną z odnalezionych kosztów jednostkowych aby w ten sposób uwzględnić rozrzut odnalezionych kosztów.

#### Komentarz analityka Agencji:

W swej analizie (s. 56) wnioskodawca wskazuje, iż w modelu uwzględniono koszty jednostkowe z najaktualniejszych opracowań, a nie średnią arytmetyczną, co jest zgodne z kosztami uwzględnionymi w przekazanym modelu elektronicznym.

#### 4. Użyteczności

W analizie ekonomicznej wykorzystano użyteczności wyznaczone w badaniu TOURMALINE-MM1, co należy uznać za wykorzystanie możliwie najlepszego dostępnego źródła danych, gdyż zarówno wyniki zdrowotne (ToT, PFS, OS), jak i użyteczności pochodziły z tego samego badania.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

#### *Walidacja wewnętrzna*

Wnioskodawca w analizie wskazuje, iż w celu zapewnienia jej wiarygodności przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych skrajnych wartości parametrów oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzaniu do modelu tych samych danych; przeanalizowano również wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, sprawdzając czy modyfikacja parametrów prowadziła do oczekiwanych zmian w wynikach końcowych analizy ekonomicznej.

#### *Walidacja konwergencji*

W celu dokonania walidacji konwergencji autorzy analizy wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie systematyczne analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania Ixa-RD

#### *Walidacja zewnętrzna*

Zgodnie z informacją zawartą w AE wnioskodawcy na str. 18 walidacja zewnętrzna modelu (...) nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność komparatorów w porównaniu z ocenianą interwencją.

Zakres przeprowadzonej przez wnioskodawcę walidacji można uznać za wystarczający. W procesie weryfikacji nie zidentyfikowano innych analiz ekonomicznych dla przedmiotowej interwencji we wnioskowanym wskazaniu (tj. [redacted]), z którymi można byłoby porównać wyniki ocenianej AE. Istnieją inne analizy ekonomiczne, oceniane podczas ubiegania się o refundację leku Ninlaro w innych krajach (patrz rozdz. 9) jednak dotyczą one szerszej populacji pacjentów niż aktualnie oceniana.

#### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

#### 5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną porównując schemat Ixa-RD ze schematem RD przy wykorzystaniu CUA. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Ninlaro w miejsce komparatora jest z perspektywy płatnika publicznego [redacted] i nie przekracza wartości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy (obecnie 139 953 zł); [redacted]. Wyniki analizy przeprowadzonej z perspektywy wspólnej (płatnika i pacjenta) są niemal identyczne względem wyników analizy podstawowej. Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, że oceniana interwencja jest opłacalna po uwzględnieniu RSS, aczkolwiek należy zwrócić uwagę na wyniki analizy probabilistycznej, zgodnie z którymi [redacted]

W analizie wrażliwości przetestowano łącznie [redacted]

Analizę przeprowadzono za pomocą modelu typu PSM (ang. *partitioned survival model*), tzw. modelu pola pod krzywą – głównym ograniczeniem tej metody jest konieczność ekstrapolacji wyników ze stosunkowo krótkiego czasu obserwacji na znacznie dłuższy horyzont czasowy – w tym przypadku dane z [redacted] ekstrapolowano w 25-letnim horyzoncie czasowym. Dodatkowo należy zwrócić uwagę na stosunkowo niską liczebność pacjentów uwzględnionych w krzywych Kaplana-Meiera – [redacted] oraz na dużą liczbę cenzorowanych pacjentów (zwłaszcza w późniejszym okresie obserwacji), co dodatkowo ogranicza wiarygodność długookresowej ekstrapolacji danych.

Zgodnie z danymi wnioskodawcy wykorzystanymi w modelu ekonomicznym, w populacji docelowej tj. [redacted]

[redacted] Wskazane przez wnioskodawcę różnice median w analizie ekonomicznej są wynikiem modelowania (opis modelu: rozdz. 5.1.1) – oszacowano, że [redacted]

Wyniki analizy wnioskodawcy w związku z powyższym są niepewne i należy interpretować je z dużą ostrożnością, szczególnie w zakresie [redacted]

[REDACTED]

Zgodnie z danymi NFZ za lata 2015-2018, maksymalna liczba cykli RD w ramach programu lekowego wyniosła 52 cykle (przy średniej wynoszącej 12 cykli i medianie wynoszącej 6 cykli), przy czym dane NFZ dotyczą wszystkich pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.54, tj. [REDACTED]. Przyjęcie w modelu tej wartości jako maksymalnej liczby cykli leczenia RD (tj. 52 cykli) nie ma jednak znaczącego wpływu na wyniki analizy – [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W związku z brakiem danych długoterminowych i ekstrapolowaniu danych klinicznych z krótkiego okresu obserwacji, dotyczących stosunkowo niewielkiej grupy pacjentów, na 25-letni horyzont czasowy, w opinii analityków Agencji wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy obarczone są poważnymi ograniczeniami i należy traktować je z ostrożnością, szczególnie w zakresie [REDACTED] po zastosowaniu wnioskowanej terapii.



## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy była ocena skutków finansowych wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Ninlaro (ikszazomib, Ixa) stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem (R, LEX) i deksametazonem (D, DEX) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [REDACTED].

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego.

##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym.

##### Populacja

Populację docelową stanowią pacjenci z opornym i/lub nawrotowym szpiczakiem mnogim w wieku 18 lat i powyżej [REDACTED].

##### Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący: brak refundacji iksazomibu w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [REDACTED]. Stosowana jest obecna praktyka kliniczna, czyli leczenie protokołem RD.

Scenariusz nowy: iksazomib zostanie objęty refundacją we wnioskowanym wskazaniu i będzie stosowany w ramach proponowanego programu lekowego „Iksazomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)”.

##### Metodyka

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z wykorzystaniem modelu typu PSM (ang. partitioned survival model), określanym także jako model AUC (ang. area under curve – pole pod krzywą przeżycia), na którym oparto AE. Celem wykorzystania modelu PSM w AWB było oszacowanie kosztów wynikających ze stosowania Ixa-RD oraz RD przy uwzględnieniu danych klinicznych – estymowanych na podstawie danych z badania krzywych ToT, PFS i OS. Koszt leczenia pacjenta w danym stanie był przemnażany przez odsetek pacjentów z populacji docelowej przebywających w danym stanie w danym cyklu przy uwzględnieniu założenia, dotyczącego stopniowego włączania pacjentów. Szczegółowe założenia dotyczące modelu (odnoszące się do kosztów oraz skuteczności przekładającej się na koszty) opisane zostały w rozdziale 5.1. Z racji rodzaju przeprowadzanej analizy – AWB, w przedstawionych w AWA wynikach nie uwzględniano efektów zdrowotnych, nie mniej jednak wnioskodawca poglądowo przedstawił łączną wartość QALY generowaną w danym roku analizy (AWB wnioskodawcy, rozdział 1.9).

##### Analiza wrażliwości

W celu oceny wpływu niepewności oszacowań danych wejściowych na wyniki analizy wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, w której uwzględniono maksymalną i minimalną oszacowaną liczebność populacji docelowej. Przeprowadzono także analizę dla wariantu, w którym w oszacowaniach populacji docelowej

uwzględniono wzrost liczby pacjentów w programie lekowym RD na poziomie średniego wzrostu zachorowalności wg kodu ICD10 – C90 (szpiczak mnogi i nowotwory złośliwe z komórek plazmatycznych), tj. 4,32%. Dodatkowo w odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych (pismo nr OT.4331.33.2019.AKP.2) przedstawiono wariant, w którym w oszacowaniach populacji brano pod uwagę zarówno nowych pacjentów kwalifikujących się do leczenia protokołem RD w PL, jak i pacjentów obecnie leczonych protokołem RD i przechodzących na protokół Ixa-RD.

## 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Populacja

Zgodnie z wnioskowanym zapisem programu lekowego populację docelową dla stosowania iksazomibu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem stanowią pacjenci z opornym i/lub nawrotowym szpiczakiem mnogim w wieku 18 lat i powyżej:

W analizie założono, że populację docelową stanowią nowi pacjenci, którzy kwalifikowaliby się do terapii protokołem RD. Zgodnie z informacją podaną przez wnioskodawcę *nie uwzględniono zatem możliwości, aby pacjenci leczeni protokołem RD przeszli w trakcie leczenia na stosowanie protokołu Ixa-RD* (AWB wnioskodawcy, str. 15). Liczbę nowych pacjentów kwalifikujących się do programu „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego” oszacowano na podstawie danych NFZ dotyczących liczby pacjentów leczonych schematem RD w ramach wspomnianego powyżej PL w latach 2016 – 2017. Wnioskodawca przyjął dane NFZ pochodzące z analizy weryfikacyjnej dla pomalidomidu oraz z załączników do Uchwał Rady NFZ w sprawie przyjęcie okresowego sprawozdania z działalności NFZ za IV kwartał 2017 roku. (wnioskodawca nie uwzględnił w oszacowaniach danych z 2018 r., co mogło być spowodowane brakiem tych danych na dzień złożenia wniosku – 31.08.2018 r.). Na podstawie danych historycznych wyznaczono prognozę przyszłej liczby leczonych pacjentów. Przyjęty trend liniowy wskazuje, że liczba pacjentów leczonych lenalidomidem w ramach programu lekowego wzrasta o około 10% rocznie. Wnioskodawca przyjął, że liczba nowych pacjentów leczonych RD spośród wszystkich leczonych obecnie w programie lekowym równa jest podwojonej różnicy pomiędzy liczbą pacjentów leczonych w skali całego roku oraz w skali pierwszego półrocza. Takie podejście uzasadnił tym, że *zgodnie z polskimi danymi o realnej praktyce klinicznej, mediana długości leczenia lenalidomidem wynosi 6 miesięcy*. Wnioskodawca na podstawie wyżej opisanych obliczeń przyjął roczny udział pacjentów nowych leczonych RD spośród wszystkich leczonych rocznie na poziomie 50,76%. Oszacowana na tym etapie liczba pacjentów w 2016 r. i 2017 r. jest zbliżona do liczby nowych pacjentów stosujących lenalidomid wynikającej z danych NFZ otrzymanych przez Agencję.

Źródła danych wykorzystanych przy szacowaniu populacji docelowej oraz przyjęte wartości przedstawiono w tabeli poniżej. W modelu przyjęto, że pacjenci będą włączani stopniowo, tzn. 1/12 pacjentów z populacji docelowej dla danego roku każdego miesiąca.

**Tabela 28. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w analizie podstawowej**

Założenie	Przyjęta wartość/metoda obliczenia	Źródło/metoda
Liczba pacjentów w PL leczonych lenalidomidem	trend liniowy	dane NFZ (Uchwała nr 2/2018/III rady narodowego funduszu zdrowia z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. Załączn k IV.3.2.); AWA nr: OT.4351.8.2017
Udział pacjentów nowych – 50,76%	podwojona różnica pomiędzy liczbą pacjentów leczonych w skali całego roku oraz w skali 1 półrocza	

Założenie	Przyjęta wartość/metoda obliczenia	Źródło/metoda
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

#### Komentarz analityka Agencji

Założenie wnioskodawcy, że pacjenci obecnie leczeni protokołem RD nie będą przechodzić w trakcie leczenia na protokół Ixa-RD wydaje się być mało prawdopodobne. Zdaniem analityków Agencji nie jest wykluczone, że pacjenci leczeni w programie lekowym lenalidomidem, [REDACTED] w momencie objęcia refundacją ikkszazomibu będą przechodzić do programu lekowego, w którym będzie on stosowany. W związku z tym liczebność populacji docelowej w pierwszym roku refundacji może być znacznie wyższa, co zostało uwzględnione przez wnioskodawcę w odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych w wariancie dodatkowym (patrz. rozdział 6.3.2 AWA).

Ponadto należy zwrócić uwagę, że oszacowania liczebności populacji, biorąc pod uwagę uwzględniony trend odnoszą się do roku 2019, 2020 i 2021, natomiast w analizie dotyczą one I, II i III roku refundacji. Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz możliwą datę rozpoczęcia refundacji ocenianego produktu leczniczego I, II i III rok refundacji nie będzie odpowiadał pełnym 2019 r., 2020 r. i 2021 r. Zakładając rosnącą liczbę pacjentów oszacowana liczebność populacji, do której odnoszą się wyniki przedstawione w niniejszej AWA może być nieco zaniżona, co może przełożyć się na niższe niż w rzeczywistości oszacowane koszty inkrementalne.

#### Koszty

W analizie uwzględniono koszty leków i ich podania, koszty diagnostyki i monitorowania, koszty hospitalizacji związanych z chorobą, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia w przypadku wystąpienia progresji choroby, koszty opieki paliatywnej, co zostało szczegółowo opisane w rozdziale 5.1.2.

#### Udziały w rynku

Przyjęto założenie, że gdy będzie dostępny protokół RD i Ixa-RD, ze względu na wyższą skuteczność oraz podobny profil bezpieczeństwa preferowanym schematem leczenia wśród populacji docelowej będzie protokół leczenia zawierający ikkszazomib. Oznacza to, że nowi pacjenci, którzy w scenariuszu istniejącym kwalifikowaliby się do leczenia protokołem RD, [REDACTED] byłiby leczeni protokołem Ixa-RD.

#### Komentarz analityka Agencji

W programie lekowym „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmacytowego (ICD10 C90.0)” od listopada 2018 r. dostępna jest terapia pomalidomidem (w skojarzeniu z deksametazonem), a od lipca 2019 r. terapia daratumumabem (w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem) oraz karfilzomibem (w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem). Jak wskazano w rozdziale 3.6 AWA powyższe technologie lekowe nie stanowią komparatora dla ocenianej interwencji terapeutycznej, w związku z czym objęcie refundacją ikkszazomibu nie spowoduje przejścia rynku ww. technologii.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oszacowań AWB wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji.

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	157	175	193
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	157	175	193

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Ninlaro w omawianym wskazaniu w scenariuszu podstawowym bez uwzględnienia RSS, wydatki płatnika publicznego wzrosną ok. [REDACTED] w pierwszym roku, ok. [REDACTED] w drugim roku i ok. [REDACTED] w trzecim roku refundacji.

Z kolei w scenariuszu z RSS wydatki NFZ wzrosną o ok. [ ] w pierwszym roku, o ok. [ ] w drugim roku i o ok. [ ] w trzecim roku refundacji. Koszty inkrementalne wynikają przede wszystkim z kosztów ponoszonych na refundację produktu leczniczego Ninlaro. Wzrost kosztów płatnika na drugim miejscu wynika ze wzrostu kosztów ponoszonych na lenalidomid – pacjenci dłużej przyjmują lenalidomid, co wynika z założonej przez wnioskodawcę w AKL wyższej skuteczności protokołu Ixa-RD vs RD w zakresie OS i PFS, co zostało uwzględnione w modelu.

W tabelach przedstawiono wyniki dla 3-letniego horyzontu czasowego, dla którego wnioskodawca przeprowadził analizę. Okres obowiązywania decyzji refundacyjnej wynosi natomiast 2 lata.

**Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
<b>Scenariusz istniejący [mln zł]</b>						
Koszty wnioskowanego leku	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Koszty pozostałe*	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Koszty sumaryczne	19,4	41,0	55,7	19,4	41,0	55,7
<b>Scenariusz nowy [mln zł]</b>						
Koszty wnioskowanego leku	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Koszty pozostałe*	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Koszty sumaryczne	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
<b>Koszty inkrementalne [mln zł]</b>						
Koszty wnioskowanego leku	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Koszty pozostałe*	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Koszty sumaryczne	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]

\*Koszty nie zostały podane w wersji papierowej analiz. Analitycy oszacowali je jako różnica między kosztami całkowitymi a kosztami wnioskowanego leku.

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

**Tabela 31. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet**

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Nie uzasadniono wyczerpująco, dlaczego w wariantcie podstawowym do leczenia iksazomibem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem będą kwalifikować się tylko nowi pacjenci z subpopulacji kwalifikujących się do leczenia lenalidomidem, a nie będą kwalifikować się pacjenci leczeni lenalidomidem w momencie objęcia refundacją iksazomibu. Szerszą populację obejmującą zarówno nowych pacjentów kwalifikujących się do leczenia protokołem RD, jak i leczonych RD w chwili objęcia refundacją iksazomibu przedstawiono w ramach analizy wrażliwości (rozdz. 6.3.2 AWA).
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca wskazał, że 3-letni horyzont czasowy jest zgodny z wytycznymi AOTMiT. Zdaniem wnioskodawcy 3-letni horyzont analizy pozwala na uwzględnienie czasu koniecznego do ustalenia równowagi rynkowej (w przypadku programu lekowego – do osiągnięcia stabilnego, stałego wzrostu liczby pacjentów włączonych do programu w kolejnych latach), uwzględniającej skumulowaną liczbę leczonych pacjentów. (AWB wnioskodawcy, str. 12)

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	<p>Wnioskodawca założył, że w przypadku dostępności protokołu Ix-RD będzie on preferowany względem dostępnego na dzień złożenia wniosku protokołu RD w populacji docelowej i zastąpi całkowicie ten schemat leczenia.</p> <p>Analitycy zgadzają się z założeniem pełnego (100-procentowego) przejęcia rynku. Wnioskodawca określił tę wartość jako przyjętą arbitralnie i nie poddawał testowaniu w analizie wrażliwości.</p> <p>Ze względu na fakt, że PL został poszerzony o terapie z zastosowaniem pomalidomidu, daratumumabu oraz karfilzomabu po złożeniu wniosku o objęcie refundacją iksazomibu, w analizie nie wzięto pod uwagę możliwości przejęcia rynku ww. technologii lekowych. Ponadto ww. technologie medyczne nie stanowią komparatora, co zostało szerzej omówione w rozdziale 3.6, w związku z tym przejęcie udziałów w rynku tych leków jest wątpliwe.</p>
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK/?	<p>Na podstawie danych sprzedażowych NFZ nie można wnioskować o aktualnej sprzedaży ocenianego leku – brak danych dla ksazomibu, ze względu na brak refundacji. Wnioskowanie na temat przyszłej sprzedaży leku na podstawie danych sprzedażowych dla lenalidomidu jest obciążone dużą niepewnością – w przypadku dodania ksazomibu do protokołu leczenia RD należy oczekiwać wydłużenia czasu leczenia względem czasu leczenia protokołem RD. W związku z tym można spodziewać się, że przyszła sprzedaż produktu leczniczego Ninlaro będzie wyższa niż wyn kałoby to z oszacowań przeprowadzonych na danych sprzedażowych dotyczących lenalidomidu finansowanego w PL B.54.</p> <p>Nie mniej jednak wyjściowa liczebność populacji, wykorzystana w oszacowaniach populacji docelowej jest zbieżna z danymi NFZ otrzymanymi przez AOTMiT zarówno w przypadku wszystkich pacjentów leczonych schematem RD w danym roku, jak i nowych pacjentów. Natomiast przyjęte w kolejnym etapie oszacowań populacji docelowej założenie, że pacjenci obecnie leczeni protokołem RD nie będą przechodzić w trakcie leczenia na protokół Ixa-RD budzi wątpliwości analityków Agencji (patrz rozdział 6.1.2 AWA), gdyż oznacza uwzględnienie w populacji docelowej jedynie „nowych” pacjentów.</p>
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.3



Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach AW testowano 4 różne scenariusze, w których uwzględniano inną niż w wariancie podstawowym liczebność populacji docelowej.

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia analizy według wnioskodawcy:

- Nie uwzględniono możliwości, aby pacjenci leczeni protokołem RD przeszli w trakcie leczenia na stosowanie protokołu Ixa-RD.

#### Komentarz analityka Agencji

W odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił wariant, w którym populację docelową stanowią zarówno nowi pacjenci kwalifikujący się do leczenia protokołem RD w ramach PL, jak i pacjenci obecnie leczeni schematem RD przechodzący na schemat Ixa –RD. Zdaniem analityków Agencji wariant ten powinien stanowić wariant podstawowy.

- *Historyczne dane przedstawiające liczbę pacjentów zakwalifikowanych do programu lekowego leczenia lenalidomidem przyjęto w oparciu o dane NFZ pochodzące z Analizy weryfikacyjnej dla pomalidomidu oraz z załączników do Uchwał Rady NFZ. (...) Na podstawie danych historycznych wyznaczono prognozę przyszłej liczby leczonych pacjentów. Przyjęty trend liniowy wskazuje, że liczba pacjentów leczonych lenalidomidem w ramach programu lekowego może wzrastać o około 220 pacjentów rocznie, tj. około 10% rocznie. Z drugiej strony, według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów latach 2011-2015 średni roczny wzrost zachorowań [na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych C.90 wg. ICD10] wyniósł 4,32%. Trudno jest aktualnie określić, czy znaczny wzrost zobrazowany trendem liniowym utrzyma się, czy może jednak przyszły wzrost liczby nowych pacjentów włączonych do RD byłby bardziej zbliżony do wzrostu nowych chorych na szpiczaka mnogiego.*

- *Niniejsza analiza opiera się na obliczeniach przeprowadzonych w modelu wykorzystanym w analizie ekonomicznej, zatem ograniczenia przedstawione w analizie ekonomicznej są również ograniczeniami niniejszej analizy wpływu na budżet.*

#### Dodatkowe ograniczenia:

- Wnioskodawca nie przeprowadził analizy z perspektywy wspólnej. Zdaniem wnioskodawcy, *jak wykazano w analizie ekonomicznej, pacjent ponosi względnie bardzo małe koszty, zatem w niniejszej analizie nie było zasadne uwzględnienie perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta (NFZ + pacjent) (AWB wnioskodawcy str. 12). W przypadku objęcia refundacją iksazomibu pacjent ponosiłby względnie bardzo małe koszty – iksazomib i lenalidomid byłyby wydawane pacjentom bezpłatnie, natomiast deksametazon byłby dostępny w aptece za ryczałtową odpłatnością pacjenta. W modelu po stronie interwencji największy wpływ na koszty terapii ma koszt iksazomibu natomiast po stronie komparatora koszt lenalidomidu. Koszt deksametazonu ma relatywnie niski udział w kosztach całkowitych w związku z czym koszty z perspektywy wspólnej nie różniłyby się znacząco od kosztów z perspektywy płatnika publicznego.*
- Zgodnie z PL leczenie iksazomibem w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem kontynuuje się do progresji choroby. W modelu przyjęto że leczenie protokołem może trwać maksymalnie 24 cykle, powołując się na zapisy ChPL Ninlaro – „Podstawą leczenia produktem leczniczym Ninlaro w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem dłuższego niż 24 cykle powinna być indywidualna ocena stosunku korzyści do ryzyka, ponieważ dane dotyczące tolerancji i toksyczności leku po upływie 24 cykli leczenia

są ograniczone”. Nie można wykluczyć, że pacjenci będą stosować terapię lxa-RD dłużej niż przez 24 cykle. W kontekście analizy dla pierwszych dwóch lat nie ma to wpływu na wyniki. Byłby on widoczny dopiero w trzecim roku refundacji, w sytuacji gdy pacjenci rozpoczynający terapię w I roku, kontynuowali by ją dłużej niż 24 cykle, co oznaczałoby stosowanie lxa-RD w III roku refundacji. W niniejszej analizie ze względu na założenie dotyczące maksymalnego trwania terapii protokołem lxa-RD, w III roku nie uwzględniano potencjalnych kosztów lxa-RD generowanych u pacjentów kontynuujących leczenie od pierwszego roku.

- Na podstawie danych z badania TOURMALINE-MM1 (dane udostępnione wraz z modelem globalnym) przyjęto, że 61,5% pacjentów, u których wystąpiła progresja, otrzyma kolejną linię terapii. Natomiast pozostałe 38,5% pacjentów zostanie poddanych obserwacji. Efekt leczenia każdej kolejnej linii terapii został uchwycony w krzywych przeżycia całkowitego (OS) w ramach badania klinicznego TOURMALINE-MM1, co zostało uwzględnione w modelu (AWB wnioskodawcy, str 43). Takie założenie jest uzasadnione w przypadku AE, gdzie efekty zdrowotne uwzględnione w modelu opierają się na wynikach z badań klinicznych. Należy jednak mieć na uwadze, że w polskiej praktyce klinicznej postępowanie w zakresie farmakoterapii w przypadku progresji choroby może odbiegać od postępowania w badaniu lub odsetki pacjentów przyjmujących daną farmakoterapię mogą się różnić od tych uwzględnionych w modelu. Nie mniej jednak, zgodnie z wynikami zamieszczonymi w kalkulatorze dołączonym do AE i AWB wnioskodawcy, koszty generowane po progresji choroby są relatywnie niskie.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie wrażliwości testowano wpływ zmian liczebności populacji. W wariantach wskazanych przez wnioskodawcę jako minimalny i maksymalny, populację szacowano w oparciu o takie same dane wyjściowe i metodę, jak populację docelową w wariancie podstawowym, za wyjątkiem

Ponadto wnioskodawca przeprowadził analizę dla wariantu, w którym uwzględniono średni roczny wzrost zachorowań wg. KRN – 4,32%.

Dodatkowo w odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca przeprowadził analizę dla scenariusza, w którym do leczenia protokołem lxa-RD kwalifikują się zarówno nowi pacjenci kwalifikujący się do leczenia schematem RD, jak i pacjenci obecnie leczeni schematem RD przechodzący na schemat lxa-RD. W scenariuszu tym założono natychmiastowe przejście pacjentów leczonych protokołem RD na terapię lxa-RD,

Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy

Wariant	bez RSS [mln zł]			z RSS [mln zł]		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz podstawowy	■	■	■	■	■	■
Scenariusz minimalny	■	■	■	■	■	■
Scenariusz maksymalny	■	■	■	■	■	■
Uwzględniający trend wzrostu liczby pacjentów oszacowany na podstawie danych KRN – 4,32%	■	■	■	■	■	■
Uwzględniający w populacji docelowej pacjentów stosujących schemat RD w momencie objęcia refundacją iksazomibu	■	■	■	■	■	■

KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów

Największy wpływ na wzrost wydatków inkrementalnych ponoszonych przez płatnika publicznego obserwuje się w przypadku scenariusza, w którym populacja docelowa obejmuje zarówno pacjentów nowo włączanych do programu lekowego, jak i pacjentów dotychczas leczonych schematem RD przechodzących na leczenie schematem lxa-RD. W opinii analityków Agencji scenariusz ten wydaje się być najbardziej prawdopodobny, gdyż zapisy proponowanego programu lekowego dla iksazomibu nie wykluczają możliwości rozpoczęcia terapii lxa-RD w trakcie leczenia schematem RD.



Taka sytuacja ma miejsce ze względu na największą liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w I roku refundacji. Wynika to z uwzględnienia w populacji docelowej pacjentów stosujących schemat RD w momencie objęcia refundacją iksazomibu, których liczba została oszacowana przez wnioskodawcę na 265. Przyjmując założenie wnioskodawcy, że wszyscy ci pacjenci są włączani do PL z protokołem Ixa-RD od momentu objęcia refundacją leku Ninlaro, tj. w pierwszym cyklu w modelu oraz założenie, że maksymalny czas stosowania wyniesie 24 cykle, koszty finansowania terapii Ixa-RD u tych pacjentów uwzględniane są jedynie w I i II roku refundacji. W III roku refundacji koszty po stronie interwencji generowane są jedynie przez nowych pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do terapii protokołem RD.

Uwagę zwraca także fakt, że wydatki inkrementalne w trzecim roku refundacji w omawianym wariantcie są niższe od wyników dla III roku refundacji dla wariantów maksymalnego i podstawowego. Należy zwrócić uwagę, że liczba nowych pacjentów leczonych protokołem Ixa-RD w III roku refundacji jest taka sama w scenariuszu podstawowym i analizowanym. Niższy wynik inkrementalny w wariantcie analizowanym wynika z większej liczby pacjentów rozpoczynających leczenie w I roku refundacji, którzy po zakończeniu leczenia protokołem Ixa-RD nie doświadczają progresji choroby, generującej koszty lub doświadczają jej później niż pacjenci w scenariuszu istniejącym.

Należy także zauważyć, że wyniki inkrementalne w I i II roku refundacji w wariantcie dodatkowym uwzględniającym szerszą populację docelową w I roku refundacji są znacznie wyższe niż wyniki przedstawione w pozostałych wariantach. Biorąc pod uwagę

, wartość ta wydaje się być zawyżona. Wydaje się, że w oszacowaniach końcowych wyników dotyczących ponoszonych kosztów w scenariuszu nowym w wariantcie dodatkowym. Ze względu na niewyodrębnienie przez wnioskodawcę sumy poszczególnych składowych kosztów w scenariuszu nowym, weryfikacja poprawności tych oszacowań jest znacznie utrudniona.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na wątpliwości dotyczące poprawności oszacowania kosztów całkowitych w scenariuszu nowym w wariantcie z RSS uwzględniającym w populacji docelowej nowych pacjentów kwalifikujących się do leczenia protokołem RD oraz pacjentów dotychczas leczonych RD, w tabeli poniżej zestawiono wyodrębnione koszty na refundację iksazomibu w tym wariantcie

**Tabela 33. Koszt refundacji iksazomibu w wariantcie dodatkowym z RSS**

Rok refundacji			
I rok			
II rok			

\* , \*\* oszacowania analityków

### 6.4. Komentarz Agencji

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przez wnioskodawcę wykazała wzrost wydatków z perspektywy NFZ w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Ninlaro, który byłby stosowany w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w ramach PL „Iksazomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)”. Analizę przeprowadzono za pomocą modelu typu PSM. Koszty wynikające ze stosowania Ixa-RD oraz RD zostały zatem oszacowane w oparciu o estymowane na podstawie danych z badań krzywe ToT, PFS i OS.

Wykazano, że w scenariuszu podstawowym, bez uwzględnienia RSS, wydatki płatnika publicznego [redacted] w pierwszym roku, [redacted] w drugim roku i [redacted] w trzecim roku refundacji. W scenariuszu z RSS wydatki NFZ [redacted] w pierwszym roku, o [redacted] w drugim roku i [redacted] w trzecim roku refundacji. Wydatki płatnika publicznego wynikają w głównej mierze z wydatków na refundację produktu leczniczego Ninlaro, ale na wzrost wydatków w drugiej kolejności wpływa także zwiększenie nakładów na refundację lenalidomidu, gdyż w przypadku stosowania protokołu Ixa-RD należy oczekiwać wydłużenia czasu leczenia w porównaniu do stosowanego obecnie protokołu RD.

W analizie wrażliwości testowano jedynie wpływ zmian liczebności populacji na wyniki. Niższe koszty inkrementalne niż w analizie podstawowej uzyskano w scenariuszu, w którym uwzględniono niższą wartość [redacted] oraz w scenariuszu uwzględniającym trend wzrostu liczby pacjentów oszacowany na podstawie danych KRN. Wyższe koszty inkrementalne odnotowano w scenariuszu uwzględniającym [redacted], a także w scenariuszu, w którym populację docelową stanowią zarówno nowi pacjenci kwalifikujący się do leczenia protokołem RD w ramach istniejącego PL B.54, jak i pacjenci dotychczas leczeni lenalidomidem.

Głównym ograniczeniem AWB jest nieuwzględnienie w wariantach podstawowych w populacji docelowej pacjentów leczonych dotychczas protokołem RD. Aktualne zapisy proponowanego PL „Iksazomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)” dopuszczają sytuację, w której pacjent leczony protokołem RD przechodzi na leczenie protokołem Ixa- RD. W związku z tym zdaniem analityków Agencji wariant uwzględniający w populacji docelowej pacjentów dotychczas leczonych protokołem RD powinien stanowić wariant podstawowy.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie generujące oszczędności pozwalające na pokrycie wydatków związanych z refundacją produktu leczniczego Ninlaro oparte na założeniu upowszechnienia wśród pacjentów informacji o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu oraz korzyściach wynikających ze stosowania produktów tańszych niż limit. W analizie założono, że efektem interwencji będzie przejście przez produkt o najniższej cenie detalicznej w przeliczeniu na DDD (lub jednostkę wyrobu medycznego) 15,1% obrotu ilościowego zrealizowanego w tej grupie limitowej. Dojdzie zatem do przesunięcia podstawy limitu na produkt o najniższej cenie detalicznej za DDD, który jest najtańszy zarówno dla płatnika jak i dla pacjenta.

Wnioskodawca przeprowadził AR z uwzględnieniem 3 scenariuszy:

- pesymistycznego: proponowane rozwiązanie oszczędnościowe obejmujące grupy limitowe nr 178.2 (Leki przeciwpsychotyczne – olanzapina do stosowania doustnego – stałe postaci farmaceutyczne) oraz 83.0 (Hormony tarczycy – lewotyroksyna do stosowania doustnego) powoduje obniżenie wydatków na refundację w tych grupach o 43,3%,
- bazowego: proponowane rozwiązanie oszczędnościowe generuje w budżecie NFZ przeznaczonym na refundację apteczną oszczędności rzędu 2,2% (odsetek oszczędności w tym scenariuszu jest 20-krotnie niższy niż wykazany w analizowanych grupach limitowych w scenariuszu pesymistycznym),
- optymistycznego: przeprowadzona interwencja racjonalizacyjna generuje w budżecie NFZ przeznaczonym na refundację apteczną oszczędności rzędu 10,8% (odsetek oszczędności jest 4-krotnie niższy niż odsetek oszczędności wykazany w scenariuszu pesymistycznym).

Oszacowania AR wykonano w 2-letnim horyzoncie czasowym zgodnym z horyzontem obowiązywania decyzji refundacyjnej dla leków, dla których wydawana jest pierwsza decyzja administracyjna o objęciu refundacją (Art. 11 ust. 3 pkt. 3 Ustawy o refundacji). Wartość oszczędności wynikających z zastosowania interwencji oszczędnościowej w danym scenariuszu jest taka sama w I i II roku refundacji. Poniżej zamieszczono wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy racjonalizacyjnej.

Tabela 34. Podsumowanie analizy racjonalizacyjnej

Rok refundacji	Przyrost wydatków [mln zł]	Scenariusz pesymistyczny		Scenariusz bazowy		Scenariusz optymistyczny	
		Oszczędności [mln zł]	Bilans wydatków [mln zł]	Oszczędności [mln zł]	Bilans wydatków [mln zł]	Oszczędności [mln zł]	Bilans wydatków [mln zł]
<b>bez RSS</b>							
1. rok		72,9		176,1		880,6	
2. rok		72,9		176,1		880,6	
<b>z RSS</b>							
1. rok		72,9		176,1		880,6	
2. rok		72,9		176,1		880,6	

Według analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy dodatkowe wydatki płatnika publicznego wykazane w scenariuszu podstawowym AWB wynikające z objęcia refundacją leku Ninlaro (ikszomib) będą niższe niż oszczędności związane ze zmianą podstawy limitu na najtańszy lek w grupie limitowej. Dotyczy to wszystkich analizowanych w AR scenariuszy w I i II roku refundacji, niezależnie od przyjęcia lub nie RSS. Wyjątek stanowi scenariusz pesymistyczny AR, w którym nie uwzględniono RSS dla produktu leczniczego Ninlaro – dodatkowe wydatki płatnika publicznego związane z refundacją produktu leczniczego Ninlaro wykazane w II roku refundacji przewyższają wykazane w tym scenariuszu AR oszczędności. Prognozowane oszczędności dla NFZ w AR wariantie bazowym wyniosą ok. 176,1 mln zł w każdym analizowanym roku, co pokryje wydatki związane z refundacją produktu leczniczego Ninlaro, pozostawiając jeszcze [ ] zł wolnych środków w I roku refundacji i [ ] zł w II roku refundacji.

### Komentarz analityka Agencji

Należy zwrócić uwagę, że spodziewane obniżenie wydatków na refundację, zakładając metody przedstawione przez wnioskodawcę nie nastąpi gwałtownie. Czas uzyskania oszczędności może nie pokrywać się zatem z horyzontem czasowym w AWB.

Ponadto należy zauważyć, że przywołane przez wnioskodawcę działania mające na celu rozpowszechnianie informacji o tańszych odpowiednikach leków tj. udostępnienie internetowej bazy informującej o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu, rozpowszechnienie broszur, wydanie biuletynu oraz ogłoszenia społeczne w mediach związane są z dodatkowymi kosztami obciążającymi inne budżety niż budżet na refundację.

Analitycy Agencji zwracają także uwagę, że rozwiązania dotyczące upowszechnienia wśród pacjentów informacji o tańszych odpowiednikach są już częściowo realizowane m.in. poprzez informacje zawarte na stronie internetowej Ministerstwa Zdrowia [www.mz.gov.pl](http://www.mz.gov.pl). Na stronie internetowej w Informatorze o Lekach <http://bil.aptek.pl/servlet/bil/> lub <https://ktomalek.pl/> świadczeniobiorca ma dostęp do informacji o tańszym odpowiedniku danego produktu leczniczego. Ponadto informacja o zmianie rozporządzenia, nakładającej na farmaceutów obowiązek informowania pacjentów o możliwości nabycia tańszego odpowiednika leku, została rozpowszechniona przez media.

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Zapisy proponowanego programu lekowego nie są całkowicie zbieżne z ChPL Ninlaro. Dotyczy to przede wszystkim [REDAKTOWANE] – wskazanie rejestracyjne dopuszcza stosowanie iksazomibu po co najmniej jednym schemacie terapeutycznym, [REDAKTOWANE] Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Zestawienie wybranych zapisów programu lekowego z zapisami ChPL

Zapisy programu	Zapisy ChPL	Uwagi
[REDAKTOWANE]	Produkt leczniczy Ninlaro w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej jeden schemat leczenia.	Kryteria kwalifikacji do zaproponowanego programu lekowego [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	Leczenie należy kontynuować do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Podstawą leczenia produktem leczniczym Ninlaro w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem dłuższego niż 24 cykle powinna być indywidualna ocena stosunku korzyści do ryzyka, ponieważ dane dotyczące tolerancji i toksyczności leku po upływie 24 cykli leczenia są ograniczone.	ChPL Ninlaro nie precyzuje sytuacji, w której stwierdzana jest progresja choroby. Dodatkowo dopuszcza stosowanie leczenia przez ponad 24 cykle, aczkolwiek również w tym przypadku nie jest wiadome konkretnie w jakich przypadkach takie leczenie należy rozważyć.

Zasadne wydaje połączenie proponowanego programu lekowego „Iksazomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)” z obowiązującym już programem B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD-10 C90.0)” (Obwieszczenie MZ z dnia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2019 r. (poz. 51)), obejmującym pozostałe leki finansowane w analizowanym wskazaniu, w tym wybrany komparator – lenalidomid. Wymaga to jednak ujednocnienia zapisów obu programów. Najważniejsze różnice wymieniono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Najważniejsze różnice w zapisach programów lekowych dotyczące iksazomibu i lenalidomidu

Projekt programu „Iksazomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)”	Obowiązujący program B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD-10 C90.0)” - zapisy dotyczące lenalidomidu
[REDAKTOWANE]	„Badania przy kwalifikacji: 8) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kośćca do decyzji lekarza)”
[REDAKTOWANE]	Brak takich zapisów
[REDAKTOWANE]	„Monitorowanie leczenia: 7) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kośćca do decyzji lekarza)”

Dodatkowo zapisy programu lekowego zostały zaopiniowane przez eksperta klinicznego Agencji dr. hab. n. med. D. Dytfelda, który stwierdził, iż *program jest skonstruowany dobrze. Kryteria są określone przejrzysto*, jednocześnie zaznaczając, że w przyszłości [REDAKTOWANE], co jest zgodne z zapisami ChPL Ninlaro.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania ixazomibu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>, <https://www.networks.nhs.uk>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Dania – <https://laegemiddelstyrelsen.dk>
- Belgia – <https://kce.fgov.be/>, <https://www.inami.fgov.be>
- Szwecja – <https://www.sbu.se/> oraz <https://www.tlv.se/b>
- Czechy – <http://www.sukl.cz/>
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 31.07.2019 przy zastosowaniu słów kluczowych ixazomib oraz Ninlaro. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 8 rekomendacji 7 instytucji. Każda z odnalezionych rekomendacji dotyczyła finansowania ocenianej technologii medycznej w szerszej populacji niż wnioskowana.

5 rekomendacji dotyczyło stosowania ixazomibu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w populacji pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano przynajmniej jeden protokół leczenia. Dla tej populacji odnaleziono 3 negatywne stanowiska i 2 pozytywne. W negatywnych stanowiskach zwrócono uwagę na brak kosztowej efektywności (NCPE 2017), a także na niepewność co do skuteczności wnioskowanego schematu leczenia (CADTH 2019). SMC wydało negatywną rekomendację z przyczyn formalnych – brak złożenia dokumentów przez podmiot odpowiedzialny. W pozytywnych rekomendacjach HAS i G-BA powoływano się na dodatkową korzyść dla pacjenta. HAS zwróciło uwagę na konieczność dostarczenia długookresowych danych klinicznych dotyczących stosowania ixazomibu.

Odnaleziono dwie rekomendacje – NICE 2018 oraz TLV 2017 dotyczące stosowania ixazomibu w skojarzeniu z LEN i DEX u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej przynajmniej 2 protokoły leczenia. Obie rekomendacje były pozytywne. Uzasadnieniem dla takiego stanowiska były obiecujące wyniki dla efektywności klinicznej oraz efektywności kosztowej (NICE 2018) lub akceptowalny koszt za QALY (TLV 2018).

Dla wskazania – leczenie skojarzone z LEN i DEX pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano przynajmniej jeden protokół leczenia i występuje wysokie ryzyko cytogenetyczne, lub u których stosowano przynajmniej 2 protokoły leczenia odnaleziono negatywną rekomendację CADTH 2017. W kanadyjskiej rekomendacji zwrócono uwagę na niepewność co do skuteczności klinicznej protokołu Ixa-RD.

Ponadto na stronie AWMSG odnaleziono informację, że ze względu na rekomendację NICE odstąpiono od oceny produktu leczniczego Ninlaro. Na stronie czeskiej agencji SUKL odnaleziono informację, że produkt leczniczy Ninlaro został najpierw negatywnie oceniony w 2016 r., a następnie pozytywnie oceniony jeszcze w tym samym roku.

Szczegóły dotyczące odnalezionych rekomendacji przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 37. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Ninlaro (ixazomib)**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2019 (Kanada)	leczenie skojarzone z LEN i DEX pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano przynajmniej jeden protokół leczenia	<u>Stanowisko:</u> negatywne <u>Uzasadnienie:</u> niepewność co do skuteczności klinicznej protokołu Ixa-RD.




Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>CADTH 2017</b> (Kanada)	leczenie skojarzone z LEN i DEX pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano przynajmniej jeden protokół leczenia i występuje wysokie ryzyko cytogenetyczne, lub u których stosowano przynajmniej 2 protokoły leczenia	Nie mniej jednak w rekomendacji zwrócono uwagę na wartość dodaną refundacji Ixa-RD dla pacjentów – tj. alternatywną terapię doustną o tolerowanym profilu bezpieczeństwa.
<b>NICE 2018</b> (Wielka Brytania)	leczenie skojarzone z LEN i DEX pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej 2 lub 3 linie leczenia	<u>Stanowisko:</u> pozytywne <u>Uzasadnienie:</u> obiecujące wyniki dla efektywności klinicznej (wydłużenie czasu PFS) oraz analizy efektywności kosztowej.
<b>SMC 2018</b> (Szkocja)	leczenie skojarzone z LEN i DEX pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano przynajmniej jeden protokół leczenia	<u>Stanowisko:</u> negatywne <u>Uzasadnienie:</u> brak złożenia wniosku do SMC.
<b>TLV 2017</b> (Szwecja)	leczenie skojarzone z LEN i DEX pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowana przynajmniej dwa protokoły leczenia	<u>Stanowisko:</u> pozytywne <u>Uzasadnienie:</u> oszacowany przez TLV koszt za QALY (Ixa-RD vs RD) nie przekracza akceptowalnego przez TLV kosztu w przypadku chorób o ciężkim przebiegu. Wnioskowane wskazanie dotyczyło pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano przynajmniej jeden protokół leczenia, natomiast TLV wydało pozytywną rekomendację dla zawężonej populacji – pacjenci ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano przynajmniej dwa protokoły leczenia (dla populacji wnioskowanej wydano negatywną decyzję).
<b>HAS 2017</b> (Francja)		<u>Stanowisko:</u> pozytywne <u>Uzasadnienie:</u> korzyść kliniczna wynikająca ze stosowania Ninlaro w omawianym wskazaniu jest znacząca, biorąc pod uwagę efekt kliniczny interwencji oraz ciężkość choroby. Nie mniej jednak terapia Ixa-RD nie wykazuje wyższości w zakresie korzyści klinicznej (ang. <i>clinical benefit</i> ) względem terapii RD we wnioskowanej populacji. W rekomendacji zawarto informację, że dane dotyczące bezpieczeństwa średnio- i długookresowego (zbierane w ramach pharmacovigilance i zgodnie z planem zarządzania ryzykiem) mają być przedstawione Komisji w ciągu 2 lat
<b>NCPE 2017</b> (Irlandia)	leczenie skojarzone z LEN i DEX pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano przynajmniej jeden protokół leczenia	<u>Stanowisko:</u> negatywne <u>Uzasadnienie:</u> produkt leczniczy Ninlaro nie jest kosztowo efektywny w leczeniu szpiczaka mnogiego. W AE porównano IXA+LEN+DEX z LEN+DEX, BOR+LEN+DEX, BOR+DEX, CAR+LEN+DEX oraz CAR+DEX zarówno w populacji stosujących uprzednio przynajmniej jeden protokół leczenia, jak i przynajmniej dwa protokoły leczenia. Wartość ICER w przypadku porównania z LEN+DEX jest ponad 2,5 razy mniejszy w populacji pacjentów stosujących przynajmniej dwa schematy leczenia względem tych, którzy stosowali przynajmniej 1. Podane w rekomendacji wartości ICER były najwyższe dla porównania z LEN+DEX. W rekomendacji zwrócono uwagę na wysoki poziom niepewności związany z oszacowaniem kosztowej efektywności i rozwiązanie tego problemu jedynie w przypadku dostępności przyszłych dowodów klinicznych.
<b>G-BA 2017</b> (Niemcy)		<u>Stanowisko:</u> pozytywne <u>Uzasadnienie:</u> dodatkowa korzyść dla pacjenta

**CADTH** – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, **NICE** – The National Institute for Health and Care Excellence, **SMC** – Scottish Medicines Consortium; **TLV** – Tandvärds- & läkemedelsförmånsverket; **HAS** – Haute Autorité de Santé, **NCPE** – National Centre for Pharmacoeconomics, **G-BA** – Gemeinsamer Bundesausschuss, **LEN** – lenalidomid, **DEX** – deksametazon, **Ixa-RD** – protokół leczenia oparty na iksazom bie, lenalidomidzie, deksametazonie, **RD** – protokół leczenia oparty na lenalidomidzie i deksametazonie.







Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 03.06.2019 r., znak PLR.4600.3544.2018.15.AP, PLR.4600.3545.2018.15.AP, PLR.4600.3546.2018.14.AP (data wpływu do AOTMiT 04.06.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Ninlaro (ikszazomib), w ramach programu lekowego: „ikszazomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C.90)”. Wnioskodawca zaproponował utworzenie nowej grupy limitowej dla ocenianego leku oraz przedstawił propozycję RSS.

Produkt leczniczy Ninlaro nie był dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT.

### Problem zdrowotny

Szpiczak mnogi (szpiczak plazmocytowy) (ICD-10 C90.0) jest nadmiernym i nieprawidłowym mnożeniem się nieprawidłowych plazmocytów najczęściej zlokalizowanym w kościach płaskich. Oporny szpiczak jest określany jako choroba, która nie odpowiada na pierwotną lub kolejne terapie bądź następuje progresja występująca w ciągu 60 dni od ostatniej terapii. W celu rozpoznania wykonuje się: morfologię krwi obwodowej, morfologię szpiku i immunofenotyp, badania cytogenetyczne i molekularne, inne badania laboratoryjne oraz badania pomocnicze (np. RTG kości, TK, MR lub PET-TK). Najczęstszym symptomem jest ból kostny (łędźwiowy odcinek kręgosłupa, miednica, żebra), któremu towarzyszą objawy neurologiczne, hiperkalcemia i jej następstwa, nawracające zakażenia układu oddechowego i moczowego, niewydolność nerek, neuropatia obwodowa. Szpiczak mnogi stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych i ok 14% nowotworów układu krwiotwórczego. Zapadalność roczna w Europie waha się od 4,5/100 000 do 5,8/100 000. W Polsce zarejestrowano: 1 504 w 2013 r. i 1 413 w 2012 r. nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych (wg ICD-10: C90), jednak dane te są najprawdopodobniej zaniżone. W przypadku opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego stosuje się schematy 2- i 3-lekowe, złożone z leków takich jak talidomid, lenalidomid, bortezomib – najczęściej z glikokortykosteroidami i ewentualnie tradycyjnymi lekami cytotoksycznymi. Wybór terapii zależy od wcześniejszego leczenia, czasu utrzymywania się odpowiedzi, wieku, stanu sprawności chorego, chorób współistniejących, dostępności leków oraz od dynamiki choroby. Zastosowanie mają także nowe leki, m.in. ikkszazomib. U wybranych pacjentów wykonuje się autologiczny lub allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych.

### Alternatywne technologie medyczne

W analizach wnioskodawcy jako komparator uwzględniono lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem. Wybór komparatora uznano za prawidłowy. Od 1 listopada 2018 r. do programu lekowego włączono schemat terapeutyczny pomalidomid + deksametazon, przy czym zmieniła się także nazwa tego programu – „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)”. Najbardziej aktualny program lekowy (B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocyтового (ICD-10 C90.0)”) obowiązuje od 1 lipca 2019 r. i dodatkowo obejmuje finansowanie schematów terapeutycznych daratumumab + bortezomib + deksametazon oraz karfilzomib + lenalidomid + deksametazon. Nowe opcje terapeutyczne mogą stanowić potencjalne technologie alternatywne dla analizowanego leku, aczkolwiek biorąc pod uwagę kryteria włączenia do programu lekowego dla powyższych substancji leczniczych, można stwierdzić, że dedykowane są populacji innej niż wnioskowana.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wyniki badania RCT TOURMALINE-MM1 wskazują, że w przypadku pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), dodanie ikkszazomibu do protokołu RD pozwala na przedłużenie czasu trwania PFS w populacji wnioskowanej, tj. populacji dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim,

W 15-miesięcznym okresie obserwacji w grupie Ixa-RD nie osiągnięto mediany PFS, w grupie RD wyniosła ona 11,1 m-ca, HR=0,421 (0,180; 0,987). W przypadku przeżycia całkowitego, otrzymane wyniki nie pozwalają na wysnucie jednoznacznych wniosków.

Niepełne informacje o istotności statystycznej zaobserwowanych różnic są głównym ograniczeniem przedstawionej analizy. Z jednej strony wnioskowaną populację ograniczono do subpopulacji z najkorzystniejszym wynikiem dla pierwszorzędowego punktu końcowego jakim jest PFS, co przemawia na

korzyść zastosowania iksazomibu w tej populacji pacjentów, z drugiej strony dane dotyczące skuteczności leczenia w tej subpopulacji są niepełne, a ocena statystyczna zaobserwowanych różnic utrudniona poprzez niewielką liczebność grupy [REDACTED]).

### Analiza bezpieczeństwa

Dane dotyczące nieco szerszej populacji niż wnioskowana, [REDACTED], że zdarzenia niepożądane występują u prawie wszystkich pacjentów, z czego ciężkie zdarzenia niepożądane [REDACTED] pacjentów z grupy Ixa-RD i u [REDACTED] pacjentów z grupy RD (różnice między grupami nieistotne statystycznie). W populacji pacjentów [REDACTED] w grupie Ixa-RD zaobserwowano statystycznie istotne niższe ryzyko zgonu niż w grupie RD ([REDACTED]), podobny trend miał miejsce [REDACTED], natomiast różnica nie osiągnęła istotności statystycznej. Ponadto w populacji [REDACTED] zaobserwowano statystycznie istotne niższe ryzyko wystąpienia zawału serca ([REDACTED]). W populacji tej zaobserwowano jednak także różnice na niekorzyść schematu Ixa-RD w zakresie częstości występowania: biegunki, biegunki w stopniu  $\geq 3$ , mdłości, trombocytopenii, trombocytopenii w stopniu  $\geq 3$ , wysypki.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną porównując schemat Ixa-RD ze schematem RD przy wykorzystaniu CUA. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Ninlaro w miejsce komparatora jest z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED] i nie przekracza wartości proggu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy (obecnie 139 953 zł); [REDACTED]. Wyniki analizy przeprowadzonej z perspektywy wspólnej (płatnika i pacjenta) są niemal identyczne względem wyników analizy podstawowej. Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, że oceniana interwencja jest opłacalna po uwzględnieniu RSS, aczkolwiek należy zwrócić uwagę na wyniki analizy probabilistycznej, zgodnie z którymi [REDACTED]

W analizie wrażliwości przetestowano łącznie [REDACTED]

Analizę przeprowadzono za pomocą modelu typu PSM (ang. *partitioned survival model*), tzw. modelu pola pod krzywą – głównym ograniczeniem tej metody jest konieczność ekstrapolacji wyników ze stosunkowo krótkiego czasu obserwacji na znacznie dłuższy horyzont czasowy – w tym przypadku dane z [REDACTED] ekstrapolowano w 25-letnim horyzoncie czasowym. Dodatkowo należy zwrócić uwagę na stosunkowo niską liczebność pacjentów uwzględnionych w krzywych Kaplana-Meiera – [REDACTED]

[REDACTED] oraz na dużą liczbę cenzorowanych pacjentów (zwłaszcza w późniejszym okresie obserwacji), co dodatkowo ogranicza wiarygodność długookresowej ekstrapolacji danych.

W związku z brakiem danych długoterminowych i ekstrapolowaniu danych klinicznych z krótkiego okresu obserwacji, dotyczących stosunkowo niewielkiej grupy pacjentów, na 25-letni horyzont czasowy, w opinii analityków Agencji wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy obarczone są poważnymi ograniczeniami i należy traktować je z ostrożnością, szczególnie w zakresie [REDACTED] po zastosowaniu wnioskowanej terapii.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości proggu<sup>4</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [REDACTED]. Oszacowana wartość progowa jest [REDACTED] od wnioskowanej ceny zbytu netto [REDACTED].

W związku z wynikami badania TOURMALINE-MM1 wskazującymi, że w przypadku [REDACTED],

w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

<sup>4</sup> 139 953 zł



## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

Tabela 39. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<b>Pismo znak OT.4330.11.2019.AKP.2</b>		
<b>W ramach analizy klinicznej (AKL):</b>		
<p>AKL nie zawiera opisu problemu zdrowotnego (§ 4 ust. 1 pkt 1 Zarządzenia):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) nie podano współczynnika rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku,</li> <li>b) nie odniesiono się do zapisów proponowanego programu lekowego, zgodnie z którymi pacjenci kwalifikowani do leczenia iksazomibem muszą spełniać kryterium „brak oporności na lenalidomid”. Brak informacji w jaki sposób kryterium to będzie weryfikowane, czy przy pomocy testów diagnostycznych (jeśli tak, to o jaki rodzaj testów chodzi i w ramach jakiego świadczenia byłyby one finansowane), czy w inny sposób oraz brak informacji o tym, czy sprawdzenie spełniania tego warunku możliwe jest u pacjentów, którzy wcześniej nie przyjmowali lenalidomidu.</li> </ul>	<b>TAK/NIE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Wnioskodawca przytoczył dane dotyczące liczby pacjentów z różnych źródeł – opinia Konsultanta Wojewódzkiego, dane z AWA dla innych produktów leczniczych stosowanych w szpiczaku mnogim, w tym również opornym i nawrotowym,</li> <li>b) Wnioskodawca podał informację, że zapis PL wynika z kryteriów włączenia do badania TOURMALINE-MM1 i definicji oporności – progresja choroby w trakcie leczenia lub w ciągu 60 dni po ostatniej dawce. Nie mniej jednak nie odniósł się, w jaki sposób oporność będzie weryfikowana przy kwalifikacji do PL. Wnioskodawca nie odniósł się do pytania dotyczącego weryfikacji oporności u pacjentów, którzy wcześniej nie przyjmowali lenalidomidu.</li> </ul>
<p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Zarządzenia). Wyniki dotyczące jakości życia pochodzące z publikacji Leleu 2018 przedstawiono jedynie w sposób opisowy, nie podając wartości liczbowych (AKL s. 73-74).</p>	<b>TAK</b>	<p>Wnioskodawca uzupełnił AKL o stosowne wyniki, jednak w ramach niniejszego opracowania odstąpiono od ich przedstawiania, gdyż dotyczyły populacji szerszej niż wnioskowana.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<b>W ramach analizy ekonomicznej (AE) i analizy wpływu na budżet (BIA):</b>		
<p>Przedstawiony model ekonomiczny oraz model analizy wpływu na budżet nie odzwierciedla zapisów proponowanego programu lekowego w zakresie następujących założeń:</p> <p>a) Kryteria zakończenia udziału w programie – „brak remisji częściowej po 6 cyklach leczenia”. Według AE wnioskodawcy (s. 41) „w modelu przyjęto, że leczenie protokołem Ixa-RD trwać może maksymalnie 24 cykle. Z drugiej strony wnioskowany dla Ixa-RD program lekowy wskazuje, że jednym z kryteriów zakończenia udziału w programie jest brak remisji częściowej po 6 cyklach leczenia. Dostępne wyniki z badania TOURMALINE-MM1 (...) nie dostarczają informacji o odsetku pacjentów z brakiem remisji częściowej po 6 cyklach leczenia. W badaniu TOURMALINE-MM1 brak remisji częściowej po 6 cyklach leczenia nie był kryterium wykluczającym pacjenta z badania klinicznego, wobec czego krzywe przeżycia (ToT, PFS, OS) mogą być zawyżone w stosunku do polskiej praktyki klinicznej w ramach programu lekowego (zarówno dla protokołu Ixa-RD, jak i RD)”. W analizie Wnioskodawcy zostało to wskazane jako ograniczenie, jednak przyjęcie w modelu takiego założenia jest niewystarczająco uzasadnione. Model należy dostosować do zapisów programu lekowego.</p> <p style="background-color: yellow; display: inline-block; width: 100%; height: 40px;"></p> <p>W związku z powyższym analizy nie spełniają wymagań określonych przez § 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia oraz § 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia.</p>	<b>NIE/TAK</b>	<p>a) Wnioskodawca pozostał przy pierwotnych założeniach, gdyż w związku z brakiem danych dotyczących parametru brak remisji częściowej po 6 cyklach leczenia w analizie ekonomicznej nie było możliwe wprowadzenie skorygowania czasu leczenia. Zdaniem wnioskodawcy skrócenie czasu leczenia poprzez zakończenie leczenia po 6 cyklach leczenia przez pacjentów, którzy nie uzyskali co najmniej remisji częściowej, w znaczenie większym stopniu wpłynęłoby na zmniejszenie kosztów, niż na zmniejszenie wyników zdrowotnych Wnioskodawca pozostał przy pierwotnych założeniach, które uzasadnił podejściem konserwatywnym oraz zaakceptowaniem takich założeń we wniosku dla produktu leczniczego Darzalex.</p> <p>b) <span style="background-color: yellow; display: inline-block; width: 100%; height: 40px;"></span></p>
<p>BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w § 6 ust. 1 pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).</p> <p>a) Brak wyjaśnienia dlaczego przy oszacowaniu populacji docelowej: „Przyjęto, że do leczenia protokołem Ixa-RD kwalifikować się będą nowi pacjenci, którzy kwalifikowaliby się do terapii protokołem RD. Nie uwzględniono zatem możliwości, aby pacjenci już leczeni protokołem RD przeszli w trakcie leczenia na stosowanie protokołu Ixa-RD.”</p> <p>b) Brak wyjaśnienia dlaczego w BIA (s. 10) uwzględniono <span style="background-color: yellow; display: inline-block; width: 100%; height: 20px;"></span></p> <p>c) Brak wystarczającego uzasadnienia, dlaczego z publikacji IMWG 2016 (Sonneveld 2016) <span style="background-color: yellow; display: inline-block; width: 100%; height: 20px;"></span></p>	<b>TAK/NIE</b>	<p>a) Wnioskodawca przedstawił uzasadnienie założenia, że do leczenia protokołem Ixa-RD kwalifikować się będą nowi pacjenci, którzy kwalifikowaliby się do terapii protokołem RD oraz, że nie ma możliwości, aby pacjenci już leczeni protokołem RD przeszli w trakcie leczenia na stosowanie protokołu Ixa-RD. Zdaniem analityków Agencji uzasadnienie nie jest wystarczające. Nie mniej jednak wnioskodawca przedstawił wariant dodatkowy, w którym w populacji docelowej uwzględniono także pacjentów leczonych dotychczas protokołem RD. Wariant ten zakłada natychmiastowe przejście pacjentów leczonych protokołem RD, <span style="background-color: yellow; display: inline-block; width: 100%; height: 20px;"></span></p> <p>b) <span style="background-color: yellow; display: inline-block; width: 100%; height: 40px;"></span></p> <p>c) Uzasadniono.</p>



Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>BIA nie zawiera zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5. (<b>§ 6 ust. 1 pkt 8 Rozporządzenia</b>). BIA nie zawiera rozdziału, w którym przedstawione zostałyby uwzględnione w analizie koszty. W rozdziale 1.10. s. 42 BIA opisano skrótowo koszty jednostkowe schematów leczenia po progresji choroby oraz leczenia działań niepożądanych, jednak nie zastawiono ich tabelarycznie. Również w kalkulatorze dołączonym do analiz w arkuszach dotyczących BIA nie przedstawiono ww. kosztów.</p>	TAK	<p>Przedstawiono stosowne wyjaśnienie. Zestawienia kosztów znajdują się w AE wnioskodawcy oraz w odpowiednich arkuszach w kalkulatorze dołączonym do analiz.</p>
<b>W ramach analizy racjonalizacyjnej</b>		
<p>Analiza racjonalizacyjna nie zawiera wyszczególnienia wszystkich założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (§ 7 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia). W AR nie uwzględniono kosztów proponowanego rozwiązania. Nie wzięto także pod uwagę, że lek najtańszy może nie zostać podstawą limitu ze względu na jego dawkę oraz że proponowana przez wnioskodawcę zmiana postaw świadczeniobiorców to proces długotrwały, który nie doprowadzi do uwolnienia środków finansowych w zakładanym horyzoncie czasowym.</p>	TAK	<p>Wnioskodawca przedstawił stosowne uzupełnienie</p>
<b>W ramach wskazania źródeł danych</b>		
<p>Przedłożone analizy nie zawierają wskazania źródeł informacji zawartych w analizach (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia). Część wyników przedstawionych w analizach to „dane niepublikowane, udostępnione przez Wnioskodawcę wraz z modelem globalnym” (AKL s. 25). Do analiz nie załączono plików źródłowych, co nie pozwala na weryfikację tych danych.</p>	TAK	<p>Wnioskodawca przedstawił stosowne uzupełnienie.</p>

### **13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

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

Informacje wstępne: nie dotyczy

Analiza problemu decyzyjnego: nie dotyczy

Analiza kliniczna: nie dotyczy

Analiza ekonomiczna: nie dotyczy

Analiza wpływu na budżet: nie dotyczy

## 14. Źródła

Badania pierwotne	
TOURMALINE-MM1.	Moreau, Philippe, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. <i>N Engl J Med.</i> 2016, 374.17: 1621-1634.
	Avet-Loiseau H, Bahlis NJ, et al. Ixazomib significantly prolongs progression-free survival in high-risk relapsed/refractory myeloma patients. <i>Blood.</i> 2017 14;130(24):2610-2618.
	Mateos MV, Masszi T, et al. Impact of prior therapy on the efficacy and safety of oral ixazomib-lenalidomide-dexamethasone vs. placebo-lenalidomide-dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma in TOURMALINE-MM1. <i>Haematologica.</i> 2017;102(10):1767-1775.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ASCO/CCO 2019	Mikhael, Joseph, et al. "Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline." <i>Journal of Clinical Oncology</i> 37.14 (2019): 1228-1263.
CADTH 2017	pCODR Expert Review Committee (pERC) Final Recommendation, Ixazomib (Ninlaro), Pan-Canadian Oncology Drug Review 2017.
CADTH 2019	<a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10164IxazomibMM_fnRec_2019-07-05_ChairApproved_Post_05Jul2019_final.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10164IxazomibMM_fnRec_2019-07-05_ChairApproved_Post_05Jul2019_final.pdf</a> (data dostępu: 08.08.2019 r.)
ESMO 2017	Moreau P., San Miguel J., Sonneveld P., et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> 2017; 0:1-11.
G-BA 2017	des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ixazomib, 2017
HAS 2017	<a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15988_NINLARO_PIC_INS_Avis3_CT15988.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15988_NINLARO_PIC_INS_Avis3_CT15988.pdf</a> (data dostępu: 08.08.2019 r.)
IMWG 2016	Laubach J., Garderet L., Mahindra A., et al. Management of relapsed multiple myeloma: Recommendations of the International Myeloma Working Group. <i>Leukemia</i> 2016; 30(5):1005-1017.
NCCN 2018	Kumar SK., Callander NS., Alsina M., et al. NCCN Guidelines Insights Multiple Myeloma, Version 3.2018. <i>J Natl Compr Canc Netw</i> 2018; 16(1):11-20.
NCPE 2017	<a href="http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2017/12/IXA-Web-Summary-Final.pdf">http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2017/12/IXA-Web-Summary-Final.pdf</a> (data dostępu: 08.08.2019 r.)
NICE 2016	Myeloma: diagnosis and management. NICE guideline, February 2016.
NICE 2018	Ixazomib with lenalidomide and dexamethasone for treating relapsed or refractory multiple myeloma, Technology appraisal guidance, NICE 2018.
PGSz 2018/2019	Giannopoulos, Krzysztof, et al. "Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozowego oraz innych dyskrazji plazmocytozowych na rok 2018/2019." <i>Acta Haematologica Polonica</i> 49.4 (2018): 157-206.
SMC 2018	<a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ixazomib-ninlaro-non-submission-smc2099/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ixazomib-ninlaro-non-submission-smc2099/</a> (data dostępu: 08.08.2019 r.)
TLV 2017	<a href="https://www.tlv.se/download/18.2ec090df16367c5c52cdd1c5/1527164516583/bes180517_underlag_ninlaro.pdf">https://www.tlv.se/download/18.2ec090df16367c5c52cdd1c5/1527164516583/bes180517_underlag_ninlaro.pdf</a> (data dostępu: 08.08.2019 r.)
Pozostałe publikacje	
AWA Kyprolis	Analiza weryfikacyjna Agencji dla leku Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90)”, nr raportu OT.4331.4.2018 <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/AWA/020_AWA_OT.4331.4.2018_KYPR_OLIS_karfilzomib_szpiczak_mnogi_C90_2018.05.23.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/AWA/020_AWA_OT.4331.4.2018_KYPR_OLIS_karfilzomib_szpiczak_mnogi_C90_2018.05.23.pdf</a>
ChPL Ninlaro	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ninlaro (18.09.2017 r)
Cornell 2016	Cornell RF., Kassim AA., Evolving paradigms in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: increased options and increased complexity. <i>Bone Marrow Transplantation</i> (2016) 51, 479–491
FDA	CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH APPLICATION NUMBER: 202714Orig1s000 OTHER REVIEW(S), <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202714Orig1s000OtherR.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202714Orig1s000OtherR.pdf</a>
IMWG 2013	Ludwig H. et al. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. <i>Leukemia</i> (2013), 1–1
KRN	Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii <a href="http://epid.coi.waw.pl/krn/">http://epid.coi.waw.pl/krn/</a>

---

MSAG 2015	Quach H., Prince M. (coordinated on behalf of the MSAG), Multiple myeloma, Clinical Practice Guideline. V.3 Updated August 2015
PGSz 2015	Dmoszyńska A., et al., Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2015. Acta Hematologica Polonica 46 (2015) 159 – 211
Szczeklik 2012	Szczeklik A., Choroby wewnętrzne 2012, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2012: 1676-1682
Szczeklik 2015	Szczeklik A., Choroby wewnętrzne 2012, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2015

## 15. Załączniki

- Załącznik 1. Produkt leczniczy Ninlaro (ikszomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [redacted]  
– analiza problemu decyzyjnego, [redacted]  
[redacted] Instytut Arcana Sp. z o.o., sierpień 2018
- Załącznik 2. Produkt leczniczy Ninlaro (ikszomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [redacted]  
– analiza efektywności klinicznej, [redacted]  
Instytut Arcana Sp. z o.o., sierpień 2018
- Załącznik 3. Produkt leczniczy Ninlaro (ikszomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [redacted]  
– analiza ekonomiczna, [redacted] Instytut Arcana Sp. z o.o., lipiec 2019
- Załącznik 4. Produkt leczniczy Ninlaro (ikszomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [redacted]  
- analiza wpływu na system ochrony zdrowia, [redacted], Instytut Arcana Sp. z o.o., lipiec 2019
- Załącznik 5. Analiza Racjonalizacyjna dla produktu leczniczego Ninlaro (ikszomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim [redacted]  
[redacted], [redacted] Instytut Arcana Sp. z o.o., sierpień 2018
- Załącznik 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Ninlaro zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie nr OT.4331.33.2019.AKP.2