



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### 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 plazmocytozowego (ICD-10 C90.0) z zastosowaniem izatuksymabu”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:*

- *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 plazmocytozowego (ICD-10 C90.0) z zastosowaniem izatuksymabu”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem poprawienia RSS do poziomu uzyskania kosztów leczenia nie wyższych niż terapii trójlekowej z daratumumabem.*

*Rada uważa, że należy włączyć izatuksymab do już istniejącego programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego (ICD-10 C90.0)”, w którym dostępne są pozostałe technologie lekowe refundowane w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego.*

#### **Uzasadnienie**

##### Problem decyzyjny

*Wniosek dotyczy refundacji dla leku Sarclisa (izatuksymab) w populacji pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozowym (ICD-10 C90.0). Izatuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym IgG1, wiążącym się ze swoistym zewnątrzkomórkowym epitopem receptora CD38, który jest glikoproteiną przezbłonową ulegającą w wysokim stopniu ekspresji na powierzchni komórek szpiczaka mnogiego. Zgodnie z ChPL, 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.

Wskazanie z wniosku jest [redacted] od wskazań zarejestrowanych.

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

Do programu lekowego kwalifikowani będą pacjenci [redacted]

### Dowody naukowe

Do oceny skuteczności 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). Istotnym ograniczeniem jest brak kompletnych wyników badania ICARIA-MM; włączone do analizy wyniki pochodzą z trwającej próby klinicznej, co ogranicza wiarygodność analizy statystycznej.

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).

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 ( [redacted] dla populacji ITT  $p=0,0631$ ).

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 ( $10^{-4}$ ). 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) [redacted]

[redacted] MRD na poziomie co najmniej  $10^{-4}$  oznaczono [redacted] oraz u 10 pacjentów z populacji ITT leczonych schematem IPd. MRD na takim lub niższym poziomie nie oznaczono u żadnego z pacjentów leczonych schematem Pd. 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.

[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]

[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. [redacted]

Do zdarzeń niepożądanych, jakie wystąpiły IS częściej wśród pacjentów leczonych schematem IPd niż Pd należą: neutropenia ogółem i w stopniu 3. lub wyższym, wymioty, gorączka neutropeniczna ogółem i w stopniu 3. lub wyższym, zmniejszenie masy ciała.

Ze względu na znaczną heterogeniczność badań, wynikającą m.in. z różnic między analizowanymi populacjami, odmiennym definiowaniem punktów końcowych oraz czasu obserwacji w badaniach ICARIA-MM, ARROW (KAR70+DEX40) i CASTOR (DAR+BOR+DEX), wykonanie porównania pośredniego było niemożliwe. Odczytując wyniki dla

poszczególnych punktów końcowych, należy zwrócić uwagę na różne mediany czasu obserwacji i liczebność grup.

#### Rekomendacje refundacyjne:

NICE 2020 pozytywna, ale nie jest to zalecany schemat rutynowego stosowania w NHS. HAS 2021, SMC 2021, GBA 2021 pozytywne, CADTH 2021 – pozytywna, pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu i wykonalności przyjętego wpływu na budżet.

Wytyczne Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2021 r. wskazują na możliwość zastosowania izatuksymabu z pomalidomidem i deksamtezonem u chorych ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia, co jest zgodne z wytycznymi NCCN 2021, gdzie schemat izatuksymabu z pomalidomidem i deksamtezonem zalecany jest u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze terapie, włączając lenalidomid i inhibitor proteasomu. 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 izatuksymab z pomalidomidem i deksamtezonem jest rekomendowana przez EHA-ESMO 2021 w leczeniu drugich i kolejnych nawrotów ( $\geq 3$  linii leczenia RRMM), dla pacjentów opornych na lenalidomid i bortezomib oraz opornych na lenalidomid i wrażliwych na inhibitor proteasomów. ASCO 2019 (Stany Zjednoczone), MSAG 2019 (Australia), Mayo Stratification 2020, NCI 2021 (Stany Zjednoczone), nie wymieniają wśród opcji terapeutycznych izatuksymabu.

### Problem ekonomiczny

Wartości ICUR mieszczą się [redacted] przyjętego progu opłacalności kosztowej.

Wyniki analizy wrażliwości potwierdzają wyniki podstawowej – terapia ISA+POM+DEX jest terapią droższą i skuteczniejszą od obu komparatorów i równocześnie [redacted]. Wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Sarclisa (izatuksymab), spowoduje [redacted] wydatków płatnika publicznego o [redacted] [redacted] odpowiednio w I., II. i III. roku refundacji w wariantcie bez RSS oraz [redacted] w wariantcie z RSS.

### Główne argumenty decyzji

1. Wyniki badań naukowych wskazują na dłuższe przeżycie wolne od progresji (PFS).
2. Wytyczne kliniczne wskazują na możliwość zastosowania izatuksymabu w ocenianym wskazaniu.
3. Rekomendacje refundacyjne wiodących agencji są pozytywne dla refundacji izatuksymabu w 3. lub kolejnej linii leczenia.
4. Wyniki trwającego badania ICARIA-MM są niedojrzałe i należy je interpretować z dużą ostrożnością.
5. Brak możliwości porównania z wynikami badań dla komparatorów.
6. [redacted].

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4231.43.2021 „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«”. Data ukończenia: 18.11.2021 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinie eksperta i przedstawiciela pacjentów przedstawione w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

## 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 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

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