



Rekomendacja nr 131/2021

z dnia 29 listopada 2021 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją leku Sarclisa (izatuksymab)
w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego lub
nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD-10 C90.0)
z zastosowaniem izatuksymabu”**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją leku Sarclisa (izatuksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD-10 C90.0) na obecnie proponowanych warunkach.

Uzasadnienie rekomendacji

Analizę kliniczną oparto na randomizowanym badaniu klinicznym ICARIA-MM, które porównywało skuteczność i bezpieczeństwo izatuksymabu stosowanego w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (ISA+POM+DEX) względem pomalidomidu i deksametazonu (POM+DEX). Dodatkowo włączono dwa badania dla komparatorów (CASTOR dla schematu daratumumab+bortezomib+deksametazon (DAR+BOR+DEX) vs bortezomib+deksametazon i ARROW dla schematu karfilzomib z deksametazonem (KAR+DEX) 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.



[REDAKCE]

W analizie klinicznej przedstawiono poglądowe zestawienie wyników z publikacji ICARIA-MM, CASTOR i ARROW, jednak ze względu na znaczną heterogeniczność badań, nie było możliwe 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. [REDAKCE]

[REDAKCE] 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.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Sarclisa w miejsce wybranych komparatorów z perspektywy płatnika publicznego jest [REDAKCE] ICUR w wariancie z RSS wynosi [REDAKCE] dla porównania z POM+DEX [REDAKCE] dla porównania z DAR+BOR+DEX. Wartości te znajdują się [REDAKCE] progu opłacalności.

Mając na względzie [REDAKCE] 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 [REDAKCE], ok. 146 tys. zł, ok. 317 tys. zł. i ok. 288 tys. zł.

Należy mieć jednak na uwadze, że w badaniu ICARIA-MM w populacji ogólnej wykazano istotnie statystycznie dłuższe przeżycie wolne od progresji w ocenie badaczy, jak i centralnej (odpowiednio: 11,53 vs 6,47 mies. oraz 11,14 vs 6,54 mies.). [REDAKCE]

W populacji ogólnej w grupie leczonej ISA+POM+DEX vs POM+DEX osiągnięto również istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów z: negatywną minimalną chorobą resztkową, odpowiedzią całkowitą (w ocenie badacza); ogólnym wskaźnikiem odpowiedzi na leczenie; bardzo dobrą odpowiedzią częściową; bardzo dobrą odpowiedzią częściową lub lepiej. [REDAKCE]

[REDAKTOWANE]

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 National Comprehensive Cancer Network (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 National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2021 schemat ten wskazywany jest w czwartej linii leczenia, czyli u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim (RRMM – ang. *relapsed refractory multiple myeloma*), 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 European Hematology Association, European Society for Medical Oncology (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.

Wszystkie rekomendacje refundacyjne pozytywnie odnoszą się do finansowania wnioskowanej technologii, jednakże w przypadku Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2021 warunkiem finansowania jest poprawa efektywności kosztowej, a rekomendacja NICE 2020 odnosi się do finansowania w ramach programu Cancer Drugs Funds, nie zaś w ramach rutynowego stosowania w NHS.

Mając na względzie, stanowisko Rady, wytyczne kliniczne oraz możliwe korzyści z wprowadzenia dodatkowej opcji terapeutycznej u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim Prezes Agencji uważa za możliwe finansowanie wnioskowanej terapii w sytuacji zrównania kosztów z trójlekowym schematem stanowiącym komparator [REDAKTOWANE] oraz zaproponowaniu dodatkowego mechanizmu ryzyka opartego na uzyskanych wynikach [REDAKTOWANE]

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Sarclisa (izatuksymab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 5 ml, kod EAN: 05909991427818 dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [REDAKTOWANE]
- Sarclisa (izatuksymab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 25 ml, kod EAN: 05909991427832 dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [REDAKTOWANE]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego, w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Produkt leczniczy Sarclisa był przedmiotem oceny Agencji w 2021 r. w ramach opracowania wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI) w podobnym wskazaniu do ocenianego

[REDAKOWANE]. Zgodnie z Opinią Rady, produkt ten nie został ostatecznie zakwalifikowany do wykazu, gdyż nie spełniał kryteriów przyjętych przez Radę Przejrzystości.

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, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny lub pozytonowa tomografia emisyjna połączona z tomografią komputerową). 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 podszewach 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.

Mediana czasu przeżycia u pacjentów z nawrotem choroby wynosi 1,5 roku, a przebieg kliniczny charakteryzuje się skróceniem trwania odpowiedzi wraz ze wzrostem liczby schematów terapii ratunkowych.

Alternatywna technologia medyczna

Mając na względzie wytyczne kliniczne, opinię ekspertów klinicznych oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych, za komparatory uznano:

- pomalidomid z deksametazonem (POM+DEX);
- daratumumab+bortezomib+ deksametazon (DAR+BOR+DEX);
- karfilzomib+deksametazon KAR+DEX.

Opis wnioskowanego świadczenia

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.

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-).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) 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.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest [redacted] od wskazania rejestracyjnego, obejmuje bowiem pacjentów, którzy [redacted]

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Analizę kliniczną oraz ekonomiczną wnioskodawca oparł na randomizowanym badaniu klinicznym porównującym 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 – ICARIA-MM. Do badania włączono 307 pacjentów [redacted]. Badanie to nadal trwa – 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. [redacted]

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania schematu IPd z pozostałymi komparatorami do przeglądu włączono:

- CASTOR – badanie porównujące schemat KAR+BOR+DEX z bortezomibem i deksametazonem (schemat BOR+DEX, Vd). Do badania włączono 498 pacjentów;
- ARROW – badanie porównujące skuteczność schematu KAR+DEX stosowanego 1 raz w tygodniu z tym samym schematem stosowanym 2 razy w tygodniu. Do badania włączono 478 pacjentów.

Zgodnie z oceną wg zaleceń Cochrane Collaboration badania ICARIA-MM, CASTOR, ARROW charakteryzują się niskim ryzykiem błędu systematycznego w większości ocenianych domen. Dla wszystkich 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). Dodatkowo w badaniu ARROW ryzyko dla domeny „zaślepienie oceny efektów” ryzyko zostało ocenione jako niejasne z tego względu, że nie podano informacji czy osoby analizujące wyniki wiedziały o tym, jaką terapię otrzymali pacjenci.

Skuteczność kliniczna

[redacted]



Populacja ITT z badania ICARIA-MM

Zgodnie z wynikami badania ICARIA-MM stosowanie ISA+POM+DEX vs POM+DEX wiązało się z istotną statystycznie wyższą skutecznością w zakresie:

- przeżycia wolnego od progresji:
 - W ocenie niezależnej komisji (IRC – ang. Independent Response Review Committee) – 11,53 msc (95% CI: 8,9; 13,9) vs 6,47 msc (95% CI: 4,5; 8,3), a HR=0,596 (95% CI: 0,446; 0,814);
 - W ocenie badacza – 11,14 msc (95% CI: 7,5; 14,8) vs 6,54 msc (95% CI: 4,7; 7,9), a HR=0,602 (95% CI: 0,444; 0,816);
- negatywizacji MRD:
 - Dla progu wrażliwości na poziomie 1 na 10^{-4} leukocytów – OR=22,38 (95% CI: 1,29; 387,19), a NNT=16 (95% CI: 9 38);
 - Dla progu wrażliwości na poziomie 1 na 10^{-5} leukocytów – OR=17,87 (95% CI: 1,02; 318,84), a NNT=20 (95% CI: 11; 60);
- odpowiedzi na leczenie:
 - ORR:
 - w ocenie IRC – OR=2,795 (95% CI: 1,75; 4,56), a NNT=4 (95% CI: 3; 8);
 - w ocenie badacza – OR=3,612 (95% CI: 2,195; 5,953), a NNT=4 (95% CI: 3; 6);
 - CR:

- w ocenie badacza – OR=8,33 (95% CI: 1,03; 67,42), a NNT=23 (95% CI: 11; 156);
- ≥VGPR
 - w ocenie IRC – OR=5,026 (95% CI: 2,514; 10,586), a NNT=5 (95% CI: 4; 7);
 - w ocenie badacza – OR=6,581 (95% CI: 3,179; 14,611), a NNT=4 (95% CI: 3; 6);
- VGPR
 - w ocenie IRC – OR=5,36 (95% CI: 2,58; 11,16), a NNT=5 (95% CI: 4; 8);
 - w ocenie badacza – OR=6,20 (95% CI: 2,90; 13,25), a NNT=5 (95% CI: 4; 8);
- czasu do kolejnego leczenia (TNT – ang. time to next treatment) – mediana w ramieniu interwencji nie została osiągnięta, a w ramieniu komparatora wynosiła 9,10 msc (95% CI: 6,374; 12,255) – HR=0,538 (95% CI: 0,382; 0,758);

Zgodnie z wynikami badania ICARIA-MM stosowanie ISA+POM+DEX vs POM+DEX wiązało się z istotną statystycznie niższą skutecznością w zakresie:

- odpowiedzi na leczenie:
 - MR:
 - w ocenie badacza – OR=0,39 (95% CI: 0,17; 2,07), a NNT=13 (95% CI: 7; 85);
 - stabilizacja choroby:
 - w ocenie badacza – OR=0,55 (95% CI: 0,33; 0,91), a NNT=9 (95% CI: 5; 52).

W badaniu ICARIA-MM nie wykazano różnic istotnych statystycznie ISA+POM+DEX vs POM+DEX w zakresie:

- przeżycia całkowitego;
- negatywizacji MRD dla progu wrażliwości wynoszącego 1 na 10⁻⁶ leukocytów;
- odpowiedzi na leczenie: CR w ocenie IRC, sCR (zarówno w ocenie IRC oraz badacza), PR (zarówno w ocenie IRC oraz badacza), MR w ocenie IRC, stabilizacja choroby w ocenie IRC, PD (zarówno w ocenie IRC oraz badacza);

czas do wystąpienia progresji choroby (TTP – ang. time to progression);

- jakości życia dla domeny odnoszącej się do zmęczenia.

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 wykonanie porównania pośredniego było niemożliwe. Wnioskodawca zaprezentował zestawienie wyników

dla wybranych punktów końcowych. Poniżej zestawiono poglądowo wyniki dla wybranych punktów końcowych w zakresie efektywności klinicznej z trzech analizowanych badań.

Punkt końcowy	Parametry	ISA+POM+DEX	KAR70+DEX40	DAR+BOR+DEX
PFS	mediana obserwacji [mies.]			

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

Bezpieczeństwo

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

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u prawie wszystkich pacjentów, zarówno w populacji ITT,

W populacji ITT w grupie leczonej schematem IPd względem grupy leczonej schematem Pd odnotowano statystycznie istotne częściej:

- ciężkie zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia – OR=1,59 (95% CI: 1,01; 2,51), a NNH=9 (95% CI: 9; 330);
- zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia – OR=2,77 (95% CI: 1,54; 4,98), a NNH=7 (95% CI: 4; 14);
- ciężkie działania niepożądane ogółem – OR=2,87 (95% CI: 1,66; 4,97), a NNH=6 (95% CI: 4; 11);

- działania niepożądane ogółem – OR=2,48 (95% CI: 1,26; 4,91), a NNH=10 (95% CI: 6; 35);
- działania niepożądane ≥ 3 stopnia – OR=2,78 (95% CI: 1,73; 4,49), a NNH=5 (95% CI: 3; 8);

W odniesieniu do przerywania leczenia to zdarzenie to występowało istotnie statystycznie rzadziej w grupie leczonej schematem IPd niż w grupie leczonej schematem Pd:

- ogółem – OR=0,41 (95% CI: 0,25; 0,68), a NNH=6 (95% CI: 4; 12);
- z powodu progresji choroby – OR=0,53 (95% CI: 0,34; 0,84), a NNH=7 (95% CI: 4; 24).

Do zdarzeń niepożądanych, jakie wystąpiły istotnie statystycznie 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)

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.

Ograniczenia

Podstawowe ograniczenie przedstawionych analiz stanowi brak bezpośrednich badań porównujących ocenianą technologię ze wszystkimi komparatorami, a dostępne badania uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego. 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 (■ jako populacja wnioskowana). Dodatkowo 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.

Na niepewność przedstawionych wyników miały wpływ następujące aspekty:

- 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).
- Z badania CASTOR wyłączano pacjentów opornych na bortezomib, 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.

- 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.



- Brak jest badań dotyczących efektywności praktycznej dla izatuksymabu podawanego w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem we wnioskowanej populacji pacjentów.
- 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 na stronie rejestru ClinicalTrials.gov. oraz danych nieopublikowanych otrzymanych od Zleceniodawcy.
- 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.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi

na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 166 758 zł (3 x 55 586 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego 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),

Przedstawiono analizę kosztów-użyteczności (CUA) w dożywotnim (20-letnim) horyzoncie czasowym. Dodatkowo przeprowadzono analizę konsekwencji kosztów (CCA). Uwzględniono perspektywę NFZ oraz wspólną. Biorąc pod uwagę sposób finansowania leku (tj. program lekowy) brak jest współpłacenia pacjenta za terapię, zatem obie perspektywy są tożsame.

W analizie podstawowej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- 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.

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 wyniósł:

- ISA+POM+DEX vs. POM+DEX:
 - PLN/QALY bez RSS;
 - PLN/QALY z RSS;
- ISA+POM+DEX vs. DAR+BOR+DEX:
 - PLN/QALY bez RSS;
 - PLN/QALY z RSS.

Mając na względzie powyższe wartości ICUR, cena progowa wynosi:

- ISA+POM+DEX vs. POM+DEX
 - zł za opak. 100 mg/5 ml;

- █████ zł za opak. 500 mg/25 ml;
- ISA+POM+DEX vs. DAR+BOR+DEX:
 - █████ zł za opak. 100 mg/5 ml;
 - █████ zł za opak. 500 mg / 25 ml.

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

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 wartości ICUR mieszczą się w przedziale od █████ w wariantcie bez RSS oraz od █████ w wariantcie z RSS.

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

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 wariantcie bez RSS: █████
 - w wariantcie z RSS: █████
- dla porównania z DAR+BOR+DEX:
 - w wariantcie bez RSS: █████
 - w wariantcie z RSS: █████

Poniższa tabela przedstawia analizę konsekwencji kosztów dla porównania: ISA+POM+DEX vs. KAR+DEX.

Parametr		ISA+POM+DEX		KAR+DEX
		bez RSS	z RSS	█████
Koszty całkowite, w tym:		█████	█████	█████
koszty leków	ogółem	█████	█████	█████
	w tym ISA	█████	█████	
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

Parametr		ISA+POM+DEX	KAR+DEX
	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%	

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem oszacowań jest brak badań porównujących wnioskowaną technologię ze wszystkimi komparatorami. Dodatkowo 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.

Ponadto na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- Ponieważ obserwacja pacjentów włączonych do próby klinicznej ICARIA-MM nie została zakończona, konieczne było prognozowanie krzywych przeżycia wolnego od progresji (PFS – ang. *progression free survival*), PFS na leczeniu, czas do dyskontynuacji leczenia (TTD – ang. *time to treatment discontinuation*) i przeżycia całkowitego (OS – ang. *overall survival*) poprzez dopasowanie parametrycznych rozkładów przeżycia do danych źródłowych, aby wyznaczyć przeżycie w dłuższym okresie czasu.

prognozy uzyskane

w modelu, szczególnie dla przeżycia całkowitego, związane są ze znaczną niepewnością, która może mieć istotny wpływ na oszacowania efektywności kosztowej produktu Sarclisa;

- , 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).

Obliczenia własne Agencji

Biorąc pod uwagę brak istotnych statystycznie 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 u 1 pacjenta:

- ISA+POM+DEX – [redacted];
- POM+DEX - ok. 146 tys. zł;
- DAR+BOR+DEX - ok. 317 tys. zł;
- KAR+DEX – ok. 288 tys. zł.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy 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.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Wnioskodawca przedstawił randomizowane badanie dowodzące wyższości ISA+POM+DEX nad POM+DEX, zatem nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczania wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji Sarclisa (izatuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim (ang. relapsed refractory multiple myeloma, RRMM), [redacted]

[redacted],
przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego oraz

perspektywy wspólnej (płatnik publiczny + pacjent). Ze względu na znikomy koszt po stronie pacjenta, oszacowanie z perspektywy wspólnej różni się nieznacznie od perspektywy pacjenta.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty substancji czynnych,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania terapii,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Sarclisa na proponowanych warunkach wydatki z perspektywy płatnika [REDAKTOWANE]:

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych oszacowań wpływają następujące aspekty:

- [REDAKTOWANE]
- 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 [REDAKTOWANE] leczenia szpiczaka mnogiego.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDAKTOWANE]

Uwagi do 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.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

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

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.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 10 wytycznych klinicznych odnoszących się do postępowania w leczeniu nawrotowego/opornego na leczenie szpiczaka plazmocytoowego:

- Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz) 2021;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2020;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2021;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2021;
- The European Hematology Association, European Society for Medical Oncology (EHA-ESMO) 2021;
- International Myeloma Working Group (IMWG) 2021;
- National Cancer Institute (NCI) 2021;
- Mayo Stratification 2020;
- Medical Scientific Advisory Group (MSAG) 2019;
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2019.

Odnalezione wytyczne 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.

Odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych:

- 4 pozytywne:
 - NICE 2020 – rekomendacja odnosi się do finansowania w ramach programu Cancer Drugs Funds, nie zaś w ramach rutynowego stosowania w NHS.;
 - Haute Autorité de Santé (HAS) 2021;
 - Scottish Medicines Consortium (SMC) 2021;
 - Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021;
- 1 pozytywną warunkową:
 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2021 – pan-Canadian Oncology Drug Review Expert Review Committee (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.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 09.09.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.645.2021.12.APR) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją leku Sarclisa (izatuksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD-10 C90.0) z zastosowaniem izatuksymabu”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 131/2021 z dnia 29 listopada 2021 roku w sprawie oceny leku Sarclisa (izatuksymab) w ramach programu

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

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 131/2021 z dnia 29 listopada 2021 roku w sprawie oceny leku Sarclisa (izatuksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0) z zastosowaniem izatuksymabu”
2. Raport nr OT.4231.43.2021. Wniosek o objęcie refundacją leku Sarclisa (izatuksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0) z zastosowaniem izatuksymabu”. Analiza weryfikacyjna