



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

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Sarclisa (izatuksymab)  
w ramach programu lekowego:  
„Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego  
szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C90.0)  
z zastosowaniem izatuksymabu”**

**Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4231.43.2021

Data ukończenia: 18.11.2021 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Sanofi-Aventis Sp. z o.o.) 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 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

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

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 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ADRs</b>	działania niepożądane (adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>allo-HSCT</b>	przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation)
<b>ALT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>ASCT</b>	autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (autologous stem cell transplantation)
<b>AST</b>	aminotransferaza asparaginianowa
<b>auto-HSCT</b>	przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (autologous hematopoietic stem cell transplantation)
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BCMA</b>	antygen dojrzewania komórek B (B-cell maturation antygen)
<b>BOR</b>	bortezomib
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CAR-Ts</b>	limfocyty T ze zmodyfikowanym antygenem receptora (chimeric antigen receptor T-cell)
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
<b>CR</b>	odpowiedź całkowita (complete response)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>Dara/DAR</b>	daratumumab
<b>DaraKd</b>	schemat daratumumab, karfilzomib, deksametazon
<b>DaraRd</b>	schemat daratumumab, lenalidomid, deksametazon
<b>DaraVd</b>	schemat daratumumab, bortezomib, deksametazon
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>DEX</b>	deksametazon
<b>DOR</b>	czas trwania odpowiedzi (duration of response)
<b>DRd</b>	schemat daratumumab, lenalidomid, deksametazon

<b>DT-PACE</b>	schemat talidomid, deksametazon, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd
<b>DVd</b>	schemat daratumumab, bortezomib, deksametazon
<b>ECOG</b>	Eastern Cooperative Oncology Group
<b>EloPD</b>	schemat elotuzumab, pomalidomid, deksametazon
<b>EloRD</b>	schemat elotuzumab, lenalidomid, deksametazon
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>EORTC QLQ-C30</b>	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Cancer Specific Questionnaire With 30 Items
<b>EORTC QLQ-MY20</b>	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Multiple Myeloma Specific Module With 20 Items
<b>EOT</b>	end of treatment
<b>EQ-5D-5L</b>	European Quality of Life Working Group Health Status Measure 5 Dimensions (5D), 5 Levels (5L)
<b>ERd</b>	schemat elotuzumab, lenalidomid, deksametazon
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>FU</b>	follow-up
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GGN</b>	górna granica normy
<b>GHS/QoL</b>	Global Health Status/Quality of Life Score
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HDMel</b>	tandemowa terapia dużymi dawkami melfalanu (high-dose melfalan)
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HRQL/HRQoL</b>	jakość życia związana ze stanem zdrowia (health-related quality of life)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>IMiD</b>	leki immunomodulujące
<b>IMId</b>	leki immunomodulujące (immunomodulatory drugs)
<b>IPd</b>	schemat ISA+POM+DEX
<b>IPD</b>	schemat iksazomib, pomalidomid, deksametazon
<b>IQR</b>	rozstęp ćwiartkowy, rozstęp kwartylny (interquartile range)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>IRC</b>	Independent Response Review Committee
<b>IRd</b>	schemat iksazomib, lenalidomid, deksametazon
<b>ISA</b>	izatuksymab
<b>IsaKd</b>	schemat izatuksymab, karfilzomib, deksametazon
<b>IsaPd</b>	schemat ISA+POM+DEX
<b>ITT</b>	intention-to-treat
<b>IXA</b>	iksazomib
<b>IzaPD</b>	schemat izatuksymab, pomalidomid, deksametazon
<b>KAR</b>	karfilzomib
<b>KD</b>	schemat karfilzomib, deksametazon

<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KPd</b>	schemat karfilzomib, pomalidomid, deksametazon
<b>KRd</b>	schemat karfilzomib, lenalidomid, deksametazon
<b>Ld</b>	schemat lenalidomid, deksametazon
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499, z późn. zm.)
<b>LEN</b>	lenalidomid
<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>MDRD</b>	Modification of Diet in Renal Disease
<b>MM</b>	szpiczak mnogi/plazmocytowy (multiple myeloma)
<b>MP</b>	schemat melfalan, prednizon
<b>MPT</b>	schemat melfalan, prednizon, talidomid
<b>MR</b>	minimalna odpowiedź (minimal response)
<b>MRD</b>	minimalna choroba resztkowa (minimal residual disease)
<b>MRD-</b>	negatywizacja minimalnej choroby resztkowej (minimal residual disease negativity)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<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 (number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>NO</b>	nie osiągnięto
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>ORR</b>	ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (overall response rate)
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (overall survival)
<b>PCD</b>	schemat pomalidomid, cyklofosfamid, deksametazon
<b>PCM</b>	szpiczak plazmocytowy (plasma cell myeloma)
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>Pd</b>	schemat POM+DEX
<b>PD</b>	progresja choroby (progressive disease)
<b>PD</b>	schemat pomalidomid, deksametazon
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji (progression-free survival)
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PI</b>	inhibitor proteasomu (proteasome inhibitor)
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>POM</b>	pomalidomid
<b>PomVD</b>	schemat pomalidomid, bortezomib, deksametazon

<b>PR</b>	odpowiedź częściowa (partial response)
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>PVD</b>	schemat pomalidomid, bortezomib, deksametazon
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>RB</b>	korzyść względna (relative benefit)
<b>RCD</b>	schemat lenalidomid, cyklofosfamid, deksametazon
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>Rd</b>	schemat lenalidomid, deksametazon
<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 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>RVd</b>	schemat lenalidomid, bortezomib, deksametazon
<b>sCR</b>	rygorystyczna odpowiedź całkowita (ang. stringent complete response)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>Sd</b>	schemat selinexor, deksametazon
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SVd</b>	schemat selinexor, bortezomib, deksametazon
<b>TAL</b>	talidomid
<b>TCEs</b>	T-cell engagers
<b>TD</b>	schemat talidomid, deksametazon
<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>TNT</b>	czas do kolejnego leczenia (time to next treatment)
<b>TTP</b>	czas do wystąpienia progresji choroby (time to progression)
<b>TTR</b>	czas uzyskania odpowiedzi na leczenie (time to response)
<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 2021 r., poz. 523, 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 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.)
<b>VAD</b>	schemat winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon
<b>VAS</b>	Visual Analogic Scale
<b>VCd</b>	schemat bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon
<b>Vd</b>	schemat bortezomib, deksametazon
<b>VdT-PACE</b>	schemat bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd

---

<b>VenVd</b>	schemat wenetoklaks, bortezomib, deksametazon
<b>VGPR</b>	bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepiej
<b>VGPR</b>	bardzo dobra odpowiedź częściowa (very good partial response)
<b>VMP</b>	schemat bortezomib, melfalan, prednizon
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (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>8</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>10</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>11</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	11
2.2. Kompletność dokumentacji .....	11
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>12</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	12
3.1.1. Informacje podstawowe .....	12
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	12
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	13
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	13
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	14
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	14
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	15
3.2. Problem zdrowotny .....	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	26
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	27
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	28
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>30</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	30
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	30
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	32
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	32
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	33
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	36
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	38
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	39
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	39
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	39
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	49
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	54
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	54



4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	54
4.3.	Komentarz Agencji .....	55
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>57</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	57
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy .....	57
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	58
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	68
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	68
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	69
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości .....	70
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	76
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	78
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	78
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	79
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	79
5.4.	Komentarz Agencji .....	82
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>84</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	84
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	84
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	84
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	86
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	87
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	88
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości .....	88
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	91
6.4.	Komentarz Agencji .....	91
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>93</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>94</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>95</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>97</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>99</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>104</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>106</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>107</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>109</b>

# 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 09.09.2021 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.645.2021.12.APR

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Sarclisa (izatuksymab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 5 ml, kod EAN: 05909991427818
  - Sarclisa (izatuksymab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 25 ml, kod EAN: 05909991427832
- Wnioskowane wskazanie:  
„Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0) z zastosowaniem izatuksymabu”

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:

- Sarclisa (izatuksymab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 5 ml, kod EAN: 05909991427818 – [REDACTED]
- Sarclisa (izatuksymab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 25 ml, kod EAN: 05909991427832 – [REDACTED]

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
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

Sanofi-Aventis Groupe

54 rue La Boétie

75008 Paris

Francja

Wnioskodawca

Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

00-203 Warszawa

ul. Bonifraterska 17

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 09.09.2021 r., znak PLR.4500.645.2021.12.APR (data wpływu do AOTMiT 09.09.2021 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 2021 r., poz. 523, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Sarclisa (izatuksymab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 5 ml, kod EAN: 05909991427818
- Sarclisa (izatuksymab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 25 ml, kod EAN: 05909991427832

w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0) z zastosowaniem izatuksymabu”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 01.10.2021 r., znak OT.4231.43.2021.BK.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 22.10.2021 r.

Wykaz zgodności analiz względem wymagań minimalnych zamieszczono w rozdziale 12. niniejszej analizy.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Produkt leczniczy Sarclisa (izatuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytoowym – analiza problemu decyzyjnego, ██████████, Instytut Arcana a Certara Company, Kraków, 2021 r.
- Produkt leczniczy Sarclisa (izatuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytoowym – analiza kliniczna, ██████████, Instytut Arcana a Certara Company, Kraków, 2021 r.
- Produkt leczniczy Sarclisa (izatuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytoowym – analiza ekonomiczna, ██████████, Instytut Arcana a Certara Company, Kraków, 2021 r.
- Produkt leczniczy Sarclisa (izatuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytoowym – analiza wpływu na system ochrony zdrowia, ██████████, Instytut Arcana a Certara Company, Kraków, 2021 r.
- Produkt leczniczy Sarclisa (izatuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytoowym – analiza racjonalizacyjna, ██████████, Instytut Arcana a Certara Company, Kraków, 2021 r.
- 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, Kraków, 2021 r.

Zgodność przedłożonych analiz z wytycznymi HTA przedstawiono w rozdziale 13. niniejszej analizy.

### 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>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sarclisa, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 5 ml, kod EAN: 05909991427818</li> <li>Sarclisa, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 25 ml, kod EAN: 05909991427832</li> </ul>						
<b>Kod ATC</b>	L01XC38 (leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne)						
<b>Substancja czynna</b>	izatuksymab						
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD-10 C90.0) z zastosowaniem izatuksymabu						
<b>Dawkowanie</b>	<p>Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Sarclisa wynosi 10 mg/kg masy ciała, w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (schemat leczenia Isa-Pd) lub w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem (schemat leczenia Isa-Kd), zgodnie ze schematem w tabeli:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Cykle</th> <th>Schemat dawkowania</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cykl 1</td> <td>Dni 1, 8, 15 i 22 (co tydzień)</td> </tr> <tr> <td>Cykl 2 i następane</td> <td>Dni 1, 15 (co 2 tygodnie)</td> </tr> </tbody> </table>	Cykle	Schemat dawkowania	Cykl 1	Dni 1, 8, 15 i 22 (co tydzień)	Cykl 2 i następane	Dni 1, 15 (co 2 tygodnie)
Cykle	Schemat dawkowania						
Cykl 1	Dni 1, 8, 15 i 22 (co tydzień)						
Cykl 2 i następane	Dni 1, 15 (co 2 tygodnie)						
<b>Droga podania</b>	dożylnie						
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Izatuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym IgG1, wiążącym się ze swoistym zewnątrzkomórkowym epitopem receptora CD38. CD38 jest glikoproteiną przezbłonową, która ulega w wysokim stopniu ekspresji na powierzchni komórek szpiczaka mnogiego.</p> <p>W warunkach in vitro izatuksymab działa na mechanizmy zależne od fragmentu Fc IgG, w tym na: cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał (ang. antibody dependent cell mediated cytotoxicity, ADCC), fagocytozę komórkową zależną od przeciwciał (ang. antibody dependent cellular phagocytosis, ADCP) i cytotoksyczność zależną od dopełniacza (ang. complement dependent cytotoxicity, CDC). Ponadto izatuksymab może spowodować śmierć komórek nowotworowych w wyniku indukcji apoptozy w mechanizmie niezależnym od fragmentu Fc.</p> <p>W warunkach in vitro izatuksymab blokuje aktywność enzymatyczną białka CD38, które katalizuje syntezę i hydrolizę cyklicznej ADP-rybozy (cADPR), związku mobilizującego wapń. Izatuksymab hamuje produkcję cADPR z zewnątrzkomórkowego dwunukleotydu nikotynamido-adeninowego (NAD) w komórkach szpiczaka mnogiego.</p> <p>W warunkach in vitro izatuksymab może aktywować komórki NK bez obecności docelowych komórek guza z ekspresją białka CD38.</p> <p>W warunkach in vivo we krwi obwodowej pacjentów leczonych izatuksymabem w monoterapii obserwowano zmniejszenie bezwzględnych liczb komórek NK CD16+ i CD56+, limfocytów B CD19+, limfocytów T CD4+ i limfocytów TREG (CD3+, CD4+, CD25+, CD127-).</p> <p>U pacjentów ze szpiczakiem mnogim stosowanie produktu leczniczego SARCLISA w monoterapii prowadziło do indukcji klonalności w obrębie receptora limfocytów T, co wskazuje na rozwój adaptacyjnej reakcji immunologicznej.</p> <p>W warunkach in vitro zastosowanie izatuksymabu w skojarzeniu z pomalidomidem powoduje zwiększenie lizy komórek szpiczaka mnogiego z ekspresją białka CD38 przez komórki efektorowe (ADCC) oraz w wyniku bezpośredniego uśmiercania komórek nowotworowych, w porównaniu z zastosowaniem samego izatuksymabu. W warunkach in vivo w doświadczeniach na zwierzętach z użyciem modelu ksenoprzeszczepu ludzkiego szpiczaka mnogiego u myszy wykazano, że skojarzenie izatuksymabu z pomalidomidem powoduje zwiększenie aktywności przeciwnowotworowej w porównaniu z aktywnością izatuksymabu lub pomalidomidu w monoterapii.</p>						

Źródło: ChPL Sarclisa

Dopuszczone do obrotu jest także opakowanie produktu leczniczego Sarclisa, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 3 fiol. 5 ml.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sarclisa> (dostęp: 11.10.2021 r.)

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	30.05.2020 r., EMA
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy Sarclisa jest wskazany do stosowania: - w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie linie leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów, i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu. - w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia.
<b>Status leku sierocego</b>	nie dotyczy
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs): Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

Źródło: ChPL Sarclisa

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Sarclisa był przedmiotem oceny Agencji w 2021 r. w ramach opracowania wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI) we wskazaniu rejestracyjnym, tj. w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa cykle leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów, u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu [redacted]. Zgodnie z Opinią Rady Przejrzystości nr 35/2021 z dnia 22 lutego 2021 roku w sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności<sup>2</sup>, produkt ten nie został ostatecznie zakwalifikowany do wykazu, gdyż nie spełniał kryteriów przyjętych przez Radę Przejrzystości, tj.:

1. Istotność schorzenia (lub wskazania szczegółowego), na które składają się ciężkość skutków i występowanie w Polsce;
2. Zaspokojenie potrzeby zdrowotnej dostępność w Polsce i skuteczność technologii leczniczej w tym schorzeniu;
3. Siła wnioskowanej interwencji, uwzględniając jej skuteczności bezpieczeństwo (działania niepożądane) w rozpatrywanym wskazaniu;
4. Istotność najważniejszego punktu końcowego;
5. Dystans innowacyjny - różnica pomiędzy siłą wnioskowanej technologii a aktualnym zaspokojeniem potrzeb zdrowotnych w danym wskazaniu – jako sumaryczny miernik innowacji wynikowej;
6. Jakość dowodów naukowych;
7. Innowacyjność procesowa technologii - czy jej działanie jest innowacyjne biorąc pod uwagę punkt uchwytu i mechanizm działania;
8. Koszty terapii;
9. Koszty efektu zdrowotnego (preferencyjnie LYG);
10. Impakt budżetowy, przy uwzględnieniu wielkości populacji docelowej.

(...) Wyboru dokonano poprzez ocenę poszczególnych kryteriów w skali punktowej dla wszystkich preparatów, a następnie wybór tych, które w opinii członków Rady uzyskały najwyższą ocenę łączną, przy czym w odniesieniu do punktów 1-7 punktacja miała charakter rosnący wraz ze wzrostem istotności poszczególnych chorób i innowacyjności technologii, a w przypadku punktów 8-10 malejący wraz ze wzrostem kosztów terapii.

<sup>2</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tli/GRP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/GRP.pdf) (dostęp: 11.10.2021 r.)

### 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>	- Sarclisa (izatuksymab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 5 ml, kod EAN: 05909991427818 – [REDACTED] - Sarclisa (izatuksymab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 25 ml, kod EAN: 05909991427832 – [REDACTED]
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	w ramach programu lekowego
<b>Poziom odpłatności</b>	bezpłatny
<b>Grupa limitowa</b>	nowa grupa limitowa
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0) z zastosowaniem izatuksymabu.
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	[REDACTED] [REDACTED]
<b>Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu</b>	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
<b>Kryteria zakończenia udziału w programie</b>	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z ChPL Sarclisa, izatuksymab jest wskazany w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie linie leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów, i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu. Wnioskowane wskazanie refundacyjne produktu leczniczego Sarclisa (izatuksymab) jest [redacted] od wskazania rejestracyjnego, obejmuje bowiem pacjentów, którzy [redacted]. Jak wskazuje wnioskodawca: [redacted].

#### Grupa limitowa

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

*Równocześnie produkt leczniczy Sarclisa opakowanie jednostkowe zawierające 100 mg izatuksymabu w 5 ml koncentratu stanie się podstawą limitu w nowej grupie.*

Należy jednak wziąć pod uwagę, że ustawa refundacyjna wskazuje w art. 15. ust. 3 pkt 2, że w przypadku gdy pomimo odmiennych mechanizmów działania leków, uzyskiwany jest podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny dopuszcza się tworzenie wspólnej grupy limitowej. Wnioskodawca wskazuje, że stosowanie ISA+POM+DEX wiąże się z uzyskiwaniem dodatkowego efektu zdrowotnego względem POM+DEX, jednak na podstawie odnalezionych dowodów i przeprowadzonego porównania z DAR+BOR+DEX oraz KAR+DEX (patrz: rozdz. 4), nie jest możliwe wiarygodne określenie różnic między porównywanymi terapiami.

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

#### Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją, w przypadku wydania pozytywnej decyzji, produkt leczniczy Sarclisa ma być dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach nowego programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD-10 C90.0) z zastosowaniem izatuksymabu”.

W opinii analityków Agencji należy rozważyć [redacted].

#### Instrument dzielenia ryzyka

Proponowany instrument dzielenia ryzyka (RSS) zakłada, iż [redacted].

## 3.2. Problem zdrowotny

#### Definicja

Szpiczak mnogi (szpiczak plazmocytozy) (ICD-10 C90.0) jest nadmiernym i nieprawidłowym mnożeniem się nieprawidłowych plazmocytozy 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% plazmocytoza 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 plazmocytoz w szpiku (absolutny odsetek wynosi ≥10%),</li> <li>• wyraźny rozwój nowych zmian kostnych lub plazmocytoza w tkankach miękkich albo udokumentowane powiększenie istniejących zmian kostnych lub plazmocytoza 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 zaburzeniem plazmocytoz: <ul style="list-style-type: none"> <li>• rozwój nowych plazmocytoz w tkankach miękkich lub zmiany kostne w przeglądzie kostnym, obrazie rezonansu magnetycznego lub innym obrazie,</li> <li>• wyraźny wzrost rozmiaru istniejących plazmocytoz 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>

### Etiologia i patogeneza

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

### Rozpoznanie choroby

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

### Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania 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 plazmocytoz 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.

### 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.

### 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: AWA Ninlaro (OT.4331.33.2019)

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące liczby pacjentów leczonych w ramach rozpoznania ICD-10: C90.0 w latach 2014 – I połowa 2020 r. według danych NFZ<sup>3</sup>.

Tabela 6. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ

Rok	Populacja		
	Z rozpoznaniem ICD-10: C90.0	Leczonych w programie lekowym B.54	
		Lenalidomid	Daratumumab
2014	8 560	768	0
2015	9 153	1 078	0
2016	9 546	1 230	0
2017	10 027	1 449	0
2018	10 452	1 627	0
2019	10 980	1 947	98*
2020 (I połowa)	8 877	1 582	201

\*Zgodnie z Obwieszczeniem MZ termin wejścia w życie decyzji to 01.07.2019 r.

<sup>3</sup> Na podstawie AWA Darzalex (daratumumab) nr OT.4231.18.2021

([https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/064/AWA/64\\_AWA\\_OT.4231.18.2021\\_Darzalex\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/064/AWA/64_AWA_OT.4231.18.2021_Darzalex_BIP_REOPTR.pdf), (data dostępu: 12.10.2021 r.)

## 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeprowadzono aktualizację wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby analizy weryfikacyjnej nr.: OT.4231.18.2021<sup>4</sup>. Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia aktualnych wytycznych praktyki klinicznej:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono 12.10.2021 r. Poszukiwano dokumentów opublikowanych w ciągu ostatnich 3 lat. Odnaleziono aktualne wytyczne NCCN 2021 (wersja 1.2022) oraz NICE 2021. Opis pozostałych wytycznych pochodzi z raportu Agencji nr OT.4231.18.2021.

Odnalezione wytyczne dotyczące postępowania w leczeniu nawrotowego/opornego na leczenie szpiczaka plazmocytozy nie prezentują jednolitego standardu postępowania. Wszystkie wytyczne wskazują, iż wybór sposobu leczenia uwarunkowany jest szeregiem czynników i wymaga indywidualnego podejścia do pacjenta.

Zarówno wytyczne polskie, jak i zagraniczne podkreślają skuteczność stosowania schematów opartych na skojarzeniu pomalidomidu z deksametazonem (w postaci terapii dwu- i trójlekowych). Wytyczne Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2021 r. wskazują na możliwość zastosowania ISA+POM+DEX u chorych ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia, co jest zgodne z wytycznymi NCCN 2021, gdzie schemat ISA+POM+DEX zalecany jest u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze terapie, włączając lenalidomid i inhibitor proteasomu. Z kolei zgodnie z wytycznymi NICE 2021 schemat ten wskazywany jest w czwartej linii leczenia, czyli u pacjentów z RRMM, którzy otrzymali wcześniej trzy linie leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów, i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu. Terapia ISA+POM+DEX jest rekomendowana przez EHA-ESMO 2021 w leczeniu drugich i kolejnych nawrotów (≥3 linii leczenia RRMM), dla pacjentów opornych na LEN i BOR oraz opornych na LEN i wrażliwych na inhibitor proteasomów.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

<sup>4</sup> Na podstawie AWA Darzalex (daratumumab) nr OT.4231.18.2021 ([https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/064/AWA/64\\_AWA\\_OT.4231.18.2021\\_Darzalex\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/064/AWA/64_AWA_OT.4231.18.2021_Darzalex_BIP_REOPTR.pdf), (data dostępu: 12.10.2021 r.)

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Rekomendacje polskie</b>	
<p><b>PGSz 2021 (Polska)</b></p>	<p><b><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego Polskiej Grupy Szpiczakowej</u></b></p> <p>Wybór sposobu leczenia nawrotu/progresji powinien być dokonany z uwzględnieniem czynników takich jak przebyte leczenie: jego skuteczność, toksyczność, czas utrzymywania się odpowiedzi oraz stan biologiczny chorego i jego preferencje.</p> <p>W Polsce lenalidomid nie jest niestety stosowany w pierwszej linii z powodu braku refundacji. Jest on jednak rekomendowanym, podstawowym lekiem pierwszoliniowym i stąd terapia szpiczaka opornego na lenalidomid jest jednym z podstawowych problemów klinicznych.</p> <p>W przypadku pierwszej wznowy/progresji u chorych opornych na lenalidomid, w tym leczonych w ramach leczenia podtrzymującego preferowane jest stosowanie terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PVD (pomalidomid, bortezomib, deksametazon)</li> <li>• DVD (daratumumab, bortezomib, deksametazon)</li> <li>• KD (karfilzomib, deksametazon)</li> <li>• PanoVD (panobinostat, bortezomib, deksametazon)</li> <li>• U pacjentów, u których skuteczność transplantacji autologicznej trwała co najmniej 2 lata i u których nie ma przeciwwskazań rekomenduje się ponowną indukcją i powtórna transplantację autologiczną.</li> </ul> <p>W przypadku pierwszej wznowy/progresji u chorych nieleczonych wcześniej lenalidomidem lub tych, którzy nie są oporni na lenalidomid, należy rozważyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DRD (daratumumab, lenalidomid, deksametazon)</li> <li>• KRd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon).</li> </ul> <p>W dalszej kolejności należy rozważyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IRD (iksazomib, lenalidomid, deksametazon)</li> <li>• EloRD (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon).</li> </ul> <p>Z powodu ograniczeń refundacyjnych stosowanie tych terapii jest ograniczone. Terapia drugiej linii powinna obejmować RD optymalnie w terapii trójlekowej RVD (lenalidomid, bortezomib, deksametazon) lub RCD (lenalidomid, cyklofosfamid, deksametazon).</p> <p><b>U chorych ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia rekomenduje się:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PD optymalnie w skojarzeniu trójlekowym: IzaPD (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon), EloPD (elotuzumab, pomalidomid, deksametazon) lub opcjonalnie PCD (pomalidomid, cyklofosfamid, deksametazon) lub PVD (pomalidomid, bortezomib, deksametazon)</b></li> <li>• KD (karfilzomib, deksametazon), VD (bortezomib, deksametazon), DVD (daratumumab, bortezomib, deksametazon)</li> <li>• daratumumab w monoterapii</li> <li>• belantamab mafodotin</li> <li>• bendamustynę</li> <li>• u chorych z wskaźnikami wysokiego ryzyka, w dobrym stanie biologicznym, rozważyć przeszczepienie allogeniczne</li> <li>• DT-PACE jako krótkotrwałą kontrolę choroby z następową konsolidacją auto lub allotransplantacją</li> <li>• udział w badaniach klinicznych, w tym szczególnie obejmujących immunoterapię.</li> </ul> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
<p><b>PTOK 2020 (Polska)</b></p>	<p><b><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej</u></b></p> <p>Przy podejmowaniu decyzji o wyborze terapii należy uwzględnić wiele różnych parametrów, w tym wiek i stan kliniczny chorego, wywiad dotyczący chorób współistniejących i powikłań związanych z poprzednio stosowanymi lekami, rodzaj wcześniej stosowanych leków i schematów chemioterapii, głębokość i długość odpowiedzi po każdym z wcześniej stosowanych schematów oraz aktualną dostępność nowoczesnych terapii.</p> <p>Nawroty PCM i oporność na chemioterapię (...) obserwowano podczas leczenia każdym z dotychczas testowanych leków.</p> <p><u>Zalecenia dotyczące nawrotowej lub opornej choroby:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie kliniczne z nowym potencjalnie aktywnym lekiem lub schematem zalecane w każdej sytuacji; obecnie należy szczególnie rozważyć badania kliniczne oceniające <b>immunochemioterapię z zastosowaniem przeciwciała monoklonalnego anti-CD38</b>;</li> <li>• zastosowanie innego schematu terapeutycznego lub rozszerzenie stosowanego poprzednio schematu o dodatkowy lek/leki o innym mechanizmie działania (z założenia należy wykorzystywać najbardziej aktywne nowoczesne schematy leczenia w jak najwcześniejszych liniach terapii) zalecane zawsze, gdy odpowiedź</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>na poprzednio stosowany schemat trwała krócej niż 6 miesięcy, i jako opcja, gdy odpowiedź utrzymywała się dłużej;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• powtórzenie leczenia zgodnie z ostatnio stosowanym schematem możliwe do rozważenia, gdy odpowiedź utrzymywała się co najmniej 6 miesięcy;</li> <li>• kolejne leczenie HDMel i auto-HSCT zalecane, gdy remisja po poprzedniej takiej procedurze utrzymywała się co najmniej 12–18 miesięcy;</li> <li>• przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) z pełnym lub zredukowanym kondycjonowaniem do rozważenia u młodszych chorych z grupy wysokiego ryzyka i krótkotrwałą odpowiedzią na optymalną chemioterapię;</li> <li>• postępowanie paliatywne (radioterapia lub długotrwałe stosowanie małych dawek cyklofosfamid u prednizonem) zalecane po wyczerpaniu innych opcji leczenia i/lub u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem powikłań.</li> </ul> <p>W ostatnich kilku latach opracowano wiele przełomowych terapii nawrotowego/opornego PCM, opartych na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibitorach proteasomu (karfilzomib, iksazomib)</li> <li>• lekach immunomodulujących (pomalidomid)</li> <li>• przeciwciałach monoklonalnych (daratumumab, elotuzumab)</li> <li>• inhibitorze deacetylazy histonów (panobinostat).</li> </ul> <p>Należy podkreślić, że wszystkie oceniane w dużych badaniach trzeciej fazy trójlekowe skojarzenia tych preparatów, oparte na podstawie Ld lub Vd, wykazały przewagę pod kątem PFS, a w części badań również OS, nad schematami Ld lub Vd. Na podstawie tych badań należy stwierdzić, że takie schematy, jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon)</li> <li>• DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon)</li> <li>• KRd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon)</li> <li>• IRd (iksazomib, lenalidomid, deksametazon)</li> <li>• ERd (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon)</li> <li>• PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon),</li> </ul> <p>powinny być rozważane jako pierwszy wybór u chorych na nawrotowego/opornego PCM, jeżeli istnieje możliwość ich zastosowania (I, A).</p> <p>Bardzo aktywne, w tym również u ciężko przeleczonych pacjentów, okazały się nowe kombinacje dwulekowe, takie jak skojarzenie karfilzomibu z deksametazonem (Kd) lub pomalidomidu z deksametazonem (Pd)</p> <p>Należy jednak szczególnie podkreślić doskonałą skuteczność immunochemioterapii z daratumumabem (schematy DRd i DVd) w badaniach III fazy POLLUX i CASTOR, w których stwierdzono redukcję względnego ryzyka progresji o ponad 60%, co jest najlepszym wynikiem w historii badań nad leczeniem nawrotowego/opornego PCM.</p> <p>W kolejnych nawrotach istnieje możliwość zastosowania leczenia opartego na starszych lekach, między innymi bendamustynie. Możliwe jest skojarzenie z prednizonem (BP) lub schematy trójlekowe, z których najbardziej aktywny wydaje się BVD (bendamustyna, bortezomib, deksametazon).</p> <p>Objawowy PCM jest obecnie nowotworem nieuleczalnym u większości chorych. Opracowanie procedury leczenia za pomocą HDMel wspomaganej auto-HSCT, a w jeszcze większym stopniu wprowadzenie do terapii nowych grup leków, w tym immunomodulujących (talidomid, lenalidomid, pomalidomid), inhibitorów proteasomu (bortezomib, karfilzomib, iksazomib), a ostanio przeciwciał monoklonalnych (daratumumab, elotuzumab), umożliwiają znaczną i postępującą poprawę rokowania w objawowym PCM. W ostatniej dekadzie dzięki zastosowaniu nowych leków uzyskano co najmniej podwojenie mediany czasu życia chorych, która obecnie kształtuje się na poziomie 5–7 lat.</p> <p><u>Poziomy jakości dowodów naukowych:</u></p> <p>I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p>A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
<b>Rekomendacje zagraniczne</b>	
<p><b>NCCN 2021</b> (Stany Zjednoczone)</p>	<p><b><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego National Comprehensive Cancer Network (wersja 1.2022)</u></b></p> <p><u>Rekomendowane schematy leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RVd (lenalidomid, bortezomib, deksametazon) (kategoria 2A)</li> <li>• KRd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon) (kategoria 1) (połączenie rekomendowane wśród pacjentów nieleczonych wcześniej lenalidomidem lub pacjentów wrażliwych na leczenie lenalidomidem)</li> <li>• DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon) (kategoria 1)</li> <li>• DKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon) (kategoria 1)</li> <li>• DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon) (kategoria 1)</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Izatuksymab, pomalidomid, deksametazon</b> (kategoria 1) (połączenie wskazane u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie, w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu)</li> <li>• <b>IzaPD (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon)</b> (kategoria 2A)</li> <li>• IRd (iksazomib, lenalidomid, deksametazon) (kategoria 1) (schemat rekomendowany u pacjentów nieleczonych wcześniej lenalidomidem lub pacjentów wrażliwych na leczenie lenalinomidem)</li> <li>• PomVD (pomalidomid, bortezomib, deksametazon) (kategoria 1).</li> </ul> <p><b>IzaPD</b> oraz PomVD są schematami rekomendowanymi u pacjentów, którzy otrzymywali co najmniej dwie inne opcje terapeutyczne, w tym z udziałem czynnika immunomodulującego i inhibitora proteasomu, u których wystąpiła progresja w ciągu ≤60 dni po zakończeniu jednej z terapii.</p> <p><u>W przypadku kolejnych nawrotów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IXA+LEN+DEX (jako 3 lub 4 linia terapii);</li> <li>• PAN+BOR+DEX (pacjenci z RRMM, którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze schematy leczenia, w tym bortezomib i środek immunomodulujący);</li> <li>• LEN+DEX (jako ≥3 linia leczenia);</li> <li>• <b>ISA+POM+DEX</b> (4 linia leczenia tj. u pacjentów z RRMM, którzy otrzymali wcześniej trzy linie leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów, i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu);</li> <li>• DAR monoterapia (u pacjentów, u których poprzednia terapia obejmowała inhibitor proteasomu i immunomodulator, i których choroba postępowała podczas ostatniej terapii, tylko jeśli otrzymali daratumumab po 3 poprzednich terapiach);</li> <li>• POM+DEX (po 3 poprzednich terapiach obejmujących zarówno lenalidomid, jak i bortezomib).</li> </ul> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p>1 — wysokiej jakości dowody, jednogłośny konsensus zalecający interwencję</p> <p>2A — jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o dowody niższej jakości</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
NICE 2021 (Wielka Brytania)	<p><b><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozowego National Institute for Health and Care Excellence</u></b></p> <p><u>Rekomendowane schematy leczenia w przypadku I nawrotu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jest zalecany jako opcja leczenia nawrotowego szpiczaka mnogiego u osób, które były wcześniej leczone.</li> <li>• Karfilzomib w połączeniu z deksametazonem jest zalecany w leczeniu szpiczaka mnogiego u dorosłych, tylko jeśli mieli wcześniej 1 terapię obejmującą bortezomib.</li> <li>• Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest rekomendowany w leczeniu szpiczaka plazmocytozowego u dorosłych, którzy otrzymali uprzednio jeden schemat leczenia bortezomibem.</li> <li>• Bortezomib w monoterapii jest rekomendowany jako opcja leczenia w postępującym szpiczaku plazmocytozowym, u pacjentów, którzy mają nawrót po wcześniejszej terapii i nie kwalifikują się do przeszczepu komórek krwiotwórczych, spełniając następujące kryteria: odpowiedź na bortezomib jest mierzona za pomocą obecności białka M w surowicy po maksymalnie czterech cyklach leczenia, a leczenie jest kontynuowane tylko u osób, które mają pełną lub częściową odpowiedź (to znaczy zmniejszenie białka M w surowicy o 50% lub więcej lub, gdy pomiar obecności białka M w surowicy nie jest możliwy do oceny, należy zastosować odpowiednią alternatywę w postaci biochemicznej miary odpowiedzi).</li> <li>• <u>Drugie autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych</u></li> </ul> <p>Stanowi opcję dla chorych z nawrotowym szpiczakiem plazmocytozowym, którzy ukończyli terapię indukcyjną bez progresji choroby i u których czas trwania odpowiedzi na leczenie wynosił ponad 24 miesiące.</p> <p><u>Rekomendowane schematy leczenia w przypadku kolejnych nawrotów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem jest zalecany do stosowania jako opcja leczenia szpiczaka mnogiego u dorosłych tylko wtedy, gdy pacjent miał już dwie lub trzy wcześniejsze linie leczenia.</li> <li>• Panobinostat w schemacie z bortezomibem i deksametazonem jest zalecany jako opcja leczenia szpiczaka mnogiego dorosłych pacjentów z nawrotem i/lub opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej dwa wcześniejsze schematy leczenia w tym bortezomib i środek immunomodulujący.</li> <li>• Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem w ≥3 linia leczenia.</li> <li>• <b>Izatuksymab w schemacie z pomalidomidem i deksametazonem</b> zalecany jest w 4 linii leczenia u pacjentów z RRMM, którzy otrzymali wcześniej trzy linie leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów, i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu</li> <li>• Daratumumab w monoterapii jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano poprzednią terapię obejmującą</li> </ul>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>inhibitor proteasomu i leki immunomodulujące.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pomalidomid w połączeniu z deksametazonem w niskiej dawce jest zalecany jako opcja leczenia szpiczaka mnogiego u dorosłych pacjentów przy trzecim lub kolejnym nawrocie; to znaczy po trzech poprzednich terapiach obejmujących zarówno lenalidomid, jak i bortezomib.</li> </ul> <p><u>Konflikt interesów</u>: brak informacji <u>Źródło finansowania</u>: brak informacji</p>
<p><b>EHA-ESMO 2021 (Europa)</b></p>	<p><b><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego</u></b> <b><u>The European Hematology Association European Society for Medical Oncology</u></b></p> <p><u>Rekomendowane schematy leczenia w przypadku I nawrotu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia drugiego rzutu ASCT jest zalecana u pacjentów, którzy otrzymali podstawową terapię zawierającą ASCT, a następnie leczenie podtrzymujące lenalidomidem i u których początkowy okres remisji wynosił <math>\geq 36</math> miesięcy.</li> <li>• Pacjenci, którzy otrzymali terapię opartą na bortezomibie bez lenalidomidu lub daratumumabu, powinni otrzymać schemat leczenia oparty na Rd, taki jak: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ KRd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon) (I, A)</li> <li>○ DaraRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon) (I, A)</li> <li>○ IRd (iksazom, lenalidomid, deksametazon) (I, A)</li> <li>○ EloRd (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon) (I, A).</li> </ul> </li> </ul> <p>Dla tych pacjentów DaraRd wykazał najlepszy PFS podczas gdy dotychczas jedynie KRd i EloRd wykazały korzyści w zakresie OS w porównaniu do Rd.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci oporni na leczenie lenalidomidem mogą otrzymywać: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PomVD (pomalidomid, bortezomib, deksametazon) (I, A)</li> <li>○ DaraKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon) (I, A)</li> <li>○ IsaKd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon) (I, A)</li> </ul> </li> <li>• VenVd jest odpowiednią opcją dla pacjentów z t(11;14), wrażliwych na PIs (inhibitory proteasomu), u których leczenie lenalidomidem nie powiodło się (I, A).</li> </ul> <p><u>Rekomendowane schematy leczenia w przypadku III i kolejnych liniach leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów, z nawrotem lub opornych na leczenie bortezomibem i lenalidomidem, zaleca się stosowanie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ DaraKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon) (I, A)</li> <li>○ IsaPd (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon) (I, A)</li> <li>○ IsaKd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon) (I, A)</li> <li>○ EloPd (elotuzumab, pomalidomid, deksametazon) (II, B).</li> </ul> </li> <li>• Pacjenci z t(11;14), oporni na lenalidomid i wrażliwi na PI mogą być leczeni VenVd (I, A).</li> <li>• U pacjentów w III linii leczenia zaleca się Sd lub belantamab mafodotin jako monoterapię (II, B).</li> </ul> <p><u>Poziomy dowódów:</u></p> <p>I — Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędny) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</p> <p>II — Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędny (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A — Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane</p> <p>B — Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane</p> <p><u>Konflikt interesów</u> – brak informacji <u>Źródło finansowania</u> EHA z fundusz centralny</p>
<p><b>IMWG 2021 (Stany Zjednoczone)</b></p>	<p><b><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego</u></b> <b><u>International Myeloma Working Group</u></b></p> <p><u>Rekomendowane schematy leczenia w przypadku I nawrotu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U chorych nie wykazujących oporności na lenalidomid rekomenduje się terapię (I, A): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon)</li> <li>○ KRd (karfilzomib-27mg/m<sup>2</sup>, lenalidomid, deksametazon)</li> </ul> </li> <li>• Alternatywną formą terapii jest zastosowanie (I, B): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon)</b></li> <li>○ Kd (karfilzomib-27mg/m<sup>2</sup>, deksametazon)</li> <li>○ DKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon)</li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Isa-Kd (izatuksymab, karfilzom b, deksametazon)</li> <li>○ IRd (iksazom, lenalidomid, deksametazon)</li> <li>○ Elo-Rd (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon)</li> <li>○ PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon)</li> <li>○ SVd (selineksor, bortezomib, deksametazon)</li> <li>• Jeśli terapia daratumumabem, izatuksymabem lub karfilzomibem nie jest możliwa rekomenduje się leczenie (I, B): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Rd (lenalidomid, deksametazon)</li> <li>○ Vd (bortezom b, deksametazon)</li> <li>○ VTd (bortezom b, talidomid, deksametazon)</li> <li>○ VCd (bortezomib, cyklofosamid, deksametazon)</li> <li>○ VMP (bortezomib, melfalan, prednizon)</li> </ul> </li> <li>• U chorych wykazujących oporność na lenalidomid preferowanym leczeniem jest zastosowanie (I, A): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon)</li> <li>○ DKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon)</li> <li>○ Isa-Kd (izatuksymab, karfilzom b, deksametazon)</li> </ul> </li> <li>• Alternatywną formą terapii jest zastosowanie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon)</b>, Kd (karfilzom b, deksametazon) (I, B)</li> <li>○ KPd (karfilzomib, pomalidomid, deksametazon), DPd (daratumumab, pomalidomid, deksametazon) lub IPD (ksazomib, pomalidomid, deksametazon) (I, C).</li> </ul> </li> <li>• Jeśli terapia daratumumabem, izatuksymabem, karfilzomibem lub pomalidomidem jest niemożliwa, rekomendowane jest leczenie (I, C): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ VCd (bortezomib, cyklofosamid, deksametazon)</li> <li>○ Vd (bortezom b, deksametazon)</li> <li>○ VMP (bortezomib, melfalan, prednizon)</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Rekomendowane schematy leczenia w przypadku kolejnych nawrotów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku kolejnych nawrotów rekomenduje się leczenie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Isa-Pd (izatuksymab, karfilzom b, deksametazon) (I, A)</li> <li>○ Dkd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon) (I, A)</li> <li>○ DPd (daratumumab, pomalidomid, deksametazon) (I, A)</li> <li>○ Isa-Kd (izatuksymab, karfilzom b, deksametazon) (I, A)</li> <li>○ Elo-Pd (elotuzumab, lenalidomid deksametazon) (I, B)</li> <li>○ KPd (karfilzom b, pomalidomid, deksametazon) (I, B)</li> </ul> </li> <li>• Jeśli zastosowanie daratumumabu, karfilzomibu lub elotuzumabu nie jest możliwe rekomenduje się: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PCd (pomalidomid, cyklofosamid, deksametazon)</li> <li>○ Pd (pomalidomid, deksametazon)</li> </ul> </li> <li>• Alternatywne formy leczenia (4 linia): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ selinexor</li> <li>○ panobinostat z inh bitorem proteosomu</li> <li>○ VdT-PACE (bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfatamid, etopozyd)</li> <li>○ belantamab mafodotin</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Poziomy dowodów:</u> I — Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> A — Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane B — Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane C — Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższające ryzyka lub wady (zdarzenia niepożądane, koszty itp.)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
NCI 2021 (Stany)	<b><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego</u></b> <b><u>National Cancer Institute</u></b>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Zjednoczone	<p>Kombinacje lekowe lub leki w monoterapii mogą być podawane kolejno, w razie potrzeby. Celem jest unikanie objawów i negatywnych konsekwencji nawrotu choroby. Początek terapii może być opóźniony w przypadku powolnej progresji choroby lub dobrego stanu sprawności.</p> <p>W leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego dostępne są następujące opcje leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeciwciała monoklonalne: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ daratumumab (wyniki badań klinicznych dla połączeń <b>DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon)</b> (1iiDiii), DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon (1iiDiii), DKd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon) i daratumumabu w monoterapii (3iiiDiv))</li> <li>Daratumumab jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko CD38, które można podawać samodzielnie, jednak zazwyczaj podaje się je w połączeniu z innymi lekami (schematy trójlekowe). Chociaż jest podawany w postaci wlewu dożylnego, preparat podskórny ma równoważną skuteczność i wiąże się z mniejszym ryzykiem zdarzeń niepożądanych.</li> <li>○ elotuzumab (wyniki badań klinicznych dla połączeń EloPd, EloRd)</li> </ul> </li> <li>• inhibitory proteasomu: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ bortezomib (wyniki badań klinicznych dla monoterapii i połączeń takich jak VMP i VTP)</li> <li>○ karfilzomib (wyniki badań klinicznych dla połączeń KRd, Kd)</li> <li>○ iksazomib (wyniki badań klinicznych dla połączenia IxaRd)</li> </ul> </li> <li>• czynniki immunomodulujące: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ pomalidomid (wyniki badań klinicznych dla połączeń EloPd, PVd, Pd)</li> <li>○ lenalidomid (wyniki badań klinicznych dla połączenia Rd)</li> <li>○ talidomid (wyniki badań klinicznych dla połączenia MPT)</li> </ul> </li> <li>• chemioterapia (połączenia MP, VAD, CyBORd)</li> <li>• komórki CAR-T</li> <li>• selineksor (wyniki badań klinicznych dla połączenia Sd)</li> <li>• wenetoklaks</li> <li>• inhibitory deacetylazy histonowej (połączenie PanoVd)</li> <li>• terapia ukierunkowana na BCMA (B-cell maturation antigen - antygen dojrzewania komórek B)</li> <li>• kortykosteroidy (np. deksametazon).</li> </ul> <p>W wytycznych nie podano szczegółowej ścieżki terapeutycznej chorych na nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego. Przedstawiono jedynie dowody kliniczne dla poszczególnych leków.</p> <p><u>Poziomy dowódów:</u></p> <p>1iiDiii — randomizowane, kontrolowane, niezaślepienie badanie kliniczne z przeżyciem wolnym od progresji jako punkt końcowy</p> <p>3iiiDiv — seria przypadków, w której pacjenci nie byli włączani kolejno, oceniająca odpowiedź na leczenie</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
<p style="text-align: center;"><b>Mayo Stratification 2020 (Stany Zjednoczone)</b></p>	<p><b><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego Mayo Stratification</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przy pierwszym nawrocie, u pacjentów, którzy kwalifikują się do ASCT, a nigdy wcześniej nie mieli przeszczepu lub mieli przedłużoną remisję podczas pierwszego ASCT, powinno rozważyć się ASCT jako terapię ratunkową.</li> <li>• Jeśli nawrót nastąpi po 6 miesiącach od zaprzestania terapii, a początkowo zastosowany schemat leczenia był skuteczny, terapię można powtórzyć.</li> <li>• Przy pierwszym nawrocie u pacjentów bez oporności na lenalidomid, rekomendowanym schematem leczenia jest DRd. Alternatywnie zalecane są: KRd, IRd, ERd.</li> <li>• Przy pierwszym nawrocie u pacjentów opornych na leczenie lenalidomidem rekomendowanym leczeniem jest <b>DVd</b>. Alternatywnie stosuje się schematy oparte na pomalidomidzie: DPd, Isa-Pd, Kpd, EPd.</li> <li>• Pacjenci z zespołem słabości, z powolnym nawrotem mogą być leczeni schematem IRd (w formie doustnej).</li> <li>• Przy drugim i kolejnych nawrotach zaleca się zastosowanie schematu trójlekowego zawierającego przynajmniej dwa nowe leki, na które pacjent nie wykazuje oporności.</li> <li>• U pacjentów z kolejnymi nawrotami oraz u osób, u których dotychczasowa terapia jest nie skuteczna można zastosować: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ VCd (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon)</li> <li>○ schemat oparty na bendamustynie</li> <li>○ dodanie panobinostat do schematu leczenia zawierającego inhibitor proteasomów</li> </ul> </li> </ul>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ daratumumab w schemacie czterolekowym</li> <li>○ wielolekową chemioterapię</li> <li>○ przeszczepienie allogeniczne, u młodych pacjentów ze wskaźnikami wysokiego ryzyka</li> <li>○ wenetoklaks u pacjentów z t(11;14).</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schemat wielolekowy VDT-PACE (bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd), zawierający antracykliny jest rekomendowanym schematem leczenia pacjentów z agresywnymi nawrotami z białaczką plazmatyczną lub pozaszpikową plazmacytomą.</li> <li>• U pacjentów z nawrotowym szpiczakiem mnogim nie określono odpowiednio czasu trwania terapii, a w przypadku niektórych schematów leczenia, opartych na podawaniu pozajelitowych inhibitorów proteasomu, uzasadnione może być przerwanie leczenia po osiągnięciu stabilnego plateau, w celu zminimalizowania ryzyka poważnej toksyczności.</li> </ul> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
MSAG 2019 (Australia)	<p><b><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmacytowego Medical Scientific Advisory Group</u></b></p> <p>Według rekomendacji Medical Scientific Advisory Group (MSAG) nie ma jednego standardowego schematu postępowania w przypadku nawrotowego szpiczaka plazmacytowego, a wybór terapii powinien być indywidualny i uwzględniać rodzaj poprzedniej terapii i związaną z nią toksyczność, czas odpowiedzi na poprzednią terapię, tempo postępu choroby oraz ogólny stan chorego.</p> <p>W wytycznych wskazano, że główne terapie w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmacytowego obejmują schematy oparte na lekach immunomodulujących (talidomid, lenalidomid, pomalidomid), przeciwciałach monoklonalnych (daratumumab), inhibitorach proteasomu (bortezomib, karfilzomib), czynnikach alkilujących, antracyklinach i kortykosteroidach, podawanych w monoterapii bądź w różnych skojarzeniach i w różnej kolejności. Rekomendacje obejmują także plitidepsin oraz chemioterapię. Nie określono najlepszej sekwencji leczenia.</p> <p>Daratumumab jest rekomendowany u chorych, którzy przeszli wcześniej co najmniej jedną linię leczenia Bd lub Ld, przeszli co najmniej 3 wcześniejsze linie leczenia, w tym z wykorzystaniem inhibitoru proteasomu (PI) i leku immunomodulującego (IMiD), lub opornych na PI i IMiD w monoterapii w następujących schematach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon)</b></li> <li>○ DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon)</li> <li>○ Monoterapia daratumumabem.</li> </ul> <p><u>Zalecenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W nawrotowym lub opornym szpiczaku plazmacytowym MSAG zaleca w pierwszej kolejności udział w badaniu klinicznym, jeśli jest dostępne.</li> <li>• Należy zmienić klasę stosowanych leków, jeśli remisja po poprzedniej terapii była krótka lub wystąpiła znaczna toksyczność.</li> <li>• Jeśli nawrót choroby nastąpił po &gt;12 miesiącach od zakończenia poprzedniej terapii, można ponownie podać ten sam schemat leczenia jednak należy spodziewać się gorszego czasu i jakości odpowiedzi.</li> <li>• Drugie ASCT może być rozważone u chorych osiągających przynajmniej częściową odpowiedź na leczenie i trwałą remisję choroby (np. &gt;9 miesięcy) po pierwszym ASCT.</li> <li>• Jeśli wszystkie nowoczesne leki i ich różne kombinacje zostały wyczerpane można rozważyć użycie cyklofosfamidu w umiarkowanych dawkach, bendamustyny, melfalanu w dawkach nie wywołujących mieloablacji lub kortykosteroidów w niskich dawkach w celu złagodzenia objawów choroby u pacjentów, którzy nie tolerują żadnych dalszych terapii.</li> </ul> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
ASCO 2019 (Stany Zjednoczone)	<p><b><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmacytowego American Society of Clinical Oncology</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia powinna być dobrana indywidualnie, w zależności od np.: tolerancji pacjenta na wcześniejsze leczenie, ryzyko cytogenetyczne, obecność chorób współistniejących, preferencji pacjenta. Pacjentów z wysokim ryzykiem cytogenetycznym oraz pacjentów po wczesnym nawrocie choroby po transplantacji/leczeniu początkowym należy poddać natychmiastowemu leczeniu.</li> <li>• Przy pierwszym nawrocie choroby należy wziąć pod uwagę wcześniejsze terapie. Na tym etapie leczenia rekomenduje się schematy oparte na przeciwciałach monoklonalnych w połączeniu z lekiem immunomodulującym i/lub inhibitorem proteasomu.</li> <li>• Przy pierwszym nawrocie należy podać terapię trójlekową, przy czym należy rozważyć tolerancję pacjenta na zwiększoną toksyczność. Terapię trójlekową definiuje się jako dwa nowe leki (lenalidomid, pomalidomid, talidomid, icksazomib, bortezomib, karfilzomib, <b>daratumumab</b>, elotuzumab) w połączeniu ze sterydem. Terapia dwulekowa definiowana jest jako nowy lek w połączeniu ze sterydami. Schematy trójlekowe są skuteczniejsze niż schematy dwulekowe.</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego może być kontynuowane do momentu wystąpienia progresji choroby.</li> <li>U pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu, można rozważyć przeszczep komórek macierzystych (brak przeszczepu po podstawowej terapii indukcyjnej). Ponowny przeszczep można rozważyć w przypadku PFS <math>\geq</math>18 miesięcy po pierwszej transplantacji.</li> </ul> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>

Skróty: allo-HSCT (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) - przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych, ASCT (ang. autologous stem cell transplantation) - autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych, auto-HSCT (ang. autologous hematopoietic stem cell transplantation) - przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych, BCMA (ang. B-cell maturation antygen) - antygen dojrzewania komórek B, CAR-Ts (ang. chimeric antigen receptor T-cell) - limfocyty T ze zmodyfikowanym antygenem receptora, Dara – daratumumab, DaraKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon), DaraRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon), DaraVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon), DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon), DT-PACE (talidomid, deksametazon, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd), DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon), EloPD (elotuzumab, pomalidomid, deksametazon), EloRD (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon), EMA (ang. European Medicines Agency) – Europejska Agencja Leków, ERd (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon), HDMel (ang. high-dose melfalan) - tandemowa terapia dużymi dawkami melfalanu, IMLd (ang. immunomodulatory drugs) – leki immunomodulujące, IPD (ksazomib, pomalidomid, deksametazon), IRd (iksazomib, lenalidomid, deksametazon), IsaKd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon), IzaPD (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon), KD (karfilzomib, deksametazon), KPd (karfilzomib, pomalidomid, deksametazon), KRd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon), Ld (lenalidomid, deksametazon), MP (melfalan, prednizon), MPT (melfalan, prednizon, talidomid), OS (ang. overall survival) - ogólne przeżycie, PCD (pomalidomid, cyklofosfamid, deksametazon), PCM (ang. plasma cell myeloma) - szpiczak plazmocytozowy, PD (pomalidomid, deksametazon), PFS (ang. progression-free survival) - przeżycie wolne od progresji, PI (ang. proteasome inhibitor) inhibitor proteasomu, PomVD (pomalidomid, bortezomib, deksametazon), PVD (pomalidomid, bortezom b, deksametazon), RCD (lenalidomid, cyklofosfamid, deksametazon), Rd (lenalidomid, deksametazon), RVd (lenalidomid, bortezomib, deksametazon), Sd (selinexor, dexamethasone), SVd (selinexor, bortezom b, deksametazon), TCEs (ang. T-cell engagers), TD (talidomid, deksametazon), VAD (winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon), VCd (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon), Vd (bortezom b, deksametazon), VdT-PACE (bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd), VenVd (wenetoklaks, bortezomib, deksametazon), VMP (bortezomib, melfalan, prednizon)

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych oraz 1 organizacji pacjenckiej. Otrzymano 1 odpowiedź od organizacji, którą przedstawiono w tabeli poniżej. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 8. Stanowisko organizacji reprezentującej pacjentów

Organizacja		Fundacja Carita im. Wiesławy Adamiec
Proszę podać kluczowe przyczyny, dla których, we wskazaniu podanym na początku formularza, wnioskowana technologia:	powinna być finansowana ze środków publicznych	Bardzo ważne jest, aby pacjenci nawrotowi mieli dostęp do kolejnej skutecznej opcji terapeutycznej potwierdzonej dotychczasowymi badaniami naukowymi.
	nie powinna być finansowana ze środków publicznych	-
Proszę sformułować własne stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii we wskazaniu podanym na początku formularza.		Izatuksymab należy do grupy leków znanych jako przeciwciała monoklonalne, które działają w innowacyjny sposób, wykorzystując własny układ odpornościowy. Jest to kolejny lek, który daje bardzo dobre rezultaty przy leczeniu pacjentów nawrotowych i opornych cierpiących na szpiczaka mnogiego. Schemat znalazł już zastosowanie i jest refundowany w innych krajach Europy.

Organizacja	Fundacja Carita im. Wiesławy Adamiec
<p><b>Jakie objawy, konsekwencje choroby są najbardziej dotkliwe dla osoby cierpiącej na schorzenie wskazane na początku formularza?</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ciągłe zmęczenie i senność spowodowane brakiem czerwonych krwinek;</li> <li>• częste infekcje, głównie dróg oddechowych, powodowane brakiem prawidłowych przeciwciał;</li> <li>• problemy z nerkami, spowodowane przez paraproteiny produkowane przez komórki szpiczaka;</li> <li>• nudności, zaparcia, utrata apetytu i depresja spowodowane dużą ilością wapnia we krwi, który uwalnia się z uszkodzonych kości;</li> <li>• utrata masy ciała;</li> <li>• niedokrwistość;</li> <li>• patologiczne złamania</li> </ul>

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 82), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu ICD-10: C90.0 są:

- w programie lekowym B.54. „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C90.0)”:
  - lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd);
  - pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Pd);
  - daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat DVd);
  - karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Kd);
  - karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat KRd);
  - deksametazon z skojarzeniu z lenalidomidem i karfilzomibem;
  - iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schmeta IRd).
- w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C90.0:
  - bleomycyna,
  - karboplatyna,
  - cisplatyna,
  - cyklofosfamid,
  - cytarabina,
  - dakarbazyna,
  - doksorucybina,
  - pegylowana liposomalna doksorubicyna,
  - epirubicyna,
  - etopozyd,
  - ifosfamid,
  - melfalan,
  - winkrystyna,
  - hydrochlorek bendamustyny (w drugiej i kolejnych liniach leczenia),
  - pleryksafor,
  - bortezomib.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p><b>Główny:</b> pomalidomid + deksametazon (POM+DEX)</p> <p><b>Dodatkowe:</b> daratumumab + bortezomib + deksametazon (DAR+BOR+DEX)</p> <p>karfilizomib + lenalidomid + deksametazon (KAR+LEN+DEX)</p>	<p>Podsumowując analizę dostępnych leków z uwzględnieniem ich statusu refundacyjnego w Polsce, wskazań do stosowania w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozy, aktualnych zaleceń polskich oraz zagranicznych wytycznych, jak i w oparciu o najnowsze dane o praktyce klinicznej w Polsce oraz [redacted] zdecydowano o wyborze pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (POM+DEX) jako główną technologię alternatywną dla schematu ISA+POM+DEX.</p> <p>Ponadto, mając powyższe na uwadze, komparatorami dodatkowymi dla schematu ISA+POM+DEX będą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• daratumumab podawany w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DAR+BOR+DEX);</li> <li>• karfilizomib podawany w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (KAR+LEN+DEX).</li> </ul> <p>Zasadność wyboru pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (POM+DEX) jako komparatora głównego dla ISA+POM+DEX umacnia dostępność wiarygodnych dowodów na temat skuteczności klinicznej dla takiego porównania (randomizowane badanie rejestracyjne fazy III – ICARIA-MM). [redacted]</p> <p>Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem [redacted]</p> <p>[redacted] Ponadto, daratumumab podobnie jak oceniana interwencja jest stosowany w schemacie 3-lekowym oraz należy do tej samej grupy terapeutycznej (przeciwciała monoklonalne).</p> <p>Natomiast schemat KAR+LEN+DEX stanowi odpowiedni komparator dla leczenia ISA+POM+DEX [redacted]</p>	<p>Wybór głównego komparatora uznano za prawidłowy.</p> <p>W przypadku komparatorów dodatkowych szczegółowe uzasadnienie oceny analityków przedstawiono pod tabelą.</p>

Wnioskodawca wskazał, że jednym z dodatkowych komparatorów dla terapii ISA+POM+DEX jest terapia KAR+LEN+DEX, jednak nie został on uwzględniony w analizie ekonomicznej. Na powyższe zwrócono uwagę w piśmie Agencji ws. niespełnienia przez analizy wymagań minimalnych (znak: OT.4231.43.2021.BK.3). W odpowiedzi wnioskodawca wskazał, iż przeprowadzenie ww. porównania nie jest możliwe ze względu na brak wiarygodnych danych naukowych – nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących obie opcje terapeutyczne, a odnalezione doniesienia (badania ICARIA-MM oraz ASPIRE – PX-171-006) cechują się dużą heterogenicznością, przez co niemożliwe jest przeprowadzenie zarówno porównania pośredniego, jak i porównania naiwnego (zestawienie wyników). Wnioskodawca wskazuje, że jedną z głównych różnic między odnalezionymi badaniami jest odsetek pacjentów z opornością na leczenie lenalidomidem [redacted]

[redacted] Dodatkowo wnioskodawca wskazał, że obecnie terapia KAR+LEN+DEX refundowana jest w wąskiej grupie pacjentów (terapia pomostowa przed przeszczepieniem komórek krwiotwórczych) i w opinii ankietowanych ekspertów, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Sarclisa, [redacted], co znalazło odzwierciedlenie w założeniach przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizie wpływu na budżet.

Zgodnie z aktualnie obowiązującym obwieszczeniem MZ z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r., od 1 maja 2021 r. (tj. po dacie złożenia wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Sarclisa) w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90.0)” refundowane są [redacted] terapię IXA+LEN+DEX oraz KAR+DEX, które były rozważane przez wnioskodawcę jako potencjalne komparatory. W związku z powyższym w piśmie OT.4231.43.2021.BK.3 Agencja zwróciła uwagę na konieczność przedstawienia w ramach analizy wrażliwości AE i BIA również porównań z ww. terapiami, w celu jak najlepszego odzwierciedlenia rzeczywistych wydatków płatnika publicznego. W odpowiedzi wnioskodawca [redacted]

Natomiast terapia skojarzona IXA+LEN+DEX

. W związku z powyższym, w opinii wnioskodawcy terapia IXA+LEN+DEX

Biorąc pod uwagę powyższą argumentację zasadnym wydaje się uwzględnienie wyłącznie schematów DAR+BOR+DEX oraz KAR+DEX jako komparatorów dodatkowych dla analizowanego schematu, tj. ISA+POM+DEX.

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Sarclisa (izatuksymab) stosowanego w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, [REDACTED]

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kryteriów selekcji badań zastosowanych w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy.

**Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p><u>Dla analizowanej interwencji:</u>            Pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym w wieku 18 lat i powyżej, u których:</p> <p>[REDACTED]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>[REDACTED]</li> </ul>	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia	Główne badanie dla analizowanej interwencji dotyczy szerszej populacji. Wyodrębniono w nim populację zbliżoną do wnioskowanej, jednakże nie wszystkie wyniki są dla niej dostępne.
	<p><u>Dla komparatora:</u>            Dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej trzy linie leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów, i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu.            W przypadku brak dowodów dla ww. populacji docelowej do analizy klinicznej kwalifikowano badania w populacji najbardziej zbliżonej do populacji docelowej<sup>#</sup>.</p>		
Interwencja	Produkt leczniczy Sarclisa (20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji): izatuksymab stosowany w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (ISA+POM+DEX); schemat dawkowania zgodny z ChPL.	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia	-

<b>Komparatory</b>	<p><u>Komparator główny:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (POM+DEX); schemat dawkowania oraz sposób podania zgodnie z ChPL dla Imnovid (kapsułki twarde) oraz zapisami programu lekowego B.54.</li> </ul> <p><u>Komparatory dodatkowe*:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DAR+BOR+DEX); schemat dawkowania oraz sposób podania zgodnie z ChPL dla Darzalex (20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) oraz zapisami programu lekowego B.54;</li> <li>• Karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (KAR+LEN+DEX**); schemat dawkowania oraz sposób podania zgodnie z ChPL dla Kyprolis (10 mg, 30 mg, 60 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji) oraz zapisami programu lekowego B.54.</li> <li>• Karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (KAR+DEX); schemat dawkowania oraz sposób podania zgodnie z ChPL dla Kyprolis (10 mg, 30 mg, 60 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji) oraz zapisami programu lekowego B.54.</li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia	-
<b>Punkty końcowe</b>	<p><u>Skuteczność kliniczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeżycie całkowite (OS);</li> <li>• Czas przeżycia bez progresji choroby (PFS);</li> <li>• Czas do progresji (TTP);</li> <li>• Czas do następnego leczenia (TNT);</li> <li>• Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR)</li> <li>• Czas trwania odpowiedzi (DOR);</li> <li>• Odsetek odpowiedzi na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR);</li> <li>○ Odpowiedź całkowita (CR);</li> <li>○ Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR);</li> <li>○ Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR);</li> <li>○ VGPR lub lepiej (≥VGPR);</li> <li>○ Odpowiedź częściowa (PR);</li> <li>○ Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej (MRD(-));</li> <li>○ Stabilizacja choroby;</li> <li>○ Progresja choroby (PD);</li> <li>○ Inne.</li> </ul> </li> <li>• Jakość życia (np. EORTC QLQ-C30, EORTC QOL-MY20; EQ-5D-5L).</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zgony;</li> <li>• Utraty pacjentów z badania/ leczenia;</li> <li>• Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, poważne, związane z leczeniem);</li> <li>• Poszczególne hematologiczne oraz niehematologiczne zdarzenia niepożądane (w tym stopnia 3-4);</li> <li>• Reakcje związane z infuzją (IRR);</li> <li>• Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu</li> <li>• Inne kategorie zdarzeń niepożądanych raportowane w badaniach;</li> <li>• Czas obserwacji;</li> <li>• Liczba cykli leczenia.</li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia	-
<b>Typ badań</b>	<p><u>Dla analizowanej interwencji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• randomizowane badania kontrolowane (RCT);</li> <li>• przeglądy systematyczne;</li> <li>• prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne.</li> </ul>	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia	-



Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Publikacje w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym);</li> <li>• Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej<sup>^</sup></li> </ul>	Inne niż zdefiniowana w kryteriach włączenia	-
---------------	---	--	---

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

\*\*

<sup>^</sup> Analiza główna: w przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) nie zawierające dodatkowych/istotnych danych zostaną wykluczone z analizy, a doniesienia konferencyjne zawierające dodatkowe/istotne wyniki upublicznione po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy; w ramach analiz dodatkowych (poszerzona ocena bezpieczeństwa, efektywność praktyczna) w uzasadnionych przypadkach możliwe jest uwzględnienie badań w postaci abstraktu lub posteru konferencyjnego;

#

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

§ W przypadku nieodnalezienia porównań bezpośrednich dla wnioskowanej interwencji i wybranych komparatorów, wyszukiwano doniesienia dla komparatorów porównywanych z inną, dowolną opcją terapeutyczną.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline (przez Pubmed), Embase, Cochrane Library, rejestrach badań klinicznych (National Institutes of Health, EU Clinical Trials Register). Ponadto przeszukano bibliografię publikacji włączonych do przeglądu po selekcji abstraktów. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 22.12.2020 r.

Selekcja badań została przeprowadzona niezależnie przez dwie osoby, w przypadku braku zgodności decyzję podejmowano na drodze konsensusu z udziałem trzeciego analityka.

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

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji, wskazanych komparatorów oraz wnioskowanego wskazania. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 4.11.2021 r.

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

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

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono badanie pierwotne z randomizacją ICARIA-MM, porównujące izatuksymab stosowany w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (schemat ISA+POM+DEX, IPd) z pomalidomidem i deksametazonem (schemat POM+DEX, Pd) w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania schematu IPd z daratumumabem stosowanym w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat DAR+BOR+DEX, DVd). Odnaleziono badanie CASTOR stanowi porównanie między schematem DVd a bortezomibem i deksametazonem (schemat BOR+DEX, Vd). Ze względu na różnice w konstrukcji badań (patrz rozdz. 4.1.4.) i w analizowanych populacjach, nie było możliwe wykonanie pośredniego porównania wyników badań ICARIA-MM oraz CASTOR, dlatego zdecydowano o przedstawieniu naiwnego porównania między wybranymi punktami końcowymi dla schematów IPd i DVd.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania schematu IPd z karfilzomibem stosowanym w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat KAR+LEN+DEX). Odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne III fazy ASPIRE porównujące skuteczność schematów KAR+LEN+DEX vs LEN+DEX w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym,

KAR+LEN+DEX i ISA+POM+DEX nie pozwoliły na przeprowadzenie porównania pośredniego, a także na zestawienie wyników. Ponadto w związku z nieuwzględnieniem tego komparatora w AE, założeniem w BIA, że schemat ten nie będzie miał istotnego udziału wśród [redacted] oraz wskazaniem w odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych [redacted]



[redacted], odstąpiono od przedstawiania wyników dla schematu KAR+LEN+DEX (patrz rozdz. 3.6 AWA i rozdz. 12.9 AKL wnioskodawcy).

Ponadto w odpowiedzi na pismo dot. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił dwa dodatkowe komparatory, które weszły do refundacji po dacie złożenia wniosku, tj. icksazomib stosowany w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat IXA+LEN+DEX) oraz karfilzomib stosowany w skojarzeniu z deksametazonem (schemat KAR+DEX). Schemat IXA+LEN+DEX wykluczono z grupy potencjalnych komparatorów ze względu na [redacted]

[redacted] oraz opinię eksperta, prof. dr hab. n. med. Krzysztofa Jamroziaka, na temat stosowania schematów zawierających LEN w kolejnych liniach leczenia (wysokie prawdopodobieństwo oporności, patrz rozdz. 3.6 AWA). Uwzględniono natomiast schemat KAR+DEX.


[redacted] Odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne III fazy ARROW porównujące skuteczność schematu KAR+DEX stosowanego 1 w porównaniu do schematu KAR+DEX stosowanego 2 razy w tygodniu w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym. Analogicznie do badania CASTOR, ze względu na różnice w konstrukcji badań nie przeprowadzono porównania pośredniego między wynikami pochodzącymi z badań ARROW i ICARIA-MM, a jedynie przedstawiono zestawienie wyników.

Nie odnaleziono opracowań wtórnych ani badań dotyczących skuteczności praktycznej ISA+POM+DEX.

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

Tabela 11. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>ISA+POM+DEX vs POM+DEX</b>			
<b>ICARIA-MM</b> (NCT02990338, EFC14335; publikacje: Attal 2019, Schjesvold 2020, Dimopoulos 2020 abstrakty konferencyjne: Houghton 2019 [redacted]) <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Sanofi-Aventis	- międzynarodowe, wielośrodkowe badanie (111 ośrodków w 24 krajach: Australia, Belgia, Czechy, Dania, Francja, Grecja, Hiszpania, Japonia, Kanada, Korea, Niemcy, Norwegia, Nowa Zelandia, Polska, Portugalia, Rosja, Słowacja, Szwecja, Tajwan, Turcja, USA, Węgry, Wielka Brytania, Włochy); - badanie III fazy; - badanie otwarte (open-label), osoby analizujące/ oceniające wyn ki były zaślepiene; - randomizowane w stosunku 1:1 (IPd, Pd), zastosowano randomizację blokową (wielkość bloku=4) ze stratyfikacją względem wieku (<75 r.ż. vs ≥75 r.ż.) i liczby wcześniejszych terapii (2-3 vs >3); - hipoteza typu superiority; - interwencje: Grupa IPd: ISA+POM+DEX Grupa Pd: POM+DEX; - 28-dniowe cykle - dawkowanie: ISA: 10 mg/kg mc, iv, w 1., 8., 15. i 22. dniu pierwszego cyklu, następnie w 1. i 15. dniu kolejnych cykli, POM: 4 mg raz na dobę, w dniach 1-21 każdego cyklu, DEX: 40 mg, po lub iv, w 1., 8., 15. i 22. dniu cyklu (u osób ≥75 lat – 20 mg)	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dorośli ≥18 r.ż.;</li> <li>• Udokumentowana diagnoza szpiczaka mnogiego z oznakami choroby mierzalnej (stężenie białka M w surowicy ≥0,5 g/dl, zmierzone za pomocą immunoelektroforezy białek surowicy i/lub stężenie białka M w moczu ≥200 mg/24 h zmierzone za pomocą immunoelektroforezy białek moczu);</li> <li>• Wcześniej zastosowane co najmniej 2 linie leczenia przeciwszpiczakowego, w tym co najmniej 2 kolejne cykle LEN i inh bitora proteasomu (BOR, KAR, IXA) podawane samodzielnie lub w skojarzeniu);</li> <li>• Brak skuteczności leczenia LEN lub inhibitorem proteasomu samodzielnie lub w skojarzeniu (nietolerancja, progresja w ciągu 6 mies. po osiągnięciu częściowej odpowiedzi lub lepszej);</li> <li>• Progresja w trakcie lub do 60 dni po zakończeniu poprzedniej terapii przed rozpoczęciem badania – tj. oporność na ostatnią linię leczenia.</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pierwotny MM oporny na leczenie – brak osiągnięcia co najmniej MR na jakiegokolwiek leczenie w trakcie przebiegu choroby;</li> <li>• Choroba mierzalna ty ko za pomocą oznaczenia łańcuchów lekkich w surowicy;</li> <li>• Wcześniejsze leczenie POM;</li> <li>• Każde leczenie przeciwszpiczakowe w ciągu 14 dni przed randomizacją (w tym DEX);</li> <li>• Stan sprawności ECOG &gt;2;</li> <li>• Płytki krwi &lt;75 tys. komórek/μL, jeśli &lt;50% komórek jądrzastych szp ku kostnego to komórki plazmatyczne lub &lt;30 tys. komórek/μL, jeśli ≥50% komórek jądrzastych szp ku kostnego to komórki plazmatyczne. Transfuzja płytek krwi była</li> </ul>	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS</li> </ul> <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR</li> <li>• OS</li> <li>• TTP</li> <li>• VGPR</li> <li>• TTR</li> <li>• DOR</li> <li>• bezpieczeństwo</li> <li>• jakość życia (HRQoL):                kwestionariusze EORTC QLQ-C30 i Q-5D-5L</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>niedozwolona w ciągu 3 dni przed wizytą przesiewową;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bezwzględna liczba neutrofilii &lt;1000/<math>\mu</math>L (<math>10^9</math>/L);</li> <li>• Klirens kreatyniny &lt;30 ml/min (równanie MDRD);</li> <li>• Całkowita bilirubina &gt;2x GGN;</li> <li>• Skorygowany poziom wapnia w surowicy przekraczający 14 mg/dl (&gt;3,5 mmol/l);</li> <li>• AST i/lub ALT &gt;3x GGN;</li> <li>• Nadwrażliwość na leki immunomodulujące (IMiD; TAL, LEN), definiowana jako jakakolwiek reakcja nadwrażliwości prowadząca do przerwania terapii IMiD w ciągu 2 pierwszych cykli lub toksyczność spełniająca definicję nietolerancji;</li> <li>• Nadwrażliwość na DEX, histydynę sacharozową (zasadową i chlorowodorek) i polisorbitat 80 lub którykolwiek ze składników terapii, które wykluczają premedykację steroidami lub blokery H2, które uniemożliwiają kontynuację leczenia;</li> <li>• Znacząca dysfunkcja serca, zawał mięśnia sercowego w ciągu 12 mies., niestabilna, niekontrolowana dusznica bolesna;</li> <li>• Kobiety w ciąży, karmiące piersią lub planujące zajście w ciążę w trakcie udziału w badaniu;</li> <li>• Mężczyźni, którzy nie wyrazili zgody na abstynencję seksualną lub stosowanie prezerwatyw podczas kontaktów seksualnych z kobietą ciężarną lub w wieku rozrodczym w czasie trwania badania, podczas przerw w dawkowaniu oraz co najmniej 3 lub 5 mies. po zakończeniu badania, nawet jeśli przeszedł pomyślną wazektomię;</li> <li>• Uczestnicy, którzy nie zgodzili się na zaprzestanie oddawania krwi podczas terapii i przez 4 tyg. po przerwaniu leczenia.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 307 Grupa IPd: 154 Grupa Pd: 153</p> 	
<b>DAR+BOR+DEX vs BOR+DEX</b>			
<p><b>CASTOR</b> (NCT02136134; publikacje: Palumbo 2016, Spencer 2018, Mateos 2020a, Mateos 2020b) <u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research and Development</p>	<p>- międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie (115 ośrodków w 16 krajach: Australia, Brazylia, Czechy, Hiszpania, Holandia, Korea, Meksyk, Niemcy, Polska, Rosja, Szwecja, Turcja, Ukraina, USA, Węgry),</p> <p>- badanie III fazy;</p> <p>- badanie otwarte (open-label);</p> <p>- randomizowane w stosunku 1:1 (DvD, Vd), ze stratyfikacją względem wcześniejszego leczenia BOR (tak vs nie) i liczby wcześniejszych terapii (1 vs 2 lub 3 vs &gt;3);</p> <p>- hipoteza typu superiority;</p> <p>- interwencje:</p> <p>Grupa DVd: DAR+BOR+DEX (16 mg/kg m.c.+1,3 mg/m<sup>2</sup>+20 mg)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Udokumentowana diagnoza MM;</li> <li>• Wcześniej zastosowana co najmniej 1 linia leczenia MM;</li> <li>• Stwierdzona przez badacza progresja choroby zgodnie z wytycznymi IMWG w trakcie lub po ostatnim schemacie leczenia;</li> <li>• Stan sprawności ECOG 0-2;</li> <li>• Podczas badania przesiewowego u pacjentów musiała zostać stwierdzona mierzalna choroba, zgodnie z kryteriami IMWG;</li> <li>• Uzyskanie odpowiedzi (PR lub lepszej, zgodnie z wytycznymi IMWG) na co najmniej 1 wcześniejszą terapię.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przyjmowanie wcześniej DAR lub innej terapii anti-CD38;</li> <li>• Liczba neutrofilii <math>\leq 1000</math>/mm<sup>3</sup>, poziom hemoglobiny <math>\leq 7,5</math> g/dl, liczba płytek krwi</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR</li> <li>• VGPR</li> <li>• DoR</li> <li>• TTR</li> <li>• TTP</li> <li>• OS</li> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Grupa Vd: BOR+DEX (1,3 mg/m<sup>2</sup>+20 mg)</p>	<p>&lt;75 000/mm<sup>3</sup>, klirens kreatyniny ≤20 ml/min/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, poziom ALT lub AST ≥2,5x GGN, poziom bilirubiny ≥1,5x GGN;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Oporność na BOR lub inny inhibitor proteasomu (IXA, KAR) – stwierdzono progresję w trakcie lub w ciągu 60 dni po zakończeniu terapii BOR/IXA/KAR;</li> <li>Nietolerancja BOR (przerwanie leczenia z powodu jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego podczas leczenia BOR);</li> <li>Neuropatia obwodowa lub ból neuropatyczny ≥2 stopnia;</li> <li>Przyjęcie leczenia przeciwszpizczakowego w ciągu 2 tyg. lub 5 farmakokinetycznych okresów półtrwania leczenia (w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy) przed datą randomizacji. Jedynym wyjątkiem jest stosowanie w nagłych wypadkach krótkiego cyklu kortykosteroidów (odpowiednik 40 mg DEX na dobę, przez maks. 4 dni) przed leczeniem.</li> <li>Historia nowotworu złośliwego innego niż MM w ciągu 3 lat przed datą randomizacji;</li> <li>Współistniejące choroby, które mogą zakłócić procedury badawcze.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 498 Grupa DVd: 251 Grupa Vd: 247</p>	
<b>KAR70+DEX40 (1x w tygodniu) vs KAR27+DEX40 (2x w tygodniu)</b>			
<p><b>ARROW</b> (publikacje: Moreau 2018, Dimopoulos 2019, Moreau 2019, Dimopoulos 2020, Takezako 2021) <u>Źródło finansowania:</u> Amgen Inc.</p>	<p>- międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie (118 ośrodków w Ameryce Północnej, Azji i Europie), - badanie III fazy; - badanie otwarte (open-label); - randomizowane w stosunku 1:1, ze stratyfikacją względem stopnia zaawansowania choroby (stopień 1 vs 2/3), oporności na BOR (tak vs nie) i wieku (&lt;65 r.ż. vs ≥65 r.ż.); - hipoteza typu superiority; - interwencje: KAR+DEX Grupa 1x: w dniach 1., 8. i 15. każdego cyklu 70 mg/m<sup>2</sup> KAR dożylnie (wyjątek: tylko pierwszego dnia pierwszego cyklu 20 mg/m<sup>2</sup>) + DEX 40 mg w dniach 1., 8. i 15. każdego cyklu oraz również 22. dnia cyklu tylko w cyklach 1-9 Grupa 2x: w dniach 1., 2., 8., 9., 15. i 16. cyklu 27 mg/m<sup>2</sup> KAR dożylnie (wyjątek: tylko pierwszego i drugiego dnia pierwszego cyklu 20 mg/m<sup>2</sup>) + DEX 40 mg w dniach 1., 8. i 15. każdego cyklu oraz również 22. dnia cyklu tylko w cyklach 1-9</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli (≥18 lat) pacjenci z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym;</li> <li>oporność na większość uprzednio stosowanych terapii (BOR, IXA);</li> <li>choroba mierzalna (stężenie białka M w surowicy ≥0,5 g/dl lub stężenie białka M w moczu ≥200 mg/24 h; u pacjentów z nieoznaczalnym białkiem M stężenie wolnych łańcuchów ≥100 mg/L i niewłaściwy stosunek kappa:lambda w surowicy);</li> <li>ECOG PS 0-1;</li> <li>Wcześniej stosowane 2-3 linii leczenia;</li> <li>Wcześniejsza ekspozycja na inhibitory proteasomu (poza KAR i oprozomibem) i IMiD – konieczny 21-dniowy okres wash-out przed randomizacją;</li> <li>Udokumentowana co najmniej częściowa odpowiedź na co najmniej jedną wcześniejszą linię leczenia;</li> <li>pacjenci z frakcją wyrzutową lewej komory ≥40% (w 2-wymiarowym przekłatkowym EKG w ciągu 21 dni przed randomizacją);</li> <li>odpowiednia czynność narządów i szp ku kostnego;</li> <li>ujemny wynik testu ciążowego.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chemioterapia cytotoksyczna w ciągu 28 dni przed randomizacją;</li> <li>terapia glikokortykosteroidami (przekraczającą skumulowaną dawkę 160 mg deksametazonu lub równoważną) w ciągu 14 dni przed randomizacją;</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PFS</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ORR</li> <li>OS</li> <li>bezpieczeństwo</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• radioterapia (terapia ogniskowa w ciągu 7 dni przed randomizacją lub terapia pola rozszerzonego w ciągu 21 dni przed randomizacją);</li> <li>• makroglobulinemia Waldenströma; szpiczak mnogi podtypu immunoglobuliny M; polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, gammapatia monoklonalna i zespół zmian skórnych (POEMS); białaczka plazmatyczna; zespół mielodysplastyczny; historia lub obecna amyloidoza; drugi nowotwór złośliwy w ciągu ostatnich 5 lat (z wyjątkiem leczonego raka podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego, raka szyjki macicy in situ, raka prostaty, raka przewodowego piersi, leczonego raka rdzeniastego lub brodawkowego tarczycy);</li> <li>• neuropatia <math>\geq 3</math> stopnia w ciągu 14 dni przed randomizacją;</li> <li>• aktywna infekcja;</li> <li>• zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją;</li> <li>• Niewydolność serca klasy II lub IV według New York Heart Association;</li> <li>• wodobrzusze wymagające paracentezy na 14 dni przed randomizacją;</li> <li>• trwająca choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi;</li> <li>• niekontrolowane nadciśnienie lub cukrzyca; znana marskość wątroby;</li> <li>• zakażenie wirusem HIV.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 478 Grupa 1x: 240 Grupa 2x: 238</p>	

Skróty: ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; BOR – bortezom b; DEX – deksametazon; DOR – czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response); DVd – DAR+BOR+DEX; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; GGN – górna granica normy; HRQoL – jakość życia związana ze stanem zdrowia (ang. health-related quality of life); IMiD – leki immunomodulujące; IPd – ISA+POM+DEX; ISA – izatuksymab; IXA – iksazom b; KAR – karfilzomib; LEN – lenalidomid; MDRD – Modification of Diet in Renal Disease; MM – szpiczak mnogi (ang. multiple myeloma); MR – minimal response; MRD – choroba resztkowa (ang. minimal residual disease); ORR – całkowity odsetek odpowiedzi (ang. overall response rate); OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival); Pd – POM+DEX; PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival); POM – pomalidomid; TAL – talidomid; TTP – czas do progresji (ang. time to progression); Vd – BOR+DEX; VGPR – bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. very good partial response)

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 4 i 5 AKL wnioskodawcy oraz w Uzupełnieniu do raportu HTA wnioskodawcy.

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

Wnioskodawca przeprowadził ocenę wiarygodności badań ICARIA-MM i CASTOR na podstawie zaleceń Cochrane Collaboration. Zgodnie z tą oceną oba badania charakteryzują się niskim ryzykiem błędu systematycznego w większości ocenianych domen. Dla obu badań ryzyko błędu w domenie „zaślepienie badaczy i pacjentów” zostało określone jako niejasne – były to badania typu open-label; w badaniu ICARIA-MM osoby analizujące wyniki podlegały zaślepieniu. Oceny przeprowadzone przez wnioskodawcę są zgodne z ocenami analityków Agencji. Dodatkowo analitycy przeprowadzili ocenę badania ARROW, które także charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego w większości domen. Dla dwóch domen ryzyko oceniono jako niejasne – ze względu na różne schematy dawkowania było to badanie typu open-label oraz nie podano informacji czy osoby analizujące wyniki wiedziały o tym, jaką terapię otrzymali pacjenci.

Tabela 12. Ocena ryzyka błędów w badaniach ICARIA-MM i CASTOR na podstawie narzędzia RoB 2

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne wyniki	Selektywne raportowanie	Inne rodzaje błędów
ICARIA-MM	niskie	niskie	niejasne	niskie	niskie	niskie	niskie
CASTOR	niskie	niskie	niejasne	niskie	niskie	niskie	niskie
ARROW	niskie	niskie	niejasne	niejasne	niskie	niskie	niskie

## Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- Ponadto, w badaniu ICARIA-MM wszyscy pacjenci otrzymywali wcześniej inhibitor proteasomów (100% otrzymywało bortezomib) oraz lenalidomid, natomiast w przypadku badania CASTOR inhibitor proteasomów stosowało uprzednio 67,3% pacjentów (64,5% otrzymywało bortezomib), natomiast 71,3% lek immunomodulujący (35,5 % otrzymywało lenalidomid).
- Kolejną zidentyfikowaną heterogenicznością jest oporność na wcześniejszą terapię. Z badania CASTOR wyłączano pacjentów opornych na bortezomib, jedynie 32% pacjentów wykazało oporność na ostatnią linię leczenia; 33% pacjentów miało oporność tylko na lek immunomodulujący, a 28% pacjentów miało oporność na lenalidomid. W przypadku badania ICARIA-MM oporność podczas ostatniej linii leczenia miało 98% chorych, zdecydowana większość pacjentów (93%) była oporna na leczenie lenalidomidem; aż 76% na leczenie inhibitorem proteasomów (71% na leczenie lenalidomidem + inhibitorem proteasomów) oraz 59% pacjentów było opornych na leczenie lenalidomidem podczas ostatniej zastosowanej terapii.

- Odnotowano nieznaczne rozbieżności w dawkowaniu daratumumabu w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) dla Darzalexu oraz zapisy programu lekowego B.54 (PL), względem dawkowania w badaniu CASTOR. W oparciu o ChPL i PL daratumumab w dawce 16 mg/kg masy ciała jest podawany we wlewie dożylnym raz w tygodniu w tygodniach 1-9 (w sumie 9 dawek), co trzy tygodnie w tygodniach 10-24 (w sumie 5 dawek) oraz co 4 tygodnie od 25 tygodnia leczenia do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Natomiast dawkowanie w badaniu CASTOR nieznacznie się różni. DAR+BOR+DEX (16 mg/kg masy ciała) był podawany dożylnie raz na tydzień (dni 1, 8, 15) w cyklach 1-3, raz na 3 tyg. (dzień 1) w cyklach 4-8 i raz na 4 tyg. w kolejnych cyklach, dopóki pacjent nie wycofał zgody, nastąpiła progresja choroby lub wystąpiły niedopuszczalne efekty toksyczne. Cykle 1-8 – 21 dniowe; Cykle 9+ - 28-dniowe. Długość cyklu od 1 do 24 tyg. leczenia wynosi 3 tygodnie, a od 25 tyg. leczenia wynosi 4 tygodnie.
- Odmienny sposób oceny punktu końcowego PFS, ORR, MRD (-) w badaniach włączonych do zestawienia danych (ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX). W badaniu CASTOR oceny progresji choroby oraz wskaźnika odpowiedzi na leczenia (ORR) dokonywał badacz (ang. Investigator Assessed), co może mieć potencjalny wpływ na heterogeniczność uzyskanych wyników. [redacted], ocenę progresji choroby oraz ORR dokonywała Niezależna Komisja Oceny Odpowiedzi (ang. Independent Response Review Committee, IRC), co wpływa na spójność i homogenność wyników. Dodatkowo, w badaniu ICARIA-MM wyniki dotyczące PFS i ORR przedstawione dla populacji ogólnej zostały ocenione zarówno przez IRC, jak również przez badacza. Przedstawienie wartości PFS, uzyskanych w ramach dwóch niezależnych ocen, niewątpliwie pozwala wnioskować o wysokiej wiarygodności uzyskanych wyników, jak również umożliwia rzetelne wnioskowanie o efekcie terapeutycznym stosowanej terapii. Wśród pacjentów uczestniczących w badaniu ICARIA-MM zastosowano nowoczesną metodę oceny MRD (NGS, next generation sequencing), natomiast wśród pacjentów badania CASTOR w ocenie MRD zastosowano metodę immunofiksacji lub immunoferezy, w związku z powyższym odsetek pacjentów z negatywną minimalnej choroby resztkowej może być niedoszacowany. [redacted]



- *Ocenę efektywności klinicznej ISA+POM+DEX vs POM+DEX przeprowadzono w oparciu o dane pochodzące z badania ICARIA-MM, stanowiącego obecnie próbę kliniczną w toku (ongoing), Uwzględnione w niniejszym przeglądzie dane dotyczą daty odcięcia (cut-off) na 11.10.2018 r. Mediana obserwacji wynosi 11,6 miesiąca. Planowany termin zakończenia badania to marzec 2021 roku.*
- *Analiza przeżycia w badaniu ICARIA-MM została przeprowadzona z użyciem danych niedojrzałych. W związku z tym, powyższe wnioskowanie powinno zostać potwierdzone po osiągnięciu dojrzałości danych. W dokumencie EMA wskazano, iż pacjenci nadal będą obserwowani pod kątem oceny przeżycia całkowitego (OS), a zaktualizowane informacje zostaną przedstawione w końcowym raporcie CSR (Clinical Study Report).*
- *Wyniki jakości życia w skali EORTC QLQ-C30 [redacted] pacjentów zostały przedstawione w sposób opisowy, uniemożliwiając przeprowadzenie obliczeń statystycznych.*

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

Istotnym ograniczeniem jest brak kompletnych wyników badania ICARIA-MM – włączone do analizy wyniki, to wyniki częściowe z trwającej próby klinicznej, co ogranicza wiarygodność analizy statystycznej.

Badania dla wybranych komparatorów DAR+BOR+DEX (CASTOR) i KAR70+DEX40 (ARROW) miały na tyle różne kryteria włączenia (a w związku z tym populacje: oporność choroby na określone leki, linia leczenia, którą stanowiła badana terapia), inne założenia dotyczące np. linii leczenia, w której dany schemat miałby być stosowany oraz czas obserwacji, że spowodowało to brak możliwości porównania pośredniego, nawet dla porównania określonych subpopulacji ([redacted] jako populacja wnioskowana).

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

##### **Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

- *Brak badań head-to-head bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Sarclisa podawanego w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (schemat ISA+POM+DEX) z wybranymi komparatorami dodatkowymi – schematem DAR+BOR+DEX oraz KAR+LEN+DEX.*
  - *Brak badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną (POM+DEX) z wybranymi komparatorami dodatkowymi tj. schematem DAR+BOR+DEX oraz KAR+LEN+DEX;*
  - *Porównanie schematów ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX w oparciu o proste zestawienie danych bez dopasowania (ang. naïve comparison) przy zastosowaniu metodologii unadjusted comparison;*

[redacted]

[redacted]

- *Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń statystycznych określających istotność statystyczną przedstawionych wyników w oparciu o jakościowe zestawienie danych ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX (unadjusted comparison);*
- *Ze względu na stwierdzoną heterogeniczność, brak możliwości jakościowego zestawienia danych dla ISA+POM+DEX vs KAR+LEN+DEX.*
- *Autorzy analizy klinicznej podjęli decyzję o niewłączeniu do analizy głównej publikacji dostępnych jedynie w formie doniesień konferencyjnych (postery, abstrakty, plakaty itp.) jak również publikacji typu list, komentarz. Brak uwzględnienia wskazanych rodzajów publikacji wynika z faktu, że wartość dowodowa danych pochodzących m.in. z abstraktów konferencyjnych, posterów itd. jest z definicji niska i nie należy ich*

traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych; ponadto niemożliwa jest do przeprowadzenia pełna ocena wiarygodności tego typu doniesień (często ze względu na brak wystarczających danych). Istotnym jest jednak fakt, że na etapie systematycznego wyszukiwania odnalezione abstrakty konferencyjne/ postery/ listy/ komentarze weryfikowano pod kątem identyfikacji nowych danych.

- Nie zidentyfikowano wyników dla badań (postmarketingowych, obserwacyjnych, rejestrów) z zakresu efektywności praktycznej (ang. real world data, RWD) dla izatuksymabu podawanego w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem we wnioskowanej populacji pacjentów. Nie odnaleziono także doniesień z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania schematu ISA+POM+DEX w warunkach praktycznych w szerszej populacji pacjentów z nawrotowym /opornym szpiczakiem mnogim, co wynika zapewne z faktu, iż produkt leczniczy Sarclisa został zarejestrowany niedawno, tj. na początku marca 2020 r. w USA oraz pod koniec maja (30.05.2020 r.) w Unii Europejskiej. Należy jednak podkreślić, iż aktualnie prowadzone jest prospektywne badanie obserwacyjne IONA-MM (NCT04458831), w którym oceniane jest zastosowanie izatuksymabu w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w populacji dorosłych pacjentów z RRMM, którzy otrzymali wcześniej, co najmniej jedną linię leczenia. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w zidentyfikowanym abstrakcie konferencyjnym Tekle 2020 oraz na stronie rejestru badań klinicznych, aktualnie trwa proces rekrutacji pacjentów, a szacowana data zakończenia badania to październik 2025 roku.
- W przypadku części wyników zdrowotnych zorientowanych na pacjenta dla populacji ogółem tj. danych dotyczących oceny jakości życia (EORTC QLQ-C30 dla GHS/QoL; EORTC QLQ-MY20, EQ-5D-5L) korzystano z danych dostępnych stronie rejestru ClinicalTrials.gov. oraz danych nieopublikowanych otrzymanych od Zleceniodawcy.

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

Wnioskodawca ekstrapoluje wyniki oznaczenia MRD u 16 pacjentów na całą populację, dlatego należy je interpretować z ostrożnością, gdyż mogą one nie odzwierciedlać rzeczywistej skuteczności wnioskowanej technologii medycznej.

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

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

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

##### **Porównanie ISA+POM+DEX vs POM+DEX (badanie ICARIA-MM)**

Badanie ICARIA-MM jest badaniem w toku – dotychczas opublikowane wyniki pochodzące z publikacji Attal 2019 oraz opracowania NICE 2020 dotyczą okresu od 10 stycznia 2017 r. do 11 października 2018 r. (dla analizy skuteczności) oraz do 22 listopada 2018 r. (dla analizy bezpieczeństwa). Mediana czasu obserwacji wynosiła 11,6 miesiąca (IQR 10,1 – 13,9).

Populacja ITT (ang. intention-to-treat) obejmuje wszystkich pacjentów włączonych do badania, którzy podlegali randomizacji.

Pierwszorzędowy punkt końcowy – przeżycie wolne od progresji (PFS)

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu ICARIA-MM było przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS).

**Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności dla porównania IPd vs Pd w zakresie PFS**

Punkt końcowy	Publikacja	Populacja	ISA+POM+DEX		POM+DEX		Różnica median [mies.]*	HR (95% CI) wartość p
			N	mediana (95% CI) [mies.]	N	mediana (95% CI) [mies.]		
PFS								
	Attal 2019	ITT <sup>^</sup>	154	11,53 (8,9; 13,9)	153	6,47 (4,5; 8,3)	5,0	<b>0,596</b> <b>(0,446; 0,814)</b> <b>p=0,001</b>
	Attal 2019	ITT <sup>^</sup>	154	11,14 (7,5; 14,8)	153	6,54 (4,7; 7,9)	4,6	<b>0,602</b> <b>(0,444; 0,816)</b> <b>p=0,0009</b>

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval); DEX – deksametazon; HR – hazard względny (ang. hazard ratio); IPd – ISA+POM+DEX; IRC – Independent Response Review Committee; ISA – izatuksymab; ITT – intention-to-treat; NO – nie osiągnięto; Pd – POM+DEX; PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival); POM – pomalidomid



W populacji ITT przeżycie wolne od progresji w grupie stosującej schemat IPd było IS dłuższe niż w grupie stosującej schemat Pd. Różnice median PFS wyniosły od 4,6 miesięcy w ocenie badaczy do 5 miesięcy w ocenie centralnej (IRC).

#### Drugorzędowe punkty końcowe

Drugorzędowe punkty końcowe w badaniu ICARIA-MM stanowiły:

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS);
- negatywizacja minimalnej choroby resztkowej (ang. *minimal residual disease negativity*, MRD-);
- ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ang. *overall response rate*, ORR);
- poszczególne wskaźniki odpowiedzi na leczenie:
  - odpowiedź całkowita (ang. *complete response*, CR);
  - rygorystyczna odpowiedź całkowita (ang. *stringent complete response*, sCR);
  - bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. *very good partial response*, VGPR);
  - bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepiej ( $\geq$ VGPR);
  - odpowiedź częściowa (ang. *partial response*, PR);
  - minimalna odpowiedź (ang. *minimal response*, MR);
  - stabilizacja choroby (ang. *stable disease*);
  - progresja choroby (ang. *progressive disease*, PD);
- czas do wystąpienia określonych zdarzeń:
  - czas uzyskania odpowiedzi na leczenie (ang. *time to response*, TTR);
  - czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR);
  - czas do kolejnego leczenia (ang. *time to next treatment*, TNT);
  - czas do wystąpienia progresji choroby (ang. *time to progression*, TTP);
- jakość życia według kwestionariusza EORTC QLQ-C30.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności dla porównania IPd vs Pd w zakresie przeżycia całkowitego (OS)

Punkt końcowy	Publikacja	Populacja	ISA+POM+DEX		POM+DEX		Różnica median [mies.]	HR (95% CI)* wartość p*
			n/N (%)	mediana (95% CI) [mies.]	n/N (%)	mediana (95% CI) [mies.]		
OS								
	Attal 2019	ITT	111/154 (72,1)^	NO	97/153 (63,4)^	NO	-	0,687 (0,461; 1,023) p=0,0631

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval); DEX – deksametazon; HR – hazard względny (ang. hazard ratio); IRC – Independent Response Review Committee; ISA – izatuksymab; ITT – intention-to-treat; NO – nie osiągnięto; OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival); POM – pomalidomid

Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) zostało zdefiniowane jako czas od daty randomizacji do daty śmierci z jakiegokolwiek przyczyny.

W populacji ITT nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego w obu badanych ramionach. Wykonano zaplanowaną analizę OS, jednak na tym etapie wyniki nie były istotne statystycznie (dla populacji ITT p=0,0631).

Tabela 15. Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej (MRD-) dla porównania IPd vs Pd ITT w ocenie centralnej i badacza

Punkt końcowy	Publikacja	Populacja	n/N (%)		OR (95% CI)* wartość p*	NNT (95% CI)	
			ISA+POM+DEX	POM+DEX			
Próg wrażliwości MRD	10 <sup>-4</sup>						
		NICE 2020 EMA 2020	ITT	10/154* (7)	0/153* (0)	22,38 (1,29; 387,19) p=0,033	16 (9; 38)
	10 <sup>-5</sup>						
		NICE 2020 EMA 2020	ITT	8/154* (5)	0/153* (0)	17,87 (1,02; 318,84) p=0,049	20 (11; 60)
	10 <sup>-6</sup>						
		NICE 2020 EMA 2020	ITT	2/154* (1)	0/153* (0)	5,05 (0,24; 106,54) p=0,298	-

Skrót: CI – przedział ufności (ang. confidence interval); DEX – deksametazon; HR – hazard względny (ang. hazard ratio); IRC – Independent Response Review Committee; ISA – izatuksymab; ITT – intention-to-treat; MRD- – negatywizacja minimalnej choroby resztkowej (ang. minimal residual disease negativity); NNT – number needed to treat; OR – iloraz szans (ang. odds ratio); POM – pomalidomid

Minimalna choroba resztkowa (MRD) to termin opisujący wykrycie we krwi obwodowej i szpiku kostnym pacjenta komórek nowotworowych w bardzo niskim stężeniu. Niewykrywalna MRD lub negatywizacja/eradykacja MRD to stężenie komórek poniżej 1 na 10 tys. leukocytów (10<sup>-4</sup>). Jest uznawana za surogat dla PFS.

W badaniu ICARIA-MM przedstawiono wyniki oznaczenia MRD dla 16 pacjentów z populacji ITT (14 leczonych schematem IPd i 2 leczonych schematem Pd). MRD na poziomie co najmniej 10<sup>-4</sup> oznaczono u 10 pacjentów z populacji ITT leczonych schematem IPd. MRD na takim lub niższym poziomie nie oznaczono u żadnego z pacjentów leczonych schematem Pd.

Tabela 16. Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie oraz poszczególne wskaźniki odpowiedzi na leczenie dla porównania IPd vs Pd ██████████ ITT w ocenie centralnej i badacza

Punkt końcowy	Publikacja	Populacja	n/N (%)		OR (95% CI)* wartość p*	NNT (95% CI)
			ISA+POM+DEX	POM+DEX		
ORR	██████████	████	██████████	██████████	██████████	████
	Attal 2019	ITT^	93/154 (60,4)	54/153 (35,3)	<b>2,795</b> (1,75; 4,56)± p<0,0001**	<b>4 (3; 8)</b>
	Attal 2019	ITT^	97/154 (63,0)	49/153 (32,0)	<b>3,612</b> (2,195; 5,953)± p<0,001*	<b>4 (3; 6)</b>
CR	██████████	████	██████████	██████████	██████████	████
	Attal 2019	ITT^	7/154 (5)	2/153 (1)	3,60 (0,73; 17,59) p=0,114	-
	Attal 2019	ITT^	8/154 (5,2)	1/153 (0,7)	<b>8,33</b> (1,03; 67,42) p=0,047	<b>23 (11; 156)</b>
sCR	██████████	████	██████████	██████████	██████████	████
	Attal 2019	ITT^	0/154 (0)	1/153 (<1)	0,33 (0,01; 8,15) p=0,498	-
	Attal 2019	ITT^	1/154 (0,6)	1/153 (0,7)	0,99 (0,06; 16,03) p=0,996	-
≥VGPR	██████████	████	██████████	██████████	██████████	████
	Attal 2019 EMA 2020	ITT^	49/154 (31,8)	13/153 (8,5)	<b>5,026</b> (2,514; 10,586)± p<0,0001**	<b>5 (4; 7)</b>
	Attal 2019 EMA 2020	ITT^	52/154 (33,8)	11/153 (7,2)	<b>6,581</b> (3,179; 14,611)± p<0,001*	<b>4 (3; 6)</b>
VGPR	██████████	████	██████████	██████████	██████████	████
	Attal 2019	ITT^	42/154 (27)	10/153 (7)	<b>5,36</b> (2,58; 11,16) p<0,001	<b>5 (4; 8)</b>
	Attal 2019	ITT^	43/154 (27,9)	9/153 (5,9)	<b>6,20</b> (2,90; 13,25) p<0,001	<b>5 (4; 8)</b>
PR	██████████	████	██████████	██████████	██████████	████
	Attal 2019	ITT^	44/154 (29)	41/153 (27)	1,09 (0,66; 1,80) p=0,728	-
	Attal 2019	ITT^	45/154 (29,2)	38/153 (24,8)	1,25 (0,75; 2,07) p=0,388	-
MR	██████████	████	██████████	██████████	██████████	████

Punkt końcowy	Publikacja	Populacja	n/N (%)		OR (95% CI)* wartość p*	NNT (95% CI)
			ISA+POM+DEX	POM+DEX		
	Attal 2019	ITT^	10/154 (6,5)	17/153 (11)	0,56 (0,25; 1,26) p=0,158	-
	Attal 2019	ITT^ <sup>Δ</sup>	9/154 (5,8)	21/153 (13,7)	<b>0,39</b> <b>(0,17; 2,07)</b> <b>p=0,024</b>	<b>13 (7; 85)</b>
Stabilizacja choroby						
	Attal 2019	ITT^	33/154 (21,4)	45/153 (29)	0,65 (0,39; 1,10) p=0,109	-
	Attal 2019	ITT^ <sup>Δ</sup>	33/154 (21,4)	51/153 (33,3)	<b>0,55</b> <b>(0,33; 0,91)</b> <b>p=0,020</b>	<b>9 (5; 52)</b>
PD						
	Attal 2019	ITT^	6/154 (4)	14/153 (9)	0,40 (0,15; 1,08) p=0,070	-
	Attal 2019	ITT^ <sup>Δ</sup>	7/154 (4,5)	15/153 (9,8)	0,44 (0,17; 1,11) p=0,081	-

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval); CR – odpowiedź całkowita (ang. complete response); DEX – deksametazon; HR – hazard względny (ang. hazard ratio); IRC – Independent Response Review Committee; ISA – izatuksymab; ITT – intention-to-treat; MR – minimalna odpowiedź (ang. minimal response); NNT – number needed to treat; OR – iloraz szans (ang. odds ratio); ORR – ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ang. overall response rate); PD – progresja choroby (ang. progressive disease); POM – pomalidomid; PR – odpowiedź częściowa (ang. partial response); sCR – rygorystyczna odpowiedź całkowita (ang. stringent complete response); VGPR – bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. very good partial response)

Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR) został zdefiniowany jako odsetek pacjentów z rygorystyczną odpowiedzią całkowitą (sCR), odpowiedzią całkowitą (CR), bardzo dobrą odpowiedzią częściową (VGPR) i odpowiedzią częściową (PR) w ocenie IRC. W populacji ITT w grupie leczonej schematem IPd osiągnięto IS wyższy odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ORR, niż w grupie leczonej schematem Pd, zarówno w ocenie badaczy, jak i centralnej.

Spośród wskaźników odpowiedzi na leczenie w populacji ITT istotne statystycznie na korzyść badanego schematu IPd były odpowiedź całkowita CR w ocenie badaczy oraz  $\geq$ VGPR i VGPR (w ocenie badaczy i IRC). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami w zakresie sCR, PR i PD w populacji ITT. Różnice w wynikach dla odpowiedzi minimalnej (MR) w ocenie badacza w populacji ITT oraz stabilizacji choroby w populacji ITT w ocenie badacza były istotne statystycznie, jednak w grupach leczonych schematem IPd odsetki pacjentów osiągających dany punkt końcowy były niższe niż w grupach leczonych schematem Pd.

Punkt końcowy	Publikacja	Populacja	Mediana obserwacji [mies.]	ISA+POM+DEX		POM+DEX		Różnica median	HR (95% CI)* wartość p*
				N	Mediana	N	Mediana		
TTR									
	Attal 2019	ITT	11,6						
DOR									
	Attal 2019	ITT	11,6						
TTP									
	Attal 2019	ITT	11,6	154	12,7 (11,2; 15,2) [mies.] (95% CI)	153	7,75 (5,0; 9,8) [mies.] (95% CI)	4,95**	-
TNT	Attal 2019	ITT	11,6 IPd 11,7 Pd	154	NO (12,123; NO) [mies.] (95% CI)	153	9,10 (6,374; 12,255) [mies.] (95% CI)	-	<b>0,538 (0,382; 0,758) p=0,0003</b>

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval); DEX – deksametazon; DOR – czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response); HR – hazard względny (ang. hazard ratio); IPd – ISA+POM+DEX; IQR – rozstęp ćwiartkowy, rozstęp kwartylny (ang. interquartile range); ISA – izatuksymab; NO – nie osiągnięto; Pd – POM+DEX; POM – pomalidomid; TNT – czas do kolejnego leczenia (ang. time to next treatment); TTP – czas do wystąpienia progresji choroby (ang. time to progression); TTR – czas uzyskania odpowiedzi na leczenie (ang. time to response)

W populacji ITT różnica median czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR) wyniosła 23 dni, [redacted]. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) w populacji ITT w grupie stosującej schemat IPd wyniosła 13,3 miesiąca, w grupie stosującej schemat Pd 11,1 miesiąca. [redacted]

[redacted] W populacji ITT mediana czasu do wystąpienia progresji choroby (TTP) w grupie stosującej schemat IPd wyniosła 12,7 miesięcy, w grupie stosującej schemat Pd 7,75 miesiąca. [redacted]

[redacted] Jedynym punktem końcowym, dla którego odnotowano istotną statystycznie różnicę median jest czas do następnego leczenia (TNT) w populacji ITT. W grupie stosującej schemat IPd nie osiągnięto mediany TNT, w grupie stosującej schemat Pd wyniosła ona 9,10 miesiąca.

Jakość życia

Kwestionariusz używany do oceny jakości życia:

- EORTC QLQ-C30 – kwestionariusz składa się z 30 pozycji w 15 domenach: funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie w rolach<sup>5</sup>, funkcjonowanie społeczne, funkcjonowanie emocjonalne, funkcjonowanie poznawcze, ogólna ocena QoL, zmęczenie, ból, nudności/wymioty, utrata apetytu, duszności, zaburzenia snu, biegunka, zaparcia i finansowe skutki choroby. Dla wszystkich domen sumuje się wyniki pozycji i przekształca liniowo w skalę od 0 do 100, gdzie wyższy wynik w skali funkcjonowania świadczy o lepszym funkcjonowaniu, zaś wyższy wynik w skali objawów świadczy o większym obciążeniu objawami. [Giesinger 2020]

Domena	Skala funkcjonowania			Skala objawów			Skala ogólna	Skala dodatkowa
	0-100	0-100	0-100	0-100	0-100	0-100		
Funkcjonowanie fizyczne	85	85	85	15	15	15	85	85
Funkcjonowanie w rolach	85	85	85	15	15	15	85	85
Funkcjonowanie społeczne	85	85	85	15	15	15	85	85
Funkcjonowanie emocjonalne	85	85	85	15	15	15	85	85
Funkcjonowanie poznawcze	85	85	85	15	15	15	85	85
Ogólna ocena QoL	85	85	85	15	15	15	85	85
Zmęczenie	85	85	85	15	15	15	85	85
Ból	85	85	85	15	15	15	85	85
Nudności/wymioty	85	85	85	15	15	15	85	85
Utrata apetytu	85	85	85	15	15	15	85	85
Duszność	85	85	85	15	15	15	85	85
Zaburzenia snu	85	85	85	15	15	15	85	85
Biegunka	85	85	85	15	15	15	85	85
Zaparcia	85	85	85	15	15	15	85	85
Skutki finansowe	85	85	85	15	15	15	85	85

Skrót: bd – brak danych; CI – przedział ufności (ang. confidence interval); DEX – deksametazon; EORTC QLQ-C30 – European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire–Core 30; EORTC QLQ-MY20 – EORTC Quality of Life Questionnaire for Multiple Myeloma; GHS/QoL – Global Health Status/Quality of Life Score; ISA – izatuksymab; POM – pomalidomid; QoL – jakość życia (ang. quality of life); SD – odchylenie standardowe (ang. standard deviation)

<sup>5</sup> zaangażowanie w sytuacje życiowe, związane z życiem rodzinnym, relacjami partnerskimi, obowiązkami domowymi, pracą zarobkową, studiami, życiem społecznym (w tym interakcjami z przyjaciółmi), spędzaniem czasu wolnego, zaangażowaniem społecznym (w tym wolontariatem) oraz życiem codziennym



EOT – 30 dni po podaniu ostatniej dawki badanego schematu.

Skróty: EOT – end of treatment; GHS – Global Health Status; HRQL – jakość życia związana ze zdrowiem (ang. health-related quality of life); IsaPd – ISA+POM+DEX; Pd – POM+DEX



**Porównanie ISA+POM+DEX vs KAR+DEX vs DAR+BOR+DEX (badania: ICARIA-MM, ARROW, CASTOR)**

Ze względu na znaczną heterogeniczność badań wynikającą m.in. z różnic między analizowanymi populacjami, odmiennym definiowaniem punktów końcowych czy też czasu obserwacji w badaniach ICARIA-MM, ARROW i CASTOR (patrz rozdz. 4.1.3., 4.1.3.2., 4.1.4.) wykonanie porównania pośredniego było niemożliwe. Wnioskodawca zaprezentował zestawienie wyników

dla wybranych punktów końcowych. Poniżej zestawiono poglądowo wyniki dla wybranych punktów końcowych (przeżycie wolne od progresji – PFS; ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie – ORR; rygorystyczna odpowiedź całkowita – sCR; odpowiedź całkowita – CR; bardzo dobra odpowiedź częściowa – VGPR; odpowiedź częściowa – PR) w zakresie efektywności klinicznej z trzech analizowanych badań.

**Tabela 19. Poglądowe zestawienie najważniejszych wyników dotyczących efektywności klinicznej z badań ICARIA-MM, ARROW i CASTOR (dla PFS; pozostałe wyniki dot. populacji ITT)**

Punkt końcowy	Parametry	ISA+POM+DEX	KAR70+DEX40	DAR+BOR+DEX
PFS	mediana obserwacji [mies.]			
	n/N			
	mediana (95% CI) [mies.]*			
	HR (95% CI)*; wartość p			
ORR	mediana obserwacji [mies.]			7,4 40
	n/N (%)			199/240 (83) <sup>^</sup> 203/240 (85) <sup>^</sup>
	OR (95% CI); wartość p			p<0,001 p<0,0001
sCR	mediana obserwacji [mies.]			7,4 40
	n/N (%)			11/240 (4,6) <sup>^</sup> 23/240 (10) <sup>^</sup>
	OR (95% CI); wartość p			- -
CR	mediana obserwacji [mies.]			7,4 40
	n/N (%)			35/240 (14,6) 49/240 (20)
	OR (95% CI), wartość p			- -
VGPR	mediana obserwacji [mies.]			7,4 40
	n/N (%)			96/240 (40) <sup>^</sup> 79/240 (33) <sup>^</sup>
	OR (95% CI), wartość p			-
PR	mediana obserwacji [mies.]			7,4 40
	n/N (%)			57/240 (23,8) <sup>^</sup> 52/240 (22) <sup>^</sup>
	OR (95% CI), wartość p			- -

Skróty: BOR – bortezomib; CI – przedział ufności (ang. confidence interval); CR – odpowiedź całkowita (ang. complete response); DAR – daratumumab; DEX – deksametazon; HR – hazard względny (ang. hazard ratio); ISA – izatuksymab; ITT – intention-to-treat; KAR – karfilizomib; MR – minimalna odpowiedź (ang. minimal response); OR – iloraz szans (ang. odds ratio); ORR – ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ang. overall response rate); PD – progresja choroby (ang. progressive disease); PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival); POM – pomalidomid; PR – odpowiedź częściowa (ang. partial response); sCR – rygorystyczna odpowiedź całkowita (ang. stringent complete response); VGPR – bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. very good partial response)

Powyżej przedstawiono zestawienie wybranych wyników w zakresie efektywności klinicznej z trzech badań: ICARIA-MM (ISA+POM+DEX), ARROW (KAR70+DEX40) i CASTOR (DAR+BOR+DEX). Odczytując wyniki dla poszczególnych punktów końcowych należy zwrócić uwagę na różne mediany czasu obserwacji i liczebność grup.

Nominalnie wyższe wyniki dla ORR, sCR, CR i VGPR odnotowano dla schematu DAR+BOR+DEX (wyniki dla całej populacji), zaś dla PR dla schematu KAR70+DEX40.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### Porównanie ISA+POM+DEX vs POM+DEX (badanie ICARIA-MM)

Analiza bezpieczeństwa – mediana okresu obserwacji wynosiła 11,6 miesiąca (IQR: 10,1; 13,9), z datą odcięcia 22 listopada 2018 r. Informacje o zdarzeniach niepożądanych były zbierane od przyjęcia pierwszej dawki leków do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki.

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla wybranych punktów końcowych dla porównania IPd vs Pd ITT

Punkt końcowy	Publikacja	Populacja	n/N (%)		OR (95% CI) wartość p*	NNH (95% CI)*	
			ISA+POM+DEX	POM+DEX			
Zgony	ogółem						
	Attal 2019	ITT	43/154 (27,9)	56/153 (36,6)	-	-	
	z powodu TEAE	Attal 2019 EMA 2020	ITT	1/152 (0,66)	2/149 (1,34)	0,49 (0,04; 5,43) p=0,558	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane	ogółem						
	Attal 2019 EMA 2020	ITT	94/152 (61,8)	80/149 (53,7)	1,40 (0,88; 2,21) p=0,153	-	
	≥3 stopnia	EMA 2020	ITT	89/152 (58,6)	70/149 (47,0)	<b>1,59</b> <b>(1,01; 2,51)</b> <b>p=0,045</b>	<b>9 (5; 330)</b>
Zdarzenia niepożądane (TEAE)	ogółem						
	Attal 2019 EMA 2020	ITT	151/152 (99,3)	146/149 (98,0)	3,10 (0,32; 30,17) p=0,329	-	
	≥3 stopnia						
	EMA 2020	ITT	132/152 (86,8)	105/149 (70,5)	<b>2,77</b> <b>(1,54; 4,98)</b> <b>p&lt;0,001</b>	<b>7 (4;14)</b>	
	3-4 stopnia						

Punkt końcowy	Publikacja	Populacja	n/N (%)		OR (95% CI) wartość p*	NNH (95% CI)*
			ISA+POM+DEX	POM+DEX		
	EMA 2020	ITT	129/152 (84,9)	103/149 (69,1)	-	-
5 stopnia						
prowadzące do zgonu						
	Attal 2019	ITT	12/152 (7,9)	14/149 (9,4)	0,83 (0,37; 1,85) p=0,643	-
Ciężkie działania niepożądane <sup>^</sup>						
	Attal 2019 EMA 2020	ITT	54/152 (35,5)	24/149 (16,1)	<b>2,87</b> <b>(1,66; 4,97)</b> <b>p&lt;0,001</b>	<b>6 (4; 11)</b>
Działania niepożądane <sup>^</sup>						
	EMA 2020	ITT	138/152 (90,8)	119/149 (79,9)	<b>2,48</b> <b>(1,26; 4,91)</b> <b>p= 0,009</b>	<b>10 (6; 35)</b>
	Attal 2019 EMA 2020	ITT	109/152 (71,7)	71/149 (47,7)	<b>2,78</b> <b>(1,73; 4,49)</b> <b>p&lt;0,001</b>	<b>5 (3;8)</b>
Przerwanie leczenia						
	Attal 2019	ITT	87/152 (57,24)*	114/149 (76,51)*	<b>0,41</b> <b>(0,25; 0,68)</b> <b>p&lt;0,001</b>	<b>6 (4; 12)</b>
	Attal 2019	ITT	66/152 (43,42)*	88/149 (59,06)*	<b>0,53</b> <b>(0,34; 0,84)</b> <b>p=0,007</b>	<b>7 (4; 24)</b>
	Attal 2019 EMA 2020	ITT	11/152 (7,24)*	19/149 (12,75)*	0,53 (0,24; 1,16) p=0,115	-

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval); DEX – deksametazon; ISA – izatuksymab; NNH – liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm); OR – iloraz szans (ang. odds ratio); POM – pomalidomid; TEAE (ang. Treatment Emergent Adverse Event) – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u prawie wszystkich pacjentów, zarówno w populacji ITT, [redacted] W populacji ITT w grupie leczonej schematem IPd względem grupy leczonej schematem Pd odnotowano IS częściej:

- ciężkie zdarzenia niepożądane  $\geq 3$  stopnia,
- zdarzenia niepożądane  $\geq 3$  stopnia,
- ciężkie działania niepożądane ogółem,
- działania niepożądane ogółem,
- działania niepożądane  $\geq 3$  stopnia,

natomiast przerwanie leczenia ogółem i z powodu progresji choroby występowały IS rzadziej w grupie leczonej schematem IPd niż w grupie leczonej schematem Pd.

Tabela 21. Zdarzenia niepożądane^ ogółem oraz powyżej 3. stopnia u  $\geq 5\%$  pacjentów dla porównania IPd vs Pd w populacji włączonej do analizy bezpieczeństwa [AKL wnioskodawcy rozdz. 6.3.12., EMA 2020]

Zdarzenie niepożądane		n (%)		OR (95% CI)* wartość p*	NNH (95% CI)*
		ISA+POM+DEX N=152	POM+DEX N=149		
Neutropenia	ogółem	71 (46,7)	50 (33,6)	<b>1,74 (1,09; 2,77)</b> 0,020	<b>8 (5; 49)</b>
	$\geq 3$ stopnia	70 (46,1)	48 (32,2)	<b>1,80 (1,12; 2,87)</b> 0,014	<b>8 (5; 36)</b>
Gorączka	ogółem	22 (14,5)	21 (14,1)	1,03 (0,54; 1,97) 0,925	-
	$\geq 3$ stopnia	2 (1,3)	2 (1,3)	0,98 (0,14; 7,05) 0,984	-
Ból głowy	ogółem	15 (9,9)	8 (5,4)	1,93 (0,79; 4,70) 0,148	-
	$\geq 3$ stopnia	0	0	-	-
Kaszel	ogółem	14 (9,2)	11 (7,4)	1,27 (0,56; 2,90) 0,566	-
	$\geq 3$ stopnia	0	1 (0,7)	0,33 (0,01; 8,05) 0,496	-
Bezsenność	ogółem	13 (8,6)	12 (8,1)	1,07 (0,47; 2,42) 0,875	-
	$\geq 3$ stopnia	1 (0,7)	1 (0,7)	0,98 (0,06; 15,82) 0,989	-
Wymioty	ogółem	18 (11,8)	5 (3,4)	<b>3,87 (1,40; 10,71)</b> 0,009	<b>12 (7; 41)</b>
	$\geq 3$ stopnia	2 (1,3)	0	5,03 (0,24; 106,88) 0,301	-
Obrzęki obwodowe	ogółem	20 (13,2)	16 (10,7)	1,26 (0,63; 2,54) 0,518	-
	$\geq 3$ stopnia	1 (0,7)	0	3,00 (0,12; 75,03) 0,504	-
Trombocytopenia	ogółem	19 (12,5)	18 (12,1)	1,04 (0,52; 2,07) 0,912	-
	$\geq 3$ stopnia	18 (11,8)	18 (12,1)	0,98 (0,49; 1,96) 0,949	-
Bóle stawów	ogółem	16 (10,5)	13 (8,7)	1,23 (0,57; 2,66) 0,597	-
	$\geq 3$ stopnia	4 (2,6)	1 (0,7)	4,00 (0,44; 36,21) 0,217	-
Skurcze mięśni	ogółem	14 (9,2)	15 (10,1)	0,91 (0,42; 1,95) 0,801	-
	$\geq 3$ stopnia	0	0	-	-
Zakażenie dróg moczowych	ogółem	15 (9,9)	14 (9,4)	1,06 (0,49; 2,27) 0,890	-
	$\geq 3$ stopnia	7 (4,6)	2 (1,3)	3,55 (0,72; 17,37) 0,118	-
Drżenie	ogółem	12 (7,9)	6 (4,0)	2,04 (0,75; 5,59) 0,165	-
	$\geq 3$ stopnia	3 (2,0)	0	7,08 (0,36; 140,04) 0,199	-
Zawroty głowy	ogółem	8 (5,3)	4 (2,7)	2,01 (0,59; 6,84) 0,262	-
	$\geq 3$ stopnia	0	0	-	-
Zapalenie nosogardzieli	ogółem	14 (9,2)	7 (4,7)	2,06 (0,81; 5,25) 0,131	-
	$\geq 3$ stopnia	0	0	-	-
Bóle kości	ogółem	12 (7,9)	8 (5,4)	1,51 (0,60; 3,81) 0,382	-

Zdarzenie niepożądane		n (%)		OR (95% CI)* wartość p*	NNH (95% CI)*
		ISA+POM+DEX N=152	POM+DEX N=149		
	≥3 stopnia	1 (0,7)	2 (1,3)	0,49 (0,04; 5,43) 0,558	-
Gorączka neutropeniczna	ogółem	18 (11,8)	3 (2,0)	<b>6,54 (1,88; 22,69)</b> <b>0,003</b>	<b>11 (7; 24)</b>
	≥3 stopnia	18 (11,8)	3 (2,0)	<b>6,54 (1,88; 22,69)</b> <b>0,003</b>	<b>11 (7; 24)</b>
Zmniejszony apetyt	ogółem	15 (9,9)	7 (4,7)	2,22 (0,88; 5,61) 0,092	-
	≥3 stopnia	2 (1,3)	1 (0,7)	1,97 (0,18; 22,00) 0,581	-
Obwodowa neuropatia czuciowa	ogółem	11 (7,2)	9 (6,0)	1,21 (0,49; 3,02) 0,677	-
	≥3 stopnia	1 (0,7)	0	3,00 (0,12; 75,03) 0,504	-
Upadek	ogółem	8 (5,3)	8 (5,4)	0,98 (0,36; 2,68) 0,967	-
	≥3 stopnia	0	1 (0,7)	-	-
Osłabienie mięśni	ogółem	11 (7,2)	7 (4,7)	1,58 (0,60; 4,20) 0,357	-
	≥3 stopnia	1 (0,7)	0	3,00 (0,12; 75,03) 0,504	-
Ból mięśniowo- szkieletowy w klatce piersiowej	ogółem	13 (8,6)	7 (4,7)	1,90 (0,74; 4,90) 0,186	-
	≥3 stopnia	0	0	-	-
Ból mięśni	ogółem	10 (6,6)	5 (3,4)	2,03 (0,68; 6,08) 0,207	-
	≥3 stopnia	0	0	-	-
Progresja choroby	ogółem	8 (5,3)	8 (5,4)	0,98 (0,36; 2,68) 0,967	-
	≥3 stopnia	8 (5,3)	8 (5,4)	0,98 (0,36; 2,68) 0,967	-
Nadciśnienie	ogółem	7 (4,6)	8 (5,4)	0,85 (0,30; 2,41) 0,761	-
	≥3 stopnia	2 (1,3)	3 (2,0)	0,65 (0,11; 3,94) 0,638	-
Złamanie patologiczne	ogółem	9 (5,9)	8 (5,4)	1,11 (0,42; 2,96) 0,836	-
	≥3 stopnia	3 (2,0)	3 (2,0)	0,98 (0,19; 4,93) 0,980	-
Zapalenie jamy ustnej	ogółem	10 (6,6)	4 (2,7)	2,55 (0,78; 8,33) 0,120	-
	≥3 stopnia	1 (0,7)	0	3,00 (0,12; 75,03) 0,504	-
Grypa	ogółem	9 (5,9)	8 (5,4)	1,11 (0,42; 2,96) 0,836	-
	≥3 stopnia	4 (2,6)	1 (0,7)	4,00 (0,44; 36,21) 0,217	-
Ból jamy ustnej	ogółem	8 (5,3)	3 (2,0)	2,70 (0,70; 10,40) 0,148	-
	≥3 stopnia	0	0	-	-
Wysypka	ogółem	5 (3,3)	8 (5,4)	0,60 (0,19; 1,88) 0,379	-
	≥3 stopnia	0	0	-	-
Zmniejszenie masy ciała	ogółem	10 (6,6)	2 (1,3)	<b>5,18 (1,11; 24,04)</b> <b>0,036</b>	<b>20 (10; 141)</b>
	≥3 stopnia	0	0	-	-

Zdarzenie niepożądane		n (%)		OR (95% CI)* wartość p*	NNH (95% CI)*
		ISA+POM+DEX N=152	POM+DEX N=149		
Ostre uszkodzenie nerek	ogółem	7 (4,6)	8 (5,4)	0,85 (0,30; 2,41) 0,761	-
	≥3 stopnia	4 (2,6)	6 (4,0)	0,64 (0,18; 2,33) 0,503	-
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	ogółem	8 (5,3)	8 (5,4)	0,98 (0,36; 2,68) 0,967	-
	≥3 stopnia	5 (3,3)	4 (2,7)	1,23 (0,32; 4,68) 0,758	-

^ zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w trakcie leczenia (ang. *Treatment Emergent Adverse Event*, TEAE)

\* Obliczone przez autorów przeglądu wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych;

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval); DEX – deksametazon; ISA – izatuksymab; NNH – liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to harm*); OR – iloraz szans (ang. odds ratio); POM – pomalidomid



















Do zdarzeń niepożądanych, jakie wystąpiły IS częściej wśród pacjentów leczonych schematem IPd niż Pd należą:

- neutropenia ogółem i w stopniu 3. lub wyższym;
- wymioty ogółem;
- gorączka neutropeniczna ogółem i w stopniu 3. lub wyższym;
- zmniejszenie masy ciała ogółem.

#### Porównanie ISA+POM+DEX vs DAR+BOR+DEX vs KAR+DEX (badania: ICARIA-MM, CASTOR, ARROW)

Poniżej zestawiono poglądowo wyniki dla wybranych punktów końcowych (zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia, zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu) w zakresie bezpieczeństwa z trzech analizowanych badań.

**Tabela 22. Poglądowe zestawienie najważniejszych wyników dotyczących bezpieczeństwa z badań ICARIA-MM, ARROW i CASTOR**

Punkt końcowy	Parametry	ISA+POM+DEX	KAR70+DEX40	DAR+BOR+DEX
zdarzenia niepożądane ogółem	mediana obserwacji [mies.]			7,4
	n/N (%)*			(98,8)
	OR (95% CI), wartość p			-
zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia	mediana obserwacji [mies.]			7,4
	n/N (%)*			(76,1)
	OR (95% CI), wartość p			-
zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	mediana obserwacji [mies.]			7,4
	n/N (%)*			13/243 (5,3)
	OR (95% CI), wartość p			-

\* Obliczone przez autorów przeglądu wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych;

Skróty: BOR – bortezumab; CI – przedział ufności (ang. confidence interval); DAR – daratumumab; DEX – deksametazon; ISA – izatuksymab; KAR – karfilzomib; OR – iloraz szans (ang. odds ratio); POM – pomalidomid

Dla badania CASTOR przytoczono wyłącznie medianę czasu obserwacji i częstość (%) występowania danych punktów końcowych. Dla zdarzeń niepożądanych ogółem odnotowano zbliżoną częstość (%) ich występowania w porównywanych interwencjach. Dla zdarzeń niepożądanych ≥3 stopnia odnotowano nominalnie częstsze występowanie tego punktu końcowego w badaniu ICARIA-MM. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu nominalnie występowały najczęściej w badaniu ARROW, zaś najrzadziej w badaniu CASTOR.

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

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

Nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ISA+POM+DEX w analizowanym wskazaniu.

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

###### Dodatkowe informacje na podstawie ChPL Sarclisa

Do działań niepożądanych leku występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ) należą: zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, neutropenia, neutropenia z gorączką, reakcja anafilaktyczna, duszność, biegunka, nudności, wymioty oraz reakcje związane z wlewem.

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

###### Reakcje związane z wlewem

W badaniu ICARIA-MM reakcje związane z wlewem opisano u 58 pacjentów (38,2%) leczonych produktem leczniczym SARCLISA. U wszystkich pacjentów, u których wystąpiły reakcje związane z wlewem, doszło do nich w trakcie pierwszego wlewu produktu leczniczego SARCLISA, przy czym u 3 pacjentów (2,0%) wystąpiły one również podczas drugiego wlewu i u 2 pacjentów (1,3%) podczas czwartego wlewu. Reakcje związane z wlewem stopnia 1 zostały opisane u 3,9% pacjentów, stopnia 2 u 31,6% pacjentów, stopnia 3 u 1,3% pacjentów i stopnia 4 u 1,3% pacjentów. Wszystkie reakcje związane z wlewem były odwracalne i ustąpiły w tym samym dniu w przypadku 98% wlewów. Do objawów przedmiotowych i podmiotowych reakcji związanych z wlewem stopnia 3 lub 4 należały duszność, nadciśnienie i skurcz oskrzeli.

Częstość przerywania wlewów z powodu wystąpienia reakcji związanych z wlewem wynosiła 28,9%. Mediana czasu do przerwania wlewu wynosiła 55 minut. Leczenie zostało przerwane z powodu wystąpienia reakcji związanej z wlewem u 2,6% pacjentów w grupie leczonej Isa-Pd.

###### Zakażenia

W badaniu ICARIA-MM częstość występowania zakażeń stopnia 3 lub wyższego wynosiła 42,8%. Zapalenie płuc było najczęściej zgłaszanym ciężkim zakażeniem stopnia 3 opisanym u 21,7% pacjentów w grupie leczonej Isa-Pd, w porównaniu z 16,1% w grupie leczonej Pd i stopnia 4 u 3,3% pacjentów w grupie leczonej Isa-Pd, w porównaniu z 2,7% pacjentów w grupie leczonej Pd. Leczenie zostało przerwane z powodu zakażenia u 2,6% pacjentów w grupie leczonej Isa-Pd, w porównaniu z 5,4% pacjentów w grupie leczonej Pd. Zakażenia prowadzące do zgonu zgłoszono u 3,3% pacjentów w grupie leczonej Isa-Pd, w porównaniu z 4,0% pacjentów w grupie leczonej Pd.

###### Wyniki hematologicznych badań laboratoryjnych

**Tabela 23. Odchylenia od normy w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych u pacjentów otrzymujących izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w porównaniu z pomalidomidem i deksametazonem (ICARIA-MM)**

Parametr laboratoryjny	Isa+Pd: n (%) N=152			Pd: n (%) N=147		
	Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4	Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4
Niedokrwistość	151 (99,3)	48 (31,6)	0	145 (98,6)	41 (27,9)	0
Neutropenia	146 (96,1)	37 (24,3)	92 (60,5)	137 (93,2)	57 (38,8)	46 (31,3)
Limfopenia	140 (92,1)	64 (42,1)	19 (12,5)	137 (93,2)	52 (35,4)	12 (8,2)
Małopłytkowość	127 (83,6)	22 (14,5)	25 (16,4)	118 (80,3)	14 (9,5)	22 (15,0)

Mianownikiem przyjętym do obliczenia wartości procentowej jest liczba pacjentów z co najmniej 1 oceną badania laboratoryjnego w trakcie uwzględnianego okresu obserwacji.



### Immunogenność

W 9 badaniach klinicznych obejmujących pacjentów ze szpiczakiem mnogim, w których izatuksymab był stosowany w monoterapii i w skojarzeniu z innymi lekami, w tym w badaniu ICARIA-MM i IKEMA (N=1018), częstość pojawiania się w trakcie leczenia przeciwciał przeciwelektrowych wynosiła 1,9%. Nie stwierdzono wpływu tych przeciwciał na farmakokinetykę, bezpieczeństwo czy skuteczność izatuksymabu.

## 4.3. Komentarz Agencji

Do analizy klinicznej włączono trzy badania: główne badanie RCT III fazy ICARIA-MM porównujące skuteczność i bezpieczeństwo izatuksymabu stosowanego w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem względem pomalidomidu i deksametazonu oraz dwa badania dla komparatorów (CASTOR dla schematu daratumumab+bortezomib+deksametazon vs bortezomib+deksametazon i ARROW dla schematu karfilzomib z deksametazonem stosowanego raz w tygodniu vs karfilzomib z deksametazonem stosowany dwa razy w tygodniu).

Największymi ograniczeniami analizy klinicznej są niepełne wyniki trwającego badania ICARIA-MM, które należy interpretować z dużą ostrożnością oraz brak możliwości porównania z wynikami badań dla komparatorów. Włączone do analizy badania różniły się między sobą m.in. w zakresie czasów obserwacji, liczby terapii wcześniej stosowanych przez pacjentów, a różne subpopulacje, dla których raportowano wyniki uniemożliwiają wiarygodne wnioskowanie na podstawie zestawionych wyników.

W głównym badaniu ICARIA-MM wykazano istotnie statystycznie dłuższe przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji ITT w grupie przyjmującej schemat IPd w porównaniu do grupy przyjmującej schemat Pd zarówno w ocenie badaczy, jak i centralnej (IRC) (w ocenie badaczy: mediana: 11,53 vs 6,47 mies., HR=0,596; 95% CI: 0,446; 0,814; p=0,001; IRC: mediana: 11,14 vs 6,54 mies., HR=0,602; 95% CI: 0,444; 0,816; p=0,0009).

W populacji ITT w obu grupach [redacted] nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego (OS), [redacted] wyniki nie są istotne statystycznie ([redacted] dla populacji ITT p=0,0631).

W badaniu ICARIA-MM przedstawiono wyniki oznaczenia MRD dla 16 pacjentów z populacji ITT (14 leczonych schematem IPd i 2 leczonych schematem Pd) [redacted]. Od wielu lat podejrzewano, że MRD może stanowić czynnik prognostyczny przeżycia. Odkąd technologia pozwoliła na istotne zwiększenie czułości testów (możliwość oznaczenia komórek nowotworowych w szpiku na poziomie  $10^{-4}$ - $10^{-6}$ ), wykazano, że negatywizacja MRD może być czynnikiem prognostycznym dla PFS i OS.<sup>6</sup> MRD na poziomie co najmniej  $10^{-4}$  oznaczono [redacted] u 10 pacjentów z populacji ITT leczonych schematem IPd. MRD na takim lub niższym poziomie nie oznaczono u żadnego z pacjentów leczonych schematem Pd. Wnioskodawca ekstrapoluje te wyniki na całą populację, co istotnie ogranicza wiarygodność takich wyliczeń.

Do drugorzędowych punktów końcowych zaliczono również ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR). W populacji ITT w grupie leczonej schematem IPd osiągnięto istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ORR, niż w grupie leczonej schematem Pd, zarówno w ocenie badaczy, jak i centralnej (w ocenie badaczy 63% vs 32%, OR=3,612; 95% CI: 2,195; 5,953; p<0,001; IRC 60,4% vs 35,3%, OR=2,795; 95% CI: 1,75; 4,56; p<0,0001). [redacted]

Spośród wskaźników odpowiedzi na leczenie w populacji ITT istotne statystycznie na korzyść badanego schematu IPd były odpowiedź całkowita CR (w ocenie badaczy 5,2% vs 0,7%; OR=8,33; 95% CI: 1,03; 67,42; p=0,047) oraz  $\geq$ VGPR (w ocenie badaczy OR=6,581; 95% CI: 3,179; 14,611; p<0,001; IRC OR=5,026; 95% CI: 2,514; 10,586; p<0,0001) i VGPR (w ocenie badaczy OR=6,20; 95% CI: 2,90; 13,25; p<0,001; IRC OR=5,36; 95% CI: 2,58; 11,16; p<0,001). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami w zakresie sCR, PR oraz PD w populacji ITT [redacted]. Wyniki dla odpowiedzi minimalnej (MR) w populacji ITT oraz stabilizacji choroby w populacji ITT [redacted] były istotne statystycznie, jednak w grupach leczonych schematem IPd odsetki pacjentów osiągających dany punkt końcowy były niższe niż w grupach leczonych schematem Pd (MR: 5,8% vs 13,7%; OR=0,39; 95% CI: 0,17; 2,07; p=0,024;

<sup>6</sup> Munshi NC, Avet-Loiseau H, Anderson KC, et al. A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. Blood Adv. 2020 Dec 8;4(23):5988-5999. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002827. PMID: 33284948; PMCID: PMC7724898.

stabilizacja choroby ITT: 21,4% vs 33,3%; OR=0,55; 95% CI: 0,33; 0,91; p=0,020; [redacted]).

W populacji ITT różnica median czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR) wyniosła 23 dni, [redacted]. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) w populacji ITT w grupie stosującej schemat IPd wyniosła 13,3 miesiąca, w grupie stosującej schemat Pd 11,1 miesiąca. [redacted]

W populacji ITT mediana czasu do wystąpienia progresji choroby (TTP) w grupie stosującej schemat IPd wyniosła 12,7 miesięcy, w grupie stosującej schemat Pd 7,75 miesiąca. [redacted]

Jedynym punktem końcowym, dla którego odnotowano istotną statystycznie różnicę median jest czas do następnego leczenia (TNT) w populacji ITT. W grupie stosującej schemat IPd nie osiągnięto mediany TNT, w grupie stosującej schemat Pd wyniosła ona 9,10 miesiąca (HR=0,538, 95% CI: 0,382; 0,758; p=0,0003).

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u prawie wszystkich pacjentów, zarówno w populacji ITT (99,3% vs 98,0%), [redacted]

W populacji ITT w grupie leczonej schematem IPd względem grupy leczonej schematem Pd odnotowano istotnie statystycznie częściej ciężkie zdarzenia niepożądane  $\geq 3$  stopnia (OR=1,59; 95% CI: 1,01; 2,51; p=0,045), zdarzenia niepożądane  $\geq 3$  stopnia (OR=2,77; 95% CI: 1,54; 4,98; p<0,001), ciężkie działania niepożądane ogółem (OR=2,87; 95% CI: 1,66; 4,97; p<0,001), działania niepożądane ogółem (OR=2,48; 95% CI: 1,26; 4,91; p= 0,009) oraz działania niepożądane  $\geq 3$  stopnia (OR=2,78; 95% CI: 1,73; 4,49; p<0,001). Natomiast przerwanie leczenia ogółem i z powodu progresji choroby występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie leczonej schematem IPd niż w grupie leczonej schematem Pd (ogółem: 57,24% vs 76,51%; OR=0,41; 95% CI: 0,25; 0,68; p<0,001; z powodu progresji choroby: 43,42% vs 59,06%; OR=0,53; 95% CI: 0,34; 0,84; p=0,007).

W analizie klinicznej przedstawiono poglądowe zestawienie wyników z publikacji ICARIA-MM, CASTOR i ARROW, jednak wspomniane powyżej różnice nie pozwalają na wykonanie porównania i wyciągnięcie wniosków dotyczących różnic między wynikami tych badań.

Odczytując wyniki dla poszczególnych punktów końcowych należy zwrócić uwagę na różne mediany czasu obserwacji i liczebność grup. [redacted]

Dla badania CASTOR w pozostałych punktach końcowych przedstawione wyniki dotyczą całej populacji włączonej do badania. Nominalnie wyższe wyniki dla ORR, sCR, CR i VGPR odnotowano dla schematu DAR+BOR+DEX (wyniki dla całej populacji), zaś dla PR dla schematu KAR70+DEX40. W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa dla zdarzeń niepożądanych ogółem odnotowano zbliżoną częstość (%) ich występowania w porównywanych interwencjach. Dla zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia odnotowano nominalnie częstsze występowanie tego punktu końcowego w badaniu ICARIA-MM. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu nominalnie występowały najczęściej w badaniu ARROW, zaś najrzadziej w badaniu CASTOR.

## 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 elektroniczną analizy ekonomicznej i modelu wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Sarclisa (izatuksymab), stosowanym w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim (ang. relapsed refractory multiple myeloma, RRMM),

##### Technika analityczna

Analiza użyteczności kosztów (CUA) oraz dodatkowo analiza konsekwencji kosztów (CCA).

##### Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję porównano ze schematami leczenia POM+DEX oraz DAR+BOR+DEX (CUA). Dodatkowo przedstawiono porównanie ze schematem KAR+DEX (CCA).

##### Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dożywotni (20-letni) horyzont czasowy.

##### Dyskontowanie

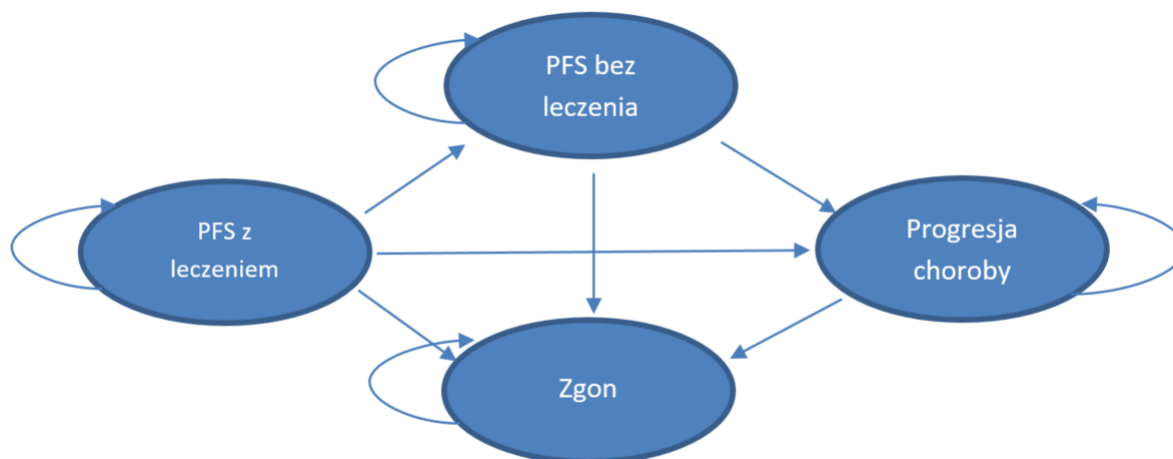
Przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

##### 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 4 główne stany zdrowia:

- „Przeżycie bez progresji, na leczeniu” (ang. Progression-free survival on treatment),
- „Przeżycie bez progresji, bez leczenia” (ang. Progression-free survival off treatment),
- „Progresja choroby” (ang. Post-progression disease),
- „Zgon” (ang. Dead).

Rysunek 5. Struktura modelu ekonomicznego



Odsetki pacjentów przebywających w danym momencie w każdym ze stanów wyznaczono w oparciu o wyniki badania ICARIA-MM dla porównania ISA+POM+DEX vs. POM+DEX oraz wyniki badania CASTOR dla porównania ISA+POM+DEX vs. DAR+BOR+DEX (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 1.3.2.1. oraz rozdz. 1.3.2.2):

- odsetek pacjentów w stanie przeżycie bez progresji na leczeniu przyjęto na podstawie krzywych *PFS on treatment*;
- odsetek pacjentów w stanie przeżycie bez progresji bez leczenia wyznaczono jako różnicę między odsetkiem pacjentów w stanie bez progresji (PFS) a odsetkiem pacjentów w stanie bez progresji na leczeniu (*PFS on treatment*);
- odsetek pacjentów w stanie progresja choroby stanowi różnica między odsetkiem pacjentów żyjących w danym momencie (OS) a odsetkiem pacjentów żyjących bez progresji (PFS);
- odsetek pacjentów w stanie zgon przyjęto na podstawie krzywych przeżycia całkowitego (OS).

Wyznaczeniu prawdopodobieństw przeżycia całkowitego (OS), przeżycia bez progresji choroby (PFS), przeżycia wolnego od progresji choroby na leczeniu (*PFS on treatment*) oraz czasu do dyskontynuacji leczenia (TTD) w przyjętym dożywotnym horyzoncie czasowym posłużyły krzywe parametryczne najlepiej dopasowane (tj. krzywe z najmniejszą wartością kryterium BIC (Bayesowskie kryterium informacyjne Schwartz, ang. *Bayesian Information Criterion*) przy założeniu spełnienia kryteriów oceny dopasowania wizualnego) do krzywych Kaplana-Meiera z badania ICARIA-MM: dla parametrów PFS i *PFS on treatment* najlepiej dopasowaną krzywą parametryczną była [redacted], natomiast dla parametru TTD – [redacted] (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 1.2.2.). Pozostałe parametryczne funkcje przeżycia testowano w analizie wrażliwości.

Długość cyklu w modelu wynosi 1 tydzień.

## 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Skuteczność kliniczna

Podstawowym źródłem danych klinicznych dotyczących skuteczności ISA+POM+DEX jest badanie ICARIA-MM, w którym porównywano stosowanie wnioskowanej terapii z POM+DEX w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym (charakterystyka badania: rozdz. 4.1.3). Pierwszorzędowy punkt końcowy badania stanowił PFS. Wyniki badania dla subpopulacji pacjentów stosujących schemat ISA+POM+DEX [redacted]

[redacted] szczegóły: rozdz. 4.2.1). Dane kliniczne dotyczące skuteczności schematu DAR+BOR+DEX pochodzą z badania CASTOR, jednak ze względu na heterogeniczność badań: ICARIA-MM i CASTOR, niemożliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego.

Szczegółowe wyniki badania ICARIA-MM oraz naiwne porównanie ISA+POM+DEX vs. DAR+BOR+DEX przedstawiono w rozdz. 4.2 niniejszej AWA. Należy przy tym wskazać, że wszystkie ograniczenia analizy klinicznej wnioskodawcy (patrz: rozdz. 4.1.4.) stanowią również ograniczenia analizy ekonomicznej.

### Uwzględnione koszty

W analizie podstawowej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów (szczegóły: AE wnioskodawcy: rozdz. 1.4.):

- koszty interwencji i komparatorów,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania terapii,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty przetoczeń (płytki krwi i krwinki czerwone),
- koszty podania czynnika wzrostu kolonii granulocytów,
- koszty opieki paliatywnej,
- koszty leków stosowanych po progresji choroby.

### Koszty wnioskowanej technologii

W analizie wnioskodawcy założono, że produkt leczniczy Sarclisa będzie refundowany w ramach nowej grupy limitowej – szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 24. Koszty wnioskowanej technologii

Opakowanie	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO
Sarclisa 100 mg/5 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	Bez RSS				
	██████	██████	██████	██████	██████
	Z RSS*				
	██████		██████		██████
Sarclisa 500 mg/25 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	Bez RSS				
	██████	██████	██████	██████	██████
	Z RSS*				
	██████		██████		██████

CZN – cena zbytu netto; UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; CD – cena detaliczna; WLF – wysokość limitu finansowania

Zgodnie z ChPL Sarclisa oraz ██████████ zalecana dawka izatuksymabu wynosi 10 mg/kg m. c., podawana we wlewie dożylnym w 28-dniowych cyklach w następującym schemacie: 1× w tygodniu (w dniach: 1, 8, 15 i 22) w cyklu 1., następnie co dwa tygodnie (w dniach: 1 i 15) w cyklu 2. i kolejnych. Wielkość masy ciała w modelu wnioskodawcy wynosi ████████ kg – wartość przyjęto na podstawie ██████████ włączonego do AKL wnioskodawcy. Koszt 1 mg ISA wynosi ████████ zł w wariantcie bez RSS oraz ████████ zł w wariantcie z RSS, a koszt 1 podania (██████ mg przy zakładanej masie ciała) wynosi kolejno ████████ zł oraz ████████ zł.

### Koszty leków wchodzących w skład terapii skojarzonej oraz koszt komparatorów

Dawkowanie POM i DEX w ramieniu interwencji przyjęto na podstawie wnioskowanego programu lekowego, natomiast dawkowanie POM i DEX w ramieniu komparatora oraz DAR i BOR przyjęto na podstawie programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD-10 C90.0)”. Należy przy tym wskazać, że dawkowanie POM i DEX w schematach ISA+POM+DEX oraz POM+DEX jest takie samo.

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego:



- zalecana dawka pomalidomidu wynosi 4 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21, w powtarzanych 28-dniowych cyklach;
- zalecana dawka deksametazonu wynosi 40 mg (20 mg u chorych  $\geq 75$  lat) doustnie lub dożylnie raz na dobę w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego 28-dniowego cyklu leczenia.

Zgodnie z zapisami programu lekowego B.54:

- daratumumab w dawce 16 mg/kg masy ciała jest podawany we wlewie dożylnym raz w tygodniu w tygodniach 1-9, co trzy tygodnie w tygodniach 10-24 oraz co 4 tygodnie od 25 tygodnia leczenia do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności; długość cyklu od 1 do 24 tyg. leczenia wynosi 3 tygodnie, a od 25 tyg. leczenia wynosi 4 tygodnie
- bortezomib jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym lub infuzji dożylniej w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie (dni 1., 4., 8. i 11.) w powtarzalnych cyklach terapii trwających 21 dni (3-tygodnie) przez 8 cykli.
- deksametazon jest podawany doustnie w dawce 20 mg w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. każdego z 8 cykli bortezomibu (80 mg/tydzień przez dwa z trzech tygodni cyklu bortezomibu) lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku > 75 lat, BMI < 18,5; ze źle kontrolowaną cukrzycą lub wcześniejszą nietolerancją terapii steroidami.

Koszt POM wyznaczono na podstawie informacji o wielkości kwoty refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN (GTIN) lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN (GTIN) od stycznia do grudnia 2019 r. (komunikat DGL NFZ za rok 2019) oraz Uchwały Nr 6/2020/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r. (sprawozdanie z działalności NFZ za rok 2019) – koszt 1 mg wyniósł 132,01 zł. Jednak ze względu na wygaśnięcie wyłączności rynkowej POM w sierpniu 2023 roku, w analizie wnioskodawcy założono wprowadzenie na rynek i objęcie refundacją produktów generycznych. Przyjęto, że dynamika spadku ceny pomalidomidu będzie analogiczna do dynamiki spadku ceny bortezomibu, którą oszacowano na podstawie komunikatów DGL NFZ (do grudnia 2017) oraz komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (od stycznia 2018). Początek spadku ceny POM zakładany jest [redacted].

Koszt DEX wyznaczono na podstawie sprawozdania z działalności NFZ za rok 2019, przy czym jako podstawę do kalkulacji przyjęto dane dla opakowań zawierających tabletki 20 mg lub 40 mg, biorąc pod uwagę dawkowanie w schematach stosowanych w szpiczaku mnogim.

Koszt DAR wyznaczono na podstawie danych przetargowych 6 szpitali: we wszystkich przeanalizowanych przetargach koszt 1 mg DAR wyniósł 12,75 zł.

Koszt BOR przyjęto zgodnie z Komunikatem DGL dotyczącym średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do października 2020 r. W analizie przyjęto średni koszt 1 mg z października 2020 r., wynoszący 61,29 zł. Należy przy tym wskazać, że w dniu złożenia wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Sarclisa dostępny był Komunikat DGL za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2020 r., zgodnie z którym koszt 1 mg BOR wyniósł 60,81 zł w październiku 2020 r. oraz 58,78 zł w grudniu 2020 r. Natomiast zgodnie z najaktualniejszym Komunikatem DGL koszt 1 mg BOR w lipcu 2021 r. wyniósł 44,35 zł. Przyjęcie w modelu wnioskodawcy wartości z grudnia 2020 r. nie wpływa znacząco na zmianę wyników analizy.

Wnioskodawca uwzględnił w analizie średnią względną intensywność dawki (ang. *relative dose intensity, RDI*) na podstawie wyników badania ICARIA-MM dla ISA+POM+DEX i POM+DEX oraz na podstawie ulotki FDA dla produktu leczniczego Darzalex dla DAR+BOR+DEX (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 1.4.4.).

#### Koszty leków stosowanych po progresji choroby

Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie aktywne po progresji choroby oszacowano na podstawie wyników badania ICARIA-MM. Ze względu na brak danych umożliwiających oszacowanie ww. odsetka dla schematu DAR+BOR+DEX, jego wartość przyjęto jak dla schematu ISA+POM+DEX.

Koszt leczenia po progresji naliczany jest w modelu jednorazowo, w momencie zakończenia wybranego leczenia. Został obliczony jako [redacted]

[redacted] Średni czas trwania leczenia z wykorzystaniem każdej z substancji oszacowano na podstawie [redacted]

\_\_\_\_\_ oraz protokołów postępowania w leczeniu RRMM brytyjskiego NHS.

Koszt 1 mg poszczególnych substancji czynnych, stosowanych po progresji choroby przyjęto na podstawie:

- postępowań przetargowych w szpitalach w przypadku DAR i KAR (koszty obu substancji zostały uwzględnione przy założeniu ich finansowania w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych)
- komunikatu DGL NFZ za rok 2019 oraz sprawozdania z działalności NFZ za rok 2019 w przypadku LEN
- komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii w przypadku BOR, BEN i ETO
- sprawozdania z działalności NFZ za rok 2019 w przypadku DEX, przy czym jako podstawę do kalkulacji przyjęto dane dla opakowań zawierających tabletki 20 mg lub 40 mg (biorąc pod uwagę dawkowanie w schematach stosowanych w szpiczaku mnogim).
- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2021 r. w przypadku MEL
- załącznika nr 1t do Zarządzenia nr 206/2020/DGL Prezesa NFZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia tekst ujednoczony wraz z późniejszymi zmianami w przypadku TAL

Dla panobinostatu pozostającego bez refundacji przyjęto brak kosztów z perspektywy płatnika publicznego, natomiast koszt POM przyjęto jak w schematach ISA+POM+DEX oraz POM+DEX (patrz powyżej). Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.



Tabela 25. Terapie stosowane po progresji (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 1.4.9.)

Schemat podawany w leczeniu po progresji	Odsetek pacjentów ramię ISA+POM+DEX	Odsetek pacjentów ramię POM+DEX	Wielkość dawki	Liczba podań / cykl	Długość cyklu [tyg.]	Liczba cykli	koszt 1 mg
Bendamustyna			60 mg/m <sup>2</sup>	2	4		2,30
Bortezomib			1,3 mg/m <sup>2</sup>	4	3		61,29
Karfilzomib -cykl 1			20 mg/m <sup>2</sup>	2	4		59,34
Karfilzomib -cykl 1			27 mg/m <sup>2</sup>	4	4		
Karfilzomib -kolejne cykle			27 mg/m <sup>2</sup>	6	4		
Daratumumab – cykle 1-2			16 mg/m <sup>2</sup>	4	4		12,75
Daratumumab – cykle 3-6			16 mg/m <sup>2</sup>	2	4		
Daratumumab – cykle 7+			16 mg/m <sup>2</sup>	1	4		
Etopozyd			40 mg/m <sup>2</sup>	4	4		0,17
Talidomid			100 mg	21	4		0,08
Lenalidomid			25 mg	21	4		42,93
Melfalan			9 mg/m <sup>2</sup>	4	6		4,91
Panobinostat			20 mg	6	3		bd.
Pomalidomid			4 mg	21	4		koszt malejący

Koszty podania leków

Koszty podania leków w ramach programów lekowych przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 162/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 października 2020 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe, tekst ujednolicony wraz z późniejszymi zmianami. Uwzględniono następujące świadczenia:

- hospitalizacja związana z wykonaniem programu (486,72 zł)
- hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (486,72 zł)
- przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (108,16 zł)

W analizie założono, iż:

- ISA podawany jest w ramach hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu;
- POM ze względu na postać i drogę podania (tabletki, droga doustna) będzie przyjmowany przez pacjenta samodzielnie;
  - w schemacie ISA+POM+DEX: POM będzie wydawany jednocześnie z podaniem ISA (koszt podania zawiera się w koszcie podania izatuksymabu);
  - w schemacie POM+DEX: koszt podania zawiera się w świadczeniu „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”, rozliczonym raz na cykl (28 dni).
- DEX również będzie przyjmowany przez pacjenta samodzielnie (koszt podania doustnego równy 0 zł); we wszystkich schematach DEX będzie wydawany jednocześnie z podaniem innych substancji czynnych;
- DAR oraz BOR będą podawane w ramach hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu (ewentualnie hospitalizacji związanej z wykonaniem programu w przypadku DAR w związku z długim czasem trwania infuzji); w przypadku, gdy BOR podawany jest w tym samym dniu co DAR koszt podania obu substancji zawiera się w koszcie jednej hospitalizacji.

Koszty podania leków w schematach ISA+POM+DEX, POM+DEX oraz DAR+BOR+DEX przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 26. Koszt podania leków (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 1.4.5.)**

Schemat leczenia	Cykl leczenia	Koszt / cykl [zł]
ISA+POM+DEX	1. cykl	1 946,88
	kolejne cykle	973,44
POM+DEX	wszystkie cykle	108,16
DAR+BOR+DEX	cykle 1-3	3 407,60
	cykle 4-8	2 433,60
	kolejne cykle	486,72

W przypadku stosowania po progresji leków z katalogu chemioterapii (patrz powyżej) koszty ich podania przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 206/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28.12.2020 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia – uwzględniono świadczenia:

- hospitalizacja onkologiczna u dorosłych / zakwaterowanie (557,02 zł)
- hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków (389,92 zł)
- kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii (167,11 zł).

W przypadku LEN, POM oraz TAL przyjęto, że koszt podania leków stanowi koszt porady ambulatoryjnej przypadającej na jeden cykl leczenia (świadczenie: „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” lub „kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii”).

Koszty monitorowania terapii

W analizie przyjęto, że koszt diagnostyki i monitorowania w schematach ISA+POM+DEX oraz POM+DEX i DAR+BOR+DEX stanowi wartość rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie leczenia chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego zgodnie z Zarządzeniem Nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ.

Koszty monitorowania terapii niektórych substancji czynnych stosowanych po progresji choroby i finansowanych w ramach chemioterapii przyjęto zgodnie z wyceną świadczenia „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” zgodnie z Zarządzeniem Nr 180/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23.12.2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia tekst ujednolicony wraz z późniejszymi zmianami.

Dla grupy pacjentów bez progresji choroby, nieotrzymujących leczenia aktywnego przyjęto, że monitorowanie odbywa się w ramach porady ambulatoryjnej W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu, raz na trzy miesiące zgodnie z Zarządzeniem Nr 25/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna wraz z późniejszymi zmianami. Przyjęte w analizie koszty przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 27. Koszt monitorowania terapii**

Świadczenie	Koszt [zł]	Koszt miesięczny [zł]
Diagnostyka w programie leczenia chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego [ryczałt roczny]	3 350,00	279,17
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	270,40
Świadczenie specjalistyczne W13	133,00	44,33

#### Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono koszty leczenia zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia związanych z leczeniem, występujących u co najmniej 5% pacjentów, leczonych co najmniej jedną z porównywanych terapii. Przyjęto, że wystąpienie zdarzeń niepożądanych wiąże się z koniecznością hospitalizacji, która rozliczona zostanie grupą JGP S03 zgodnie z Zarządzeniem Nr 4/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 stycznia 2021 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Koszt ww. świadczenia wynosi 2 893 zł. Częstość występowania uwzględnionych w analizie zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 28. Odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w stopniu 3. lub wyższym**

Zdarzenie niepożądane	Odsetek pacjentów		
	ISA+POM+DEX	POM+DEX	DAR+BOR+DEX
Anemia	3,3%	0,7%	15,6%
Gorączka neutropeniczna	11,8%	2,0%	0,0%
Neutropenia	46,1%	32,2%	13,6%
Zapalenie płuc	16,4%	15,4%	10,3%
Trombocytopenia	11,8%	12,1%	46,1%
Limfopenia	0,0%*	0,0%*	9,9%
Nadciśnienie	1,3%	2,0%	6,6%

\* nie raportowano danych dla tego zdarzenia niepożądanego

#### Koszty przetoczeń (płytki krwi i krwinki czerwone) oraz podania czynnika wzrostu kolonii granulocytów

W analizie wnioskodawcy uwzględniono również koszty leczenia wspomagającego:

- zastosowanie czynnika wzrostu kolonii granulocytowych (G-CSF),
- przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych (KKCz),
- przetoczenie koncentratu krwinek płytkowych (KKP).

Odsetki pacjentów wymagających leczenia wspomagającego a także średnie liczby jednostek przypadających na jednego pacjenta zostały przyjęte na podstawie badania ICARIA-MM. Ze względu na brak danych dla terapii DAR+BOR+DEX, w analizie przyjęto wartości dla terapii ISA+POM+DEX. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 29. Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie wspomagające**

Leczenie wspomagające	Odsetek pacjentów		Średnia liczba jednostek / pacjent	
	ISA+POM+DEX DAR+BOR+DEX	POM+DEX	ISA+POM+DEX DAR+BOR+DEX	POM+DEX
G-CSF	■	■	■	■
Przetoczenie KKCz	■	■	■	■
Przetoczenie KKP	■	■	■	■

Koszt G-CSF przyjęto jako koszt podania pojedynczej dawki filgrastymu. Założono, że podanie filgrastymu nastąpi w ramach wizyty ambulatoryjnej rozliczanej jako „Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii” zgodnie z Zarządzeniem Nr 180/2019/DGL Prezesa NFZ, której koszt wynosi 111,40 zł. Koszt jednostkowy filgrastimu przyjęto na podstawie Komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii (0,80 zł / mln jedn.). Dzienna dawka filgrastymu wynosi 0,5 mln j./kg w zaokrągleniu do najbliższej dostępnej pojemności opakowania (zgodnie z wytycznymi NCCN z 2020 r. (wersja 2020.2) dotyczącymi zasad oceny biorców przeszczepu komórek krwiotwórczych oraz postępowania w chorobie przeszczep przeciw gospodarzowi) – w analizie przyjęto dawkę wynoszącą 30 mln jedn.

Koszty przetoczeń KKCz i KKP oszacowano na podstawie Zarządzenia Nr 4/2021/DSOZ Prezesa NFZ. Przyjęto, że koszt składa się z kosztu świadczenia „hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin” oraz kosztu świadczenia „przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z krwi pełnej” lub „przetoczenie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej”.

Średni koszt leczenia wspomagającego w cyklu przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 30. Średni koszt leczenia wspomagającego na pacjenta**

Leczenie wspomagające		Koszt [zł]		
		ogółem	średni w cyklu / pacjent	
			ISA+POM+DEX DAR+BOR+DEX	POM+DEX
<b>G-CSF</b>	Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii	111,40	■	■
	Filgrastym	24,00		
<b>Przetoczenie KKCz</b>	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	270,00	■	■
	Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z krwi pełnej.	186,00		
<b>Przetoczenie KKP</b>	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	270,00	■	■
	Przetoczenie ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek płytkowych z krwi pełnej.	558,60		
<b>Łącznie</b>			■	■

Koszty opieki paliatywnej

W oszacowaniach kosztów opieki paliatywnej przyjęto założenia z analizy ekonomicznej dla produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib) (zlecenie nr 020/2018 w BIP AOTMiT) w zakresie: rodzajów rozliczanych świadczeń, odsetków pacjentów korzystających z poszczególnych rodzajów świadczeń oraz średnich czasów pobytu pod opieką paliatywną. Przyjęto, że na koszt opieki paliatywnej składają się koszty:

- pobytu w domu pomocy społecznej – założono, że koszt dnia pobytu w domu pomocy społecznej będzie równy wycenie produktu rozliczeniowego „osobodzień w hospicjum domowym,” zgodnie z Zarządzeniem Nr 74/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna wraz z późniejszymi zmianami;
- pobytu w hospicjum stacjonarnym – założono, że koszt dnia pobytu w hospicjum stacjonarnym będzie równy wycenie produktu „osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym”, zgodnie z zarządzeniem Nr 74/2018/DSOZ Prezesa NFZ;
- pobytu na oddziale szpitalnym – założono, że koszt osobodnia pobytu będzie odpowiadał wycenie świadczenia „hospitalizacja z przyczyn nie ujętych gdzie indziej”, zgodnie z Zarządzeniem Nr 4/2021/DSOZ Prezesa NFZ;
- opieki w hospicjum domowym – założono, że koszt dnia pobytu w hospicjum domowym będzie równy wycenie produktu rozliczeniowego „osobodzień w hospicjum domowym”, zgodnie z Nr 74/2018/DSOZ Prezesa NFZ.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 31. Koszt jednostkowy opieki terminalnej**

Rodzaj opieki paliatywnej	Taryfa / wartość punktowa	Wartość 1 pkt* [zł]	Średni koszt świadczenia / osobodzień [zł]	Średni czas opieki [dni]	Odsetek pacjentów korzystających z danego trybu opieki	Koszt opieki / pacjent
Pobyt w domu pomocy społecznej	1,00	54,34	54,34	12,5%	563,78	12,5%
Pobyt w hospicjum stacjonarnym	6,10	55,26	337,09	14	18,75%	884,86
Pobyt na oddziale szpitalnym	541,00	1,00	541,00	14	38,75%	2 934,93
Pobyt w hospicjum domowym	1,00	54,34	54,34	83	30,00%	1 353,07
<b>Średni ważony koszt w przeliczeniu na pacjenta</b>						<b>5 736,63</b>

\* na podstawie Informatora o umowach NFZ – dla każdego OW NFZ wybrano losową placówkę realizującą w 2020 roku świadczenia „osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym” oraz „osobodzień w hospicjum domowym” i dla każdego z nich wyliczono wartość średnią; w przypadku świadczenia „hospitalizacja z przyczyn nie ujętych gdzie indziej” przyjęto wycenę na poziomie 1 pkt = 1 zł.

### Użyteczności stanów zdrowia

Przyjęte w analizie ekonomicznej wnioskodawcy wartości użyteczności oszacowano na podstawie niepublikowanych wyników badania ICARIA-MM, w którym porównywano stosowanie schematu ISA+POM+DEX ze stosowaniem schematu POM+DEX. Ze względu na brak danych dotyczących wartości użyteczności pacjentów stosujących terapię DAR+BOR+DEX, dla tego schematu leczenia przyjęto w modelu wartości użyteczności jak dla schematu ISA+POM+DEX.

Założono, że średnie wartości użyteczności w stanie „przeżycie wolne od progresji” oszacowane na podstawie danych z badania ICARIA-MM dla pacjentów stosujących ISA+POM+DEX oraz POM+DEX uwzględniają wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia. W celu porównania wpływu zdarzeń niepożądanych na jakość życia pacjentów w ramieniu terapii DAR+BOR+DEX, użyteczności dodatkowo skorygowano o różnice między ISA+POM+DEX a DAR+BOR+DEX pod względem częstości występowania, czasu trwania i spadku wartości użyteczności związanej ze zdarzeniami niepożądanymi.

Wartości spadku użyteczności wynikającego z występowania zdarzeń niepożądanych stopnia  $\geq 3$  przyjęto na podstawie materiałów NICE dotyczących oceny zasadności refundacji daratumumabu, lenalidomidu oraz izatuksymabu, a także publikacji Brown 2013 (analiza użyteczności-kosztów stosowania LEN u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, po jednej linii leczenia), natomiast czas trwania spadku użyteczności oparto na założeniach z wniosku do NICE dla daratumumabu. W modelu uwzględniono także [REDACTED]

W analizie założono również, że wartości użyteczności w poszczególnych stanach modelu oszacowane na podstawie wyników badania ICARIA-MM, nie mogą być wyższe od wartości użyteczności dla populacji ogólnej, które przyjęto zgodnie z publikacją Golicki 2020 (przeгляд systematyczny użyteczności stanów zdrowia w nowotworach hematologicznych).

Wartości użyteczności uwzględnione w modelu wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 32. Wartości użyteczności uwzględnione w modelu wnioskodawcy (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 1.3.4)**

Wartości użyteczności dla stanów zdrowia			
Stan	Wartość użyteczności	SE	95% CI
Przeżycie bez progresji choroby: ISA+POM+DEX	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Przeżycie bez progresji choroby: POM+DEX	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Progresja choroby, na leczeniu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Progresja choroby, bez leczenia aktywnego	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Końcowy spadek użyteczności (12 tygodni przed zgonem)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wartości użyteczności w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych			
Zdarzenie niepożądane	Wartość użyteczności	Czas trwania [dni]	
Anemia	-0,31	180	
Gorączka neutropeniczna	-0,39	28	
Neutropenia	-0,15	28	
Zapalenie płuc	-0,19	7	
Trombocytopenia	-0,31	28	
Limfopenia	-0,07	28	
Nadciśnienie	-0,07*	0,01*	
Wartości użyteczności w populacji ogólnej			
Grupa wiekowa (lata)	Mężczyźni	Kobiety	
18-24	0,967	0,959	
25-34	0,958	0,948	
35-44	0,942	0,934	
45-54	0,910	0,887	
55-64	0,851	0,861	
65-74	0,837	0,793	
$\geq 75$	0,740	0,715	



## Dyskontowanie

Zgodnie z Wytycznymi 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

**CUA: ISA+POM+DEX vs. POM+DEX, ISA+POM+DEX vs. DAR+BOR+DEX**

Tabela 33. Wyniki analizy podstawowej (CUA)

Parametr	ISA+POM+DEX	POM+DEX	DAR+BOR+DEX
<b>Wariant bez RSS</b>			
Koszt leczenia [zł]	767 028	270 374	413 983
Koszt inkrementalny [zł] interwencja vs. komparator			
Efekt [QALY]			
Efekt inkrementalny [QALY] interwencja vs. komparator			
ICUR [zł/QALY] interwencja vs. komparator			
<b>Wariant z RSS</b>			
Koszt leczenia [zł]			
Koszt inkrementalny [zł] interwencja vs. komparator			
Efekt [QALY]			
Efekt inkrementalny [QALY] interwencja vs. komparator			
ICUR [zł/QALY] interwencja vs. komparator			

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie terapii skojarzonej ISA+POM+DEX w miejsce komparatorów, tj. POM+DEX i DAR+BOR+DEX, jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR w wariantcie z RSS dla porównania ISA+POM+DEX vs. POM+DEX wyniósł            zł/QALY, a dla porównania ISA+POM+DEX vs. DAR+BOR+DEX wyniósł            zł/QALY. Wartości te znajdują się            progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

**CCA: ISA+POM+DEX vs. KAR+DEX**

Tabela 34. Wyniki analizy dodatkowej (CCA)

Parametr		ISA+POM+DEX		KAR+DEX
<b>Koszty (zdyskontowane)</b>				
Koszty całkowite, w tym:		bez RSS	z RSS	
koszty leków	ogółem			
	w tym ISA			

Parametr		ISA+POM+DEX	KAR+DEX
Podanie leków			
Monitorowanie w ramach PL			
Zdarzenia niepożądane			
<b>Konsekwencje (efekty zdrowotne)</b>			
Przeżycie wolne od progresji choroby	Odsetek pacjentów: 2. miesiąc		0,830
	Odsetek pacjentów: 4. miesiąc		0,715
	Odsetek pacjentów: 6. miesiąc		0,655
	Odsetek pacjentów: 8. miesiąc		0,557
	Odsetek pacjentów: 10. miesiąc		0,496
	Odsetek pacjentów: 12. miesiąc		0,459
	Odsetek pacjentów: 14. miesiąc		0,360
	Mediana PFS [miesiące]		8,9
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%	

### 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>7</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted] zł za opak. 100 mg/5 ml i [redacted] zł za opak. 500 mg/25 ml dla porównania ISA+POM+DEX vs. POM+DEX oraz [redacted] zł za opak. 100 mg/5 ml i [redacted] zł za opak. 500 mg / 25 ml dla porównania ISA+POM+DEX vs. DAR+BOR+DEX. Oszacowane wartości progowe są [redacted] od wnioskowanych cen zbytu netto oraz od cen uwzględniających zaproponowany instrument dzielenia ryzyka.

<sup>7</sup> 166 758 zł/QALY

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

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości oraz analizę probabilistyczną.

#### Analiza jednokierunkowa

W ramach analizy jednokierunkowej testowano łącznie 22 możliwe scenariusze dla porównania z POM+DEX oraz 27 scenariuszy dla porównania z DAR+BOR+DEX (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 1.7.3), weryfikujących wpływ zmian wartości następujących parametrów:

- dla obu porównań:
  - wartości użyteczności: wart. minimalne i maksymalne; z uwzględnieniem użyteczności dla stanu bez progresji bez leczenia
  - koszt terapii po progresji choroby bez uwzględnienia kosztów RDTL
  - początek spadku cen pomalidomidu: od początku analizy; po 2 latach
  - koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: minimalne i maksymalne
  - średnia względna intensywność dawki (RDI): 100%
  - wielkość dawki ISA
  - rozkład OS:
    - ISA+POM+DEX: wykładniczy; POM+DEX: Weibulla
    - ISA+POM+DEX: log-normalny; POM+DEX: Weibulla
    - wykładniczy
  - rozkład PFS i *PFS on treatment*:
    - gamma
    - log-normalny
  - rozkład czasu do dyskontynuacji leczenia (TTD):
    - log-logistyczny
    - Gomperta
  - horyzont czasowy: 5 lat; 10 lat; 15 lat
  - stopy dyskontowe: 0%
- dla porównania z DAR+BOR+DEX, dodatkowo:
  - wartości użyteczności: na podst. kwestionariusza EQ-5D-5L
  - PFS, *PFS on-treatment* oraz TTD dla DAR+BOR+DEX jak dla ISA+POM+DEX
  - mediana przeżycia całkowitego DAR+BOR+DEX: 13,3 mies.; 25 mies.
  - estymacja krzywej OS dla DAR+BOR+DEX wychodząc od krzywej OS dla ISA+POM+DEX
  - odsetki pacjentów otrzymujących terapie po progresji choroby dla DAR+BOR+DEX

Wyniki analizy wrażliwości potwierdzają wyniki podstawowej – terapia ISA+POM+DEX jest terapią droższą i skuteczniejszą od obu komparatorów i równocześnie [redacted]

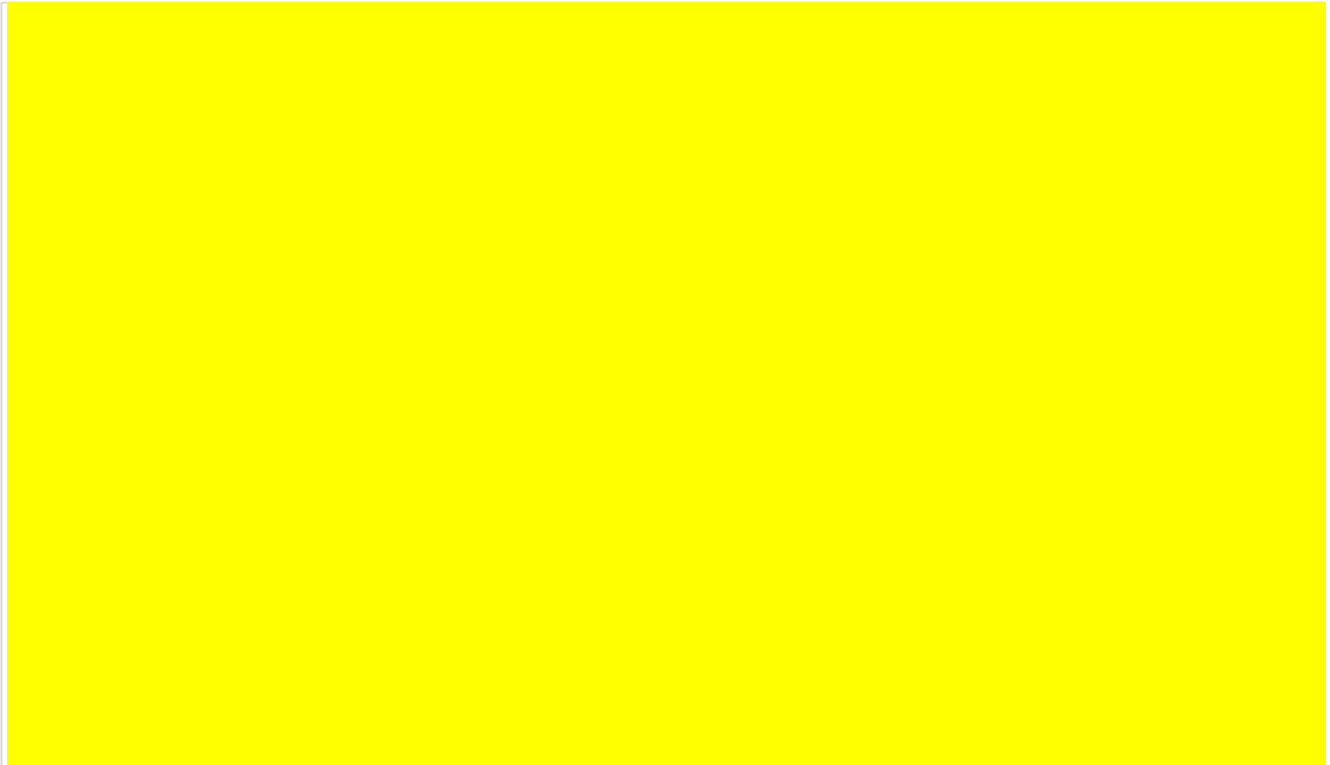
Największy wpływ na wzrost wartości ICUR dla porównania ISA+POM+DEX vs. POM+DEX w obu analizowanych wariantach (tj. bez/z RSS) ma przyjęcie 5-letniego horyzontu czasowego [redacted] z kolei największy wpływ na spadek wartości ICUR w obu wariantach ma przyjęcie zerowych stów dyskontowych [redacted]

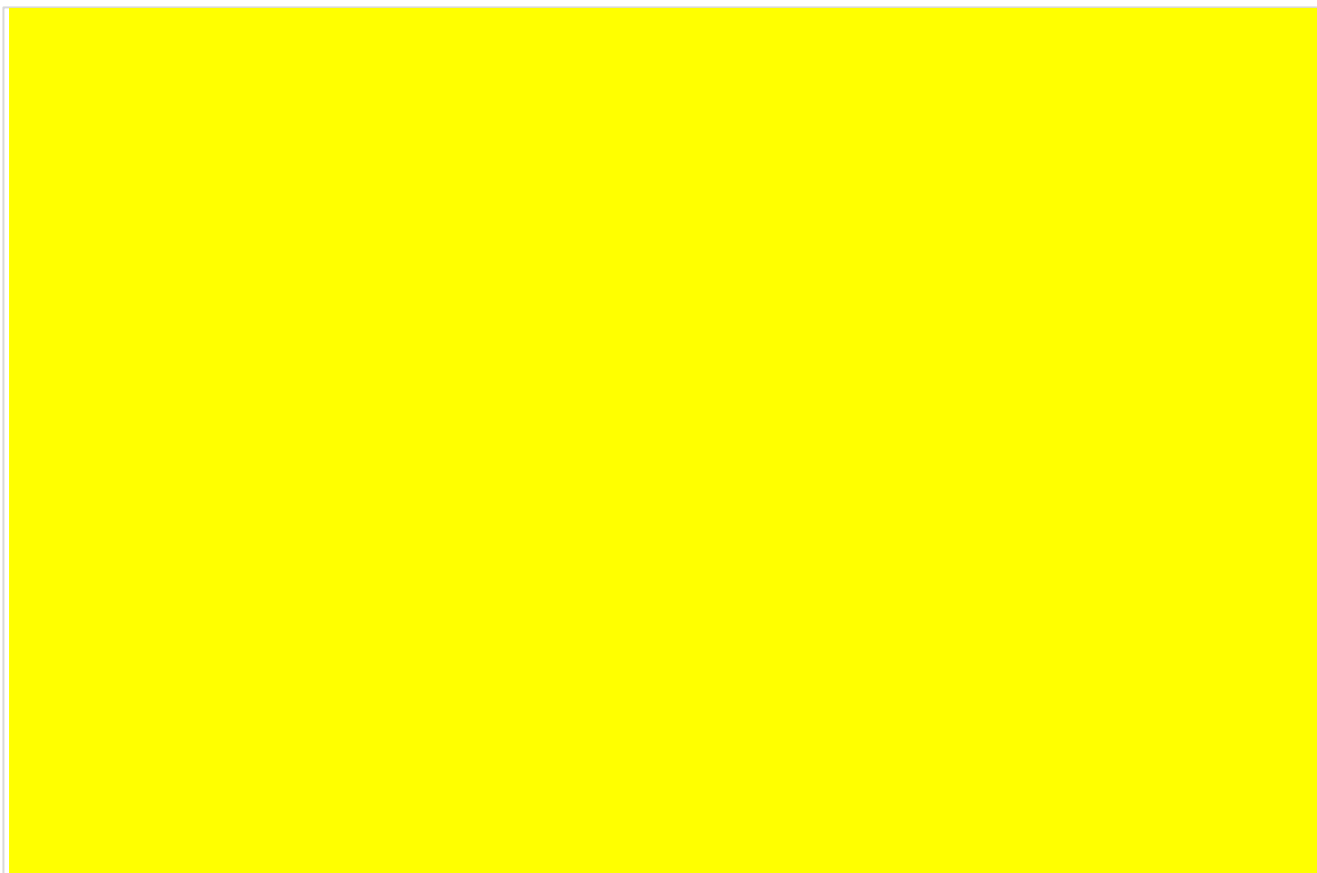
Oszacowane w AW wartości ICUR mieszczą się w przedziale od [redacted] w wariacie bez RSS oraz od [redacted] w wariacie z RSS.

Dla porównania ISA+POM+DEX vs. DAR+BOR+DEX na wzrost wartości ICUR w największym stopniu wpływa przyjęcie mediany OS na poziomie 25 miesięcy [redacted], natomiast przyjęcie mediany OS na poziomie 13,3 mies. powoduje największy spadek wartości ICUR [redacted]. Oszacowane w AW wartości ICUR mieszczą się w przedziale [redacted] w wariacie bez RSS oraz od [redacted] w wariacie z RSS.

Wpływ zmian wartości testowanych parametrów na zmiany wartości ICUR przedstawiono na poniższych wykresach.

**Wykres 1. Zakres zmienności wyników AW, ISA+POM+DEX vs. POM+DEX, wariant bez RSS**



**Wykres 2. Zakres zmienności wyników AW, ISA+POM+DEX vs. POM+DEX, wariant z RSS****Wykres 3. Zakres zmienności wyników AW, ISA+POM+DEX vs. DAR+BOR+DEX, wariant bez RSS**

**Wykres 4. Zakres zmienności wyników AW, ISA+POM+DEX vs. DAR+BOR+DEX, wariant z RSS**

W odpowiedzi na pismo AOTMiT ws. niespełnienia przez analizy wymagań minimalnych (znak: OT.4231.43.2021.BK.3) wnioskodawca przedstawił dodatkowo warianty, w których:

- A. mimo wygaśnięcia ochrony patentowej koszt POM nie będzie sukcesywnie malał (przyjęto obecny koszt POM w całym horyzoncie analizy) – w wariantach wartość ICUR bez/z uwzględnieniem RSS
- B. uwzględniono zakończenie leczenia pacjentów w PL w przypadku braku odpowiedzi po 6 miesiącach – w tym wariantach wartość ICUR bez/z uwzględnieniem RSS

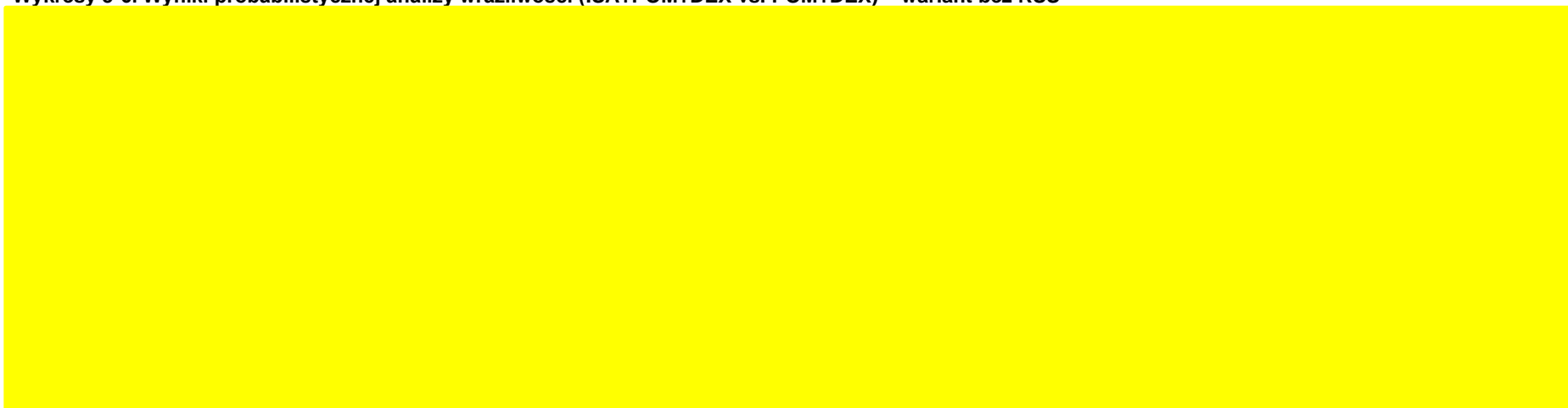
**Analiza probabilistyczna**

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również analizę probabilistyczną – zgodnie z jej wynikami prawdopodobieństwo efektywności kosztowej ISA+POM+DEX wyniosło:

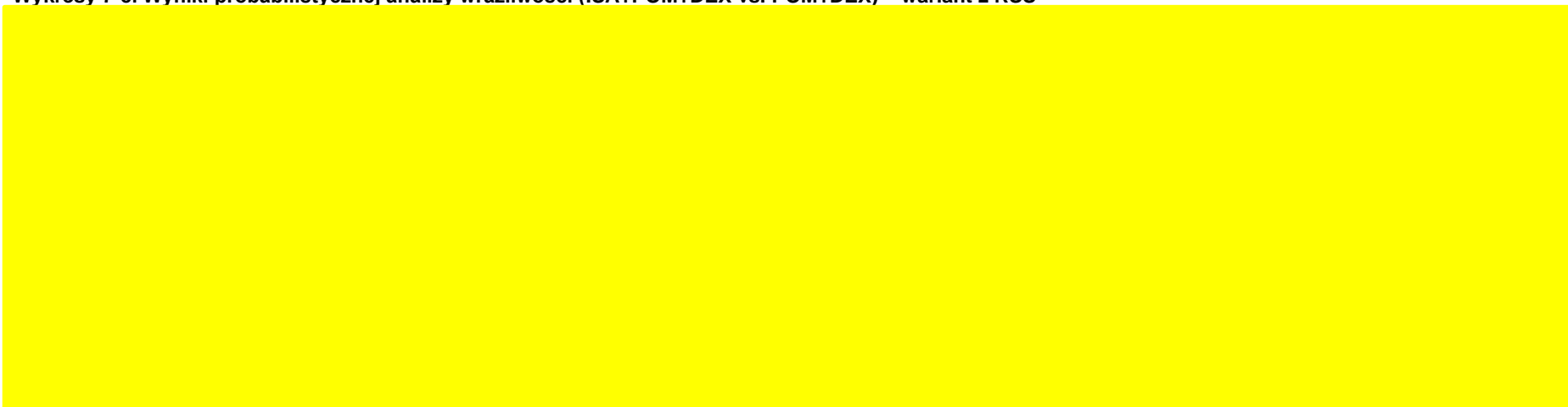
- dla porównania z POM+DEX:
  - w wariantach bez RSS:
  - w wariantach z RSS:
- dla porównania z DAR+BOR+DEX:
  - w wariantach bez RSS:
  - w wariantach z RSS:

Szczegółowe wyniki przedstawiają poniższe wykresy.

**Wykresy 5-6. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (ISA+POM+DEX vs. POM+DEX) – wariant bez RSS**



**Wykresy 7-8. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (ISA+POM+DEX vs. POM+DEX) – wariant z RSS**

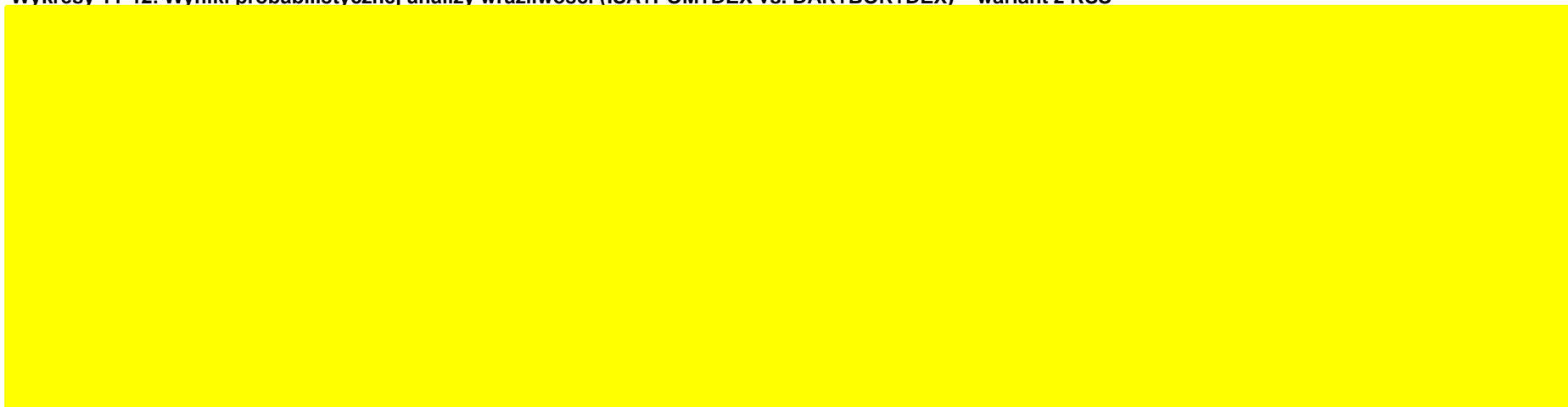




**Wykresy 9-10. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (ISA+POM+DEX vs. DAR+BOR+DEX) – wariant bez RSS**



**Wykresy 11-12. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (ISA+POM+DEX vs. DAR+BOR+DEX) – wariant z RSS**



### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	<p>W AE nie przeprowadzono porównania z jednym z wybranych komparatorów, tj. terapią KAR+LEN+DEX. Na brak ww. porównania zwrócono uwagę w piśmie AOTMiT ws. niespełnienia przez analizy wymagań minimalnych (znak: OT.4231.43.2021.BK.3) – w odpowiedzi wnioskodawca wskazał, że [REDACTED]</p> <p>Ponadto wnioskodawca wskazał, iż <i>KAR+LEN+DEX 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)</i>, przez co [REDACTED]. Biorąc pod uwagę powyższe, eksperci ankietowani przez wnioskodawcę wskazali, że [REDACTED].</p> <p>W ramach uzupełnienia analiz względem wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił dodatkowo porównanie ze schematem KAR+DEX, który został objęty refundacją z dn. 1.05.2021, tj. po złożeniu wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Sarclisa (patrz również: rozdział 3.6).</p>

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, aczkolwiek w badaniu ICARIA-MM stanowiącym podstawowe źródło danych klinicznych [redacted]. Na powyższe zwrócono uwagę w piśmie AOTMiT ws. niespełnienia przez analizę wymagań minimalnych (znak: OT.4231.43.2021.BK.3) – w odpowiedzi wnioskodawca wskazał, że [redacted]. Należy przy tym wskazać, że [redacted]. Analizę użyteczności kosztów przeprowadzono także dla porównania ISA+POM+DEX z DAR+BOR+DEX, przy czym [redacted].
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie 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	Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (tj. 20-letnim). Należy przy tym zauważyć, że zgodnie z załączonym do wniosku modelem elektronicznym, [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.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo, jednakże ostatecznie do analizy włączono dane niepublikowane uzyskane od wnioskodawcy, pochodzące z badania ICARIA-MM, co zdaniem wnioskodawcy umożliwiło w wiarygodny sposób uwzględnić wpływ efektów związanych z leczeniem ISA+POM+DEX oraz POM+DEX na jakość życia pacjentów.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono analizy wrażliwości – jednokierunkową obejmującą 22 scenariusze dla porównania z POM+DEX oraz 27 scenariuszy dla porównania z DAR+BOR+DEX, a także analizę probabilistyczną.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca nie wskazał ograniczeń modelu.

Dodatkowe ograniczenia:

Biorąc pod uwagę brak badań bezpośrednio porównujących terapię ISA+POM+DEX z terapią DAR+BOR+DEX, a także brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, brak jest wystarczającego uzasadnienia dla przeprowadzenia analizy inkrementalnej dla ww. porównania na podstawie porównania o charakterze naiwnym. Na powyższe zwrócono uwagę w piśmie AOTMiT ws. niespełnienia przez analizę wymagań minimalnych (znak: OT.4231.43.2021.BK.3), wskazując na konieczność przedstawienia dodatkowo analizy konsekwencji kosztów dla ww. porównania (patrz: rozdz. 12). W odpowiedzi wnioskodawca wskazał, iż zestawienie efektów zdrowotnych oraz kosztów obu terapii znajduje się w rozdz. 1.7.1. AE wnioskodawcy. W ramach obliczeń własnych Agencji (patrz: rozdz. 5.3.4.) przedstawiono również roczny koszt stosowania terapii ISA+POM+DEX oraz DAR+BOR+DEX.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

1. *Ponieważ obserwacja pacjentów włączonych do próby klinicznej ICARIA-MM nie została zakończona, konieczne było prognozowanie krzywych PFS, PFS na leczeniu, TTD i OS poprzez dopasowanie parametrycznych rozkładów przeżycia do danych źródłowych, aby wyznaczyć przeżycie w dłuższym okresie czasu.* [redacted] **prognozy** uzyskane w modelu, szczególnie dla przeżycia całkowitego, **związane są ze znaczną niepewnością, która może mieć istotny wpływ na oszacowania efektywności kosztowej produktu Sarclisa.**
2. *Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach analizy efektywności klinicznej, nie jest możliwe wiarygodne porównanie bezpośrednie oraz pośrednie (...) schematów ISA+POM+DEX oraz DAR+BOR+DEX. W związku z powyższym **wykonane porównanie ma charakter naiwny** (zestawienie wyników), a uzyskane **wyniki cechuje znaczny stopień niepewności.** (...)*
3. *Skuteczność schematu DAR+BOR+DEX w RRMM została zbadana w próbie klinicznej CASTOR, jednak charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do tego badania posiada istotne rozbieżności względem charakterystyki populacji docelowej dla schematu ISA+POM+DEX. (...)*  
[redacted]
5. [redacted], w związku z powyższym przeżycie całkowite dla ramienia DAR+BOR+DEX oszacowano korzystając z wyników publikacji dowodzącej, że PFS jest wiarygodnym predyktorem dla OS w szpiczaku mnogim (Felix 2013) (...)
6. *Jednakże **oszacowanie nowej krzywej** (w tym przypadku OS dla komparatora) **opierając się jedynie na prognozowanej punktowej wartości mediany przeżycia oraz kształcie innych krzywych** [redacted] **zawsze obarczone będzie znaczącym stopniem niepewności.***
7. *Podsumowując, brak możliwości wiarygodnego porównania bezpośredniego oraz pośredniego z DAR+BOR+DEX oraz duża liczba założeń koniecznych do przyjęcia, aby umożliwić przeprowadzenie tego porównania w formie naiwnej, powodują, że **wnioskowanie o efektywności kosztowej schematu ISA+POM+DEX lub jej braku w odniesieniu do schematu z daratumumabem pozostaje ułomne.***
8. *Kolejnym ograniczeniem analizy odnoszącym się do obu przeprowadzonych porównań jest sposób w jaki w modelu przedstawione zostały terapie stosowane po progresji choroby. Odsetki pacjentów, którzy*

otrzymują poszczególne interwencje zostały podane nie dla schematów leczenia, lecz dla substancji czynnych. W związku z powyższym możliwe jest zawyżenie kosztów związanych z podaniem tych leków, gdyż w praktyce klinicznej mogą one wystąpić jako element jednej terapii skojarzonej.

Nie zidentyfikowano dodatkowych ograniczeń, poza ograniczeniami wskazanymi przez wnioskodawcę.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

#### Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, która obejmowała:

- Wprowadzanie do modelu skrajnych wartości;
- Porównanie wyników PSA z punktowymi oszacowaniami deterministycznymi;
- Identyfikacja błędów #REF, #NUM i #NA;
- Identyfikacja stałych wartości w formułach, pozostających bez odniesień;
- Sprawdzenie, czy nie ma łączy do innych skoroszytów lub plików zewnętrznych;
- Sprawdzenie poprawności formuł odpowiadających za dyskontowanie;
- Przetestowanie elementów kontrolnych, takich jak przyciski, listy rozwijane itp.;
- Sprawdzenie czy funkcja „przywróć ustawienia domyślne” działa poprawnie;
- Porównanie danych wejściowych do modelu z raportem z badania klinicznego;
- Sprawdzenie, czy wszystkie wartości wejściowe mają odpowiednio odniesienia;
- Sprawdzenie formatowania modelu (w tym zachowanie spójności w wypełnieniu komórek kolorem);
- Sprawdzenie, czy zakresy osi X i Y na wykresach zmieniają się wraz ze zmianą wyników;
- Przetestowanie modelu na (ograniczonym) zbiorze różnych komputerów.

Za element walidacji wewnętrznej można uznać także przeprowadzoną analizę wrażliwości (szczegóły: rozdz. 5.2.3). Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 1.9.).

#### Walidacja konwergencji

W celu dokonania walidacji konwergencji autorzy analizy wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie systematyczne analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania ISA+POM+DEX w populacji opisanej we wniosku. W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono żadnych analiz ekonomicznych (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 1.9.).

#### Walidacja zewnętrzna

Jak wskazuje wnioskodawca (AE wnioskodawcy rozdz. 1.9): pełna walidacja zewnętrzna, biorąc pod uwagę brak innych długookresowych prób klinicznych dla schematu ISA+POM+DEX nie była możliwa. Walidację taką przeprowadzono jednak w celu wyznaczenia najbardziej wiarygodnych krzywych przeżycia całkowitego. Dla komparatora POM+DEX zestawiono wyniki badania ICARIA-MM z rezultatami 11 opublikowanych badań, w których raportowano przeżycie całkowite pacjentów z RRMM leczonych schematem POM+DEX. Z kolei dla ocenianej interwencji jako punkt odniesienia przyjęto dowody naukowe dla innego przeciwciała monoklonalnego anty-CD38 – daratumumabu, podawanego w monoterapii, opierając się na dwóch badaniach jednoramiennych SIRIUS i GEN501 (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 1.3.2.1.4.).

Zakres przeprowadzonej przez wnioskodawcę walidacji można uznać za wystarczający. W procesie weryfikacji nie zidentyfikowano innych analiz ekonomicznych dla przedmiotowej interwencji we wnioskowanym wskazaniu, z którymi można byłoby porównać wyniki ocenianej AE.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W piśmie AOTMiT ws. niespełnienia przez analizy wymagań minimalnych (znak: OT.4231.43.2021.BK.3) wskazano na konieczność dodatkowego przetestowania wariantu analizy ekonomicznej zakładający brak różnic w efektach zdrowotnych, tj. przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów dla porównania ISA+POM+DEX

z POM+DEX, ze względu na brak istotnych statystycznie różnic dla punktów końcowych dotyczących przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji (PFS) w badaniu ICARIA-MM, a więc punktów istotnych klinicznie. W odpowiedzi wnioskodawca wskazał, iż

oraz, że

Biorąc jednak pod uwagę brak

zdecydowano o przedstawieniu zestawienia kosztów wszystkich terapii. W oszacowaniach wykorzystano koszty 1 mg substancji czynnych oraz dawkowanie uwzględnione w AE wnioskodawcy (patrz: rozdz. 5.1.2).

Roczny koszt stosowania wnioskowanej terapii u jednego pacjenta wynosi

Szczegółowe wyniki oszacowań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36. Zestawienie rocznych kosztów stosowania schematów ISA+POM+DEX, POM+DEX, DAR+BOR+DEX, KAR+DEX

Schemat leczenia		Cykl	Wielkość dawki <sup>A</sup>	Liczba podań / cykl	Długość cyklu	Liczba cykli w roku	Koszt 1 mg [zł]	Koszt / cykl [zł]	Koszt / rok [zł]	Koszt terapii / rok [zł]
ISA+POM+DEX	ISA	pierwszy cykl	10 mg/kg m.c.	4	28 dni	1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		kolejne cykle		2		12		[redacted]	[redacted]	
	POM	wszystkie cykle	4 mg	21		13	132,01	11 088,84	144 154,90	
			40 mg	4		13	0,64	102,40	1 331,20	
POM+DEX	POM	wszystkie cykle	4 mg	21	28 dni	13	132,01	11 088,84	144 154,90	145 486,10
	DEX	40 mg	4	13		0,64	102,40	1 331,20		
DAR+BOR+DEX	DAR	cykle 1-3	16 mg/kg m.c.	3	3 tygodnie	3	12,75	44 737,20	134 211,60	317 300,50
		cykle 4-8		1		5		14 912,40	74 562,00	
		kolejne cykle		1	4 tygodnie	7		14 912,40	104 386,80	
	BOR	wszystkie cykle	1,3 mg/m <sup>2</sup>	4	21 dni	8	44,35 <sup>C</sup>	415,12	3 320,93	
			20 mg	8		8	0,64	102,40	819,20	
KAR+DEX	KAR	pierwszy cykl	20 mg/m <sup>2</sup>	1	28 dni	1	59,34	2 136,24	17 089,92	287 485,00
			70 mg/m <sup>2</sup>	2				14 953,68		
		kolejne cykle	70 mg/m <sup>2</sup>	3		12		22 430,52	269 166,20	
	DEX	cykle 1-9	40 mg	4		9	0,64	102,40	921,60	
		pozostałe cykle		3		4	76,80	307,20		

<sup>A</sup> Dawkowanie substancji czynnych w schematach: ISA+POM+DEX, POM+DEX, DAR+BOR+DEX przedstawiono w rozdz. 5.1.2. (dla DEX wykorzystano wyższą z zalecanych dawek); zgodnie z zapisami PL B.54 KAR jest podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 30 minut raz w tygodniu przez okres trzech tygodni (dzień 1., 8. i 15.), po czym następuje 13-dniowy okres bez leczenia (od 16. do 28. dnia). Każdy okres trwający 28 dni jest uważany za jeden cykl leczenia. Karfilzom b jest podawany w dawce początkowej wynoszącej 20 mg/m<sup>2</sup> pc. w 1. dniu cyklu 1., a następnie, jeżeli leczenie jest dobrze tolerowane należy zwiększyć dawkę do 70 mg/m<sup>2</sup> pc. w 8. i 15. dniu cyklu 1. W 2. cyklu i kolejnych cyklach lek podawany jest w dawce 70 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 8. i 15. (tj. 3 podania na cykl); DEX jest podawany doustnie lub dożylnie w dawce wynoszącej 40 mg w dniach 1., 8. i 15. wszystkich cykli oraz w dniu 22 cykli 1–9.

<sup>B</sup> Koszt z uwzględnieniem zaproponowanego RSS

<sup>C</sup> przyjęto koszt 1 mg BOR z lipca 2021 r.



## 5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną przy wykorzystaniu CUA porównując stosowanie schematu terapeutycznego ISA+POM+DEX ze stosowaniem schematów POM+DEX oraz DAR+BOR+DEX, u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim (ang. *relapsed refractory multiple myeloma*, RRMM), [REDACTED]. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Sarclisa w miejsce wybranych komparatorów z perspektywy płatnika publicznego jest [REDACTED] ICUR w wariancie bez RSS i z RSS wynosi kolejno [REDACTED] dla porównania z POM+DEX [REDACTED] dla porównania z DAR+BOR+DEX. Wartości te znajdują się [REDACTED] progu opłacalności o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji (obecnie 166 758 zł).

W ramach analizy jednokierunkowej przetestowano łącznie 22 scenariusze dla porównania z POM+DEX oraz 27 scenariuszy dla porównania z DAR+BOR+DEX [REDACTED]

[REDACTED]. Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na wzrost wartości ICUR dla porównania ISA+POM+DEX vs. POM+DEX w obu analizowanych wariantach (tj. bez/z RSS) ma przyjęcie 5-letniego horyzontu czasowego [REDACTED] z kolei największy wpływ na spadek wartości ICUR w obu wariantach ma przyjęcie zerowych stóp dyskontowych [REDACTED]. Oszacowane w AW wartości ICUR mieszczą się w przedziale od [REDACTED] w wariancie bez RSS oraz od [REDACTED] w wariancie z RSS. Natomiast dla porównania ISA+POM+DEX vs. DAR+BOR+DEX na wzrost wartości ICUR w największym stopniu wpływa przyjęcie mediany OS na poziomie 25 miesięcy [REDACTED]), natomiast przyjęcie mediany OS na poziomie 13,3 mies. powoduje największy spadek wartości ICUR [REDACTED]. Oszacowane w AW wartości ICUR mieszczą się w przedziale [REDACTED] w wariancie bez RSS oraz od [REDACTED] w wariancie z RSS.

Z przeprowadzonej analizy probabilistycznej wynika, że prawdopodobieństwo efektywności kosztowej ISA+POM+DEX, przy założeniu gotowości do zapłaty na poziomie wartości progu opłacalności wyniosło [REDACTED] w wariancie bez RSS i [REDACTED] w wariancie z RSS dla porównania z POM+DEX oraz [REDACTED] w wariancie bez RSS i [REDACTED] w wariancie z RSS dla porównania z DAR+BOR+DEX.

Główne źródło danych dotyczących skuteczności klinicznej stanowiło randomizowane badanie kliniczne ICARIA-MM, w którym stosowanie ISA+POM+DEX porównywano ze stosowaniem POM+DEX w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym. Pierwszorzędowy punkt końcowy badania stanowił PFS. Wyniki badania dla subpopulacji pacjentów stosujących schemat ISA+POM+DEX [REDACTED]

[REDACTED] Należy przy tym wskazać, że [REDACTED]

Biorąc pod uwagę powyższe w piśmie AOTMiT ws. niespełnienia przez analizy wymagań minimalnych (znak: OT.4231.43.2021.BK.3) wskazano na konieczność dodatkowego przetestowania wariantu analizy ekonomicznej zakładający brak różnic w efektach zdrowotnych, tj. przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów dla porównania ISA+POM+DEX z POM+DEX. W odpowiedzi wnioskodawca wskazał, iż [REDACTED]

[REDACTED] (...)  
oraz że [REDACTED]

Biorąc jednak pod uwagę brak IS wyników dla porównania ISA+POM+DEX vs. POM+DEX, stanowiących podstawę modelu ekonomicznego wnioskodawcy, a także brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą terapię ze schematami DAR+BOR+DEX i KAR+DEX oraz brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, zdecydowano o przedstawieniu zestawienia kosztów wszystkich terapii. Roczny koszt stosowania

schematów ISA+POM+DEX, POM+DEX, DAR+BOR+DEX, KAR+DEX u 1 pacjenta wynosi kolejno [redacted], ok. 146 tys. zł, ok. 317 tys. zł. i ok. 288 tys. zł. W oszacowaniach wykorzystano koszty 1 mg substancji czynnych oraz dawkowanie uwzględnione w AE wnioskodawcy.

## 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 elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelu wnioskodawcy.

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

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było oszacowanie *skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Sarclisa (izatuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim (ang. relapsed refractory multiple myeloma, RRMM)*, [REDACTED].

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego.

##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym (lata 2022-2024).

##### Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim (ang. *relapsed refractory multiple myeloma, RRMM*), [REDACTED].

##### Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego Sarclisa w rozważanej populacji docelowej chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego w ramach proponowanego programu lekowego.

Scenariusz nowy zakłada refundację produktu leczniczego Sarclisa w rozważanej populacji docelowej chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego w ramach proponowanego programu lekowego w nowej grupie limitowej.

##### Analiza wrażliwości

W celu oceny wpływu niepewności oszacowań danych wejściowych na wyniki analizy, wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano zmienność parametrów dotyczących: wielkości populacji nowo zdiagnozowanych pacjentów, odsetka pacjentów otrzymujących kolejne linie leczenia, czasu od początku leczenia do rozpoczęcia [REDACTED], udziałów ISA w rynku, czasu do osiągnięcia docelowego poziomu udziałów w rynku terapii skojarzonej ISA+POM+DEX, początku spadku cen pomalidomidu. Przetestowano łącznie 12 alternatywnych scenariuszy oraz scenariusze minimalny i maksymalny.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Opis założeń modelu przedstawiono w rozdz. 1.4. AWB wnioskodawcy, szczegółowe wartości wprowadzonych parametrów odnoszących się do populacji docelowej przedstawiono w rozdz. 1.5. AWB wnioskodawcy.

## Populacja

Populację, w której wnioskowana technologia medyczna może być zastosowana, określono na podstawie prognozy liczby pacjentów z noworozpoznanym szpiczakiem mnogim w latach 2017-2024. Prognozę przeprowadzono na podstawie raportu Narodowego Funduszu Zdrowia (liczba pacjentów, którym w danym roku udzielono co najmniej dwóch świadczeń z powodu szpiczaka plazmocytozy – rozpoznanie główne wg ICD-10 C90 wraz z rozszerzeniami lub rozpoznanie główne Z51 wraz ze współistniejącym C90 – i równocześnie nie stwierdzono udzielenia takich świadczeń w latach poprzednich; dane za lata 2014-2016) oraz współczynnika kierunkowego linii trendu oszacowanego na podstawie danych KRN za lata 1999-2017, dotyczących liczby zachorowań na szpiczaka plazmocytozy i nowotwory z komórek plazmatycznych. Następnie, na podstawie ww. raportu NFZ przyjęto

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 37. Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej**

Liczba / odsetek		2021	2022	2023	2024
noworozpoznanych pacjentów		2 787	2 828	2 869	2 911
stosujących aktywne leczenie					
odsetek* leczonych w kolejnych liniach	I linia				
	II linia				
	III linia				
	IV linia				
	V linia				
leczeni LEN i BOR w I-III linii					
spełniający kryteria PL do leczenia ISA+POM+DEX w IV linii					

\* W stosunku do I linii

## Koszty

W AWB wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów (szczegóły: AWB wnioskodawcy, rozdz. 1.8.):

- koszty substancji czynnych,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania terapii,

- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Koszty oszacowano w sposób analogiczny do oszacowań przeprowadzonych w analizie ekonomicznej (patrz: rozdz. 5.1.2.). Należy przy tym wskazać, że w AWB wnioskodawcy nie uwzględniono kosztów przetoczeń, podania czynnika wzrostu kolonii granulocytów, opieki paliatywnej i leków stosowanych po progresji choroby, które to koszty uwzględniono w AE wnioskodawcy.

### Udziały w rynku

Udziały w rynku poszczególnych terapii w scenariuszu istniejącym oraz w scenariuszu nowym przyjęto na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród pięciu ekspertów klinicznych. Wskazany przez ekspertów odsetek pacjentów stosujących schemat ISA+POM+DEX po objęciu refundacją produktu leczniczego Sarclisa, uznano za [redacted]. Wartości udziałów przyjęte w analizie wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 38. Udziały w rynku (na podst. AWB wnioskodawcy, rozdz. 2.5.4.1)**

Schemat leczenia	scenariusz istniejący	scenariusz nowy	
		I rok	II rok i kolejne
ISA+POM+DEX	[redacted]	[redacted]	[redacted]
POM+DEX	[redacted]	[redacted]	[redacted]
DAR+BOR+DEX	[redacted]	[redacted]	[redacted]
KAR+LEN+DEX	[redacted]	[redacted]	[redacted]
LEN+DEX	[redacted]	[redacted]	[redacted]
BOR+DEX*	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pozostałe schematy	[redacted]	[redacted]	[redacted]

\* w badaniu ankietowym „schematy oparte na bortezomibie”; w analizie wpływu na budżet dla tej kategorii przyjęto koszty i zużycie zasobów jak dla schematu BOR+DEX

Uwzględniając powyższe udziały w rynku oszacowano, że liczba pacjentów stosujących schemat ISA+POM+DEX w scenariuszu nowym wyniesie [redacted] pacjentów kolejno w I., II. i III. roku przyjętego horyzontu czasowego.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

**Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji**

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	85	115	117

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Sarclisa (izatuksymab), spowoduje [redacted] wydatków płatnika publicznego o [redacted] odpowiednio w I., II. i III. roku refundacji w wariantcie bez RSS oraz [redacted] w wariantcie z RSS.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40. 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</b>						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■
<b>Scenariusz nowy</b>						
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■
<b>Koszty inkrementalne</b>						
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■

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

Tabela 41. 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?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
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	-
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?	nd.	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.3.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości, w której testowano 14 alternatywnych scenariuszy, w tym scenariusz minimalny i maksymalny.

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę

2. *Relatywnie duża liczba parametrów analizy została oszacowana na podstawie opinii ekspertów klinicznych. Podejście takie było jednak konieczne, gdyż brak jest opublikowanych wiarygodnych danych prezentujących polską praktykę kliniczną [redacted] leczenia szpiczaka mnogiego.*

Nie zidentyfikowano dodatkowych ograniczeń, poza ograniczeniami wskazanymi przez wnioskodawcę.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową. Przetestowano łącznie 14 alternatywnych scenariuszy, w tym wariant minimalny i maksymalny (szczegóły: AWB wnioskodawcy, rozdz. 1.9.4.), w których testowano zmienność wybranych parametrów:

- wielkości populacji nowo zdiagnozowanych pacjentów (analiza podst.: [redacted])
  - scenariusz 1: [redacted]
  - scenariusz 2: [redacted];
- odsetka pacjentów otrzymujących kolejne linie leczenia (analiza podst.: [redacted])
  - scenariusz 3: [redacted]
  - scenariusz 4: [redacted]
- czasu od początku leczenia do rozpoczęcia terapii IV linii [redacted]
  - scenariusz 5: [redacted]
  - scenariusz 6: [redacted]
- udziałów ISA w rynku (analiza podst.: [redacted])
  - scenariusz 7: [redacted]
  - scenariusz 8: [redacted]
- czasu do osiągnięcia docelowego poziomu udziałów w rynku terapii skojarzonej ISA+POM+DEX (analiza podst.: [redacted].):
  - scenariusz 9: [redacted]
  - scenariusz 10: [redacted].;
- początku spadku cen pomalidomidu (analiza podst.: [redacted]):
  - scenariusz 11: [redacted];



– scenariusz 12: [redacted];

- w wariancie minimalnym przyjęto wartości parametrów ze scenariuszy: 1, 3, 6, 7, 10, 11;
- w wariancie maksymalnym przyjęto wartości ze scenariuszy: 2, 4, 5, 8, 9, 12.

Największy wpływ na wielkość kosztów inkrementalnych mają [redacted] – zakres zmienności wyników AWB wnioskodawcy wynosi od [redacted] w wariancie bez RSS oraz [redacted] w wariancie z RSS. Należy przy tym wskazać, że największy wpływ na spadek kosztów inkrementalnych w I. roku analizy ma [redacted] – w tym scenariuszu koszty inkrementalne są [redacted] względem analizy podstawowej, kolejno w wariancie bez RSS i z RSS. Wpływ zmian wartości testowanych parametrów na zmiany wielkości kosztów inkrementalnych w wariancie z RSS przedstawiono na poniższych wykresach.

**Wykres 13. Zakres zmienności wyników AW, rok I., wariant z RSS**



**Wykres 14. Zakres zmienności wyników AW, rok II., wariant z RSS**



**Wykres 15. Zakres zmienności wyników AW, rok III., wariant z RSS**



W scenariuszu minimalnym koszty inkrementalne są [redacted] względem kosztów w analizie podstawowej [redacted] w wariantcie bez RSS oraz [redacted] w wariantcie z RSS. Z kolei w wariantcie maksymalnym koszty [redacted] kolejno [redacted] w wariantcie bez RSS oraz [redacted] w wariantcie z RSS. Oba powyższe scenariusze stanowią kombinację testowanych w ramach AW wartości parametrów. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty inkrementalne w scenariuszu minimalnym i maksymalnym**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
<b>Analiza podstawowa</b>						
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Scenariusz minimalny</b>						
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Scenariusz maksymalny</b>						
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W odpowiedzi na pismo AOTMiT ws. niespełnienia przez analizy wymagań minimalnych (znak: OT.4231.43.2021.BK.3) wnioskodawca przedstawił dodatkowo warianty, w których

- A. mimo wygaśnięcia ochrony patentowej koszt POM nie będzie sukcesywnie malał (przyjęto obecny koszt POM w całym horyzoncie analizy) – w tym wariantcie koszty inkrementalne są [redacted]
- B. uwzględniono zakończenie leczenia pacjentów w PL w przypadku braku odpowiedzi po 6 miesiącach – w tym wariantcie koszty inkrementalne są [redacted]

### 6.3.3. 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.

## 6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [redacted] wydatków płatnika publicznego w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Sarclisa [redacted]

Wnioskodawca przeprowadził również jednokierunkową analizę wrażliwości, obejmującą [redacted] scenariuszy, w tym scenariusz minimalny i maksymalny, w których testowano zmienność wybranych parametrów.

W scenariuszu minimalnym koszty inkrementalne są [redacted] względem kosztów w analizie podstawowej [redacted] w wariantcie bez RSS oraz [redacted] w wariantcie z RSS. Z kolei

w wariacie maksymalnym koszty [redacted] kolejno [redacted] w wariacie bez RSS oraz [redacted] w wariacie z RSS. Oba powyższe scenariusze stanowią kombinację testowanych w ramach AW wartości parametrów. Największy wpływ na wielkość kosztów inkrementalnych mają [redacted] – zakres zmienności wyników AWB wnioskodawcy wynosi od [redacted] w wariacie bez RSS oraz [redacted] w wariacie z RSS. Należy przy tym wskazać, że największy wpływ na spadek kosztów inkrementalnych w I. roku analizy ma [redacted] – w tym scenariuszu koszty inkrementalne są [redacted] względem analizy podstawowej, kolejno w wariacie bez RSS i z RSS.

W odpowiedzi na pismo AOTMiT ws. niespełnienia przez analizy wymagań minimalnych (znak: OT.4231.43.2021.BK.3) wnioskodawca przedstawił dodatkowe warianty AW. W jednym z nich zaobserwowano największy [redacted] – po uwzględnieniu zakończenia leczenia pacjentów w PL w przypadku braku odpowiedzi po 6 miesiącach koszty inkrementalne są [redacted]

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na wprowadzeniu do refundacji pierwszego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu w związku z wygaśnięciem ochrony patentowej leku oryginalnego i/lub aktualną rejestracją odpowiedników w EMA (tj. produkty generyczne). Zaprezentowano skutki przeprowadzenia proponowanego rozwiązania oszczędnościowego w grupach limitowych:

- 1105.0, Fingolimod
- 1059.0, Dazatynib
- 1079.0, Sunitynib
- 1057.0, Cetuximab

W wyniku przeprowadzonej interwencji dochodzi do przesunięcia podstawy limitu na cenę hurtową pierwszego odpowiednika (w przypadku wprowadzenia kolejnych odpowiedników podstawa limitu nie może być wyższa niż cena hurtowa za DDD pierwszego odpowiednika, co w konsekwencji gwarantuje uzyskanie co najmniej 25% poziomu oszczędności dla płatnika publicznego).

Zastosowanie powyższego rozwiązania pozwoli na wygenerowanie ok. 57 mln zł oszczędności rocznie. Uwolnione środki pozwolą pokryć oszacowane koszty finansowania produktu leczniczego Sarclisa poniesione przez płatnika publicznego w każdym roku [redacted].

## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Zasadne wydaje się włączenie izatuksymabu do już istniejącego programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90.0)”, w którym dostępne są pozostałe technologie lekowe refundowane w leczeniu RRMM, w tym terapie wskazywane jako komparatory (patrz rozdz. 3.6).

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Sarclisa (izatuksymab) we wskazaniu: leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 12.11.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: „Sarclisa”, „isatuximab”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje dot. finansowania produktu leczniczego Sarclisa (NICE 2020, HAS 2021, SMC 2021, G-BA 2021) oraz jedną warunkową pozytywną rekomendację (CADTH 2021). Należy zwrócić uwagę, że pozytywna rekomendacja NICE 2020 odnosi się do finansowania w ramach programu Cancer Drugs Funds, nie zaś w ramach rutynowego stosowania w NHS. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 43. Rekomendacje refundacyjne dla leku Sarclisa (izatuksymab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2020	Nawrotowy i oporny szpiczak mnogi	<p><b>Rekomendacja pozytywna.</b></p> <p>IZA+POM+DEX <b>jest zalecany do stosowania w ramach Cancer Drugs Fund</b> jako opcja w leczeniu nawracającego i opornego na leczenie szpiczaka mnogiego u dorosłych, którzy byli leczeni lenalidomidem i inhibitorem proteasomów i których choroba postępowała podczas ostatniego leczenia oraz jeśli przeszli u przednio 3 linie leczenia. Oceniany schemat nie jest zalecany do rutynowego stosowania w NHS.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Z uwagi na niepewne szacunki w analizie efektywności kosztów, wynające z ograniczonych danych oceniany schemat <b>nie jest zalecany do rutynowego stosowania w NHS</b>. Szacunkowe wyniki są wyższe niż próg ustalony przez NHS. W zakresie wyników koszt-efektywności wskazano, iż Komisja zgodziła się, że istnieje niezaspokojona potrzeba nowych, skutecznych opcji leczenia dla osób, które miały 2 wcześniejsze linie leczenia, ale doszła do wniosku, że analiza IZA+POM+DEX w porównaniu z panobinostatem z bortezomibem i deksametazonem po 2 wcześniejszych liniach leczenia nie była wystarczająca do podjęcia decyzji.</p>
CADTH 2021	Nawrotowy i oporny szpiczak mnogi	<p><b>Rekomendacja warunkowo pozytywna</b></p> <p>pERC warunkowo zaleca refundację ISA+POM+DEX w leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej dwa linie leczenia, w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu w przypadku spełnienia następujących warunków: • poprawa efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu; • wykonalność przyjętego wpływu na budżet.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W opinii pERC terapia ISA+POM+DEX wykazuje korzyść kliniczną w porównaniu do POM+DEX. Analizowana terapia wpływa na opóźnienie progresji choroby, nie powoduje pogorszenia jakości życia chorych oraz stanowi dodatkową opcję terapeutyczną dla rozpatrywanej populacji chorych a związane ze stosowaniem ISA+POM+dDEX skutki uboczne są odwracalne i poddają się leczeniu. Przy proponowanej cenie leków schemat nie jest opłacalny, z uwagi na wysoki koszt ISA oraz POM. W opinii pERC nawet przy obniżeniu ceny zarówno izatuksymabu, jak i pomalidomidu, jest wysoce nieprawdopodobne, aby schemat był opłacalny przy WTP wynoszącym 50000 USD/QALY. Opłacalność IZA w porównaniu z innymi odpowiednimi (i tańszymi) schematami porównawczymi, takimi jak karfilzomib i deksametazon oraz pomalidomid z cyklofosfamidem, pozostaje obecnie nieznaną ze względu na brak dowodów z porównawczych badań efektywności.</p>



Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>HAS 2021</b>	Nawrotowy i oporny szpiczak mnogi	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p>IZA+POM+DEX jest zalecany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim (MM), którzy otrzymali co najmniej dwa linie leczenia, w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu (PI) oraz u których choroba postępowała podczas ostatniego leczenia.</p>
<b>SMC 2021</b>	Nawrotowy i oporny szpiczak mnogi	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p>Izatuksymab zalecany jest w połączeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim (RRMM), którzy otrzymali co najmniej dwie wcześniejsze terapie, w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu (PI) i wykazali progresję choroby podczas ostatniej terapii. W rekomendacji dodano ograniczenie, zgodnie z którym izatuksymab może być zastosowany w 4. linii leczenia.</p> <p>Decyzja SMC ma zastosowanie wyłącznie w kontekście zatwierdzonych ustaleń programu NHS Scotland Patient Access Scheme (PAS) dostarczających efektywność kosztową leku, na podstawie której podjęto decyzję.</p>
<b>GBA 2021</b>	Nawrotowy i oporny szpiczak mnogi	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p>Izatuksymab zalecany jest w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu nawrotowego i opornego na leczenie szpiczaka mnogiego u dorosłych, którzy otrzymali co najmniej dwa wcześniejsze terapie, w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu, i którzy mieli progresję choroby podczas poprzedniej terapii.</p>

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 44. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			
Bułgaria			
<b>Chorwacja</b>			
Cypr			
Czechy			
Dania			
<b>Estonia</b>			
Finlandia			
Francja			
Grecja			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein			
<b>Litwa</b>			
Luksemburg			
<b>Łotwa</b>			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
Portugalia			
Rumunia			
Słowacja			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
<b>Węgry</b>			
Wielka Brytania			
Włochy			

Pogrubioną czcionką zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski PKB per capita wg danych Eurostat za rok 2020; [https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/sdg\\_08\\_10/default/table?lang=en](https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/sdg_08_10/default/table?lang=en) (data dostępu: 12.10.2021 r.)

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Sarclisa

przedstawiono w tabeli powyżej.

Szczegółowe warunki refundacji

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 09.09.2021 r., znak PLR.4500.645.2021.12.APR (data wpływu do AOTMiT 09.09.2021 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 2021 r., poz. 523, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Sarclisa (izatuksymab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 5 ml, kod EAN: 05909991427818
- Sarclisa (izatuksymab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 25 ml, kod EAN: 05909991427832

w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C90.0) z zastosowaniem izatuksymabu”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 01.10.2021 r., znak OT.4231.43.2021.BK.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 22.10.2021 r.

### Problem zdrowotny

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

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.

### Alternatywne technologie medyczne

Jako główny komparator wskazano pomalidomid z deksametazonem (POM+DEX), natomiast jako komparatory dodatkowe wnioskodawca pierwotnie wskazał daratumumab+bortezomib+deksametazon (DAR+BOR+DEX) oraz karfilzomib+lenalidomid+deksametazon (KAR+LEN+DEX). Terapia KAR+LEN+DEX nie została ostatecznie uwzględniona, na co zwrócono uwagę w piśmie Agencji ws. niespełnienia przez analizy wymagań minimalnych (znak: OT.4231.43.2021.BK.3). W odpowiedzi wnioskodawca wskazał, iż przeprowadzenie ww. porównania nie jest możliwe ze względu na brak wiarygodnych danych naukowych – nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących obie opcje terapeutyczne, a odnaleziono doniesienia (badania ICARIA-MM oraz ASPIRE – PX-171-006) cechują się dużą heterogenicznością, przez co niemożliwe jest przeprowadzenie zarówno porównania pośredniego, jak i porównania naiwnego (zestawienie wyników). Wnioskodawca wskazuje, że jedną z głównych różnic między odnalezionymi badaniami jest odsetek pacjentów z opornością na leczenie lenalidomidem

Dodatkowo wnioskodawca wskazał, że obecnie terapia KAR+LEN+DEX refundowana jest w wąskiej grupie pacjentów (terapia pomostowa przed przeszczepieniem komórek krwiotwórczych) i w opinii ankietowanych ekspertów, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Sarclisa, [redacted], co znalazło odzwierciedlenie w założeniach przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizie wpływu na budżet.

Zgodnie z aktualnie obowiązującym obwieszczeniem MZ z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów

medycznych na 1 listopada 2021 r., od 1 maja 2021 r. (tj. po dacie złożenia wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Sarclisa) w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C90.0)” refundowane są [redacted] terapię IXA+LEN+DEX oraz KAR+DEX, które były rozważane przez wnioskodawcę jako potencjalne komparatory. W związku z powyższym w piśmie OT.4231.43.2021.BK.3 Agencja zwróciła uwagę na konieczność przedstawienia w ramach analizy wrażliwości AE i BIA również porównań z ww. terapiami, w celu jak najlepszego odzwierciedlenia rzeczywistych wydatków płatnika publicznego. W odpowiedzi wnioskodawca [redacted]

Natomiast terapia skojarzona IXA+LEN+DEX [redacted]

[redacted]. W związku z powyższym, w opinii wnioskodawcy terapia IXA+LEN+DEX [redacted]

Biorąc pod uwagę powyższą argumentację zasadnym wydaje się uwzględnienie wyłącznie schematów DAR+BOR+DEX oraz KAR+DEX jako komparatorów dodatkowych dla analizowanego schematu, tj. ISA+POM+DEX.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do analizy klinicznej włączono trzy badania: główne badanie RCT III fazy ICARIA-MM porównujące skuteczność i bezpieczeństwo izatuksymabu stosowanego w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem względem pomalidomidu i deksametazonu oraz dwa badania dla komparatorów (CASTOR dla schematu daratumumab+bortezomib+deksametazon vs bortezomib+deksametazon i ARROW dla schematu karfilzomib z deksametazonem stosowanego raz w tygodniu vs karfilzomib z deksametazonem stosowany dwa razy w tygodniu).

Największymi ograniczeniami analizy klinicznej są niedojrzałe wyniki trwającego badania ICARIA-MM, które należy interpretować z dużą ostrożnością oraz brak możliwości porównania z wynikami badań dla komparatorów. Włączone do analizy badania różniły się między sobą m.in. w zakresie czasów obserwacji, liczby terapii wcześniej stosowanych przez pacjentów, a różne subpopulacje, dla których raportowano wyniki uniemożliwiają wiarygodne wnioskowanie na podstawie zestawionych wyników.

W głównym badaniu ICARIA-MM wykazano istotnie statystycznie dłuższe przeżycie wolne od progresji (PFS) w populacji ITT w grupie przyjmującej schemat IPd w porównaniu do grupy przyjmującej schemat Pd zarówno w ocenie badaczy, jak i centralnej (IRC). [redacted]

W populacji ITT w obu grupach [redacted] nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego (OS), [redacted] wyniki nie są istotne statystycznie.

W badaniu ICARIA-MM przedstawiono wyniki oznaczenia MRD dla 16 pacjentów z populacji ITT (14 leczonych schematem IPd i 2 leczonych schematem Pd) [redacted]. MRD na poziomie co najmniej  $10^{-4}$  oznaczono [redacted] u 10 pacjentów z populacji ITT leczonych schematem IPd. MRD na takim lub niższym poziomie nie oznaczono u żadnego z pacjentów leczonych schematem Pd. Wnioskodawca ekstrapoluje te wyniki na całą populację, co istotnie ogranicza wiarygodność takich wyliczeń.

Do drugorzędowych punktów końcowych zaliczono również ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR). W populacji ITT w grupie leczonej schematem IPd osiągnięto istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ORR, niż w grupie leczonej schematem Pd, zarówno w ocenie badaczy, jak i centralnej. [redacted]

Spośród wskaźników odpowiedzi na leczenie w populacji ITT istotnie statystycznie na korzyść badanego schematu IPd były odpowiedź całkowita CR oraz  $\geq$ VGPR i VGPR. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami w zakresie sCR, PR oraz PD w populacji ITT [redacted]. Wyniki dla odpowiedzi minimalnej (MR) w populacji ITT oraz stabilizacji choroby w populacji ITT [redacted] były istotne statystycznie, jednak w grupach leczonych schematem IPd odsetki pacjentów osiągających dany punkt końcowy były niższe niż w grupach leczonych schematem Pd.

W populacji ITT różnica median czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR) wyniosła 23 dni, [redacted]. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) w populacji ITT w grupie stosującej schemat IPd wyniosła 13,3 miesiąca, w grupie stosującej schemat Pd 11,1 miesiąca. [redacted]

W populacji ITT mediana czasu do wystąpienia progresji choroby (TTP) w grupie stosującej schemat IPd wyniosła 12,7 miesięcy, w grupie stosującej schemat Pd 7,75 miesiąca.

Jedynym punktem końcowym, dla którego odnotowano istotną statystycznie różnicę median jest czas do następnego leczenia (TNT) w populacji ITT. W grupie stosującej schemat IPd nie osiągnięto mediany TNT, w grupie stosującej schemat Pd wyniosła ona 9,10 miesiąca.

### Analiza bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u prawie wszystkich pacjentów, zarówno w populacji ITT (99,3% vs 98,0%),

W populacji ITT w grupie leczonej schematem IPd względem grupy leczonej schematem Pd odnotowano istotnie statystycznie częściej ciężkie zdarzenia niepożądane  $\geq 3$  stopnia, zdarzenia niepożądane  $\geq 3$  stopnia, ciężkie działania niepożądane ogółem, działania niepożądane ogółem oraz działania niepożądane  $\geq 3$  stopnia. Natomiast przerwanie leczenia ogółem i z powodu progresji choroby występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie leczonej schematem IPd niż w grupie leczonej schematem Pd.

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

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną przy wykorzystaniu CUA porównując stosowanie schematu terapeutycznego ISA+POM+DEX ze stosowaniem schematów POM+DEX oraz DAR+BOR+DEX, u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim (ang. *relapsed refractory multiple myeloma*, RRMM),

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Sarclisa w miejsce wybranych komparatorów z perspektywy płatnika publicznego jest ICUR w wariancie bez RSS i z RSS wynosi kolejno dla porównania z POM+DEX dla porównania z DAR+BOR+DEX. Wartości te znajdują się progu opłacalności o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji (obecnie 166 758 zł).

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 zł za opak. 100 mg/5 ml i zł za opak. 500 mg/25 ml dla porównania ISA+POM+DEX vs. POM+DEX oraz zł za opak. 100 mg/5 ml i zł za opak. 500 mg / 25 ml dla porównania ISA+POM+DEX vs. DAR+BOR+DEX. Oszacowane wartości progowe są od wnioskowanych cen zbytu netto oraz od cen uwzględniających zaproponowany instrument dzielenia ryzyka.

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

W ramach analizy jednokierunkowej przetestowano łącznie 22 scenariusze dla porównania z POM+DEX oraz 27 scenariuszy dla porównania z DAR+BOR+DEX

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na wzrost wartości ICUR dla porównania ISA+POM+DEX vs. POM+DEX w obu analizowanych wariantach (tj. bez/z RSS) ma przyjęcie 5-letniego horyzontu czasowego z kolei największy wpływ na spadek wartości ICUR w obu wariantach ma przyjęcie zerowych stóp dyskontowych Oszacowane w AW wartości ICUR

<sup>1</sup> 166 758 zł/QALY

mieszczą się w przedziale od [redacted] w wariancie bez RSS oraz od [redacted] w wariancie z RSS. Natomiast dla porównania ISA+POM+DEX vs. DAR+BOR+DEX na wzrost wartości ICUR w największym stopniu wpływa przyjęcie mediany OS na poziomie 25 miesięcy ([redacted]), natomiast przyjęcie mediany OS na poziomie 13,3 mies. powoduje największy spadek wartości ICUR [redacted]. Oszacowane w AW wartości ICUR mieszczą się w przedziale [redacted] w wariancie bez RSS oraz od [redacted] w wariancie z RSS.

W odpowiedzi na pismo AOTMiT ws. niespełnienia przez analizy wymagań minimalnych (znak: OT.4231.43.2021.BK.3) wnioskodawca przedstawił dodatkowo warianty, w których:

- mimo wygaśnięcia ochrony patentowej koszt POM nie będzie sukcesywnie malał (przyjęto obecny koszt POM w całym horyzoncie analizy) – w tym wariancie wartość ICUR bez/z uwzględnieniem RSS [redacted]
- uwzględniono zakończenie leczenia pacjentów w PL w przypadku braku odpowiedzi po 6 miesiącach – w tym wariancie wartość ICUR bez/z uwzględnieniem RSS [redacted]

Z przeprowadzonej analizy probabilistycznej wynika, że prawdopodobieństwo efektywności kosztowej ISA+POM+DEX, przy założeniu gotowości do zapłaty na poziomie wartości progu opłacalności wyniosło [redacted] w wariancie bez RSS i [redacted] w wariancie z RSS dla porównania z POM+DEX oraz [redacted] w wariancie bez RSS i [redacted] w wariancie z RSS dla porównania z DAR+BOR+DEX.

Główne źródło danych dotyczących skuteczności klinicznej stanowiło randomizowane badanie kliniczne ICARIA-MM, w którym stosowanie ISA+POM+DEX porównywano ze stosowaniem POM+DEX w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym. Pierwszorzędowy punkt końcowy badania stanowił PFS. Wyniki badania dla subpopulacji pacjentów stosujących schemat ISA+POM+DEX [redacted]

Należy przy tym wskazać, że [redacted]

Biorąc pod uwagę powyższe w piśmie AOTMiT ws. niespełnienia przez analizy wymagań minimalnych (znak: OT.4231.43.2021.BK.3) wskazano na konieczność dodatkowego przetestowania wariantu analizy ekonomicznej zakładający brak różnic w efektach zdrowotnych, tj. przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów dla porównania ISA+POM+DEX z POM+DEX. W odpowiedzi wnioskodawca wskazał, iż [redacted]

oraz że [redacted] (...)

Biorąc jednak pod uwagę brak IS wyników dla porównania ISA+POM+DEX vs. POM+DEX, stanowiących podstawę modelu ekonomicznego wnioskodawcy, a także brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą terapię ze schematami DAR+BOR+DEX i KAR+DEX oraz brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, zdecydowano o przedstawieniu zestawienia kosztów wszystkich terapii. Roczny koszt stosowania schematów ISA+POM+DEX, POM+DEX, DAR+BOR+DEX, KAR+DEX u 1 pacjenta wynosi kolejno [redacted], ok. 146 tys. zł, ok. 317 tys. zł. i ok. 288 tys. zł. W oszacowaniach wykorzystano koszty 1 mg substancji czynnych oraz dawkowanie uwzględnione w AE wnioskodawcy.

#### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [redacted] wydatków płatnika publicznego w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Sarclisa [redacted]



Wnioskodawca przeprowadził również jednokierunkową analizę wrażliwości, obejmującą [ ] scenariuszy, w tym scenariusz minimalny i maksymalny, w których testowano zmienność wybranych parametrów.

W scenariuszu minimalnym koszty inkrementalne są [ ] względem kosztów w analizie podstawowej [ ] w wariantcie bez RSS oraz [ ] w wariantcie z RSS. Z kolei w wariantcie maksymalnym koszty [ ] kolejno [ ] w wariantcie bez RSS oraz [ ] w wariantcie z RSS. Oba powyższe scenariusze stanowią kombinację testowanych w ramach AW wartości parametrów. Największy wpływ na wielkość kosztów inkrementalnych mają [ ] – zakres zmienności wyników AWB wnioskodawcy wynosi od [ ] w wariantcie bez RSS oraz [ ] w wariantcie z RSS. Należy przy tym wskazać, że największy wpływ na spadek kosztów inkrementalnych w I. roku analizy ma [ ] – w tym scenariuszu koszty inkrementalne są [ ] względem analizy podstawowej, kolejno w wariantcie bez RSS i z RSS.

W odpowiedzi na pismo AOTMiT ws. niespełnienia przez analizy wymagań minimalnych (znak: OT.4231.43.2021.BK.3) wnioskodawca przedstawił dodatkowe warianty AW. W jednym z nich zaobserwowano największy [ ] – po uwzględnieniu zakończenia leczenia pacjentów w PL w przypadku braku odpowiedzi po 6 miesiącach koszty inkrementalne są [ ]

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Zasadne wydaje się włączenie izatuksymabu do już istniejącego programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0)”, w którym dostępne są pozostałe technologie lekowe refundowane w leczeniu RRMM, w tym terapie wskazywane jako komparatory (patrz rozdz. 3.6).

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 12.11.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: „Sarclisa”, „isatuximab”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje dot. finansowania produktu leczniczego Sarclisa (NICE 2020, HAS 2021, SMC 2021, G-BA 2021) oraz jedną warunkową pozytywną rekomendację (CADTH 2021). Zwracano w nich uwagę na korzyści kliniczne ISA+POM+DEX względem terapii POM+DEX oraz istniejącą niezaspokojoną potrzebą zdrowotną, aczkolwiek zwracano także uwagę na wysoki koszt leku oraz jego nieopłacalność kosztową.

## 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 45. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
I. W ramach analizy klinicznej (AKL): 1. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera opisu strategii wyszukiwania (kwerend) przeprowadzonych w bazach bibliograficznych (§ 4 ust. 3 pkt 3 Rozporządzenia): AKL nie zawiera opisu strategii wyszukiwania dla schematu KAR+LEN+DEX.	TAK	-
II. W ramach analizy ekonomicznej (AE) i analizy wpływu na budżet (BIA): 2. Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej i analizy wrażliwości (§ 5 ust. 1 pkt 1 i 2 Rozporządzenia): W analizie ekonomicznej nie przeprowadzono porównania z jednym z wybranych komparatorów – terapią skojarzoną KAR+LEN+DEX.	?	Wnioskodawca przedstawił argumentację uzasadniającą nieuwzględnienie w AE porównania ISA+POM+DEX z KAR+LEN+DEX
3. Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5. ust.2 pkt 7 Rozporządzenia): W przekazanym dokumencie elektronicznym znajdują się nieprawidłowe odwołania oraz błędy w zastosowanych formułach (komunikaty #N/D oraz #ARG!, m.in. w arkuszu Comp1 Calc) – konieczna jest ponowna weryfikacja poprawności modelu.	TAK	-
4. Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy wrażliwości (§ 5 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia) oraz BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia): a. W ramach analizy wrażliwości (AW) należy przeprowadzić porównanie ze wskazywanymi w APD jako potencjalne komparatory, terapiami skojarzonymi IXA+LEN+DEX oraz KAR+DEX, biorąc pod uwagę trwający proces refundacyjny w momencie złożenia wniosków o objęcie refundacją produktów leczniczych Sarclisa. Powyższe technologie zostały wykluczone w procesie wyboru komparatora, ze względu na ówczesny brak refundacji. Terapie te uzyskały jednak pozytywną decyzję refundacyjną, co potwierdza konieczność przetestowania w ramach AW różnych wariantów, w tym zakładających objęcie refundacją kolejnych terapii, aby jak najlepiej odzwierciedlić rzeczywiste wydatki płatnika publicznego;	?	Wnioskodawca przedstawił porównanie z KAR+DEX w ramach AE. Ze względu na krótki czas refundacji, a przez to brak wiarygodnych danych, odstąpiono od uwzględnienia ww. schematu leczenia w analizie wpływu na budżet. Natomiast terapia skojarzona IXA+LEN+DEX refundowana jest w wąskiej populacji pacjentów (z obecnością aberracji cytogenetycznych), przez co
b. W analizach wnioskodawcy przyjęto systematyczną redukcję kosztu pomalidomidu na podstawie założenia o objęciu refundacją kolejnych produktów biopodobnych; w ramach analizy wrażliwości należy przetestować wariant, w którym przyjęty zostanie obecny koszt POM;	TAK	-
c. W związku z brakiem wykazania istotnych statystycznie różnic dla punktów końcowych dotyczących przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji (PFS) w badaniu ICARIA-MM, a więc punktów istotnych klinicznie, należy przetestować wariant analizy ekonomicznej zakładający brak różnic w efektach zdrowotnych, tj. przeprowadzić analizę	NIE	Wnioskodawca wskazał, że

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
minimalizacji kosztów dla porównania ISA+POM+DEX z POM+DEX;		<p style="text-align: center;">oraz, że</p>
d. W związku z brakiem badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo ISA+POM+DEX z DAR+BOR+DEX i KAR+LEN+DEX zasadne jest przeprowadzenie w ramach analizy ekonomicznej analizy konsekwencji kosztów dla tych porównań.	?	Wnioskodawca przedstawił argumentację uzasadniającą nieuwzględnienie w AE porównania ISA+POM+DEX z KAR+LEN+DEX.
<p>5. Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia) oraz BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia):</p> <p>Założenia przyjęte w analizie ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet nie są zgodne z zapisami wnioskowanego programu lekowego – w modelach nie uwzględniono zakończenia udziału pacjenta w programie w przypadku braku co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia.</p>	TAK	-
<p>III. Wskazanie źródeł danych:</p> <p>6. Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia):</p> <p>W przedłożonych analizach występują odwołania do źródeł, których nie można zidentyfikować oraz zweryfikować opisanych jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Materiały od zleceniodawcy: [redacted]</li> </ul> <p style="text-align: center;">oraz</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Opinie ekspertów klinicznych: [redacted]</li> </ul> <p>oraz [redacted].</p> <p>Ponadto nie podano danych osobowych ankietowanych ekspertów.</p>	TAK	-

### **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 i wtórne

- Attal 2019 Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, 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. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32556-5. Epub 2019 Nov 14. Erratum in: *Lancet*. 2019 Dec 7;394(10214):2072. PMID: 31735560.
- EMA 2020 EMA/CHMP/200978/2020: Assessment report – Sarclisa ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sarclisa-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sarclisa-epar-public-assessment-report_en.pdf)) (data dostępu: 12.11.2021 r.)
- Houghton 2019 Houghton, K., Dimopoulos, M. A., Lin, P., et al. Health-related quality of life in patients with relapsed/refractory multiple myeloma treated with isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone: ICARIA-MM study. *Blood* (2019) 134 (Supplement\_1): 1850; <https://doi.org/10.1182/blood-2019-128220>
- Moreau 2018 Moreau P, Mateos MV, Berenson JR, et al. 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. PMID: 29866475.
- NICE 2020 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>
- Palumbo 2016 Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016 Aug 25;375(8):754-66. doi: 10.1056/NEJMoa1606038. PMID: 27557302.

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ASCO 2019 Joseph Mikhael, Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline, *Journal of Clinical Oncology*, ASCO 2019
- CADTH 2021 <https://www.cadth.ca/isatuximab-sarclisa-multiple-myeloma-details>, (data dostępu: 16.11.2021 r.)
- EHA-ESMO 2021 Meletios A. Dimopoulos, Multiple Myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up, EHA-ESMO 2021
- GBA 2021 <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/687/#nutzenbewertung>, (data dostępu: 16.11.2021 r.)
- HAS 2021 [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18779\\_SARCLISA\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT18779.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18779_SARCLISA_PIC_INS_AvisDef_CT18779.pdf), (data dostępu: 16.11.2021 r.)
- IMWG 2021 Philippe Moreau, Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group, IMWG 2021
- Mayo Stratification 2020 S. Vincent Rajkumar, Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management, Mayo-Stratification 2020
- MSAG 2019 Hang Quach and H Miles Prince on behalf of MSAG, Clinical Practice Guideline: Multiple Myeloma, MSAG 2019
- NCCN 2021 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Multiple Myeloma, version 1.2022, <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1445> (data dostępu: 16.11.2021 r.)
- NCI 2021 National Cancer Institute. Plasma Cell Neoplasms (Including Multiple Myeloma) Treatment (PDQ®)—Health Professional Version. [https://www.cancer.gov/types/myeloma/hp/myeloma-treatment-pdq#\\_107](https://www.cancer.gov/types/myeloma/hp/myeloma-treatment-pdq#_107)
- NICE 2020 <https://www.nice.org.uk/guidance/TA658/history>, (data dostępu: 16.11.2021 r.)
- NICE 2021 <https://pathways.nice.org.uk/pathways/myeloma> (data dostępu: 16.11.2021 r.)
- PGSz 2021 Krzysztof Giannopoulos, Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozowego oraz innych dyskracji plazmocytozowych na rok 2021
- PTOK 2020 Warzocha K, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B, PTOK 2020
- SMC 2021 <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/isatuximab-sarclisa-full-smc2303/>, (data dostępu: 16.11.2021 r.)

### Pozostałe publikacje

- ChPL Sarclisa Charakterystyka Produktu Leczniczego Sarclisa (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 29.07.2021)
- Giesinger 2020 Giesinger JM, Loth FLC, Aaronson NK, et al. Thresholds for clinical importance were established to improve interpretation of the EORTC QLQ-C30 in clinical practice and research. *J Clin Epidemiol*. 2020 Feb;118:1-8. doi: 10.1016/j.jclinepi.2019.10.003. Epub 2019 Oct 19. PMID: 31639445.
- Munshi 2020 Munshi NC, Avet-Loiseau H, Anderson KC, et al. A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. *Blood Adv*. 2020 Dec 8;4(23):5988-5999. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002827. PMID: 33284948; PMCID: PMC7724898.

Raport nr  
OT.4331.33.2019

Analiza Weryfikacyjna: Wniosek o objęcie refundacją leku Ninlaro (iksazom b) w ramach programu lekowego „Iksazom b w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C.90)” (nr w BIP 126/2019) <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6117-126-2019-zlc>

## 15. Załączniki

- Załącznik 1. Produkt leczniczy Sarclisa (izatuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym – analiza problemu decyzyjnego, [REDACTED], Instytut Arcana a Certara Company, Kraków, 2021 r.
- Załącznik 2. Produkt leczniczy Sarclisa (izatuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym – analiza kliniczna, [REDACTED], Instytut Arcana a Certara Company, Kraków, 2021 r.
- Załącznik 3. Produkt leczniczy Sarclisa (izatuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym – analiza ekonomiczna, [REDACTED], Instytut Arcana a Certara Company, Kraków, 2021 r.
- Załącznik 4. Produkt leczniczy Sarclisa (izatuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym – analiza wpływu na system ochrony zdrowia, [REDACTED], Instytut Arcana a Certara Company, Kraków, 2021 r.
- Załącznik 5. Produkt leczniczy Sarclisa (izatuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym – analiza racjonalizacyjna, [REDACTED], Instytut Arcana a Certara Company, Kraków, 2021 r.
- Załącznik 6. 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, Kraków, 2021 r.
- Załącznik 7. Uzgodniony projekt programu lekowego