

Uzupełnienie do raportu HTA dla
produktu leczniczego
Sarclisa® (izatuksymab)
w odpowiedzi na uwagi AOTMiT
zawarte w piśmie
OT.4231.43.2021.BK.3

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

Kraków, październik 2021 r.

Uwagi zawarte w piśmie OT.4231.43.2021.BK.3 i odpowiedzi Instytutu Arcana (INAR)

Ad. I.1

UWAGA AOTMiT dot. braku przedstawienia w AKL opisu strategii wyszukiwania dla schematu KAR+LEN+DEX (§ 4 ust. 3 pkt 3 Rozporządzenia).

ODPOWIEDŹ INAR:

W AKL Wnioskodawcy przedstawiono opis strategii wyszukiwania dla schematu KAR+LEN+DEX (AKL, Rozdział 12.3, str. 180, tabela 82) oraz diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji PRISMA (AKL, Rozdział 12.4, str. 183, wykres 20).

Jednak wskutek wystąpienia błędu edytorskiego, w tabeli 82 w wierszach 1-2 oraz 4-5 pozostawiono słowa kluczowe dla daratumumabu oraz bortezomibu, zamiast dla karfilzomibu i lenalidomidu. Poniżej przedstawiono tabelę wyszukiwania badań pierwotnych dla KAR+LEN+DEX (**Tabela 1**) z prawidłowo wprowadzonymi słowami kluczowymi (poprawione wiersze zaznaczono na zielono).

Należy podkreślić, iż **strategia wyszukiwania dla schematu KAR+LEN+DEX została przeprowadzona poprawnie**, o czym świadczą oryginalnie zapisane zdjęcia z przeprowadzonych (z dn. 22.12.2020 r.) strategii wyszukiwania w bazach medycznych (*Rysunek 1, Rysunek 2, Rysunek 3*).

Ponadto, zaimplementowane do AKL Wnioskodawcy **wyniki wyszukiwania** (patrz Tabela 1 niniejszego pisma oraz Tabela 82 w AKL, kolumny 3-5: „Wyniki wyszukiwania: Pubmed, Embase, The Cochrane Library”) **zostały wprowadzone poprawnie**: zgodność wpisanych liczby rekordów w tabeli z wynikami przedstawionymi na zdjęciach zapisanych strategii wyszukiwania.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla KAR+LEN+DEX

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania		
		Pubmed	Embase	The Cochrane Library
1.	'carfilozmib' [Mesh/exp]	1,074	4411	0
2.	carfilzomib OR Kyprolis	1,077	4603	354
3.	#1 OR #2	1,077	4603	354
4.	'lenalidomide'[Mesh/exp]	4,857	19736	393
5	'lenalidomide' OR 'Revimid' OR 'Revlimid' OR 'C-5013' OR 'CC5013' OR 'CC 5013' OR 'IMiD3 Cpd' OR '2,6-Piperidinedione, 3-(4-amino-1,3-dihydro-1-oxo-2H-isoindol-2-yl)-' OR '3-(4-Amino-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidine-2,6-dione'	4,881	20576	1988
6	#4 OR #5	4,881	20576	1988
7.	'dexamethasone' [Mesh /exp]	73,040	156344	4580
8.	dexamethasone OR methylfluorprednisolone OR Hexadecadrol OR decameth OR Decaspray OR Dexasone OR Dexpak OR Maxidex OR Millicorten OR Oradexon OR Decaject OR 'Decaject-L.A.' OR 'Decaject L.A.' OR Hexadrol	73,055	171529	12215
9.	#7 OR #8	73,055	171529	12235
10.	#3 AND #6 AND #9	169	1758	178

Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Sarclisa® w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4231.43.2021.BK.3

11.	'multiple myeloma' [MeSH/exp]	53,892	82875	1599
12.	'multiple myeloma' OR 'kahler disease' OR 'morbus kahler' OR 'myeloma multiplex' OR 'myeloma multiple' OR 'myelomatosis' OR 'multiple myelomas' OR 'myelomas, multiple' OR 'myeloma, plasma-cell' OR 'myeloma, plasma cell' OR 'myelomas, plasma-cell' OR 'plasma-cell myeloma' OR 'plasma-cell myelomas' OR 'myelomatoses' OR 'plasma cell myeloma' OR 'cell myeloma, plasma' OR 'cell myelomas, plasma' OR 'myelomas, plasma cell' OR 'plasma cell myelomas' OR 'disease, kahler' OR 'myeloma multiples' OR 'myeloma multiple'	55,279	91255	5464
13.	#11 OR #12	55,279	91255	5464
14.	#10 AND #13	164	1645	171
15.	#14 AND [embase]/lim	-	1634	126

Data ostatniego wyszukiwania: 22.12.2020 r.

Rysunek 1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla KAR+LEN+DEX (Pubmed)

#14	...	!	>	Search: #10 AND #13	164
#13	...		>	Search: #11 OR #12	55,279
#12	...		>	Search: 'multiple myeloma' OR 'kahler disease' OR 'morbus kahler' OR 'myeloma multiplex' OR 'myeloma multiple' OR 'myelomatosis' OR 'multiple myelomas' OR 'myelomas, multiple' OR 'myeloma, plasma-cell' OR 'myeloma, plasma cell' OR 'myelomas, plasma-cell' OR 'plasma-cell myeloma' OR 'plasma-cell myelomas' OR 'myelomatoses' OR 'plasma cell myeloma' OR 'cell myeloma, plasma' OR 'cell myelomas, plasma' OR 'myelomas, plasma cell' OR 'plasma cell myelomas' OR 'disease, kahler' OR 'myeloma multiples' OR 'myeloma multiple'	55,279
#11	...		>	Search: 'multiple myeloma'	53,892
#10	...	!	>	Search: #3 AND #6 AND #9	169
#9	...		>	Search: #7 OR #8	73,055
#7	...		>	Search: 'dexamethasone'	73,040
#8	...		>	Search: dexamethasone OR methylfluorprednisolone OR Hexadecadrol OR decameth OR Decaspray OR Dexasone OR Dexpak OR Maxidex OR Millicorten OR Oradexon OR Decaject OR 'Decaject-L.A.' OR 'Decaject L.A.' OR Hexadrol	73,055
#6	...	!	>	Search: #4 OR #5	4,881
#5	...	!	>	Search: 'lenalidomide' OR 'Revimid' OR 'Revlimid' OR 'CC-5013' OR 'CC5013' OR 'CC 5013' OR 'IMiD3 Cpd' OR "2,6-Piperidinedione, 3-(4-amino-1,3-dihydro-1-oxo-2H-isoindol-2-yl)-" OR "3-(4-Amino-1-oxoisoindolin-2-yl)piperidine-2,6-dione"	4,881
#4	...		>	Search: 'Lenalidomide'	4,857
#3	...		>	Search: #1 OR #2	1,077
#2	...		>	Search: carfilzomib OR Kyprolis	1,077
#1	...		>	Search: 'carfilzomib'	1,074

Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Sarclisa® w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4231.43.2021.BK.3

Rysunek 2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla KAR+LEN+DEX (Embase)

Embase Session Results		
No.	Query	Results
#15	#14 AND [embase]/lim	1,634
#14	#10 AND #13	1,645
#13	#11 OR #12	91,255
#12	'multiple myeloma' OR 'kahler disease' OR 'morbus kahler' OR 'myeloma multiplex' OR 'myelomatosis' OR 'multiple myelomas' OR 'myelomas, multiple' OR 'myeloma, plasma-cell' OR 'myeloma, plasma cell' OR 'myelomas, plasma-cell' OR 'plasma-cell myeloma' OR 'plasma-cell myelomas' OR 'myelomatoses' OR 'plasma cell myeloma' OR 'cell myeloma, plasma' OR 'cell myelomas, plasma' OR 'myelomas, plasma cell' OR 'plasma cell myelomas' OR 'disease, kahler' OR 'myeloma multiples' OR 'myeloma multiple'	91,255
#11	'multiple myeloma'/exp	82,875
#10	#3 AND #6 AND #9	1,758
#9	#7 OR #8	171,529
#8	dexamethasone OR methylfluorprednisolone OR hexadecadrol OR decameth OR decaspray OR dexasone OR dexpak OR maxidex OR millicorten OR oradaxon OR decaject OR 'decaject-l.a.' OR 'decaject l.a.' OR hexadrol	171,529
#7	'dexamethasone'/exp	156,344
#6	#4 OR #5	20,576
#5	'lenalidomide' OR 'revimid' OR 'revlimid' OR 'cc-5013' OR 'cc5013' OR 'cc 5013' OR 'lmd3 cpd' OR '2,6-piperidinedione, 3-(4-amino-1,3-dihydro-1-oxo-2h-isoindol-2-yl)-' OR '3-(4-amino-1-oxoisindolin-2-yl)piperidine-2,6-dione'	20,576
#4	'lenalidomide'/exp	19,736
#3	#1 OR #2	4,603
#2	carfilzomib OR kyprolis	4,603
#1	'carfilzomib'/exp	4,411

Rysunek 3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla KAR+LEN+DEX (Cochrane)

-	+	#1	Any MeSH descriptor in all MeSH products	MeSH	0
-	+	#2	carfilzomib OR Kyprolis	Limits	354
-	+	#3	#1 OR #2	Limits	354
-	+	#4	MeSH descriptor: [Lenalidomide] explode all trees	MeSH	393
-	+	#5	'lenalidomide' OR 'Revimid' OR 'Revlimid' OR 'CC-5013' OR 'CC5013' OR 'CC 5013' OR 'lmd3 Cpd' OR '2,6-Piperidinedione, 3-(4-amino-1,3-dihydro-1-oxo-2h-isoindol-2-yl)-' OR '3-(4-Amino-1-oxoisindolin-2-yl)piperidine-2,6-dione'	Limits	1988
-	+	#6	#4 OR #5	Limits	1988
-	+	#7	MeSH descriptor: [Dexamethasone] explode all trees	MeSH	4580
-	+	#8	dexamethasone OR methylfluorprednisolone OR Hexadecadrol OR decameth OR Decaspray OR Dexasone OR Dexpak OR Maxidex OR Millicorten OR Oradaxon OR Decaject OR 'Decaject-L.A.' OR 'Decaject L.A.' OR Hexadrol	Limits	12215
-	+	#9	#7 OR #8	Limits	12235
-	+	#10	#3 AND #6 AND #9	Limits	178
-	+	#11	MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees	MeSH	1599
-	+	#12	'multiple myeloma' OR 'kahler disease' OR 'morbus kahler' OR 'myeloma multiplex' OR 'myeloma multiple' OR 'myelomatosis' OR 'multiple myelomas' OR 'myelomas, multiple' OR 'myeloma, plasma-cell' OR 'myeloma, plasma cell' OR 'myelomas, plasma-cell' OR 'plasma-cell myeloma' OR 'plasma-cell myelomas' OR 'myelomatoses' OR 'plasma cell myeloma' OR 'cell myeloma, plasma' OR 'cell myelomas, plasma' OR 'myelomas, plasma cell' OR 'plasma cell myelomas' OR 'disease, kahler' OR	Limits	5464
-	+	#13	#11 OR #12	Limits	5464

Source: [Embase](#)

126 Trials matching "#14 - #10 AND #13"

Ad. II.2

UWAGA AOTMiT wskazująca, iż w analizie ekonomicznej nie przeprowadzono porównania z jednym z wybranych komparatorów – terapią skojarzoną KAR+LEN+DEX (§ 5 ust. 1 pkt 1 i 2 Rozporządzenia).

ODPOWIEDŹ INAR:

Biorąc pod uwagę dostępne dane kliniczne oraz populacje analizowane w badaniach ICARIA-MM (ISA+POM+DEX) oraz ASPIRE i PX-171-006 (KAR+LEN+DEX), porównanie bezpośrednie oraz pośrednie, jak również przygotowanie zestawienia danych (ang. *naïve comparison*) ISA+POM+DEX vs KAR+LEN+DEX dla zbieżnej populacji, refundowanej obecnie ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego, nie jest możliwe do przeprowadzenia.

[Redacted text block]

Jest to wniosek z analizy efektywności klinicznej (szczegółowo przedstawiono w AKL; rozdział 12.9; str. 286-294), zgodnie z którym odstąpiono od przeprowadzenia porównania z KAR+LEN+DEX w analizie ekonomicznej.

Poniżej przedstawiono syntetyczne uzasadnienie odstąpienia od porównania ze schematem KAR+LEN+DEX.

1. Nie zidentyfikowano wiarygodnych dowodów naukowych, na podstawie których można przeprowadzić porównanie ISA+POM+DEX vs KAR+LEN+DEX:

- W wyniku systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań *head-to-head* bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Sarclisa® podawanego w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem ze schematem KAR+LEN+DEX.
- Nie odnaleziono także prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej dla analizowanych interwencji (ISA+POM+DEX vs KAR+LEN+DEX) przez wspólną grupę referencyjną (POM+DEX).
- W ramach wyszukiwania zidentyfikowano: 1) badanie RCT (ASPIRE), porównujące KAR+LEN+DEX vs LEN+DEX w populacji pacjentów z RRMM, którzy stosowali uprzednio od 1 do 3 linii leczenia; 2) jednoramienne wieloośrodkowe badanie kliniczne Ib/II fazy PX-171-006 (Wang 2013), w którym uczestniczyli pacjenci z nawrotem lub progresją szpiczaka mnogiego, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia.

[Redacted text block]

[REDACTED]

Biorąc pod uwagę populacje analizowane w badaniach ICARIA-MM oraz ASPIRE i PX-171-006, przygotowanie zestawienia danych (ang. *naïve comparison*) ISA+POM+DEX vs KAR+LEN+DEX dla zbieżnej populacji, refundowanej obecnie ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego, nie jest możliwe do przeprowadzenia.

2. Obecne wskazanie refundacyjne ogranicza wielkość populacji pacjentów, w której może być stosowany schemat KAR+LEN+DEX:

- Terapia skojarzona KAR+LEN+DEX¹ zgodnie z zapisami programu lekowego jest dedykowana wąskiej grupie pacjentów (terapia pomostowa do przeszczepu, która ma zastosowanie u pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych i ma na celu indukcję odpowiedzi).

[REDACTED]

Podsumowując, w analizie ekonomicznej odstąpiono od przeprowadzenia porównania z jednym z wybranych komparatorów – terapią skojarzoną KAR+LEN+DEX. Powyższe postępowanie jest zgodne z podejściem uwzględnionym w innych analizach ekonomicznych dla leków stosowanych w leczeniu szpiczaka mnogiego, które zostały w ostatnim czasie ocenione przez AOTMiT – brak uwag ze strony Agencji w zakresie braku

¹ KAR+LEN+DEX refundowany w ramach programu lekowego B.54 u pacjentów, u których są spełnione wszystkie warunki: 1) stosowano jeden, dwa lub trzy poprzedzające protokoły leczenia; 2) w którymkolwiek z poprzedzających protokołów leczenia zastosowano bortezomib i/lub lek immunomodulujący (talidomid, lenalidomid lub pomalidomid); 3) nie uzyskano remisji częściowej po 4 cyklach wg protokołu zawierającego bortezomib lub stwierdzono progresję choroby po co najmniej 3 cyklach leczenia lenalidomidem i deksametazonem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta protokół leczenia; 4) pacjent kwalifikuje się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i przeszczepieniem komórek krwiotwórczych.

uwzględnienia w ramach analizy ekonomicznej porównań z wybranym komparatorem, dla którego w analizie klinicznej nie było możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania:

- Zgodnie z Analizą weryfikacyjną dla produktu Imnovid [19] (schemat POM+BOR+DEX) komparatory dodatkowe, tj. schemat POM+DEX oraz schematy oparte na bendamustynie nie były rozpatrywane w analizie ekonomicznej;
- Zgodnie z Analizą weryfikacyjną dla produktu Kyprolis [20] (schemat KAR+DEX) komparator dodatkowy, tj. schemat POM+DEX nie był rozpatrywany w analizie ekonomicznej.

Ad. II.3

UWAGA AOTMiT wskazująca na konieczność ponownej weryfikacji poprawności modelu (poprawność formuł) (§ 5. ust.2 pkt 7 Rozporządzenia).

ODPOWIEDŹ INAR:

W arkuszach, w których przeprowadzana jest kalkulacja kosztów i efektów zdrowotnych dla interwencji i komparatora występują wartości komórek „#N/A” oraz „#VALUE!” bądź „#N/D” oraz „#ARG” (w zależności od ustawień programu MS Excel), nie są to jednak nieprawidłowe odwołania lub błędy w zastosowanych formułach, lecz odnoszą się one do obszarów, w których występują warianty estymacji przeżycia nie wykorzystywane w aktywnych kalkulacjach (możliwość przyjęcia do obliczeń bezpośrednio krzywych Kaplana-Meiera zamiast krzywych parametrycznych; możliwość przyjęcia dwóch przedziałów czasowych, w których użyte zostają różne krzywe).

W związku z powyższym występowanie wartości komórek „#N/A” oraz „#VALUE!” bądź „#N/D” oraz „#ARG” w obszarach, które nie są aktywnie wykorzystywane w modelu nie wpływa na poprawność obliczeń, a wynika jedynie ze struktury modelu i możliwości implementacji odmiennych wariantów estymacji przeżycia.

Ad. II.4a

UWAGA AOTMiT o konieczności przeprowadzenia w ramach analizy wrażliwości (AE, BIA) porównania ze wskazywanymi w APD jako potencjalne komparatory, terapiami skojarzonymi IXA+LEN+DEX oraz KAR+DEX (§ 5 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia; § 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia)

ODPOWIEDŹ INAR:

Zgodnie z § 2. Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań „Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku”. **Na dzień złożenia wniosku terapie skojarzone IXA+LEN+DEX oraz KAR+DEX nie były refundowane, w związku z czym nie zostały uwzględnione w analizie.** Trwający proces refundacyjny nie oznaczał automatycznego uzyskania refundacji przez oceniane technologie medyczne, nie można było zatem zakładać, że będą one w przyszłości dostępne dla pacjentów w Polsce. Należy podkreślić **znaczną niepewność** związaną z długością procesu refundacyjnego dla technologii, które ostatecznie uzyskają finansowanie z środków płatnika publicznego, jak również z przyjętym dawkowaniem, czy finalną populacją docelową, w której będzie mieć miejsce refundacja (zawężenie populacji w programie lekowym nie tylko w stosunku do wskazania rejestracyjnego, lecz również w stosunku do pierwotnie wnioskowanego wskazania refundacyjnego).

Schemat KAR+DEX uzyskał refundację w dawkowaniu innym niż określonym w ChPL oraz złożonym wniosku refundacyjnym, a schemat IXA+LEN+DEX w populacji mocno zawężonej względem populacji rejestracyjnej (a szczególnie informacje dotyczące populacji wnioskowanej dostępne we wniosku refundacyjnym zostały utajnione), co potwierdza zasadność opisanego powyżej podejścia. Biorąc pod uwagę aktualną sytuację refundacyjną, niezbędne jest także przeprowadzenie pogłębionej analizy, czy we wnioskowanej populacji nowe schematy, które uzyskały refundację będą stanowić technologię alternatywną dla ISA+POM+DEX.

- b) translokacja t(4;14) albo
 - c) translokacja t(14;16), oraz
- 3) u których stosowano co najmniej dwa protokoły leczenia,
- 4) u których stwierdzono brak oporności na lenalidomid,
- 5) którzy posiadają stan sprawności ECOG 0-2.

Iksazomib jest zatem refundowany w grupie pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji dla schematu LEN+DEX oraz po co najmniej dwóch wcześniejszych liniach leczenia, braku oporności na lenalidomid oraz **obecności aberracji cytogenetycznych z grupy wysokiego ryzyka**. Zgodnie z opinią prof. Dominika Dytflęda: „Proponowany program jest adresowany do zawężonej populacji chorych o dużym ryzyku i krótkim szacowanym czasie przeżycia. Trudno bardziej zawęzić proponowaną w programie populację” (AWA; str. 22) [5].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2. Schemat KAR+DEX (karfilzomib, deksametazon)

Karfilzomib podawany w skojarzeniu z deksametazonem jest objęty refundacją w ramach populacji pacjentów z „opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym w wieku 18 lat i powyżej, u których spełnione są następujące warunki:

1. Stosowano 1, ale nie więcej niż 3 wcześniejsze protokoły (linie) leczenia (terapia indukująca, po której nastąpi przeszczep komórek macierzystych i terapia konsolidacyjna/podtrzymująca są traktowane jako jedna linia leczenia);
2. LVEF \geq 40%;
3. Stan sprawności ECOG 0 – 2.

[REDACTED]

Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Sarclisa® w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4231.43.2021.BK.3

Brak redukcji kosztu pomalidomidu: porównanie ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX

Wariant analizy	ISA+POM+DEX		DAR+BOR+DEX		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Sarclisa® [PLN]	
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY				op. 100 mg/5 ml	op. 500 mg/25 ml
z RSS									
bez RSS									

Analiza wpływu na budżet

Brak redukcji kosztu pomalidomidu

	Wydatki płatnika publicznego [PLN]		
	I rok	II rok	III rok
Wariant z RSS			
Scenariusz istniejący			
Scenariusz nowy			
Koszt inkrementalny			
Całkowite wydatki płatnika publicznego na izatuksymab			
Całkowite wydatki płatnika publicznego na schemat ISA+POM+DEX			
Wariant bez RSS			
Scenariusz istniejący			
Scenariusz nowy			
Koszt inkrementalny			
Całkowite wydatki płatnika publicznego na izatuksymab			
Całkowite wydatki płatnika publicznego na schemat ISA+POM+DEX			

Ad. II.4c

UWAGA AOTMiT o konieczności przetestowania wariantu analizy ekonomicznej zakładającego brak różnic w efektach zdrowotnych ISA+POM+DEX vs POM+DEX tj. analizy minimalizacji kosztów.

ODPOWIEDŹ INAR:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Sarclisa® w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4231.43.2021.BK.3

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ad. II.4d

Uwaga AOTMiT o zasadności przeprowadzenia analizy konsekwencji kosztów ISA+POM+DEX z DAR+BOR+DEX i KAR+LEN+DEX.

ODPOWIEDŹ INAR:

Analiza konsekwencji kosztów ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX

W analizie ekonomicznej dołączonej do wniosku refundacyjnego zaprezentowano zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX (rozdział 1.7.1.).

Analiza konsekwencji kosztów ISA+POM+DEX vs KAR+LEN+DEX

Biorąc pod uwagę populacje analizowane w badaniach ICARIA-MM (ISA+POM+DEX) oraz ASPIRE i PX-171-006 (KAR+LEN+DEX), przygotowanie zestawienia danych (ang. *naïve comparison*) ISA+POM+DEX vs KAR+LEN+DEX dla zbieżnej populacji, refundowanej obecnie ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego, nie jest możliwe do przeprowadzenia.

[Redacted text block]

Jest to wniosek z analizy efektywności klinicznej (szczegóły przedstawiono w AKL; rozdział 12.9; str. 286-294), zgodnie z którym odstąpiono od przeprowadzenia porównania z KAR+LEN+DEX w analizie ekonomicznej. Szczegółowe uzasadnienie przedstawiono dodatkowo w odpowiedzi na uwagę nr 2.

Ad. II.5

UWAGA AOTMiT o nieuwzględnieniu (AE, BIA) zakończenia udziału pacjenta w programie w przypadku braku co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia, § 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia):

ODPOWIEDŹ INAR:

W tabelach poniżej zaprezentowano wyniki wariantu analizy ekonomicznej oraz wpływu na budżet, w którym uwzględniono zakończenie udziału pacjenta w programie w przypadku braku co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia.

[Redacted text block]

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

Jednocześnie należy podkreślić, że punkt końcowy *overall response* obejmuje wszystkich pacjentów z odnotowaną co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie, co oznacza, że dla przyjętego punktu czasowego po 6 cyklach leczenia wielkość odsetka *responders* może istotnie różnić się od przyjętego w kalkulacjach (brak opublikowanych danych przedstawiających liczbę pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią w momencie zakończenia 6. cykli leczenia).

Dodatkowo w analizie wpływu na budżet przyjęto odsetki pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią po 6 cyklach leczenia dla schematu LEN+DEX (0,568; na podstawie publikacji *Stadtmauer 2009* [17], populacja z wcześniejszymi ≥ 2 liniami) oraz po 4 cyklach leczenia dla schematu KAR+LEN+DEX (0,873; na podstawie publikacji *Dimopoulos 2017* [18], populacja z wcześniejszymi ≥ 2 liniami).

Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Sarclisa® w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4231.43.2021.BK.3

W rozpatrywanym wariantcie uzyskano istotny spadek wyników w stosunku do scenariusza podstawowego przyjętego w analizach.

Analiza ekonomiczna

Zakończenie udziału pacjenta w programie w przypadku braku co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia: porównanie ISA+POM+DEX vs POM+DEX

Wariant analizy	ISA+POM+DEX		POM+DEX		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Sarclisa® [PLN]	
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY				op. 100 mg/5 ml	op. 500 mg/25 ml
z RSS									
bez RSS									

Zakończenie udziału pacjenta w programie w przypadku braku co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia: porównanie ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX

Wariant analizy	ISA+POM+DEX		DAR+BOR+DEX		Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICER [PLN/QALY]	Progowa cena zbytu netto produktu Sarclisa® [PLN]	
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY				op. 100 mg/5 ml	op. 500 mg/25 ml
z RSS									
bez RSS									

Analiza wpływu na budżet

Zakończenie udziału pacjenta w programie w przypadku braku co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia

	Wydatki płatnika publicznego [PLN]		
	I rok	II rok	III rok
Wariant z RSS			
Scenariusz istniejący			
Scenariusz nowy			
Koszt inkrementalny			
Całkowite wydatki płatnika publicznego na izatuksymab			
Całkowite wydatki płatnika publicznego na schemat ISA+POM+DEX			
Wariant bez RSS			
Scenariusz istniejący			
Scenariusz nowy			

Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Sarclisa® w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4231.43.2021.BK.3

	Wydatki płatnika publicznego [PLN]		
	I rok	II rok	III rok
Koszt inkrementalny			
Całkowite wydatki płatnika publicznego na izatuzumab			
Całkowite wydatki płatnika publicznego na schemat ISA+POM+DEX			

Ad. III

UWAGA AOTMiT dotycząca braku przedłożenia nieopublikowanych źródeł danych oraz danych osobowych ankietowanych ekspertów. (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).

ODPOWIEDŹ INAR:

[Redacted text]

[Redacted text]

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

UWAGA AOTMiT dotycząca zaimplementowanie ww. uwag do dedykowanych modeli oraz aktualizację analiz względem nowego Obwieszczenia MZ, obowiązującego w momencie składania uzupełnień.

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawione w bieżącym dokumencie obliczenia przeprowadzono uwzględniając Obwieszczenie MZ z dnia 20 sierpnia 2021 r.

Należy jednak podkreślić, że Obwieszczenie MZ nie stanowi źródła danych kosztowych dla substancji czynnych będących składowymi rozpatrywanych schematów terapeutycznych (oceniana interwencja oraz komparatory).

Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Sarclisa® w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4231.43.2021.BK.3

W oparciu o Obwieszczenie MZ w analizie ekonomicznej wyznaczono jedynie koszty melfalanu, jednej z substancji stosowanych w leczeniu po progresji choroby. Zmiana kosztu jednostkowego melfalanu w aktualnie obowiązującym Obwieszczeniu w stosunku do aktu obowiązującego na dzień złożenia wniosku ma znikomy (pomijalny) wpływ na wyniki analizy (przykładowo wartość współczynnika ICER w wariancie z instrumentem dzielenia ryzyka dla porównania z POM+DEX spada o 0,02%). W analizie wpływu na budżet koszt melfalanu nie występuje, a zmiana Obwieszczenia MZ nie powoduje zmiany wyników analizy.

ZAŁĄCZNIK 1

1.1. Analiza kliniczna – zestawienie danych ISA+POM+DEX vs KAR+DEX

W związku z faktem, iż w ramach wyszukiwania dla izatuksymabu nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ISA+POM+DEX ze schematem KAR+DEX (wg dawkowania z programu lekowego B.54: KAR raz w tygodniu; 70 mg/m² pc.) przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie pod kątem identyfikacji badań celem oceny zasadności przeprowadzenia analizy pośredniej, przez wspólną grupę referencyjną (POM+DEX).

Powyższe postępowanie jest zgodne z wytycznymi AOTMiT, w których w przypadku braku odpowiednich badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą (ISA+POM+DEX) i komparator tj. badań typu „head to head”, zaleca się przeprowadzenie porównania pośredniego, a w przypadku braku takiej możliwości zestawienia badań (tj. *naïve comparison, matching-adjusted indirect comparison*).

W tym celu przeprowadzono wyszukiwanie badań oceniających efektywność kliniczną schematu KAR+DEX (schemat dawkowania wg programu lekowego B.54) stosowanego w leczeniu nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytoowego).

Tabela 2. Strategia wyszukiwania (badania pierwotne i wtórne) – karfilzomib AND deksametazon (Pubmed)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	(carfilzomib) OR ("carfilzomib" [Supplementary Concept]) OR (kyprolis) OR ("alpha [2 (morpholinoacetylamino) 4 phenylbutanoyl] leucyl n [3 methyl 1 (2 methyl 2 oxiranylcabonyl) butyl] phenylalaninamide") OR ("n [1 benzyl 2 [[3 methyl 1 [(2 methyl 2 oxiranyl) carbonyl] butyl] amino] 2 oxoethyl] 4 methyl 2 [[2 [(morpholinoacetyl) amino] 4 phenylbutanoyl] amino] pentanamide") OR ("pr 171") OR (pr171)	1,231
#2	("Dexamethasone"[Mesh]) OR (dexamethasone OR methylfluorprednisolone OR Hexadecadrol OR decameth OR Decaspray OR Dexasone OR Dexpak OR Maxidex OR Millicorten OR Oradexon OR Decaject OR 'Decaject-L.A.' OR 'Decaject L.A.' OR Hexadrol)	75,665
#3	#1 AND #2	346
#4	(„multiple myeloma" OR "kahler disease" OR "morbus kahler" OR "myeloma multiplex" OR "myeloma multiple" OR "myelomatosis" OR "multiple myelomas" OR "myelomas, multiple" OR "myeloma, plasma-cell" OR "myeloma, plasma cell" OR "myelomas, plasma-cell" OR "plasma-cell myeloma" OR "plasma-cell myelomas" OR "myelomatoses" OR "plasma cell myeloma" OR "cell myeloma, plasma" OR "cell myelomas, plasma" OR "myelomas, plasma cell" OR "plasma cell myelomas" OR "disease, kahler" OR "myeloma multiples" OR "myeloma multiple") OR ("Multiple Myeloma"[Mesh])	57,307
#5	#3 AND #4	322

Data wyszukiwania: 11.10.2021 r.

W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania dla KAR+DEX zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne III fazy – ARROW (publikacje: Moreau 2018 [7], Dimopoulos 2019 [8], Moreau 2019 [9], Dimopoulos 2020 [10], Takezako 2021 [11]).

Celem badania była ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa schematu KAR+DEX podawanego raz lub dwa razy w tygodniu. W badaniu brali udział pacjenci dorośli z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy byli uprzednio leczeni **dwoma lub trzema terapiami** składającymi się z inhibitora proteasomów i leku immunomodulującego. Kryterium włączenia stanowiła **oporność na ostatnio stosowaną terapię** (w tym bortezomib lub iksazomib). 478 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grup (1:1) dla karfilzomibu przyjmowanego:

Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Sarclisa® w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4231.43.2021.BK.3

- **Raz w tygodniu** (N=240) – w dniach 1., 8. i 15. każdego cyklu **70 mg/m²** karfilzomibu dożylnie (wyjątek: tylko pierwszego dnia pierwszego cyklu 20 mg/m²) + deksametazon 40 mg w dniach 1., 8. i 15. każdego cyklu oraz również 22. dnia cyklu tylko w cyklach 1-9 (**dawkowanie zgodnie z programem lekowym B.54**);
- **Dwa razy w tygodniu** (N=238) – w dniach 1., 2., 8., 9., 15. i 16. cyklu **27 mg/m²** karfilzomibu dożylnie (wyjątek: tylko pierwszego i drugiego dnia pierwszego cyklu 20 mg/m²) + deksametazon 40 mg w dniach 1., 8. i 15. każdego cyklu oraz również 22. dnia cyklu tylko w cyklach 1-9.

W obu grupach leczenie prowadzono do momentu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Mediana czasu leczenia w grupie przyjmujących lek raz w tygodniu wyniosła 38 tygodni, a w grupie leczonych dwa razy w tygodniu 29,1 tygodni. Głównym celem badania była ocena skuteczności na podstawie czasu wolnego od progresji choroby lub zgonu (PFS).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ze względu na brak badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego (klasycznego) przez wspólną grupę referencyjną, przeanalizowano zasadność uwzględnienia prostego zestawienia danych tzw. porównania naiwnego (*naive*).

[Redacted text block]

² Moreau P, Joshua D, Chng WJ, Palumbo A, Goldschmidt H, Hajek R, et. al. Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study Leukemia. 2017; 31(1): 115 - 122

³ Ailawadhi S, Sexton R, Lentzsch S, Abidi MH, Voorhees PM, Cohen AD, Rohren EM, Heitner S, Kelly K, Mackler NJ, Baer DM, Hoering A, Durie B, Orlowski RZ. Low-dose versus High-dose Carfilzomib with Dexamethasone (S1304) in Patients with Relapsed-Refractory Multiple Myeloma. Clin Cancer Res. 2020 Aug 1;26(15):3969-3978. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1997. Epub 2020 Apr 16.

⁴ Du J, Fang B, Li J, Jin J, Wang S, Zou D, Cai Z, Wang H, Hu J, Li W, Fu C, Shao Z, Xia Z, Liu P, Niu T, Tang ET, Kimball AS, Hou J, Chen W. A study of carfilzomib and dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma in China. Int J Hematol. 2021 Mar;113(3):422-429. doi: 10.1007/s12185-020-03044-z.

⁵ Maruyama D, Tobinai K, Chou T, Taniwaki M, Shumiya Y, Iida S. Weekly carfilzomib and dexamethasone in Japanese patients with relapsed or refractory multiple myeloma: A phase 1 and PK/PD trial. Cancer Sci. 2018 Oct;109(10):3245-3252. doi: 10.1111/cas.13753.

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Sarclisa® w odpowiedzi na uwagi AOTMIT zawarte w piśmie OT.4231.43.2021. BK.3

Tabela 3. Ocena heterogeniczności metodologicznej badań klinicznych (ICARIA-MM, ARROW) – zestawienie danych

Badanie	Randomizowane badanie kliniczne	Zasłепienie (double-blind)	Rodzaj badania	Liczebność populacji	Mediana obserwacji (mies.)	Testowana hipoteza	Analiza ITT	Liczba ośrodków
ICARIA-MM [12, 13]	TAK	NIE	równoległe	N=307 [^]	■ 11,6	superiority*	NIE**	102
ARROW [7, 9, 10]	TAK	NIE	równoległe	N=478 [^]	■ 12,6 [†]	superiority*	NIE**	118

*Hipoteza typu superiority (wyższości). Badania zaprojektowano w celu udowodnienia przewagi leczenia schematem ISA+POM+DEX (ICARIA-MM) / KAR+DEX (ARROW) względem grup kontrolnych pod względem przeżycia bez progresji choroby (PFS); **Analizie poddano subpopulację pacjentów z badań ICARIA-MM i ARROW (skuteczność kliniczna, bezpieczeństwo).

[^] Dotyczy populacji ogółem, tj. wszyscy pacjenci poddani procesowi randomizacji;

Tabela 4. Ocena heterogeniczności klinicznej badań (ICARIA-MM, ARROW) – zestawienie danych

Charakterystyka populacji		Heterogeniczność kliniczna	
		ICARIA-MM [12, 13]	ARROW [7, 9, 10]
Kryteria włączenia pacjentów	Leczenie w ramach wcześniejszej linii	100%	Odsetek pacjentów (%) dla KAR+DEX (raz w tyg. 70 mg/m ²)
	Lenalidomid	94%	86%
	Oporność na lenalidomid	100%	78%
	Inhibitor proteasomów (w tym BOR)	77%	98%
	Oporność na inhibitor proteasomów (w tym BOR)		46%
Kryteria wyłączenia pacjentów	Oporność na wcześniejszą terapię z użyciem przeciwciała monoklonalnego anty-CD38;	Chemioterapia cytotoksyczna w ciągu 28 dni przed randomizacją; leczenia	
	Wcześniejsze leczenie pomalidomidem lub utrzymujący się efekt toksyczny powyżej 1 stopnia po poprzedniej terapii przeciwszpizczakowej.	glikokortykosteroidami w ciągu 14 dni przed randomizacją (przekraczająca dawkę 160 mg deksametazonu); radioterapia, szpiczak mnogi o podtypie M; 5) niewydolność serca stopnia II lub IV wg klasyfikacji NYHA	

Pacjenci ≥18 r.ż. z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim (plazmocytozytym), którzy wcześniej stosowali ≥2 linie leczenia, włączając ≥2 następujące po sobie cykle LEN i BOR/KAR/IXA podawane w monoterapii i/lub w skojarzeniu, po niepowodzeniu terapii ww. lekami na skutek progresji, oporności lub nietolerancji; ECOG ≤2.

Pacjenci ≥18 r.ż. z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim (plazmocytozytym), którzy stosowali uprzednio 2-3 linie leczenia, w tym inhibitorem proteasomów oraz lekiem immunomodulującym; oporność na ostatnią stosowaną terapię (w tym bortezomibem lub ikzasomibem); udokumentowana co najmniej częściowa odpowiedź (PR) na co najmniej jedną wcześniejszą linię leczenia; ECOG ≤2.

Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Sarclisa® w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4231.43.2021.BK.3

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.2. Analiza ekonomiczna – zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych ISA+POM+DEX vs KAR+DEX

Przeprowadzając porównanie kosztów i efektów zdrowotnych terapii ISA+POM+DEX oraz KAR+DEX wykorzystano następujące źródła danych:

1. ISA+POM+DEX: raport HTA dołączony do wniosku o refundację ISA+POM+DEX (w tym efekty zdrowotne z dokumentu źródłowego NICE [13]).
2. KAR+DEX:
 - Konsekwencje zdrowotne - [redacted]; odsetki pacjentów bez progresji choroby lub zgonu w kolejnych punktach czasowych, szczytano z wykresu z publikacji źródłowej korzystając z programu WebPlotDigitizer [15];
 - Koszty – koszty jednostkowe przyjęto jak w modelu ekonomicznym (uwzględniono koszty leków, podania leków, monitorowania oraz leczenia zdarzeń niepożądanych), zużycie zasobów (dawkowanie, częstość podania leków) na podstawie zapisów programu lekowego B.54. Dysponując medianą przeżycia wolnego od progresji choroby [redacted] wyznaczono krzywą wykładniczą, na podstawie której następnie oszacowano odsetki pacjentów bez progresji choroby w kolejnych cyklach modelu. Przyjęto, że otrzymane wartości będą odpowiadały odsetkom pacjentów pozostających na leczeniu KAR+DEX (w sytuacji braku krzywej *time to treatment discontinuation*).



Tabela 8. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych

	ISA+POM+DEX	KAR+DEX
Przeżycie wolne od progresji choroby		
Odsetek pacjentów: 2. miesiąc	[redacted]	[redacted]
Odsetek pacjentów: 4. miesiąc	[redacted]	[redacted]
Odsetek pacjentów: 6. miesiąc	[redacted]	[redacted]
Odsetek pacjentów: 8. miesiąc	[redacted]	[redacted]
Odsetek pacjentów: 10. miesiąc	[redacted]	[redacted]
Odsetek pacjentów: 12. miesiąc	[redacted]	[redacted]

Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Sarclisa® w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4231.43.2021.BK.3

	ISA+POM+DEX	KAR+DEX
Odsetek pacjentów: 14. miesiąc	■	■
Mediana PFS [miesiące]	■	■
Przeżycie całkowite		
Odsetek pacjentów: 3. miesiąc	■	b.d.
Odsetek pacjentów: 6. miesiąc	■	b.d.
Odsetek pacjentów: 9. miesiąc	■	b.d.
Odsetek pacjentów: 12. miesiąc	■	b.d.
Odsetek pacjentów: 15. miesiąc	■	b.d.
Mediana OS [miesiące]	■	b.d.
Zdarzenia niepożądane *		
Anemia	3,3%	■
Neutropenia	46,1%	■
Gorączka neutropeniczna	11,8%	■
Trombocytopenia	11,8%	■
Nadciśnienie	1,3%	■
Zapalenie płuc	16,4%	■

* uwzględniono zdarzenia stopnia ≥3, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów na jednym z ramion; ■

Tabela 9. Zestawienie kosztów

Kategoria kosztów [PLN]	Koszty całkowite niezdykontowane [PLN]		Koszty całkowite zdykontowane [PLN]	
	ISA+POM+DEX	KAR+DEX	ISA+POM+DEX	KAR+DEX
Wariant z RSS				
Leki	■	■	■	■
w tym izatuksymab	■		■	
Podanie leków	■	■	■	■
Monitorowanie*	■	■	■	■
Zdarzenia niepożądane	■	■	■	■
Razem	■	■	■	■
Wariant bez RSS				
Leki	■	■	■	■
w tym izatuksymab	■		■	
Podanie leków	■	■	■	■
Monitorowanie*	■	■	■	■

Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Sarclisa® w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4231.43.2021.BK.3

Kategoria kosztów [PLN]	Koszty całkowite niezdyskontowane [PLN]		Koszty całkowite zdyskontowane [PLN]	
	ISA+POM+DEX	KAR+DEX	ISA+POM+DEX	KAR+DEX
Zdarzenia niepożądane	■	■	■	■
Razem	■	■	■	■

* wyłącznie monitorowanie w ramach programu lekowego

1.3. Piśmiennictwo

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. Health Technology Assessment). wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016.
2. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2021 r.
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
4. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.)
5. AWA Ninlaro (iksazomib):
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/126/AWA/ot.4331.33.2019_ninlaro_awa_bip.pdf
6. NICE: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta658/documents/committee-papers>.
7. Moreau P, Mateos MV, Berenson JR, Weisel K, Lazzaro A, Song K, Dimopoulos MA, Huang M, Zahlten-Kumeli A, Stewart AK. Once weekly versus twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2018 Jul;19(7):953-964. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30354-1. Epub 2018 Jun 1. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2018 Aug;19(8):e382.
8. Dimopoulos MA, Moreau P, Iida S, Huang SY, Takezako N, Chng WJ, Zahlten-Kumeli A, Sersch MA, Li J, Huang M, Lee JH. Outcomes for Asian patients with multiple myeloma receiving once- or twice-weekly carfilzomib-based therapy: a subgroup analysis of the randomized phase 3 ENDEAVOR and A.R.R.O.W. *Trials. Int J Hematol.* 2019 Oct;110(4):466-473. doi: 10.1007/s12185-019-02704-z.
9. Moreau P, Kumar S, Boccia R, Iida S, Goldschmidt H, Cocks K, Trigg A, Zahlten-Kumeli A, Yuce E, Panjabi SS, Dimopoulos M. Convenience, satisfaction, health-related quality of life of once-weekly 70 mg/m² vs. twice-weekly 27 mg/m² carfilzomib (randomized A.R.R.O.W. study). *Leukemia.* 2019 Dec;33(12):2934-2946. doi: 10.1038/s41375-019-0480-2.
10. Dimopoulos MA, Niesvizky R, Weisel K, Siegel DS, Hajek R, Mateos MV, Cavo M, Huang M, Zahlten-Kumeli A, Moreau P. Once- versus twice-weekly carfilzomib in relapsed and refractory multiple myeloma by select patient characteristics: phase 3 A.R.R.O.W. study subgroup analysis. *Blood Cancer J.* 2020 Mar 9;10(3):35. doi: 10.1038/s41408-020-0300-y.
11. Takezako N, Shibayama H, Handa H, Hagiwara S, Ozaki S, Suzuki K, Kosugi H, Ri M, Sugiura I, Choi I, Miyamoto T, Iida S. Once-weekly vs. twice-weekly carfilzomib dosing in a subgroup of Japanese relapsed and refractory multiple myeloma patients from a randomized phase 3 trial (A.R.R.O.W.) and comparison with ENDEAVOR. *Int J Hematol.* 2021 Feb;113(2):219-230. doi: 10.1007/s12185-020-03013-6.
12. Attal, M., Richardson, P. G., Rajkumar, S. V., San-Miguel, J., Beksac, M., Spicka, I., Leleu, X., Schjesvold, F., Moreau, P., Dimopoulos, M. A. and et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019 Dec 7; 394(10214): 2096-2107 wraz z korektą (Department of Error. *Lancet.* 2019 Dec 7;394(10214):2072. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32944-7).
13. Raport NICE 2020: Single Technology Appraisal. Isatuximab with pomalidomide and dexamethasone for treating relapsed and refractory multiple myeloma [ID1477] Committee Papers <https://www.nice.org.uk/guidance/ta658/documents/committee-papers>
14. Spencer A. et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. *Haematologica* Vol. 103 No. 12 (2018)
15. <https://automeris.io/WebPlotDigitizer/>
16. Berenson JR, Cartmell A, Bessudo A, Lyons RM, Harb W, Tzachanis D, Agajanian R, Boccia R, Coleman M, Moss RA, Rifkin RM, Patel P, Dixon S, Ou Y, Anderl J, Aggarwal S, Berdeja JG CHAMPION-1: a phase 1/2 study of once-weekly carfilzomib and dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma *Blood.* 2016; 127(26): 3360 – 3368.
17. Stadtmauer E et al. Lenalidomide in combination with dexamethasone at first relapse in comparison with its use as later salvage therapy in relapsed or refractory multiple myeloma. *Eur J Haematol.* 2009 Jun;82(6):426-32.

Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Sarclisa® w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4231.43.2021.BK.3

18. Dimopoulos MA et al. Carfilzomib–lenalidomide–dexamethasone vs lenalidomide–dexamethasone in relapsed multiple myeloma by previous treatment. Blood Cancer Journal (2017) 7, e554.
19. AWA dla Imnovid® (POM+BOR+DEX): https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/036/AWA/36_AWA_OT.4231.4.2021_Imnovid_2021.04.22_BIP.pdf
20. AWA dla Kyprolis (KAR+DEX): https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/166/AWA/166_awa_ot.4331.41.2019_kyprolis_bip.pdf