Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku Empliciti (elotuzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD-10: C90.0)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.28.2022

Data ukończenia: 3.08.2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.).*

***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Polska 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 2022 r. poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r. poz. 1233).*

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

***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.*

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

***Zakres wyłączenia jawności**: dane osobowe.*

***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r. poz. 902) 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.*

*Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Celgene Europe B.V.).*

***Zakres wyłączenia jawności**: Celgene Europe B.V.*

***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r. poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r. poz. 1233).*

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

***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: Celgene Europe B.V.*

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ASCT	autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (ang. autologous stem cell transplantation)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
d	Deksametazon
D	Daratumumab
DKd	daratumumab, karfilzomib, deksametazon
DPd	daratumumab, pomalidomid, deksametazon
DRd	daratumumab, lenalidomid, deksametazon
DVd	daratumumab, bortezomib, deksametazon
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EPd	elotuzumab, pomalidomid, deksametazon
EQ-5D-3L	3-level EuroQoL 5 Dimensions
ERd	schemat elotuzumab + lenalidomid + deksametazon
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardu (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IMId	leki immunomodulujące
IMWG	International Myeloma Working Group
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IS	istotność statystyczna

ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat)
Kd	karfilzomib, deksametazon
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRd	karfilzomib + lenalidomid + deksametazon
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r. poz. 1977 z późn zm.)
LEN	lenalidomid
MDASI-MM	MD Anderson Symptom Inventory, multiple myeloma
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
Pd	pomalidomid, deksametazon
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival)
PI	inhibitor proteasome (ang. proteasome inhibitor)
PKB	produkt krajowy brutto
PO	poziom odpłatności
PVd	pomalidomd, bortezomib, deksametazon
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
Rd	lenalidomid. deksametazon
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz 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)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	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
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	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.)
Vd	bortezomib + deksametazon

WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	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

Wykaz wybranych skrótów ... 3
Spis treści ... 6
1. Informacje o wniosku ... 8
2. Przedmiot i historia zlecenia ... 9
2.1. Korespondencja w sprawie ... 9
2.2. Kompletność dokumentacji ... 9
3. Problem decyzyjny ... 10
3.1. Technologia wnioskowana ... 10
3.1.1. Informacje podstawowe ... 10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii ... 10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii ... 11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii ... 11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją ... 14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania ... 14
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie ... 14
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji ... 16
3.2. Problem zdrowotny ... 16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej ... 18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne ... 19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne ... 19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych ... 27
3.5. Refundowane technologie medyczne ... 27
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę ... 28
4. Ocena analizy klinicznej ... 31
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy ... 31
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia ... 31
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania ... 33
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy ... 33
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy ... 33
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy ... 36
4.1.3.3. 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
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa ... 45
4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł ... 49
4.2.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ... 49

4.2.3.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne ... 50
4.3. Komentarz Agencji ... 50
5. Ocena analizy ekonomicznej ... 53
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 53
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy ... 53
5.1.2. Dane wejściowe do modelu ... 54
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 62
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej ... 62
5.2.2. Wyniki analizy progowej ... 64
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości ... 64
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 67
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy ... 68
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu ... 69
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej ... 69
5.3.4. Obliczenia własne Agencji ... 70
5.4. Komentarz Agencji ... 71
6. Ocena analizy wpływu na budżet ... 73
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy ... 73
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy ... 73
6.1.2. Dane wejściowe do modelu ... 74
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy ... 75
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy ... 76
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy ... 77
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości ... 78
6.3.3. Obliczenia własne Agencji ... 79
6.4. Komentarz Agencji ... 79
7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę ... 80
8. Uwagi do zapisów programu lekowego ... 81
9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych ... 82
10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach ... 84
11. Kluczowe informacje i wnioski ... 86
12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych ... 90
13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA ... 96
14. Źródła ... 97
15. Załączniki ... 99

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	24.05.2022 PLR.4500.3942.2021.16.PRU PLR.4500.3943.2021.16.PRU

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Empliciti, elotuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 400 mg, 1 fiol. proszku, kod GTIN: 08027950032198,
  - Empliciti, elotuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol. proszku, kod GTIN: 08027950032181
- Wnioskowane wskazanie:

  w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD-10: C90.0)”

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:

-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

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

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlandia

Wnioskodawca

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Al. Armii Ludowej 26

00-609 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 24.05.2022 r., znak PLR.4500.3942.2021.16.PRU oraz PLR.4500.3943.2021.16.PRU (data wpływu do AOTMiT 24.05.2022 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 2022 r. poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Empliciti (elotuzumab) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 400 mg, 1 fiol. proszku, kod GTIN: 08027950032198,
- Empliciti (elotuzumab) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol. proszku, kod GTIN: 08027950032181

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD 10: C90.0)", we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 15.06.2022 r., znak OT.4231.28.2022.AM.4. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 11.07.2022 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [redacted], Elotuzumab (Empliciti®) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym wcześniej leczonych lenalidomidem i inhibitorem proteasomu. Analiza problemu decyzyjnego. HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa, 2022;
- [redacted], Elotuzumab (Empliciti®) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym wcześniej leczonych lenalidomidem i inhibitorem proteasomu. Analiza kliniczna. HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa, 2022;
- [redacted], Elotuzumab (Empliciti®) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym wcześniej leczonych lenalidomidem i inhibitorem proteasomu. Analiza ekonomiczna. HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa, 2022;
- [redacted], Elotuzumab (Empliciti®) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym wcześniej leczonych lenalidomidem i inhibitorem proteasomu. Analiza wpływu na budżet. HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa, 2022;
- [redacted], Elotuzumab (Empliciti®) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym wcześniej leczonych lenalidomidem i inhibitorem proteasomu, Analiza racjonalizacyjna. HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa, 2022;
- [redacted], Elotuzumab (Empliciti®) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym wcześniej leczonych lenalidomidem i inhibitorem proteasomów. Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań. HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa, 2022.

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

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	– Empliciti (elotuzumab) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 400 mg, 1 fiol. proszku, kod GTIN: 08027950032198 – Empliciti (elotuzumab) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol. proszku, kod GTIN: 08027950032181
Kod ATC	L01FX08 Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, inne przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami.
Substancja czynna	elotuzumab
Wnioskowane wskazanie	w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD 10: C90.0)”
Dawkowanie	**Premedykacja w celu zapobiegania reakcjom związanym z podaniem wlewu** (ang. infusion related reaction, IRR) U pacjentów należy zastosować następującą premedykację na 45–90 minut przed podaniem wlewu produktu Empliciti (patrz punkt 4.4): - Deksametazon 8 mg dożylnie - Antagonista receptora H1: difenhydramina (25–50 mg doustnie lub dożylnie) bądź równoważną ilość innego antagonisty receptora H1. - Antagonista receptora H2: ranitydyna (50 mg dożylnie lub 150 mg doustnie) bądź równoważną ilość innego antagonisty receptora H2. - Paracetamol (650–1 000 mg doustnie). **Dawkowanie w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem** Czas trwania każdego cyklu leczenia wynosi 28 dni. Leczenie należy kontynuować do czasu wystąpienia progresji choroby lub nietolerowanych objawów toksyczności. Zalecana dawka produktu Empliciti wynosi 10 mg/kg mc., podawana dożylnie co tydzień w 1., 8., 15. i 22. dniu przez pierwsze dwa cykle, a następnie 20 mg/kg mc. podawane w 1. dniu każdego cyklu leczenia. Zalecana dawka pomalidomidu wynosi 4 mg doustnie, raz na dobę, w dniach 1. do 21. Powtarzanych 28-dniowych cykli, podawana co najmniej 2 godziny po zakończeniu wlewu produktu Empliciti, gdy podawane są w tym samym dniu. Podawanie deksametazonu u dorosłych w wieku ≤ 75 lat i w wieku > 75 lat: - W dniach, w których podawany jest produkt Empliciti, pacjentom w wieku ≤ 75 lat należy podać deksametazon w dawce 28 mg doustnie od 3 do 24 godzin przed podaniem wlewu produktu Empliciti oraz w dawce 8 mg dożylnie, od 45 do 90 minut przed podaniem wlewu produktu Empliciti, a w przypadku pacjentów w wieku > 75 lat należy podać deksametazon w dawce 8 mg doustnie od 3 do 24 godzin przed podaniem wlewu produktu Empliciti oraz w dawce 8 mg dożylnie, od 45 do 90 minut przed podaniem wlewu produktu Empliciti. - W dni, w które produkt Empliciti nie jest podawany, natomiast zaplanowane jest podanie dawki deksametazonu (8., 15. i 22. dzień cyklu 3. i wszystkich kolejnych cykli), deksametazon należy podawać w dawce 40 mg doustnie pacjentom w wieku ≤ 75 lat i w dawce 20 mg doustnie pacjentom w wieku > 75 lat.
Droga podania	Produkt Empliciti przeznaczony jest tylko do stosowania dożylnego.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Elotuzumab jest immunostymulującym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, którego działanie jest specyficznie ukierunkowane na białko należące do rodziny cząsteczek sygnalizujących aktywację limfocytów 7 (SLAMF7). Ekspresja białka SLAMF7 jest bardzo wysoka w komórkach szpiczaka mnogiego, niezależnie od nieprawidłowości cytogenetycznych. Ekspresja białka SLAMF7 jest obserwowana również w komórkach NK (ang. natural killer, NK), prawidłowych komórkach plazmatycznych i innych komórkach układu odpornościowego, w tym w niektórych podgrupach limfocytów T, monocytach, limfocytach B, makrofagach i pDC (plazmocytoidalne komórki dendrytyczne), lecz nie jest wykrywana w prawidłowych tkankach miąższowych ani krwiotwórczych komórkach macierzystych. Elotuzumab bezpośrednio aktywuje komórki NK zarówno poprzez szlak SLAMF7, jak i receptory Fc, wzmacniając działanie przeciwszpiczakowe w warunkach in vitro. Działanie elotuzumabu jest również skierowane na białko SLAMF7 w komórkach szpiczakowych i przez interakcję z receptorami Fc na

	specyficznych komórkach układu immunologicznego przyczynia się do zabijania komórek szpiczakowych na drodze cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC), w której pośredniczą komórki NK i na drodze fagocytozy komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. macrophage mediated antibody dependant cellular phagocytosis - ADCP), w której uczestniczą makrofagi. W modelach nieklinicznych elotuzumab wykazywał działanie synergiczne, gdy był stosowany w połączeniu z lenalidomidem, pomalidomidem lub bortezomibem.

Źródło: ChPL Empliciti

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 maja 2016 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 grudnia 2020 r. Data dopuszczenia do stosowania w ramach schematu EPd: 23 sierpnia 2019 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Empliciti w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem jest wskazany w leczeniu szpiczaka mnogiego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej jedną terapię. Produkt leczniczy Empliciti w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem jest wskazany w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia
Status leku sierocego	Empliciti nie jest już lekiem sierocym. Został pierwotnie oznaczony jako lek sierocy w dniu 9 sierpnia 2012 r. Empliciti został wycofany ze wspólnotowego rejestru sierocych produktów leczniczych przez Komisję Europejską w kwietniu 2016 r., w momencie wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania. Plan zarządzania ryzykiem.

Skróty: EPd – elotuzumab, pomalidomid, deksametazonem

Źródło: ChPL Empliciti

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Empliciti nie był dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT. We wskazaniu zbliżonym do ocenianego w niniejszej AWA, oceniano w AOTMiT wymienione poniżej produkty lecznicze:

- w ramach opracowania wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI)

1. Abecma (idekabtagen wikleucel) był przedmiotem oceny Agencji w 2022 r. [1] we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej trzy metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anty-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia. Zgodnie z Opinią Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 roku w sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, Rada Przejrzystości zarekomendowała uwzględnienie Abecma w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności w trzeciej kolejności (kategoria B).
2. Nexpovio (selineksor) był przedmiotem oceny Agencji w 2022 r. we wskazaniu: szpiczak mnogi, w skojarzeniu z deksametazonem u dorosłych, u których wcześniej zastosowano co najmniej cztery metody leczenia i u których choroba okazała się oporna na leczenie co najmniej dwoma inhibitorami proteasomu, dwoma środkami immunomodulującymi oraz przeciwciałem monoklonalnym przeciwko CD38 i którzy wykazywali progresję choroby na ostatniej terapii. Zgodnie z Opinią Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 roku w sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, Rada Przejrzystości zarekomendowała uwzględnienie Nexpovio w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności w trzeciej kolejności (kategoria B).
3. Lenalidomide Accord i Lenalidomide Mylan (lenalidomid) były przedmiotem oceny Agencji w 2021 r. we wskazaniu: w monoterapii do stosowania w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z noworozpoznanym szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych. Zgodnie z Opinią Rady Przejrzystości nr 119/2021 w sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, Rada Przejrzystości

[1] https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/tli/7669-wykaz-tli-2022

zarekomendowała rozważenie umieszczenia zarówno Lenalidomide Accord i Lenalidomide Mylan w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności w drugiej kolejności.

4. Blenrep (belantamab mafodotin) i Sarclisa (izatuksymab) były przedmiotem oceny Agencji w 2021 r.[2] w ramach opracowania wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI) we wskazaniach odpowiednio: szpiczak mnogi u pacjentów po co najmniej czterech liniach leczenia (ICD-10 C90.0) i dorośli pacjenci z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa cykle leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomid i inhibitora proteasomów, u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu. Zgodnie z Opinią Rady Przejrzystości nr 119/2021 w sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, Rada Przejrzystości uznała za niezasadne uwzględnienie umieszczenia Blenrep (belantamab mafodotin) i Sarclisa (izatuksymab) w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności.

- w ramach wniosku o objęcie refundacją

5. Darzalex (daratumumab) - postać podskórna i dożylna, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem" (zlecenie 180/2021[3] w BIP AOTMiT). Proces zakończono wydaniem pozytywnego stanowiska Rady Przejrzystości (stanowisko 26/2022 i 27/2022) i negatywnej rekomendacji Prezesa Agencji (rekomendacja 25/2022 i 26/2022), z uwagi na brak dowodu wskazującego na skuteczność wnioskowanej technologii w zakresie wydłużenia przeżycia.

6. Sarclisa (izatuksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C90.0) z zastosowaniem izatuksymabu" (zlecenie 131/2021[4] w BIP AOTMiT). Proces zakończono wydaniem pozytywnego stanowiska Rady Przejrzystości (stanowisko 131/2021) i negatywnej rekomendacji Prezesa Agencji (rekomendacja 131/2021).

7. Darzalex (daratumumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C90.0)" (zlecenie 64/2021[5] w BIP AOTMiT). Proces zakończono wydaniem pozytywnego stanowiska Rady Przejrzystości (stanowisko 60/2021) i pozytywnej rekomendacji Prezesa Agencji (rekomendacja 60/2021).

8. Darzalex (daratumumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytowego (ICD10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem" (zlecenie 49/2021[6] w BIP AOTMiT). Proces zakończono wydaniem pozytywnego stanowiska Rady Przejrzystości (stanowisko 61/2021) i pozytywnej rekomendacji Prezesa Agencji (rekomendacja 61/2021) pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.

9. Imnovid (pomalidomidum) w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD10 C90.0)" (zlecenie 36/2021[7] w BIP AOTMiT). Proces zakończono wydaniem pozytywnego stanowiska Rady Przejrzystości (stanowisko 49/2021) i pozytywnej rekomendacji Prezesa Agencji (rekomendacja 49/2021) pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.

10. Revlimid (lenalidomid) w ramach programu lekowego: „Lenalidomid w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD-10 C90.0)" (zlecenie 246/2020[8] w BIP AOTMiT). Proces zakończono wydaniem pozytywnego stanowiska Rady Przejrzystości (stanowisko 94/2020) w ramach wspólnego programu lekowego, łączącego wszystkie istniejące programy leczenia szpiczaka oraz wnioskowany, w ramach istniejącej grupy limitowej, pod warunkiem zmodyfikowanej propozycji (RSS) i negatywnej rekomendacji Prezesa Agencji (rekomendacja 94/2020). Prezes Agencji uznał za zasadne ewentualne finansowanie ze środków publicznych lenalidomidu skojrzonego z bortezomibem i deksametazonem w ramach zintegrowanego programu lekowego dotyczącego leczenia szpiczaka pod

[2] https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/tli/7310-wykaz-tli

[3] https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7617-180-2021-zlc

[4] https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7513-131-2021-zlc

[5] https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7366-64-2021-zlc

[6] https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7335-49-2021-zlc

[7] https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7300-36-2021-zlc

[8] https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7033-246-2020-zlc

warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka zapewniającego efektywność kosztową, jak i również określającego maksymalny poziom wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego.

11. Revlimid (lenalidomid) w ramach programu lekowego: „Lenalidomid w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD-10: C90.0)" (zlecenie 34/2020[9] w BIP AOTMiT). Proces zakończono wydaniem pozytywnego stanowiska Rady Przejrzystości (stanowisko 40/2020) i pozytywnej rekomendacji Prezesa Agencji (rekomendacja 40/2020) pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka i przyjęcia dodatkowego rozwiązania, które umożliwi ograniczenie wpływu na budżet płatnika.
12. Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD10 C90.0) z zastosowaniem karfilzomibu" (zlecenie 166/2019[10] w BIP AOTMiT). Proces zakończono wydaniem pozytywnego stanowiska Rady Przejrzystości (stanowisko 101/2019) i pozytywnej rekomendacji Prezesa Agencji (rekomendacja 99/2019) pod warunkiem pogłębienia obniżenia kosztów leku i przyjęcia dodatkowego mechanizmu dzielenia ryzyka.
13. Ninlaro (ixazomibum) w ramach programu lekowego „Iksazomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)" (zlecenie 126/2019[11] w BIP AOTMiT). Proces zakończono wydaniem pozytywnego stanowiska Rady Przejrzystości bez akceptacji mechanizmu dzielenia ryzyka (stanowisko 73/2019) i negatywnej rekomendacji Prezesa Agencji (rekomendacja 71/2019).
14. Darzalex (daratumumab) w ramach programu lekowego „Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD 10 C90.0)" (zlecenie 80/2018[12] w BIP AOTMiT). Proces zakończono wydaniem pozytywnego stanowiska Rady Przejrzystości (stanowisko 69/2018) i pozytywnej rekomendacji Prezesa Agencji (rekomendacja 68/2018).
15. Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)" (zlecenie 20/2018[13] w BIP AOTMiT). Proces zakończono wydaniem pozytywnego stanowiska Rady Przejrzystości (stanowisko 55/2018) i negatywnej rekomendacji Prezesa Agencji z uwagi na brak dowodów dot. skuteczności (rekomendacja 54/2018).
16. Imnovid (pomalidomid) w ramach programu lekowego „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)" (zlecenie 38/2017 w BIP AOTMiT). Proces zakończono wydaniem negatywnych stanowisk Rady Przejrzystości (stanowisko 50-53/2017) i negatywnej rekomendacji Prezesa Agencji (rekomendacja 31/2017).
17. Farydak (panobinostat) w ramach programu lekowego „Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (mnogiego) (ICD-10 C90.0)" (zlecenie 146/2016[14] w BIP AOTMiT). Proces zakończono wydaniem negatywnych stanowisk Rady Przejrzystości (stanowisko 90-92/2016) i negatywnej rekomendacji Prezesa Agencji (rekomendacja 53/2016).

- w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych:

18. Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde á 25 mg, we wskazaniu: szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0) - zlecenie 285/2020[15] w BIP AOTMiT. Proces zakończono wydaniem pozytywnego stanowiska Rady Przejrzystości (stanowisko 325/2020) i pozytywnej rekomendacji Prezesa Agencji (rekomendacja 163/2020) pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.
19. Darzalex (daratumumab) w terapii skojarzonej z deksametazonem, we wskazaniu: nawracający i oporny szpiczak mnogi (ICD-10: C90.0) - zlecenie 9/2020[16] w BIP AOTMiT. Proces zakończono wydaniem negatywnego stanowiska Rady Przejrzystości (stanowisko 25/2020) z uwagi na niekompletność informacji i pozytywnej rekomendacji Prezesa Agencji (rekomendacja 12/2020). Poprzednie zlecenie 198/2018[17] w BIP

[9] https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6588-34-2020-zlc

[10] https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6201-166-2019-zlc

[11] https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6117-126-2019-zlc

[12] https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5512-80-2018-zlc

[13] https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5383-20-2018-zlc

[14] https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4653-146-2016-zlc

[15] https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7116-285-2020-zlc

[16] https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6528-9-2020-zlc

[17] https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5760-198-2018-zlc

Agencji. Proces zakończono wydaniem negatywnego stanowiska Rady Przejrzystości (stanowisko 277/2018) i pozytywnej rekomendacji Prezesa Agencji (rekomendacja 45/2018).

20. Kyprolis (karfilzomib) we wskazaniu: szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0) - zlecenie 175/2019[18] w BIP AOTMiT. Proces zakończono wydaniem pozytywnego stanowiska Rady Przejrzystości (stanowisko 276/2019) i pozytywnej rekomendacji Prezesa Agencji (rekomendacja 72/2019).
21. Darzalex (daratumumab(we wskazaniu szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0) - zlecenie 116/2017[19] w BIP AOTMiT. Proces zakończono wydaniem negatywnego stanowiska Rady Przejrzystości (stanowisko 322/2017) i negatywnej opinii Agencji (opinia 1/2017).

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD-10: C90.0)” Leczenie elotuzumabem w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego
Kryteria kwalifikacji do leczenia elotuzumabem w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem	Do programu kwalifikowani są pacjenci: 1) z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, 2) w wieku 18 lat i powyżej, 3) u których zastosowano wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu, 4) u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniej linii leczenia. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie
Określenie czasu leczenia w programie.	Leczenie kontynuuje się do progresji choroby (z zastrzeżeniem p. 1.4. niżej) lub wystąpienia nietolerancji leku zgodnie z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego.

[18] https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6221-175-2019-zlc

[19] https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5116-116-2017-zlc

Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo	1) bezwzględna liczba neutrofili <1 x10^9/l lub liczba płytek krwi <50 x10^9/l, za wyjątkiem cytopenii wynikających z choroby podstawowej; 2) ciąża; 3) niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn); 4) nadwrażliwość na pomalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 5) nadwrażliwość na elotuzumab lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
Kryteria zakończenia udziału w programie	1) progresja choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia; 2) brak co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia
Dawkowanie elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem	**Elotuzumab:** zalecana dawka produktu elotuzumabu wynosi 10 mg/kg mc. podawana dożylnie co tydzień w 1., 8., 15. i 22. dniu przez pierwsze dwa cykle, a następnie 20 mg/kg mc. podawane w 1. dniu każdego cyklu leczenia. Cykl leczenia trwa 28 dni Premedykacja: u pacjentów należy zastosować premedykację na 45-90 minut przed podaniem wlewu elotuzumabu (zgodnie z CHPL leku elotuzumab w celu zapobiegania reakcjom związanym z podaniem wlewu). **Pomalidomid:** Zalecana dawka początkowa: 4 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21, w powtarzanych 28-dniowych cyklach, podawana co najmniej 2 godziny po zakończeniu wlewu produktu elotuzumab, gdy podawane są w tym samym dniu. **Deksametazon:** W dniach, w których podawany jest elotuzumab: Pacjenci w wieku ≤ 75 lat: zalecana dawka deksametazonu to 28 mg doustnie od 3 do 24 godzin przed podaniem wlewu elotuzumabu oraz dawka 8 mg dożylnie, od 45 do 90 minut przed podaniem wlewu elotuzumabu. Pacjenci w wieku >75 lat: zalecana dawka deksametazonu to 8 mg doustnie od 3 do 24 godzin przed podaniem wlewu elotuzumabu oraz dawka 8 mg dożylnie, od 45 do 90 minut przed podaniem wlewu elotuzumabu. W dni, w które elotuzumab nie jest podawany, natomiast zaplanowane jest podanie dawki deksametazonu (8., 15. i 22. dzień cyklu 3. i wszystkich kolejnych cykli), deksametazon należy podawać w dawce 40 mg doustnie pacjentom w wieku ≤ 75 lat lub w dawce 20 mg doustnie pacjentom w wieku > 75 lat. **UWAGA:** Dawkowanie pomalidomidu i deksametazonu kontynuuje się lub modyfikuje (dawkę leków lub rytm podawania w cyklu) na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Liczba dni podawania pomalidomidu w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka leku w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 84 mg
Badania przy kwalifikacji	1) morfologia krwi z rozmazem; 2) stężenie wapnia w surowicy; 3) AspAT, AlAT; 4) stężenie bilirubiny; 5) stężenie kreatyniny; 6) klirens kreatyniny; 7) stężenie białka M; 8) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kośćca do decyzji lekarza). Badania powinny być wykonane w ciągu nie więcej niż 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia. W dniu kwalifikacji i nie wcześniej niż 7 dni przed wydaniem leku pacjentkom mogącym zajść w ciążę należy wykonać test ciążowy o czułości min. 25mIU/ml.
Monitorowanie leczenia	**Przed każdym cyklem leczenia:** 1) morfologia krwi ze wzorem odsetkowym; 2) test ciążowy o czułości min. 25mIU/ml u pacjentek mogących zajść w ciążę, zgodnie z zaleceniami z Charakterystyki Produktu Leczniczego. **Ocena skuteczności:** Po 6. cyklu leczenia należy wykonać: 1) stężenie wapnia w surowicy; 2) AspAT, AIAT; 3) stężenie bilirubiny; 4) stężenie kreatyniny; 5) klirens kreatyniny; 6) stężenie białka M; 7) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kośćca do decyzji lekarza). Zalecane jest oznaczenie stężenia białka M w surowicy lub moczu nie rzadziej niż co 2 cykle leczenia.

Monitorowanie programu	1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zarejestrowane brzmi następująco:

- Produkt leczniczy Empliciti w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem jest wskazany w leczeniu szpiczaka mnogiego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej jedną terapię.

- Produkt leczniczy Empliciti w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem jest wskazany w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.

Wskazanie wnioskowane zostało zawężone do skojarzenia Empliciti z pomalidomidem i deksametazonem. Jednakże należy zauważyć, że we wskazaniu wnioskowanym opisano populację jako pacjenci z nawrotowym LUB opornym szpiczakiem mnogim, natomiast zgodnie z ChPL Empliciti jest wskazane do stosowania u pacjentów z nawrotowym I opornym szpiczakiem mnogim, co może budzić wątpliwości odnośnie definicji populacji pacjentów, którzy będą włączani do programu lekowego. Same analizy HTA dostarczone przez wnioskodawcę nie są spójne w tym zakresie, Analiza Kliniczna i Analiza Ekonomiczna odnoszą się do populacji z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, natomiast w Analizie Wpływu na Budżet określono populację jako pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim.

Należy jednak zaznaczyć, że w przypadku schematu Pd (pomalidomid, deksametazon) zgodnie z ChPL Imnovid zarejestrowane wskazanie również dotyczy leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym I opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia zawierające zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby. Natomiast schemat ten refundowany jest w ramach programu lekowego B.54 w leczeniu pacjentów z opornym LUB nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym w wieku 18 lat i powyżej, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby – taka treść wskazania była również wnioskowana dla schematu Pd zgodnie z AWA Imnovid (nr OT.4351.8.2017).

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Wnioskodawca proponuje finansowanie produktu leczniczego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD 10: C90.0)”.

Poziom odpłatności wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Empliciti zakładają finansowanie w ramach nowej grupy limitowej.

[redacted]

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Szpiczak mnogi ICD-10: C90.0 (szpiczak plazmocytowy, ang. plasma cell myeloma, PCM) 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. Nowotwór ten charakteryzuje się niejednorodnym genetycznie, klonalnym rozrostem komórek plazmatycznych, mających najczęściej zdolność do produkowania immunoglobuliny lub jej fragmentów. Identyfikacja określonych aberracji w plazmocytach szpiku, pozwala na stratyfikację pacjentów do trzech grup ryzyka cytogenetycznego: dużego (wysokie), pośredniego i małego (standardowe).

Źródło: AWA Darzalex 2021

Obraz kliniczny

Najbardziej typową manifestacją kliniczną MM są bóle kostne obecne u 60–70% chorych w czasie rozpoznania, wywołane przez zmiany osteolityczne i patologiczne złamania kości (np. kompresyjne złamania kręgów). Bóle kostne najczęściej zlokalizowane są w lędźwiowo-krzyżowym odcinku kręgosłupa, rzadziej w czaszce i kościach długich. Pozostałe najczęściej występujące objawy to:

- *niedokrwistość (u ok. 60–70% chorych),*
- *niewydolność nerek (u ok. 30% pacjentów w chwili rozpoznania MM, później do 50%),*
- *hiperkalcemia i jej następstwa (u ok.10–20% chorych),*
- *nawracające zakażenia bakteryjne (układu pokarmowego: S. pneumoniae, H. influenza typu b, układu moczowego: E. coli i inne pałeczki Gram-ujemne) i wirusowe (grypa, półpasiec), występujące nawet do 10 razy częściej niż w populacji kontrolnej.*

Niespecyficzność objawów klinicznych jest przyczyną częstych rozpoznań MM w bardzo zaawansowanym stadium.

Źródło: AWA Darzalex 2021

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 6/100 000 osób. Występuje nieco częściej u mężczyzn – ryzyko wystąpienia jest około 1,5-krotnie większe niż u kobiet. Szczyt zachorowań przypada na 7. dekadę życia (mediana wieku 70 lat). Zachorowania w wieku poniżej 50 lat obejmują mniej niż 10% wszystkich przypadków. Ryzyko zachorowania u osób bezpośrednio spokrewnionych z chorymi jest 3,7-krotnie większe.

Szpiczak plazmocytowy bezobjawowy (tlący się) dotyczy około 8% chorych, a ryzyko progresji do postaci objawowej wynosi 10% rocznie w ciągu pierwszych 5 lat od rozpoznania i następnie maleje. Pierwotna białaczka plazmocytowa występuje w 2–5% przypadków wszystkich rozpoznań szpiczaka plazmocytowego.

W Polsce wg danych KRN w 2017 r. zarejestrowano 1 600 nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych (wg ICD-10: C90) (zachorowalność 4,16/100 000). W tym samym roku w Polsce z powodu szpiczaka mnogiego i innych nowotworów z komórek plazmatycznych odnotowano 1407 zgonów (umieralność 3,66/100 000).

Źródło: AWA Darzalex 2021

Rokowanie

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. Według Szczeklik 2021 mediana czasu przeżycia chorych z objawową, postępującą postacią choroby nie przekraczała dawniej 3-4 lat, ale ostatnio dzięki wprowadzeniu nowych leków wydłużyła się do 5-7 lat, zwłaszcza w grupie chorych młodszych. Szacuje się, że mediana przeżycia chorych, u których obecnie rozpoznaje się szpiczaka mnogiego dzięki nowym lekom wyniesie 10 lat. Chorzy z objawowym, postępującym szpiczakiem plazmocytowym bez leczenia żyją krócej niż 1 rok.

Według aktualnych danych American Cancer Society, mediana przeżycia chorych na szpiczaka w stadium I, II i III wynosi według Międzynarodowej Klasyfikacji Prognostycznej (ang. international staging system, ISS), odpowiednio: 62, 44 i 29 miesięcy. W odniesieniu do zmodyfikowanego systemu oceny zaawansowania (ang. revised international staging system, R-ISS) 5-letnie przeżycia wynoszą odpowiednio 82% dla R-ISS I, 62% dla R-ISS II oraz 40% dla R-ISS III. Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 5 Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytowego [PGSz 2018]

Stadium	Parametr	Mediana czasu przeżycia
Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytowego (ISS)		
ISS 1	β2-M < 3,5 mg/l albumina > 3,5 g/dl	62 miesiące
ISS 2	β2-M < 3,5 mg/l albumina < 3,5 g/dl lub β2-M 3,5-5,5 mg/l	44 miesiące
ISS 3	β2-M > 5,5 mg/l	29 miesięcy
Zmodyfikowana międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytowego (R-ISS)		
R-ISS 1	β2-M < 3,5 mg/l albumina > 3,5 g/dl brak aberracji wysokiego ryzyka (patrz R-ISS 3) stężenie LDH w normie	82%
R-ISS 2	niespełniający kryteriów R-ISS 1 lub R-ISS 3	62%
R-ISS 3	β2-M > 5,5 mg/l i del(17p) i/lub t(4;14) i/lub t(14;16) lub/i LDH powyżej normy	40%

Źródło: AWA Darzalex 2021

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Opinie ekspertów

Do dnia zakończenia prac nad AWA nie otrzymano opinii eksperckich, które mogłyby zostać wykorzystane w niniejszej analizie.

Dane NFZ

Według danych NFZ liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C90.0 wyniosła odpowiednio: 10 452 pacjentów w 2018 r., 10 980 w 2019 r., 10 841 w 2020 r., i 11 100 w 2021 roku.

Natomiast liczba pacjentów leczonych w programie lekowym B.54 „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD10 C90.0)" wyniosła kolejno: 1 662 pacjentów w 2018 r., 2 213 w 2019 r., 2 481 w 2020 r. i 2 692 pacjentów w 2021 roku.

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów w latach 2018-2021 w oparciu o dane NFZ.

Tabela 6 Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ – liczba pacjentów leczonych w programie lekowym B.54 z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C90.0

	Populacja pacjentów	
Rok	**Z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C90.0**	**Leczonych w programie B.54**
2018	10 452	1 662
2019	10 980	2 213
2020	10 841	2 481
2021	11 100	2 692

W tabeli poniżej przedstawiono, w oparciu o dane NFZ, liczbę pacjentów, u których w latach 2018-2021 zastosowano substancje czynne refundowane w ramach programu B.54 „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD10 C90.0)".

Tabela 7 Liczba pacjentów, u których w latach 2018-2021 zastosowano substancje czynne refundowane w ramach programu B.54*

Substancja czynna	2018	2019	2020	2021
Substancje czynne refundowane w ramach programu lekowego B.54				
Lenalidomid	1634	1949	2040	2129
Pomalidomid	67	410	429	382
Daratumumab	Nd	98	296	403
Karfilzomib	Nd	59	157	286
Iksazomib	Nd	nd	nd	30

nd – nie dotyczy (substancja czynna nie podlegała refundacji w danym roku)

* przed rokiem 2021 program B.54 funkcjonował pod nazwą „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego”

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 10.06.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia pacjentów z opornym na leczenie/nawrotowym szpiczakiem mnogim. Przeszukano następujące źródła:

- 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/)
  - European Organization for Research and Treatment of Cancer (https://www.eortc.org/guidelines/)
  - The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (https://www.sign.ac.uk)
  - National Health and Medical Research Council (https://www.nhmrc.gov.au/)
  - Belgian Health Care Knowledge Centre (https://kce.fgov.be/)
  - New Zealand Guidelines Group (www.nzgg.org.nz/search)
  - Mayo Sratification (https://www.mayocliniclabs.com/)
  - Guidelines International Network (G-I-N) (https://g-i-n.net/)

Korzystano również z wyszukiwarki Google. Do analizy włączono opracowania najnowszych wytycznych opublikowanych w latach 2019-2022, ze względu na fakt, że pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu Empliciti w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem u pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym zostało wydane przez EMA w 2019 r.

Odnaleziono 10 dokumentów wytycznych dotyczących postępowania terapeutycznego u pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym: Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2021 r. (PGSz),

Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2020 r. (PTOK), National Comprehensive Cancer Network z 2021 r. (NCCN), National Institute for Health and Care Excellence z 2021 r. (NICE), The European Hematology Association, European Society for Medical Oncology z 2021 r. (EHA-ESMO), International Myeloma Working Group z 2021 r. (IMWG), American Society of Clinical Oncology z2019 r. (ASCO), National Cancer Institute z 2022 r. (NCI), Medical Scientific Advisory Group z 2019 r. (MSAG) oraz Mayo Stratification z 2020 r.

W większości odnalezionych rekomendacji, w tym w polskich PGSz 2021 podkreślono, że wybór leczenia, u pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym powinien być dobierany indywidualnie z uwzględnieniem m.in. przebytego wcześniej leczenia, stanu klinicznego pacjenta i jego preferencji.

Wnioskowany schemat EPd (elotuzumab, pomalidomid, deksametazon) wymieniany jest przez wytyczne polskie PGSz 2021 oraz międzynarodowe: NCCN 2022 (z siłą zaleceń 2A), EHA-ESMO 2021 (z siłą zaleceń IIB), IMWG 2021 (z siłą zaleceń IB), NCI 2022 (z siłą zaleceń 1iiA) oraz Mayo 2020 jako rekomendowana opcja terapeutyczna, u pacjentów ze wznową/progresją szpiczaka plazmocytowego po dwóch wcześniejszych liniach leczenia. W wytycznych NCCN 2022 zawężono rekomendację dla schematu EPd do pacjentów, u których zastosowano wcześniej lenalidomid oraz inhibitor proteasomu Natomiast w rekomendacjach EHA-ESMO 2021 oraz Mayo Stratification 2020 do pacjentów opornych na leczenie lenalidomidem i bortezomibem.

Wśród innych zalecanych przez wytyczne terapii w nawrotowym/opornym szpiczaku plazmocytowym po dwóch liniach leczenia, w tym lenalidomidem i inhibitorem proteasomu wymieniane są schematy:

- DPd (daratumumab, pomalidomid, deksametazon),
- PVd (pomalidomd, bortezomib, deksametazon),
- KPd (karfilzomib, pomalidomid, deksametazon), KRd (karfilzomib, pomalidomid, deksametazon), DKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon)
- PCD (pomalidomid, cyklofosfamid, deksametazon),
- Pd (pomalidomid, deksametazon),
- BTD (bendamustyna, talidomid, deksametazon /BTP (bendamustyna, talidomid, prednizon lub bortezomibem), BBD (bendamustyna, bortezomib, deksametazon),
- IPd (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon) / IKd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje polskie	
PGSz 2021 (Polska)	**<u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego Polskiej Grupy Szpiczakowej</u>** *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.* *<u>W przypadku pierwszej wznowy/progresji u chorych opornych na lenalidomid, w tym leczonych w ramach leczenia podtrzymującego preferowane jest stosowanie terapii:</u>* • *PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon)* • *DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon)* • *KD (karfilzomib, deksametazon)* • *PanoVd (panobinostat, bortezomib, deksametazon)* • *U pacjentów, u których skuteczność transplantacji autologicznej trwała co najmniej 2 lata i u których nie ma przeciwskazań rekomenduje się ponowną indukcją i powtórną transplantację autologiczną.* *<u>W przypadku pierwszej wznowy/progresji u chorych nieleczonych wcześniej lenalidomidem lub tych, którzy nie są oporni na lenalidomid, należy rozważyć:</u>* • *DRd (daratumumab, lanalidomid, deksametazon)* • *KRd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon).* *W dalszej kolejności należy rozważyć:* • *IRd (iksazomib, lenalidomid, deksametazon)* • *EloRd (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon).*

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Z powodu ograniczeń refundacyjnych stosowanie tych terapii jest ograniczone. Terapia drugiej linii powinna obejmować RD (lenalidomid, deksametazon) optymalnie w terapii trójlekowej RVd (lenalidomid, bortezomib, deksametazon) lub RCD (lenalidomid, cyklofosfamid, deksametazon). ***U chorych ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia rekomenduje się:*** • *PD (pomalidomid, deksametazon) optymalnie w skojarzeniu trójlekowym: IPd (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon),* ***EPd (elotuzumab, pomalidomid, deksametazon****) lub opcjonalnie PCd (pomalidomid, cyklofosfamid, deksametazon) lub PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon)* • *KD (karfilzomib, deksametazon), VD (bortezomib, deksametazon), DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon)* • *daratumumab w monoterapii* • *belantamab mafodotin* • *bendamustynę, w leczeniu chorych, u których nie można zastosować talidomidu lub bortezomibu w skojarzeniu z powodu polineuropatii, ale także w schematach dla opornych/ nawrotowych postaci w skojarzeniu z talidomidem (BTD – bendamustyna, talidomid, deksametazon/BTP – bendamustyna, talidomid, prednizon) lub bortezomibem (BBD - bendamustyna, bortezomib, deksametazon).* • *u chorych ze wskaźnikami wysokiego ryzyka, w dobrym stanie biologicznym, rozważa się przeszczepienie allogeniczne* • *DT-PACE jako krótkotrwałą kontrolę choroby z następową konsolidacją auto lub allotransplantacją* • *udział w badaniach klinicznych, w tym szczególnie obejmujących immunoterapię.* *Siła i poziom rekomendacji: nie dotyczy* *Konflikt interesów: brak informacji* *Źródło finansowania: brak informacji*
PTOK 2020 (Polska)	**Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej** *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.* *Nawroty PCM i oporność na chemioterapię (…) obserwowano podczas leczenia każdym z dotychczas testowanych leków.* **Zalecenia dotyczące nawrotowej lub opornej choroby:** • *badanie kliniczne z nowym potencjalnie aktywnym lekiem lub schematem zalecane w każdej sytuacji; obecnie należy szczególnie rozważyć badania kliniczne oceniające immunochemioterapię z zastosowaniem przeciwciała monoklonalnego anty-CD38;* • *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 na poprzednio stosowany schemat trwała krócej niż 6 miesięcy, i jako opcja, gdy odpowiedź utrzymywała się dłużej;* • *powtórzenie leczenia zgodnie z ostatnio stosowanym schematem możliwe do rozważenia, gdy odpowiedź utrzymywała się co najmniej 6 miesięcy;* • *kolejne leczenie HDMel i auto-HSCT zalecane, gdy remisja po poprzedniej takiej procedurze utrzymywała się co najmniej 12–18 miesięcy;* • *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;* • *postępowanie paliatywne (radioterapia lub długotrwałe stosowanie małych dawek cyklofosfamidu z prednizonem) zalecane po wyczerpaniu innych opcji leczenia i/lub u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem powikłań.* *W ostatnich kilku latach opracowano wiele przełomowych terapii nawrotowego/opornego PCM, opartych na:* • *inhibitorach proteasomu (karfilzomib, iksazomib)* • *lekach immunomodulujących (pomalidomid)* • *przeciwciałach monoklonalnych (daratumumab,* ***elotuzumab****)* • *inhibitorze deacetylazy histonów (panobinostat).* *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:* • *DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon)* • *DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon)* • *KRd karfilzomib, lenalidomid, deksametazon)* • *IRd (iksazomib, lenalidomid, deksametazon)* • *ERd (****elotuzumab****, lenalidomid, deksametazon)* • *PVd (pomalidomd, bortezomib, deksametazon),*

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	powinny być rozważane jako pierwszy wybór u chorych na nawrotowego/opornego PCM, jeżeli istnieje możliwość ich zastosowania (I, A). *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).* *Objawowy PCM jest obecnie nowotworem nieuleczalnym u większości chorych. Opracowanie procedury leczenia za pomocą HDMel wspomaganego 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 ostatnio 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.* *Poziomy jakości dowodów naukowych:* *I - Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doborem chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją.* *Kategorie rekomendacji:* *A - Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce.* *Konflikt interesów: brak informacji* *Źródło finansowania: brak informacji*
Rekomendacje zagraniczne	
NCCN 2022 (Stany Zjednoczone)	**Zalecenia postępowania terapeutycznego we wczesnym nawrocie (po 1-3 wcześniejszych terapiach) szpiczaka plazmocytowego - National Comprehensive Cancer Network wersja 5.2022** Preferowane schematy leczenia: • RVd (lenalidomid, bortezomib, deksametazon) (kategoria 2A) • KRd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon) (kategoria 1) (schemat rekomendowany wśród pacjentów nieleczonych wcześniej lenalidomidem lub pacjentów wrażliwych na leczenie lenalinomidem.) U pacjentów opornych na lenalidomid powinno się rozważyć zastosowanie schematów bez lenalidomidu. • DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon) (kategoria 1) • DKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon) (kategoria 1) • DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon) (kategoria 1) • IRd (iksazomib, lenalidomid, deksametazon) (kategoria 1) (schemat rekomendowany u pacjentów nieleczonych wcześniej lenalidomidem lub pacjentów wrażliwych na leczenie lenalinomidem) • Izatuksymab-irfc, karfilzomib, deksametazon (kategoria 1). Preferowane schematy u pacjentów, u których zastosowano wcześniej 2 terapie, w tym lek immunomodulujący (IMiD) oraz inhibitor proteasomu (PI), u których wystąpiła progresja choroby w trakcie lub w ciągu 60 dni od zakończenia ostatniej terapii**:** • Iksazom b, pomalidomid, deksametazon (kategoria 2A) • PomVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon) (kategoria 1). Inne rekomendowane schematy: • Pomalidomid, karfilzomib, deksametazon (kategoria 2A) • Pomalidomid, cyclofosfamid, deksametazon (kategoria 2A). **Preferowane schematy u pacjentów, u których zastosowano wcześniej 2 terapie, w tym lenalidomid oraz inhibitor proteasomu (PI)** • Izatuksymab-irfc, pomalidomid, deksametazon (kategoria 1) • DPD (daratumumab, pomalidomid, deksametazon) (kategoria 1). Inne rekomendowane schematy: • **Elotuzumab, pomalidomid, deksametazon (kategoria 2A).** *Siła zaleceń:* *1 — wysokiej jakości dowody, jednogłośny konsensus zalecający interwencję* *2A — jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o dowody niższej jakości* *Konflikt interesów: brak informacji* *Źródło finansowania: brak informacji*
NICE 2021 (Wielka Brytania)	**Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego National Institute for Health and Care Excellence** **Rekomendowane schematy leczenia w przypadku II i kolejnych nawrotów (≥III linia terapii):** • Iksazom b, lenalidomid, deksametazon, u dorosłych ty ko wtedy, gdy u pacjenta zastosowano już 2 lub 3

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	wcześniejsze linie leczenia. • Panobinostat, bortezom b i deksametazon u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze schematy leczenia w tym bortezomib i lek immunomodulujący. • Daratumumab w monoterapii u dorosłych pacjentów, u których zastosowano poprzednią terapię obejmującą inh bitor proteasomu i lek immunomodulujący. • Pomalidomid, deksametazon w niskiej dawce, u dorosłych pacjentów przy trzecim lub kolejnym nawrocie, czyli po trzech poprzednich terapiach obejmujących zarówno lenalidomid, jak i bortezom b. *Poziom i siła dowodów: nie przedstawiono* *Konflikt interesów: brak informacji* *Źródło finansowania: brak informacji*
EHA-ESMO 2021 (Europa)	**Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego The European Hematology Associaton European Society for Medical Oncology** **Rekomendowane schematy leczenia w przypadku II i kolejnych nawrotów (≥III linia terapii):** U pacjentów opornych na leczenie bortezomibem i lenalidomidem, zaleca się stosowanie: • DKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon) (I, A) • IPd (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon) (I, A) • IKd (izatuksymab, karfilzom b, deksametazon) (I, A) • **EPd (elotuzumab, pomalidomid, deksametazon) (II, B).** Pacjenci, oporni na lenalidomid i wrażliwi na PI mogą być leczeni również: DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon) (I, A), VenVd (wenetoklaks, bortezomib, deksametazon) (I, A), SVd (selineksor, bortezomib, deksametazon) (I, A). Alternatywną opcją terapii w III i kolejnych liniach jest schemat PCD (pomalidomid, cyclofosfamid, deksametazon) (II, B) lub daratumumab w monoterapii (I, A). *Poziomy dowodów:* *I — Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędu) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności* *II — Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością* *Siła rekomendacji:* *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* *Konflikt interesów – brak informacji* *Źródło finansowania EHA z fundusz centralny*
IMWG 2021 (Stany Zjednoczone)	**Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego International Myeloma Working Group** Rekomendowane schematy leczenia w przypadku II i kolejnych nawrotów: o IPd (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon) (I, A) o Dkd (daratumumab, karfilzom b, deksametazon) (I, A) o DPd (daratumumab, pomalidomid, deksametazon) (I, A) o IKd (izatuksymab, karfilzom b, deksametazon) (I, A) o **EPd (elotuzumab, pomalidomid, deksametazon) (I, B)** o KPd (karfilzomib, pomalidomid, deksametazon) (I, B) • Jeśli zastosowanie daratumumabu, karfilzomibu lub elotuzumabu nie jest możliwe rekomenduje się: o PCd (pomalidomid, cyklofosfamid, deksametazon) o Pd (pomalidomid, deksametazon) • Alternatywne formy leczenia (4 linia): o selinexor o panobinostat z inhibitorem proteosomu o VdT-PACE (bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd) o belantamab mafodotin. *Poziomy dowodów:* *I — Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędu) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności* *Siła rekomendacji:*

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	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* *Konflikt interesów: autorzy zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów* *Źródło finansowania: brak informacji*
ASCO 2019 (Stany Zjednoczone)	**Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego American Society of Clinical Oncology** • 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. (Jakość dowodów: pośrednia, korzyści przeważają ryzyko; Siła rekomendacji: umiarkowana). • Terapia trójlekowa powinna być zastosowana przy pierwszym nawrocie, chociaż należy rozważyć tolerancję pacjenta na zwiększoną toksyczność. Terapię trójlekową definiuje się jako schemat z dwoma nowymi lekami (leki immunomodulujące lub przeciwciała monoklonalne). Terapie trójlekowe dla pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu, zawierające bortezomib, lenalidomid i deksametazon, powinny być wzięte pod uwagę. Można również rozważyć daratumumab w połączeniu z bortezomibem, melfalanem i prednizonem (Jakość dowodów: wysoka, korzyści przeważają ryzyko; Siła rekomendacji: silna). • 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. Preferowane są schematy trójlekowe ze względu na tolerancję i choroby współistniejące (Jakość dowodów: niska; korzyści ryzyko, Siła rekomendacji: umiarkowana). • Leczenie nawrotowego szpiczaka plazmocytowego może być kontynuowane do momentu wystąpienia progresji choroby. (Jakość dowodów: pośrednia, korzyści przeważają ryzyko; Siła zalecenia: umiarkowana). • U pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu, można rozważyć przeszczep komórek macierzystych (brak przeszczepu po podstawowej terapii indukcyjnej). Ponowny przeszczep można rozważyć w przypadku PFS ≥18 miesięcy po pierwszej transplantacji. *Poziom dowodów:* *Wysoki - pewność, że prawdziwy efekt jest zbliżony do oszacowanego;* *Umiarkowany - umiarkowana pewność co do oszacowanego efektu: rzeczywisty efekt prawdopodobnie będzie zbliżony do oszacowanego, ale istnieje możliwość, że znacząco się różni;* *Niski - ograniczona pewność co do oszacowanego efektu: rzeczywisty efekt może być znacząco różny;* *Bardzo niski – brak pewności co do oszacowanego efektu: prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie znacznie różnił się od oszacowanego.* *Siła rekomendacji:* *Silna, umiarkowana lub słaba: ocena ta odzwierciedla stopień, w jakim panel jest przekonany, że: pożądane efekty interwencji przeważają nad efektami niepożądanymi lub odwrotnie, w obrębie całej populacji pacjentów, dla których przeznaczone jest zalecenie. Czynnikami decydującymi o sile rekomendacji jest równowaga: korzyści i szkody, pewność dowodów, zaufanie do wartości i preferencji oraz wykorzystanie zasobów* *Konflikt interesów: autorzy zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów* *Źródło finansowania: brak informacji*
NCI 2022 (Stany Zjednoczone)	**Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego National Cancer Institute** 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. W leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego dostępne są następujące opcje leczenia: • przeciwciała monoklonalne: o daratumumab (wyn ki badań klinicznych dla połączeń DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon) (1iiDiii), DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon (1iiDiii), DKd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon) i daratumumab w monoterapii (3iiiDiv)) o **elotuzumab (wyniki badań klinicznych dla połączeń EPd, ERd) (1iiA)** • inhbitory proteasomu: o bortezomib (wyniki badań klinicznych dla monoterapii i połączeń takich jak VMP i VTP) (1iiA) o karfilzomib (wyn ki badań klinicznych dla połączeń KRd, Kd) (1iiDiii) o iksazom b (wyniki badań klinicznych dla połączenia IxaRd) (1iDiii) • czynn ki immunomodulujące: o pomalidomid (wyn ki badań klinicznych dla połączeń EloPd, PVd, Pd) (1iiDiii)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	○ lenalidomid (wyniki badań klinicznych dla połączenia Rd) (1iA) ○ talidomid (wyniki badań klinicznych dla połączenia MPT) (1iiA) • chemioterapia (połączenia MP, VAD, CyBorD) (1iiA, 3iiiDiv) • komórki CAR-T (3iiiDiv) • selineksor (wyniki badań klinicznych dla połączenia Sd) (3iiiDiv) • wenetoklaks (3iiiDiv) • terapia ukierunkowana na BCMA (B-cell maturation antygen – antygen dojrzewania komórek B) (3iiiDiv) • kortykosteroidy (np. deksametazon) (1iiA) W wytycznych nie podano szczegółowej ścieżki terapeutycznej chorych na nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego. Przedstawiono jedynie dowody kliniczne dla poszczególnych leków. *Poziomy dowodów:* *1iA - randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne z OS jako punktem końcowym;* *1iiA - Randomizowane, kontrolowane, niezaślepione badanie kliniczne z OS jako punktem końcowym;* *1iDiii - randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne z przeżyciem bez progresji jako punktem końcowym;* *1iiDiii - randomizowane, kontrolowane, niezaślepione badanie kliniczne z przeżyciem wolnym od progresji jako punkt końcowy;* *3iiiDiv - seria przypadków, w której pacjenci nie byli włączani kolejno, oceniająca odpowiedź na leczenie* *Konflikt interesów: brak informacji* *Źródło finansowania: brak informacji*
MSAG 2019 (Australia)	**Zalecenia terapeutyczne Medical Scientific Advisory Group w leczeniu nawrotowego szpiczaka plazmocytowego** Według MSAG nie ma jednego standardowego schematu postępowania w przypadku nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, 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. W wytycznych nie określono najlepszej sekwencji leczenia. Wśród zalecanych terapii w nawrotowym lub opornym szpiczaku plazmocytowym wytyczne wymieniają schematy oparte na lekach immunomodulujących (talidomid, lenalidomid, pomalidomid, inhibitorach proteasomu (bortezomib, karfilzomib), czynnikach a kilujących, antracyklinach i kortykosteroidach, podawanych w monoterapii bądź w różnych skojarzeniach i w różnej kolejności. Nie określono najlepszej sekwencji leczenia. *Poziom i siła dowodów: nie przedstawiono* *Konflikt interesów: brak informacji* *Źródło finansowania: brak informacji*
Mayo Stratification 2020 (Stany Zjednoczone)	**Zalecenia terapeutyczne w leczeniu nawrotowego szpiczaka plazmocytowego – konsensus ekspertów Mayo Clinic** Schematy leczenie drugiego i kolejnych nawrotów Pojedyncza oporność (na lek immunomodulujący lub inhibitor proteasomu, ale nie obydwa): • jeżeli oporność na lek immunomodulujący: DVd; • jeżeli oporność na inh bitor proteasomu: DRd (jeżeli oporność na DAR w monoterapii zastosować **elotuzumab**). Podwójna oporność (na lenalidomid oraz bortezomib i/lub iksazomib): • pomalidomid + deksametazon + daratumumab (DPd) lub isatuksymab (jeżeli oporność na DAR w monoterapii zastosować **elotuzumab**); • KPd, KRd. Potrójna oporność (na lenalidomid, bortezomib i/lub iksazom b, karfilzomib): • pomalidomid + deksametazon + daratumumab (DPd) lub isatuksymab (jeżeli oporność na DAR w monoterapii zastosować elotuzumab); • pomalidomid + cyklofosfamid + deksametazon. Potrójna oporność (na bortezomib i/lub iksazomib, lenalidomid, pomalidomid): • oparty na daratumumab (jeżeli oporność na DAR w monoterapii zastosować **elotuzumab**); • oparty na leku a kilującym - jeżeli chory wcześniej nieleczony lekiem alkilującym; • inhibitor proteasomu + panobinostat. W przypadku oporności pojedynczej, podwójnej i potrójnej opcją leczniczą jest również przeszczep autologiczny, jeśli chory się do niego kwalifikuje. Poczwórna oporność (na lenalidomid, pomalidomid, bortezom b, karflizomib): • VDT-PACE (bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, cyklofosfamid, etopozyd) - 2 cykle, jeśli

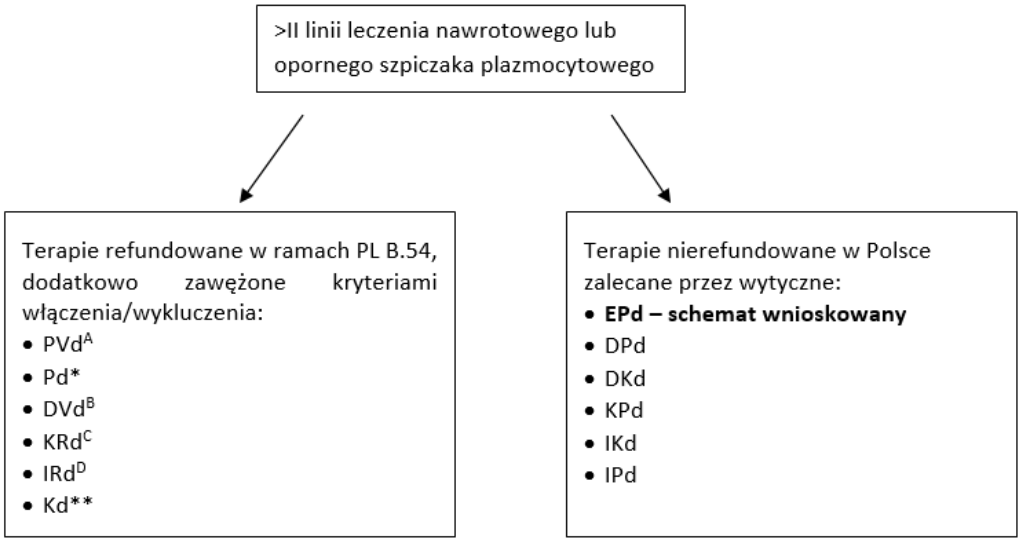
Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	jest to możliwe (u chorych starszych lub w słabym stanie sprawności można zastosować CVAD lub zbliżony schemat zamiast VDT-PACE); • przeszczep autologiczny, jeśli chory się do niego kwalif kuje; • niekwalifikujący się do przeszczepu – leczenie terapiami, na które jest znany brak oporności u chorego, np.: terapia oparta na daratumumabie, selineksor + pomalidomid + deksametazon, terapia oparta na panobinostacie, bendamustyna, skojarzenie zawierające lek alkilujący (jeżeli brak oporności na czynnik alkilujący), terapia oparta na antracyklinie (m.in. RAD, VDD, PAD, CHOP). **Postępowanie terapeutyczne w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego - zalecenia opracowane przez jednego z lekarzy Mayo Clinic** • 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. • Jeśli nawrót nastąpi po 6 miesiącach od zaprzestania terapii, a początkowo zastosowany schemat leczenia był skuteczny, terapię można powtórzyć. • Przy pierwszym nawrocie u pacjentów bez oporności na lenalidomid, rekomendowanym schematem leczenia jest DRd. Alternatywnie zalecane są: KRd, IRd, ERd. • Przy pierwszym nawrocie u pacjentów opornych na leczenie lenalidomidem rekomendowanym leczeniem jest DVd. Alternatywnie stosuje się schematy oparte na pomalidomidzie: DPd, Isa-Pd, Kpd, **EPd.** • Pacjenci z zespołem słabości, z powolnym nawrotem mogą być leczeni schematem IRd (w formie doustnej). Przy drugim i kolejnych nawrotach zaleca się zastosowanie schematu trójlekowego zawierającego przynajmniej dwa nowe leki, na które pacjent nie wykazuje oporności. U pacjentów z kolejnymi nawrotami oraz u osób, u których dotychczasowa terapia jest nie skuteczna można zastosować: • VCd (bortezom b, cyklofosfamid, deksametazon) • schemat oparty na bendamustynie • dodanie panobinostatu do schematu leczenia zawierającego inhibitor proteasomów • daratumumab w schemacie czterolekowym • wielolekową chemioterapię • przeszczepienie allogeniczne, u młodych pacjentów ze wskaźnikami wysokiego ryzyka • wenetoklaks u pacjentów z t(11;14). Schemat wielolekowy VDT-PACE (bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofostamid, etopozyd), zawierający antracykliny jest rekomendowanym schematem leczenia pacjentów z agresywnymi nawrotami z białaczką plazmatyczną lub pozaszpikową plazmacytomą. 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. *Poziom i siła dowodów: nie przedstawiono* *Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów* *Źródło finansowania: brak informacji*

Skróty: ASCT (ang. autologous stem cell transplantation) - autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych, CAR-Ts (ang. chimeric antigen receptor T-cell) - limfocyty T ze zmodyfikowanym antygenem receptora, D – daratumumab, DKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon), DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon), DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon), DPd - (daratumumab, pomalidomid, deksametazon, EPd (elotuzumab, pomalidomid, deksametazon), ERd (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon), IMId (ang. immunomodulatory drugs) – leki immunomodulujące, IPd (iksazomib, pomalidomid, deksametazon), IRd (iksazom b, lenalidomid, deksametazon), IKd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon), IPD (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon), Kd (karfilzomib, deksametazon), KPd (karfilzomib, pomalidomid, deksametazon), KRd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon), Ld (lenalidomid, deksametazon), PCd (pomalidomid, cyklofosfamid, deksametazon), PCM (ang. plasma cell myeloma) - szpiczak plazmocytowy, Pd (pomalidomid, deksametazon), PI (ang. proteasome inhibitor) inhibitor proteasomu, PVd (pomalidomd, bortezomib, deksametazon), RCd (lenalidomid, cyklofosfamid, deksametazon), Rd (lenalidomid, deksametazon), RVd (lenalidomid, bortezomib, deksametazon)

Na poniższym diagramie zaprezentowano ścieżkę postępowania u pacjentów dorosłych w ramach >II linii leczenia nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego opracowaną na podstawie wytycznych klinicznych oraz aktualnego obwieszczenia MZ[20] dot. finansowanych terapii w programie lekowym B.54. Na diagramie znajdują się terapie, które są refundowane w Polsce na dzień 1 lipca 2022 r. Przedstawiono również umiejscowienie wnioskowanej terapii.

[20] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2022 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia

Rysunek 1. Postępowanie w przypadku >II linii leczenia nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego z uwzględnieniem umiejscowienia wnioskowanej terapii.



Skróty: Vd - (pomalidomd, bortezomib, deksametazon), Pd - (pomalidomid, deksametazon), DVd - daratumumab, bortezomib, deksametazon, KRd - karfilzom b, lenalidomid, deksametazon, IRd - iksazomib, lenalidomid, deksametazon, Kd - karfilzomib, deksametazon, EPd - elotuzumab, pomalidomid, deksametazon, DPd - (daratumumab, pomalidomid, deksametazon), KPd - (karfilzomib, pomalidomid, deksametazon), DKd - (daratumumab, karfilzomib, deksametazon), IKd - (izatuksymab, karfilzom b, deksametazon), IPd – (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon), PVd - (pomalidomd, bortezomib, deksametazon)

* pacjenci, u których stosowano uprzednio co najmniej 2 schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.

[A] pacjenci po co najwyżej 3 schematch leczenia, w tym schemacie zawierającym lenalidomid, u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu.

[B] pacjenci w stanie sprawnoścu ECOG 0-2, po 2 lub 3 poprzedzających liniach leczenia, obejmujących bortezom b i lenalidomid

[C] po 1, 2 lub 3 poprzedzające protokoły leczenia; w którymkolwiek z poprzedzających protokołów leczenia zastosowano bortezom b i/lub lek immunomodulujący (talidomid lub lenalidomid lub pomalidomid), nie uzyskano remisji częściowej po 4 cyklach wg protokołu zawierającego bortezomib lub stwierdzono progresję choroby po co najmniej 3 cyklach leczenia lenalidomidem i deksametazonem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta protokół leczenia, pacjent kwalifikuje się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i przeszczepieniem komórek krwiotwórczych. Terapia ta ma zastosowanie u pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych i ma na celu indukcję odpowiedzi – karfilzomib może być stosowany do maksymalnie 8 cykli, a więc nie jest to terapia długoterminowa kontynuowana do momentu progresji.

[D] pacjenci spełniający kryteria do leczenia lenalidomidem w połączeniu z deksametazonem u których występują aberracje cytogenetyczne z grupy wysokiego ryzyka, tj.: del(17p) albo t (4;14) albo t (14;16); oraz u których stosowano co najmniej 2 protokoły leczenia, stwierdzono brak oporności na lenalidomid i posiadają stan sprawności ECOG 0-2.

** pacjenci po 1, ale nie więcej niż 3 wcześniejszych protokołach (liniach) leczenia (terapia indukująca, po której nastąpi przeszczep komórek macierzystych i terapia konsolidacyjna/ podtrzymująca są traktowane jako jedna linia leczenia), z LVEF (rakcją wyrzutową lewej komory, ang. left ventricular ejection fraction) ≥ 40%, w stanie sprawności ECOG 0-2.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 7 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad AWA nie otrzymano opinii eksperckich, które mogłyby zostać wykorzystane w niniejszej analizie.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2022 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 64), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu ICD-10: C90.0 są:

- w programie lekowym B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C90.0)”:
  - lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd)
  - lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat RVd)
  - pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Pd)

  - pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat PVd)
  - 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)
  - iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat IRd).
- w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C90.0:
  - bleomycyna
  - karboplatyna
  - cisplatyna
  - cyklofosfamid
  - cytarabina
  - dakarbazyna
  - doksorucybina
  - epirubicyna
  - etopozyd
  - ifosfamid
  - melfalan
  - winkrystyna
  - hydrochlorek bendamustyny
  - pleryksafor
  - bortezomib.
- w ramach katalogu A – leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym:
  - deksametazon we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniach pozarejestracyjnych objętych refundacją, tj. w nowotworach złośliwych w ramach leczenia wspomagającego i premedykacji,
  - melfalan, prednizon i cyklofosfamid w nowotworach złośliwych,
  - predniozolon we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.
- w ramach katalogu świadczeń dodatkowych (leczenie szpitalne – chemioterapia) – substancja czynna zawarta w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium Polski:
  - talidomid[21].

Szczegółowe dane przedstawiono w Tabela 55 – Zał. 7.

Z danych uzyskanych od NFZ wynika, iż w 2021 r. najczęściej stosowaną substancją czynną stosowaną w ramach programu lekowego B.54 był lenalidomid.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla schematu EPd (elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem) wskazał schemat Pd (pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem) oraz jako komparatory dodatkowe schematy: Kd (karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem), DVd (daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem).

[21] Refundowany zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ z dnia 1 czerwca 2022 roku (72/2022/DGL) w ramach katalogu świadczeń dodatkowych (leczenie szpitalne – chemioterapia), jako substancja czynna zawarta w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium Polski

W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

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

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Komparator główny: **Pd** (pomalidomid + deksametazon) Komparatory dodatkowe: **Kd** (karfilzomib + deksametazon); **DVd** (daratumumab + bortezomib + deksametazon)	*Przy wyborze komparatorów (…) uwzględniono przede wszystkim istniejącą praktykę kliniczną, dostępność leczenia, a także wytyczne i standardy postępowania.* *Wybór komparatorów potwierdzają stanowiska ekspertów (według których 70% docelowej populacji dla EPd to chorzy aktualnie leczeni Pd a pozostali to chorzy leczeni Kd i DVd w stosunku 1:1).* *Pd (pomalidomid + deksametazon) - refundowany jest w PL B.54 w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia zawierające zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby, tj. w liniach 3+.* *Kd (karfilzomib + deksametazon) - refundowany jest w PL B.54 w liniach 2-4 (z dodatkowymi ograniczeniami ze względu na stan zdrowia chorych) a nie 3+ jak EPd. Ponadto, w związku z ograniczeniem wskazania wnioskowanego dla EPd do chorych leczonych wcześniej inhibitorem proteasomu, w praktyce spodziewane jest (co potwierdzają wyniki badania ankietowego), że schemat ten będzie w mniejszym stopniu zastępowany przez EPd niż Pd.* *DVd (daratumumab + bortezomib + deksametazon) – refundowany w PL B.54 u pacjentów, u których zastosowano 2 lub 3 poprzedzające linie leczenia, obejmujące bortezomib i lenalidomid.*	Wybór komparatorów dokonany przez wnioskodawcę jest zgodny z aktualną praktyką kliniczną i zaleceniami PGSz 2021. Jednakże wątpliwości analityków Agencji budzi fakt wykluczenia spośród technologii alternatywnych schematu PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon), który jest zalecany przez wytyczne oraz refundowany w PL B.54 od 1 marca 2022 r. Ponadto wśród innych terapii aktualnie refundowanych i rekomendowanych przez wytyczne znajdują się schematy oparte na bendamustynie (BTD, BBD, BTP), a także schemat PCD oraz schematy dwulekowe: Rd, Vd. W opinii analityków Agencji wnioskodawca przedstawił jednak wystarczające uzasadnienie dot. przyczyn wykluczenia ich z grona komparatorów. Szczegółowy komentarz przedstawiono pod tabelą.

Skróty: DVd – schemat leczenia: daratumumab, bortezomib i deksametazon, Pd – pomalidomid + deksametazon, Kd – karfilzomib + deksametazon, PVd – pomalidomid, bortezomib, deksametazon, PGSz – Polska Grupa Szpiczakowa, BTD - bendamustyna + talidomid + deksametazon, BTP – bendamustyna + talidomid + prednizon, BBD – bendamustyna + bortezomib + deksametazon, PCD – pomalidomid + deksametazon + cyklofosfamid, Rd – lenalidomid + deksametazon, Vd – bortezomid + deksametazon

Wnioskodawca nie uwzględnił jako technologii alternatywnej dla EPd schematu PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon), uzasadniając to faktem, iż schemat ten został objęty refundacją w ramach PL B.54 po dacie złożenia wniosku. Ponadto według wnioskodawcy *schemat PVd jest refundowany od 1 marca 2022 r. i trudno na podstawie tak krótkiego okresu refundacji ustalić, czy będzie schematem, który w sposób istotny będzie stosowany w 3-4 linii leczenia.* Analitycy Agencji przyjmują powyższe wyjaśnienia, niemniej należy podkreślić, że schemat PVd jest zalecany przez wytyczne polskie (PGSz 2021, PTOK 2020), jak i międzynarodowe (m.in. NCCN 2022, Mayo 2020) u pacjentów ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia, a jego wskazanie refundacyjne w części pokrywa się ze wskazaniem wnioskowanym dla schematu EPd. W związku z powyższym brak uwzględnienia schematu PVd wśród technologii alternatywnych może wpłynąć na różnice pomiędzy prognozowaną przez wnioskodawcę, a rzeczywistą strukturą rynku leków stosowanych we wnioskowanym wskazaniu w kolejnych latach.

Schematy oparte na bendamustynie tj. BTD (bendamustyna + talidomid + deksametazon), BTP (bendamustyna + talidomid + prednizon), BBD (bendamustyna + bortezomib + deksametazon) zostały wykluczone przez wnioskodawcę za względu m.in. na fakt, że bendamustyna nie została zarejestrowana do stosowania w populacji chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym. Zwrócono również uwagę na stwierdzoną zwiększoną śmiertelność (głównie związaną z zakażeniami oportunistycznymi) w badaniach klinicznych dla bendamustyny stosowanej poza zatwierdzonymi wskazaniami (jednak głównie w połączeniu z rytuksymabem u pacjentów ze wskazaniem innym niż szpiczak plazmocytowy) zgodnie z Komunikatem URPL z 2017 r. Również dane NFZ za lata 2016-2018 wskazują na rzadkie (ok. 2%) stosowanie schematów opartych na bendamustynie u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym.

Schematy dwulekowe (Rd, Vd) zgodnie z rekomendacjami klinicznymi (PTOK 2020, NCCN 2022, ESMO 2021, ASCO 2019) nie są preferowaną opcją terapeutyczną u pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym. W wytycznych wskazano, że ze względu na wykazaną przewagę schematów trójlekowych nad schematami dwulekowymi, to one powinny być rozważane jako pierwszy wybór u pacjentów, jeżeli istnieje możliwość ich zastosowania. Natomiast schemat PCD (pomalidomid + deksametazon + cyklofosfamid) został

wykluczony przez wnioskodawcę, ponieważ stanowi połączenie off-label, brak jest również dobrej jakości dowodów naukowych mówiących o skuteczności tego schematu u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu.

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 przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa elotuzumabu podawanego w infuzji dożylnej *w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EPd) w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytowego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.*

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań pierwotnych i wtórnych do analizy klinicznej wnioskodawcy oraz kryteria ich wykluczenia.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	*Dorośli pacjenci (wiek 18 lat i powyżej) z nawrotowym/opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.*	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia.	Brak uwag.
Interwencja	*Elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EPd) w dawkowaniu zgodnym z obowiązującą ChPL.*	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia	Brak uwag.
Komparatory	*Główny:* • *pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd) w dawkowaniu zgodnym z programem lekowym odpowiadającym dawkowaniu jak w ChPL Imnovid;* *Dodatkowe:* • *karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (Kd) w dawkowaniu zgodnym z programem lekowym (Obwieszczenie MZ),* *oraz* • *daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd) w dawkowaniu zgodnym z programem lekowym odpowiadającym ChPL Darzalex.*	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia.	Nie uwzględniono wszystkich zalecanych przez wytyczne i aktualnie finansowanych technologii alternatywnych dla schematu EPd. Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdz. 3.6 AWA.
Punkty końcowe	*W ramach oceny skuteczności:* • *przeżycie wolne od progresji (PFS),* • *przeżycie całkowite (OS),* • *odsetek odpowiedzi na leczenie (wraz z odsetkami różnych typów odpowiedzi na leczenie),* • *czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie,* • *czas trwania odpowiedzi na leczenie,* • *jakość życia.*	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia.	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	W ramach oceny bezpieczeństwa: • *zgony związane z leczeniem,* • *AEs łącznie (w tym stopnia 3./4.),* • *ciężkie AEs łącznie,* • *AEs związane z leczeniem, powodujące przerwanie leczenia,* • *hematologiczne, niehematologiczne AEs (w tym stopnia 3 /4.),* • *AEs specjalnego zainteresowania (m.in. zakażenia; w tym stopnia 3 /4.).*		
Typ badań	• *Prospektywne, randomizowane, z grupą kontrolną.* • *Badania obserwacyjne (efektywności praktycznej).* • *Przeglądy systematyczne.*	• *Poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,* • *Badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),* • *Badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych,* • *Badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,* • *Badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia elotuzumabem,* • *Badania oceniające stosowanie elotuzumabu i/lub komparatora w dawce i/lub sposobie podania niezgodnymi z uwzględnionymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych,* • *Badania przeprowadzone jedynie w populacji chorych rasy innej niż kaukaska,* • *Badania, w których liczebność populacji całkowitej lub chorych leczonych EPd była mniejsza niż 10.*	W ramach kryteriów wykluczenia wskazano badania oceniające stosowanie schematu Kd w dawkowaniu niezgodnym z ChPL. Należy jednak podkreślić, że w aktualnie obowiązującym PL B.54 schemat Kd stosowany jest w dawce innej niż wskazana w ChPL, co zostało uwzględnione przez wnioskodawcę w kryteriach włączenia. W związku z tym kryteria wykluczenia, w tym zakresie są przyjęte niekonsekwentnie.
Inne kryteria	• *Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim.*	• *Badania, dla których wyniki dostępne są jedynie w postaci doniesień konferencyjnych a nie pełnotekstowej publikacji,* • *Brak publikacji pełnotekstowej.*	Brak uwag.

Skróty: AEs – zdarzenia niepożądane; EPd – Elotuzumab + pomalidomid + deksametazon; Kd – karfilzomib + deksametazon; DVd – daratumumab + bortezomib + deksametazon, OS – przeżycie całkowite, PFS – przeżycie wolne od progresji, AEs – zdarzenia niepożądane, ChPL – charakterystyka produktu leczniczego, Pd - pomalidomid + deksametazon

Wnioskodawca wskazał ponadto, że w celu oceny efektywności praktycznej schematu EPd poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w analizowanej populacji chorych, jednakże dopuszczono włączenie badań dotyczących szerszej populacji, tj. chorych z nawrotowym/opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej 1 linię leczenia oraz z niewielkimi odchyleniami względem dawkowania z ChPL. W przypadku oceny efektywności praktycznej nie wprowadzono żadnych predefiniowanych kryteriów ograniczających odnośnie rodzaju lub obecności komparatora.

W przypadku porównań pośrednich z EPd badania pierwotne dla komparatorów, wykluczano w przypadku niewłaściwej populacji: braku wydzielenia wyników dla chorych leczonych wcześniej LEN i PI i dodatkowo braku wspólnego komparatora.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania baz Medline przez PubMed, EMBASE, the Cochrane Library (The Cochrane Central Register of Controlled Trials), Centre for Reviews and Dissemination, bibliografii w odnalezionych doniesieniach pierwotnych, rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu) oraz internetowych wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, FDA). Jako datę ostatniego wyszukiwania podano lipiec 2022 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo dla ocenianej interwencji i komparatorów w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków w co najmniej 3 bazach publikacji medycznych).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach PubMed, EMBASE, the Cochrane Library. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno badanie RCT (ELOQUENT-3) bezpośrednio porównujące schemat EPd z Pd. Badanie przeprowadzone zostało w populacji pacjentów z opornym lub opornym i nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali co najmniej dwa wcześniejsze schematy leczenia (w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu) oraz byli oporni na ostatnią terapię.

Nie odnaleziono natomiast badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z wybranymi komparatorami dodatkowymi, tj. Kd i DVd. Wnioskodawca uzasadnił, iż ze względu na zbyt dużą heterogoniczność odnalezionych badań dla komparatorów dodatkowych i schematu EPD, w zakresie m.in. populacji włączonej, a także braku wspólnych komparatorów nie jest możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego. Z tego powodu wnioskodawca przedstawił jedynie zestawienie wyników dla ramienia EPd z badania ELOQUENT-3 oraz dla schematów Kd i DVd odpowiednio z badań ARROW i CASTOR, ze względu na najbardziej zbliżoną populację włączoną do tych badań.

Dodatkowo wnioskodawca włączył badanie retrospektywne Hose 2020 dot. efektywności praktycznej schematu EPd w populacji chorych z nawrotowym/opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej lenalidomid i bortezomib, jednak tylko 60% włączonych do tego badania pacjentów miała oporność na ostatnią linię leczenia. Ponadto odnaleziono 2 abstrakty konferencyjne oceniające efektywność praktyczną EPd w nawrotowym szpiczaku plazmocytowym, które ze względu na brak pełnotekstowej publikacji nie spełniły kryteriów włączenia do przeglądu, jednak stanowią one dodatkowe źródło informacji o efektywności praktycznej schematu EPd.

Wnioskodawca nie zidentyfikował opracowań wtórnych dotyczących oceny efektywności klinicznej schematu EPd we wnioskowanym wskazaniu, spełniających zdefiniowane kryteria włączenia. Odnalazł jednak przegląd systematyczny z dwiema metaanalizami Mohyuddin 2021, do którego włączano badania z dostępnymi wynikami dla subpopulacji chorych opornych na leczenie lenalidomidem, leczonych schematami: EPd, DVd, DKd, PVd, IPd, do jego wyników odniesiono się w rozdz. 4.3 AWA.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badania ELOQUENT-3. Charakterystyka pozostałych badań włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy znajduje się w rozdz.4.2.3, 7 i 13.6.3 AKL wnioskodawcy.

Tabela 11. Skrótowa charakterystyka wybranych badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
ELOQUENT-3 Źródło finansowania: Bristol-Myers	Typ badania: wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte, badanie fazy II, prowadzone w 11 krajach, w tym w Polsce.	Kryteria włączenia (wybrane): • wiek ≥18 r.ż. • stosowanie wcześniej 2 lub więcej linii terapii, w tym co najmniej dwa kolejne cykle lenalidomidu i	Pierwszorzędowy: • PFS - przeżycie wolne od progresji (czas od randomizacji do momentu wystąpienia progresji choroby (dotyczy progresji nowotworu,

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Squibb i AbbVie Biotherapeutics	Hipoteza: nie zdefiniowano, domyślnie superiority. Analiza danych: skuteczność oceniano w populacji ITT (zgodnie z zaplanowanym leczeniem uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów), natomiast bezpieczeństwo w populacji pacjentów leczonych (którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia w badaniu). Okres obserwacji: minimalny okres obserwacji 9,1 mies. (data odcięcia danych 02.2018r.), 18,3 mies. (29.11.2018 r.) i 45 mies. (11.01.2021 r.).* Interwencja: **EPd:** • Elotuzumab (ELO) w dawce 10 mg/kg mc., podawanej dożylnie w 1., 8., 15. i 22. dniu przez pierwsze 2 cykle, a następnie 20 mg/kg mc. podawane w 1. dniu każdego cyklu leczenia, • pomalidomid w dawce 4 mg doustnie, w dniach 1. do 21.; • deksametazon (DEX) w dawce 40 mg (chorzy ≤ 75 r.ż.) lub 20 mg (chorzy > 75 r.ż.) podawanej doustnie co tydzień, z wyjątkiem dni, w których podawany jest ELO – w tych dniach chorzy dostawali DEX doustnie (w dawce 28 mg u chorych ≤ 75 r.ż. i 8 mg u chorych > 75 r.ż.) oraz dożylnie w dawce 8 mg. **Pd:** • pomalidomid w dawce 4 mg doustnie, w dniach 1. do 21.; • deksametazon w dawce 40 mg (chorzy ≤ 75 r.ż.) lub 20 mg (chorzy > 75 r.ż.) podawanej doustnie w dniu 1., 8., 15., 22. każdego cyklu. Długość cyklu wynosiła 28 dni. Pacjenci w obu grupach stosowali profilaktykę przeciw zakrzepowo-zatorową zgodnie z wytycznymi lub według uznania badacza. W grupie elotuzumabu profilaktyka 45 do 90 minut przed każdą dawką elotuzumabu, składała się z difenhydraminy w dawce od 25 do 50 mg lub równoważnej, ranitydyny w dawce 50 mg lub równoważnej oraz paracetamolu w dawce od 650 do 1000 mg.	inhibitora proteasomu osobno lub w połączeniu; • szpiczak plazmocytowy oporny (progresja w trakcie leczenia lub w ciągu 60 dni po przerwaniu leczenia) lub nawrotowy i oporny (osiągnięcie co najmniej częściowej odpowiedzi, ale progresja w ciągu 6 mies. od przerwania leczenia) na leczenie lenalidomidem i inhibitorem proteasomu; • szpiczak plazmocytowy oporny (progresja w trakcie leczenia lub w ciągu 60 dni po przerwaniu leczenia) na ostatnie leczenie. Kryteria wykluczenia (wybrane): • wcześniejsze stosowanie jakiegokolwiek leku przeciwszpiczakowego (z wyjątkiem bisfosfonianów) w ciągu 2 tygodni lub zastosowanie eksperymentalnej terapii lekowej lub plazmaferezy w ciągu 28 dni lub 5 okresów półtrwania (w zależności od tego, który z nich był dłuższy) do rozpoczęcia leczenia badanym lekiem; • wcześniejsze stosowanie pomalidomidu; • aktywna białaczka plazmocytowa; • klirens kreatyniny poniżej 45 ml/minutę; • wcześniejszy allo-HSCT, chyba że został zakończony > 12 miesięcy przed pierwszą dawką badanego leku oraz jeśli pacjent nie miał historii choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i nie otrzymywał miejscowego lub ogólnoustrojowego leczenia immunosupresyjnego; • poważna operacja kardiologiczna w ciągu 8 tygodni przed pierwszą dawką badanego leku; • każda niekontrolowana lub ciężka choroba układu krążenia lub płuc Liczba pacjentów: • N=117, w tym: • Grupa EPd: 60 Grupa Pd: 57 Mediana wieku: 67 lat (zakres 36-81). Mediana liczby poprzednich linii terapii: 3 (zakres od 2 do 8) w obu grupach.	a nie pogorszenia klinicznego) lub zgonu; oparte na ocenie badacza. Drugorzędowe: • ORR - ogólny wskaźnik odpowiedzi (odpowiedź częściowa lub lepsza wg kryteriów IMWG) oparty na ocenie badacza; • OS – przeżycie całkowite (czas od randomizacji do zgonu z jakiejkolwiek przyczyny); Eksploracyjne (wybrane): • odpowiedź na leczenie: VGPR, CR, SD, MR • TTR - czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie częściowej lub lepszej; • DoR - czas trwania odpowiedzi na leczenie (od momentu uzyskania odpowiedzi częściowej lub lepszej do wystąpienia progresji choroby); • jakość życia oraz ocena objawów choroby w ocenie pacjenta w 3-poziomowym kwestionariuszu EuroQoL 5-wymiarowym i module dla szpiczaka plazmocytowego MDASI-MM; • ocena bezpieczeństwa: zgony związane z leczeniem, AEs łącznie (w tym 3. i 4. stopnia), ciężkie, związane z leczeniem (TRAE), powodujące przerwanie terapii, niehematologiczne/ hematologiczne, specjalnego zainteresowania.

* Czas analizy końcowej zależny był od liczby zgonów. W badaniu określono, że analiza końcowa OS nastąpi po 78 zgonach, co daje w badaniu 75% mocy na poziomie α=0,2 dla wykazania statystycznie istotnej różnicy.

Skróty: EPd – elotuzumab+pomalidomid+deksametazon; Pd – pomalidomid+deksametazon; AEs – zdarzenia niepożądane; IMWG – International Myeloma Working Group; VGPR – bardzo dobra częściowa odpowiedź (ang. very good partial response); CR – odpowiedź całkowita (ang. complete response), SD – stabilna choroba (ang. stable disease), MR – minimalna odpowiedź (ang. minimal response); CR – odpowiedź całkowita (ang. complete response), SD – stabilna choroba (ang. stable disease), VGPR – bardzo dobra częściowa odpowiedź (ang. very good partial response), MR – minimalna odpowiedź, ITT - populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat)

W poniższych tabelach przedstawiono definicje odpowiedzi na leczenie i progresji choroby według IMWG oraz charakterystykę kwestionariuszy wykorzystanych do oceny jakości życia pacjentów w badaniu ELOQUENT-3.

Tabela 12. Definicje odpowiedzi na leczenie oraz progresji choroby wg IMWG w badaniu ELOQUENT-3

Odpowiedź	Kryteria wg IMWG
Odpowiedź całkowita (CR, ang. complete response)	• ujemna immunofiksacja w surowicy i moczu • <5% plazmocytów w szp ku • całkowite zniknięcie guzów plazmocytoma w tkankach miękkich
Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR, ang. stringent CR)	Kryteria takie jak w CR oraz: • prawidłowy współczynnik FLC • nieobecność klonalnych komórek w szp ku badana immunofluorescencją lub immunohistochemicznie (klonalność: proporcja komórek k[+]/ l[+] > 4:1 albo < 1:2, ocena min. 100 plazmocytów).
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR, ang. very good partial response)	• białko M wykrywalne w surowicy i moczu immunof ksacją, ale niewidoczne w elektroforezie lub > 90% redukcji białka M w surowicy • białko M w moczu <100 mg/24 h
Odpowiedź częściowa (PR, ang. partial response)	• ≥50% redukcji białka M w surowicy • ≥90% redukcji białka M w 24h zbiórce moczu lub poniżej <200 mg/24-h • jeżeli brak mierzalnego białka M w surowicy i moczu: ≥50% wzrostu różnicy stężeń pomiędzy klonalnym łańcuchem w FLC a łańcuchem nieklonalnym; • jeżeli przy rozpoznaniu były obecne guzy plazmocytoma w tkankach miękkich, dodatkowo do w/w kryteriów wymaga się > 50% redukcji ich rozmiaru
Stabilizacja choroby (SD, ang. stable disease)	• niespełnione kryteria CR, VGPR, PR, minimalnej odpowiedzi wg European group for blood and marrow transplant criteria lub progresji choroby (PD)
Progresja choroby (PD, ang. progressive disease)	Wymagane przynajmniej jedno: • >25% wzrostu białka M w surowicy, pod warunkiem, że absolutny wzrost wynosi co najmniej 0,5g/dl i/lub > 25% wzrostu białka M w dobowej zbiórce moczu pod warunkiem, że absolutny wzrost wynosi powyżej >200 mg/24 h i/lub gdy brak mierzalnego białka M w surowicy i moczu: > 25% wzrostu różnicy stężeń pomiędzy klonalnym łańcuchem w FLC a łańcuchem nieklonalnym (wartość absolutna wzrostu o minimum >10 mg/dl) i/lub >25% wzrostu odsetka plazmocytów w szp ku (absolutny % wzrostu > 10%) • nowe zmiany kostne lub plazmocytoma w tk. miękkich, albo udokumentowane powiększenie rozmiaru zmian kostnych lub w tk. miękkich • hiperkalcemia (skorygowany Ca^{2+} w surowicy >11,5 mg/dl lub 2,65 mmol/l) jednoznacznie związana z proliferacją.

Skróty: CR – odpowiedź całkowita (ang. complete response), PD – progresja choroby (ang. progressive disease), PR – częściowa odpowiedź (ang. partial response), sCR – rygorystyczna odpowiedź całkowita (ang. stringent CR), SD – stabilna choroba (ang. stable disease), tk. – tkanki, VGPR – bardzo dobra częściowa odpowiedź (ang. very good partial response), FLC – wolne łańcuchy lekkie (ang. free light chain), IMWG - International Myeloma Working Group

Tabela 13. Charakterystyka kwestionariuszy dot. oceny jakość życia w badaniu EIOQUENT-3

Nazwa kwestionariusz/skali	Krótka charakterystyka	Kierunek zmiany
EQ-5D-3L (ang. 3-level EuroQoL 5 Dimensions)	EQ-5D-3L zawiera globalną wizualną skalę analogową (ang. visual analog scale, VAS) i indeks użyteczności (ang. utility index, UI; dokładniej system opisowy składający się z 5 wymiarów, do których zastosowano wagi empirycznie uzyskane w Wielkiej Brytanii w celu wygenerowania wskaźnika użyteczności). EQ-5D jest kwestionariuszem ogólnym stosowanym u osób powyżej 12. roku życia. Składa się z dwóch części. Pierwsza część ocenia stan zdrowia uwzględniając 5 kategorii: sprawność fizyczną, samoopiekę, codzienną aktywność, ból i dyskomfort, przygnębienie i depresję. Obszary te są oceniane za pomocą skali Likerta od 1 do 3, gdzie 1 oznacza „brak problemów", 2 oznacza „jakieś problemy", a 3 oznacza „bardzo duże problemy". Na podstawie EQ-5D-3L oblicza się stopień użyteczności, którego wartość może wahać się od -1 do 1, -1 oznacza „najgorszy wyobrażalny stan zdrowia", 1 oznacza „najlepszy wyobrażalny stan zdrowia, a 0 odpowiada stanowi równemu śmierci. Druga część kwestionariusza EQ-5D - nazwana EQ-VAS, zawiera wizualną skalę analogową (Visual Analogue Scale, VAS), za pomocą której respondent może ocenić swój obecny stan zdrowia w skali od 0 (najgorszy wyobrażalny stan zdrowia) do 100 (najlepszy wyobrażalny stan zdrowia).	Wyższe wyniki wskazują na lepszy stan zdrowia.

Nazwa kwestionariusz/skali	Krótka charakterystyka	Kierunek zmiany
	W badaniu ELOQUENT-3 wyniki EQ-5D-3L UI i VAS mieszczą się w zakresie odpowiednio od -0,59 do 1 i od 0 do 100, z minimalnie istotnymi różnicami (ang. minimally important differences, MID) 0,08 i 7.	
MDASI-MM (ang. MD Anderson Symptom Inventory, multiple myeloma)	Kwestionariusz MDASI z modułem dla szpiczaka plazmocytowego składa się z dwóch domen: dot. nasilenia objawów (lista 13 podstawowych objawów takich jak ból, zmęczenie, nudności, wymioty, biegunka, płytki oddech, problemy z pamięcią, brak apetytu, senność, zakłócenia snu, suchość w ustach, uczucie smutku, zmartwienia, drętwienie lub mrowienie oraz 7 dodatkowych charakterystycznych dla szpiczaka plazmocytowego tj. zaparcia, osłabienie mięśni, ból jamy ustnej lub gardła, problemy ze skupieniem uwagi, bóle kości) oraz dot. wpływu objawów na poszczególne obszary życia pacjenta w trakcie ostatnich 24 godz. (lista 6 obszarów dot. aktywności ogółem, nastroju, pracy, relacji z innymi, chodzenia, zadowolenia z życia). Poszczególne pytania oceniane są w skali od 0 do 10. W badaniu ELOQUENT-3 MID oparto na błędzie standardowym średnich podskal.	Wyższe wyniki wskazują na cięższe objawy oraz gorszą jakość życia.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości włączonych do przeglądu badań randomizowanych ELOQUENT - 3, ARROW, CASTOR z wykorzystaniem kryteriów narzędzia przedstawionego w Cochrane Handbook. Jakość włączonego badania jednoramiennego Hose 2020 oceniono w skali NICE. Szczegółowa ocena badań włączonych do AKL znajduje się w rozdz. 4.2.2 i 13.6.2 AKL wnioskodawcy.

Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację oceny ryzyka błędu systematycznego we włączonych przez wnioskodawcę badaniach.

Ryzyko błędu systematycznego w badaniach randomizowanych ELOQUENT-3, CASTOR wg Cochrane Collaboration analitycy Agencji ocenili jako wysokie ze względu na otwarty charakter tych badań. W AKL wnioskodawcy wskazano, że pomimo otwartego charakteru badań, progresję i odpowiedź na leczenie oceniano według kryteriów IMWG (ang. International Myeloma Working Group), dlatego też wnioskodawca sądzi, że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia. Należy jednak podkreślić, że w przypadku pozostałych punktów końcowych wiedza uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji mogła mieć wpływ na ryzyko popełnienia błędu systematycznego, z tego względu oceniono ryzyko popełnienia błędu jako wysokie. Natomiast ryzyko błędu systematycznego w badaniu randomizowanym ARROW wg Cochrane Collaboration w opinii analityków Agencji należy również ocenić jako wysokie ze względu na otwarty charakter badania oraz brak informacji czy osoby analizujące wyniki wiedziały o tym, jaką terapię otrzymali pacjenci. Należy jednak zaznaczyć, że badanie to dotyczyło różnych schematów dawkowania karfilzomibu+deksametazonu.

Badanie skuteczności praktycznej Hose 2020 oceniono w skali NICE na 5/8 pkt. Punkty zostały obniżone ze względu na retrospektywny sposób zbierania danych, brak informacji o kolejności włączania pacjentów oraz brak jasno opisanej hipotezy badania. Natomiast jakość przeglądu Mohyuddin 2021 nie została oceniona przez wnioskodawcę, ponieważ przegląd ten to nie spełnił zdefiniowanych kryteriów włączenia, a jego wyniki przedstawiono jako informację dodatkową. Analitycy Agencji ocenili jakości przeglądu Mohyuddin 2021 w skali AMSTAR 2 jako umiarkowaną (13/16 pytań na TAK). Ocenę obniżono ze względu na brak listy wykluczonych badań z przedstawieniem szczegółowych uzasadnień, nie podano również źródła finansowania badań włączonych do przeglądu, a także autorzy przeglądu nie przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusji na temat jakiejkolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu.

Tabela 14. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniach ELOQUENT-3 i ARROW wg Cochrane Collaboration na podstawie wnioskodawcy i analityków Agencji

Domena	Ocena ryzyka		
	ELOQUENT-3	ARROW	CASTOR
Randomizacja	Niskie	Niskie	Niskie
Utajnienie kodu randomizacji	Niskie	Niskie	Niskie
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy	Wysokie	Wysokie	Wysokie
Zaślepienie oceny wyników badania	Nieznane**/Wysokie^	Nieznane**/Wysokie^	Nieznane**/Wysokie^

Domena	Ocena ryzyka		
	ELOQUENT-3	ARROW	CASTOR
Niepełne dane na temat wyników	Niskie	Nieznane*	Niskie
Wybiórcze raportowanie	Niskie	Niskie	Niskie
Inne źródła błędów	Niskie	Niskie	Niskie

* Brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania

** ocena wnioskodawcy

^ ocena analityków Agencji

Tabela 15. Ocena wiarygodności badania Hose 2020 przy wykorzystaniu skali NICE na podstawie AKL wnioskodawcy

Domena	Ocena ryzyka
Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	TAK
Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	NIE
Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	TAK
Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	TAK
Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	NIE
Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	NIE
Czy opisano jasno wyniki badania?	TAK
Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów?	TAK
SUMA	5/8 pkt.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- *Zgodnie z oceną jakości badań klinicznych wg Cochrane badanie ELOQUENT-3 charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie wszystkich domen, z wyjątkiem domeny „zaślepienie badaczy i pacjentów", w której ryzyko błędu systematycznego jest nieznane ze względu na otwarty charakter badania. Jednakże w badaniu ELOQUENT-3 progresję i odpowiedź na leczenie oceniano według kryteriów International Myeloma Working Group. Dlatego też można sądzić, że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia badań.*

Komentarz analityków Agencji:

Tak jak wskazano w rozdz. 4.1.3.2 AWA w przypadku pozostałych punktów końcowych ocenionych w badaniu ELOQUENT-3 wiedza uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji mogła mieć wpływ na ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Brak zaślepienia badania może mieć wpływ na ocenę jakości życia chorych z zastosowaniem kwestionariuszy wypełnianych przez pacjenta i z tego względu wyniki te należy interpretować z ostrożnością.

- *Brak dojrzałości danych dla OS (w przypadku daty odcięcia z lutego 2018 r. dojrzałość danych wyniosła 40%, a w przypadku daty odcięcia z listopada 2018 r. dojrzałość danych wyniosła ponad 60%), jednakże należy zauważyć, że już wstępny wynik HR dla OS z lutego 2018 r. wskazywał na korzystny trend dla EPd vs Pd, a wyniki z przedłużonej obserwacji, tj. z listopada 2018 r. wskazują już na istotnie statystycznie niższe ryzyko zgonu dla EPd vs Pd o ok. 50%.*

Komentarz analityków Agencji:

Dostępne są końcowe wyniki z przedłużonego minimalnego okresu obserwacji 45 mies. (z 11 stycznia 2021 r.), z badania ELOQUENT-3 dla przeżycia całkowitego. Wskazują one na IS dłuższą medianę OS w grupie EPd (29,8 mies.) vs. Pd (17,4 mies.). Wnioskodawca przedstawił je w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych.

- *Wyniki dotyczące jakości życia pochodzą jedynie z abstraktów konferencyjnych Weisel 2018 (podstawowy okres obserwacji) i Weisel 2019 (przedłużony okres obserwacji; data odcięcia listopad 2018, minimalna obserwacja 18,3 mies.). Punkty końcowe oceniane przez pacjenta (PROs) należały do dodatkowych punktów końcowych ocenianych w badaniu ELOQUENT-3. Oceniono je przy zastosowaniu 3-poziomowego kwestionariusza EuroQoL 5-wymiarowego (EQ-5D-3L) i modułu*

dla szpiczaka plazmocytowego/mnogiego z narzędzia MD Anderson Symptom Inventory (MDASI-MM) (Weisel 2019, Weisel 2018).

Komentarz analityków Agencji:

W ramach uzupełnień wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił wyniki dot. jakości życia z badania ELOQUENT-3 z końcowej obserwacji (minimalny czas obserwacji 45 mies.) również opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego (Weisel 2021).

- *Wyniki dotyczące bezpieczeństwa EPd vs Pd dostępne są w publikacji pełnotekstowej, tj. dla jedynie krótszego okresu obserwacji.*
- *W celu oceny efektywności praktycznej poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (niezależnie od rodzaju lub obecności komparatora i z dopuszczonymi niewielkimi odchyleniami względem dawkowania z ChPL) w rozszerzonej populacji chorych, tj. w populacji chorych z nawrotowym/opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej jedną linię leczenia.*
- *W badaniu Hose 2020 dot. efektywności praktycznej EPd, mediana liczby wcześniejszych linii leczenia wyniosła 6 (zakres 1-16). Wszyscy chorzy byli leczeni wcześniej LEN i BOR. Oporność na ostatnią linię leczenia miało jedynie 59% chorych.*

  Komentarz analityków Agencji:

  Zapisy wnioskowanego PL wskazują, iż do terapii analizowanym schematem EPd kwalifikowaliby się pacjenci po co najmniej 2 wcześniejszych liniach terapii, w tym leczeni wcześniej lenalidomidem i inhibitorem proteasomu z opornością na ostatnią linię leczenia, w związku z czym populacja włączona do badania Hose 2020 nie odpowiada całkowicie populacji wnioskowanej.
- *W ramach przeglądu systematycznego dowodów naukowych dla EPd nie zidentyfikowano opracowań wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w analizowanej populacji chorych, spełniających kryteria włączenia.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniu ELOQUENT-3 wynik z przedłużonego okresu obserwacji (minimalny okres obserwacji 18,3 mies.) przedstawiono dla punktów końcowych dot. przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby oraz jakości życia. Natomiast dane z najdłuższego okresu obserwacji (minimalny okres obserwacji 45 mies.) dostępne są jedynie dla przeżycia całkowitego (brak jednak opublikowanej krzywej Kaplana-Meiera) i jakości życia. Wyniki te opublikowane zostały w formie abstraktów konferencyjnych.

4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- *Głównym ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest brak badań umożliwiających bezpośrednie lub pośrednie porównanie analizowanej interwencji z komparatorami dodatkowymi (nie odnaleziono badań pozwalających na przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego EPd z Kd i DVd).*
- *Przedstawiono tabelaryczne zestawienie głównych wyników dla ramienia EPd z badania ELOQUENT-3 oraz dla ramienia Kd, w którym karfilzomib stosowany był w dawce 70 mg/m^2 raz w tygodniu, z badania ARROW (…) oraz wyników dla ramienia DVd z badania CASTOR (w podgrupie chorych leczonych wcześniej 2-3 liniami, jeśli takie wyniki były dostępne, w przeciwnym razie w populacji ITT) w zbliżonych najdłuższych dostępnych medianach czasowych. Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych nie można wnioskować o przewagach schematu EPd nad Kd lub odwrotnie.*

Komentarz analityków Agencji:

Wnioskodawca odnotował znaczą heterogeniczność pomiędzy badaniem ELOQUENT-3 i badaniami prezentującymi wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla komparatorów dodatkowych odnośnie populacji pacjentów (m.in. w zakresie liczby i rodzaju wcześniejszych terapii oraz oporności choroby na określone leki), a także braku dostępnych oddzielnych wyników dla pacjentów leczonych co najmniej 2 wcześniejszymi terapiami, w tym lenalidomidem i PI, patrz rozdz. 9 AKL wnioskodawcy.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Nie zawsze w sposób przejrzysty wskazywano publikację, z której zaczerpnięto dane wyniki np. przy opisie wyników badania ELOQUENT-3 lub w zestawieniu wyników z komparatorami dodatkowymi nie wskazywano publikacji, z której zaczerpnięto dane ani czy wyniki pochodzą z suplementu czy publikacji pełnotekstowej.
- Włączona populacja pacjentów do badania ELOQUENT-3 dotyczyła chorych z opornością lub opornością i nawrotem na lenalidomid (LEN) i inhibitor proteasomu (PI), u których zastosowano co najmniej 2 terapie i wystąpiła u nich oporność na ostatnią linię leczenia. Natomiast zapisy wnioskowanego PL wskazują, że do terapii EPd kwalifikowaliby się pacjenci z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano co najmniej 2 terapie, w tym LEN i PI i nastąpiła u nich progresja choroby w trakcie ostatniej linii leczenia, nie jest zatem pewne jakie wyniki terapii EPd uzyskane zostałyby u pacjentów bez oporności na LEN lub PI. Należy również zwrócić uwagę, że zarejestrowane wskazanie dla schematu EPd zgodnie z ChPL Empliciti dotyczy leczenia *nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.*
- Wśród komparatorów nie uwzględniono schematu: pomalidomid + deksametazon + bortezomib (PVd), który jest wymieniany przez polskie i zagraniczne wytyczne oraz aktualnie refundowany. Szczegółowy komentarz dot. komparatorów przedstawiono w rozdz.3.6 AWA.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W ramach oceny skuteczności przedstawiono wyniki dla najważniejszych punktów końcowych. Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy rozdz. 5-8. Wyniki istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

EPd vs. Pd – badanie ELOQUENT-3

Przeżycie całkowite (OS)

W najdłuższym okresie obserwacji (minimalny okres obserwacji 45 mies.) mediana przeżycia całkowitego wyniosła 29,8 mies. w grupie EPd, w porównaniu do 17,4 mies. w grupie Pd, wykazano IS o 41% niższe ryzyko zgonu w grupie pacjentów stosujących EPD vs. grupa stosująca Pd. Wskaźnik przeżycia całkowitego w grupie EPd po 12 miesiącach terapii wyniósł 79%, a po 18 mies. 68%. Wykazano IS większą szansę przeżycia całkowitego po 18 mies. terapii w grupie EPd vs. Pd.

Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach oraz rysunku.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności – mediana przeżycia całkowitego (OS)

Punk końcowy	Minimalny okres obserwacji (mies.)	Mediana [mies.] (95% CI)		HR (95% CI)	Wartość p
		EPd N=60	Pd N=57		
Przeżycie całkowite (OS)	9,1*	n/o	n/o	0,62 (0,30; 1,28)	>0,05
	18,3**	n/o (24,9; n/o)	17,4 (13,8; n/o)	**0,54 (0,30; 0,96)**	**<0,05**
	45^	29,8 (22,9; 45,7)	17,4 (13,8; 27,7)	**0,59 (0,37; 0,93)**	**0,0217**

* dane zaczerpnięto z publikacji Dimopoulos 2018

** dane zaczerpnięto z abstraktu konferencyjnego Dimopoulos 2019

^ dane zaczerpnięto z abstraktu konferencyjnego Dimopoulos 2021

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), EPd – elotuzumab+pomalidomid+deksametazon, HR – hazard względny (ang. hazard ratio), n/o – nie osiągnięto, OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), Pd - pomalidomid+deksametazon, N – liczebność osób ogółem w grupie, HR – iloraz hazardów (ang. hazard ratio)

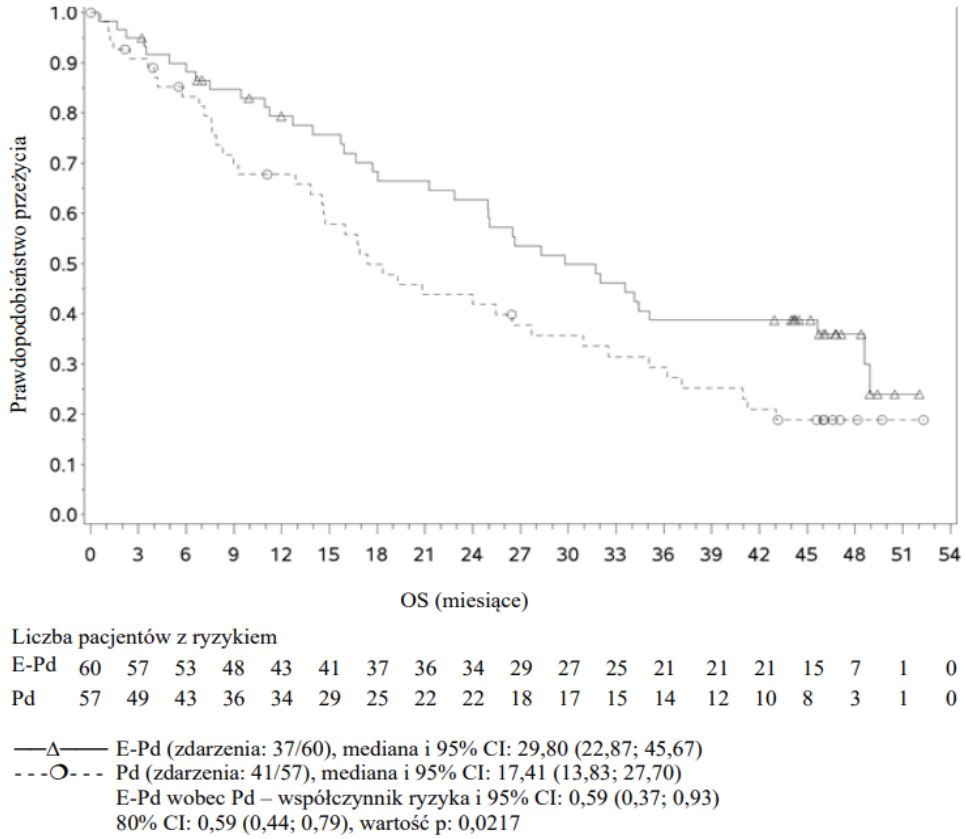
Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności - przeżycie całkowite (OS)

Punk końcowy		Minimalny okres obserwacji (mies.)	EPd	Pd	OR (95% CI) wartość p	RD (95% CI) wartość p	NNT (95% CI)
			n/N (%)	n/N (%)			
Przeżycie całkowite (OS)	**OS12**	18,3^	47/60 (79)	39/57 (68)	1,67 (0,73; 3,83) p=0,227#	0,10 (-0,06; 0,26) p=0,23#	**nd**
	OS18		41/60 (68)	28/57 (49)	**2,23 (1,05; 4,74) 0,04**	**0,19 (0,02; 0,37) 0,03**	**6 (3; 60)**

^ dane zaczerpnięto z abstraktu konferencyjnego Dimopoulos 2019

w wartość p obliczona przez analityków Agencji

Skróty: OS12 – odsetek pacjentów, którzy przeżyli 12 mies. od randomizacji; OS18 – odsetek pacjentów, którzy przeżyli 18 mies. od randomizacji; nd – nie dotyczy, EPd – elotuzumab, pomalidomid, deksametazon, Pd – pomalidomid, deksametazon, n – liczba osób, u których wystąpił dany punkt końcowy, N – liczebność osób ogółem w grupie, RD - różnica ryzyka (risk difference), OR - iloraz szans (odds ratio)



Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego – minimalny okres obserwacji 45 mies. (źródło: ChPL Empliciti).

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (w ocenie badacza) po minimalnym okresie obserwacji 9,1 mies. wyniosła 10,3 mies. w ramieniu EPd i 4,7 mies. w ramieniu Pd. Wykazano IS o 46% niższe ryzyko progresji lub zgonu w grupie EPd vs. Pd. Również w ocenie dokonanej przez niezależny komitet oceniający wykazano IS niższe o 49% ryzyko progresji lub zgonu w grupie EPd vs. Pd.

Analiza podgrup (minimalny okres obserwacji 9,1 mies.) wykazała IS niższe ryzyko progresji lub zgonu w grupie EPd vs. Pd m.in. w podgrupach pacjentów:

- u których choroba była oporna zarówno na lenalidomid, jak i inhibitor proteasomu;
- po 2-3 liniach wcześniejszych terapii;
- z I-II stopniem ciężkości choroby wg ISS;
- z wysokim ryzykiem wg IMWG;
- z poziomem LDH <300 U/L;

- w wieku <65 r.ż. i <75 r.ż.

Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami m.in. w podgrupie pacjentów z brakiem oporności zarówno na lenalidomid, jak i inhibitor proteasomu, pacjentów po ≥4 liniach wcześniejszych terapii oraz pacjentów po przeszczepie komórek macierzystych. Należy jednak zwrócić uwagę na małą liczbę pacjentów w poszczególnych subpopulacjach. Jedynie część wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

Natomiast po minimalnym okresie obserwacji 18,3 mies., również wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść schematu EPD vs. Pd w szansie wystąpienia rocznego (43% vs. 20%) i półtorarocznego (34% vs. 11%) przeżycia wolnego od progresji choroby.

Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach i na rysunku.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – minimalny okres obserwacji 9,1 mies.

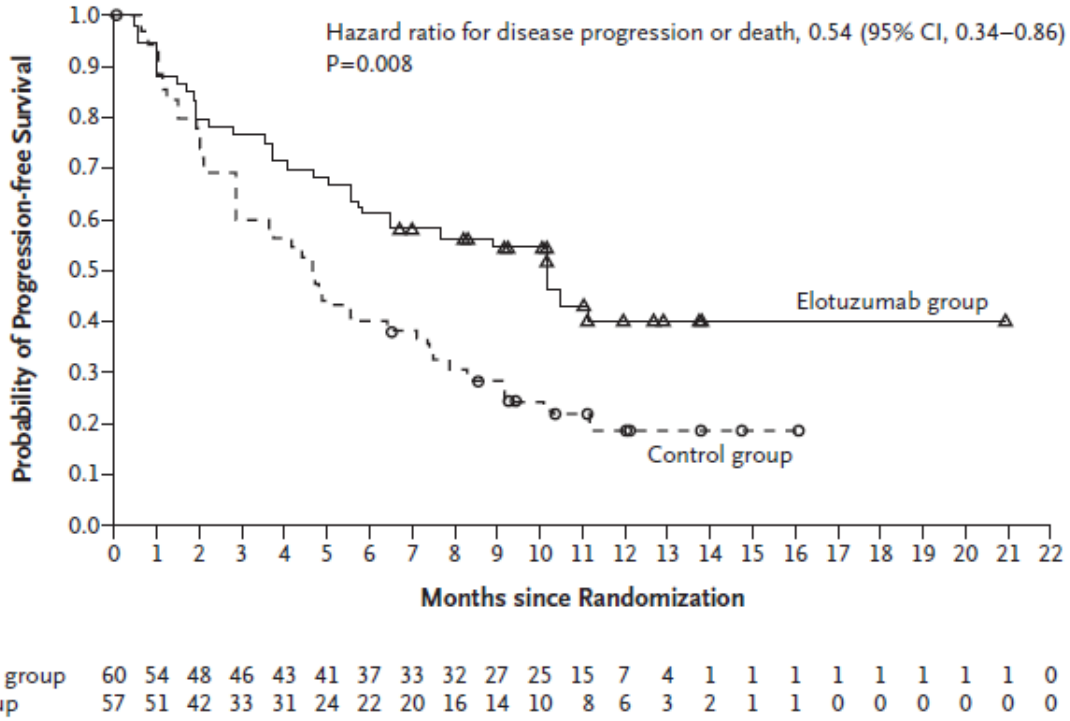
Punk końcowy	Minimalny okres obserwacji (mies.)	Mediana [mies.] (95% CI)		HR (95% CI) wartość p
		EPd N=60	Pd N=57	
Przeżycie wolne od progresji (PFS)	9,1*	10,3 (5,6; n/o)[A]	4,7 (2,8; 7,2) [A]	**0,54 (0,43; 0,86) p=0,008**
		10,3 (6,5; n/o)[B]	4,7 (2,8; 7,6) [B]	**0,51 (0,32; 0,82) p=bd**

* dane zaczerpnięto z publikacji Dimopoulos 2018

[A] w ocenie badacza, ang. investigator assessed; tj. pierwszorzędowy punkt końcowy badania ELOQUENT-3;

[B] oceniona przez niezależny komitet oceniający (ang. independent review committee)

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), HR – iloraz hazardów (ang. hazard ratio), n/o – nie osiągnięto, PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival), bd – brak danych, EPd – elotuzumab, pomalidomid, deksametazon, Pd – pomalidomid, deksametazon,, N – liczebność osób ogółem w grupie



Rysunek 3. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie badacza– minimalny okres obserwacji 9,1 mies. (źródło: abstrakt konferencyjny Dimopoulos 2018)

Tabela 19. Przeżycie wolne od progresji (PFS) analiza podgrup – minimalny okres obserwacji 9,1 mies. (źródło: publikacja Dimopoulos 2018). Przedstawiono jedynie wyniki istotne statystycznie.

Podgrupa pacjentów		Minimalny okres obserwacji (mies.)	EPd	Pd	HR (95% CI)
			n/N (%)	n/N (%)	
Wiek	**<65 r.ż.**	9,1	12/22	19/22	**0,44 (0,21; 0,91)**
	<75 r.ż.		25/47	34/45	**0,52 (0,31; 0,81)**
I-II stopień ciężkości choroby wg ISS			27/53	36/50	**0,54 (0,33; 0,90)**
Wysokie ryzyko wg IMWG			4/4	7/7	**0,09 (0,01; 0,78)**
Poziom LDH <300 U/L			21/43	31/41	**0,46 (0,26; 0,80)**
Oporność na lenalidomid i inhibitor proteasomu			23/41	30/41	**0/56 (0,33; 0,97)**
Po 2-3 wcześniejszych liniach terapii			20/36	27/36	**0,55 (0,31; 0,98)**

Skróty: IMWG – International Myeloma Working Group, ISS – International Staging System, LDH – dehydrogenaza mleczanowa, EPd – elotuzumab, pomalidomid, deksametazon, Pd – pomalidomid, deksametazon, n – liczba osób, u których wystąpił dany punkt końcowy, N – liczebność osób ogółem w grupie, HR – iloraz hazardów (ang. hazard ratio)

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności - progresja lub zgon oraz roczne i półtoraroczne przeżycie wolne od progresji choroby – minimalny okres obserwacji 18,3 mies.

Punk końcowy	Minimalny okres obserwacji (mies.)	EPd	Pd	OR (95% CI) wartość p	RD (95% CI) wartość p	NNT (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)			
Progresja lub zgon	18,3^	40/60 (67)	50/57 (88)	**0,28 (0,11; 0,73) p=0,009**	**-0,21 (-0,36; -0,06) p=0,005**	5 (3; 16)
PFS12		26/60 (43)	11/57 (20)	**3,20 (1,39; 7,35) p=0,006**	**0,24 (0,08; 0,40) p=0,004**	5 (3; 13)
PFS18		20/60 (34)	6/57 (11)	**4,25 (1,56; 11,57) p=0,005**	**0,23 (0,08; 0,37) p=0,002**	5 (3; 12)

Skróty: PFS12 – odsetek pacjentów, którzy przeżyli bez progresji choroby 12 mies. od randomizacji; PFS18 – odsetek pacjentów, którzy przeżyli bez progresji choroby 18 mies. od randomizacji; nd – nie dotyczy

^ dane zaczerpnięto z abstraktu konferencyjnego Dimopoulos 2019

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), HR – hazard względny (ang. hazard ratio)), n/o – nie osiągnięto, PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival), EPd – elotuzumab, pomalidomid, deksametazon, Pd – pomalidomid, deksametazon, n – liczba osób, u których wystąpił dany punkt końcowy, N – liczebność osób ogółem w grupie, RD – różnica ryzyka (ang. risk difference), OR - iloraz szans (ang. odds ratio)

Odpowiedź na leczenie

Po minimalnym okresie obserwacji 9,1 mies. ogólną odpowiedź na leczenie (ORR) w ocenie badacza, uzyskało 32 z 60 pacjentów (53%) w grupie EPd oraz 15 z 57 pacjentów (26%) w grupie Pd. Natomiast w ocenie dokonanej przez niezależny komitet oceniający, ORR odnotowano u 58% pacjentów w grupie EPd i u 25% pacjentów w grupie Pd. Odnotowano IS większą szansę uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie w grupie EPd vs. Pd, zarówno w ocenie badacza, jak i dokonanej przez niezależny komitet oceniający.

W pozostałych ocenionych punktach końcowych nie odnotowano IS różnic między grupami EPd i Pd w ocenie szansy wystąpienia poszczególnych rodzajów odpowiedzi, stabilizacji choroby i progresji choroby. W przypadku odpowiedzi częściowej (PR) wartość RD znajduje się na granicy IS, a wartość NNT tego punktu końcowego wyniosła 7, przy bardzo szerokim przedziale ufności (4; 329).

Szczegóły dotyczące punków końcowych z zakresu oceny odpowiedzi na leczenie zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 21. Odpowiedź na leczenie wg kryteriów IMWG – minimalny okres obserwacji 9,1 mies.

Punkt końcowy		EPd n/N (%)	Pd n/N (%)	OR (95% CI) wartość p	RD (95% CI) wartość p	NNT (95% CI)
ORR (≥PR)	**w ocenie badacza**	32/60 (53)	15/57 (26)	**3,20 (1,47; 6,96) p=0,003**	**0,27 (0,10; 0,44) p=0,002**	**4 (3; 11)**
	w ocenie IRC	35/60 (58)	14/57 (25)	**4,30 (1,95; 9,49) p=0,0003**	**0,34 (0,17; 051) p<0,0001**	**3 (2; 6)**
sCR		2/60 (3)	0	4,91 (0,23; 104,62) p=0,308	0,03 (-0,02; 0,09) p=0,236	nd
CR		3/60 (5)	1/57 (2)	2,95 (0,30; 29,19) p=0,356*	0,03 (-0,03; 0,10) p=0,326*	nd
VGPR		7/60 (12)	4/57 (7)	1,75 (0,48; 6,33) p=0,394	0,05 (-0,06; 0,15) p=0,385	nd
VGPR+		12/60 (20)	5/57 (9)	2,60 (0,85; 7,93) p=0,09	0,11 (-0,01; 0,24) p=0,08	nd
PR		20/60 (33)	10/57 (18)	2,35 (0,99; 5,60) p=0,054	**0,16 (0,003;0,31) p=0,046**	**7 (4; 329)**
MR		4/60 (7)	8/57 (14)	0,44 (0,12; 1,54) p=0,198*	-0,07 (-0,18; 0,04) p=0,189*	nd
SD		13/60 (22)	16/57 (28)	0,71 (0,31; 1,65) p=0,424*	-0,06 (-0,22; 0,09) p=0,422*	nd
PD		7/60 (12)	9/57 (16)	0,70 (0,24; 2,04) p=0,518*	-0,04 (-0,17; 0,08) p=0,517*	nd
Brak oceny		4/60 (7)	9/57 (16)	0,38 (0,11; 1,32) p=0,127*	-0,09 (-0,21; 0,02) p=0,116*	nd

* w wartość p obliczona przez analityków Agencji

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), CR – całkowita odpowiedź (ang. complete response), MR – minimalna odpowiedź (ang. minimal response), ORR – ogólna odpowiedź na leczenie (ang. overall response rate), PD – progresja choroby (ang. progressive disease), PR – częściowa odpowiedź (ang. partial response), RD – różnica ryzyka (ang. risk difference), sCR – rygorystyczna, całkowita odpowiedź na leczenie (ang. stringent complete response), SD – stabilna odpowiedź (ang. stable disease), VGPR – bardzo dobra częściowa odpowiedź (ang. very good partial response)**;** IRC **–** oceniona przez niezależny komitet oceniający (ang. independent review committee); EPd – elotuzumab, pomalidomid, deksametazon, Pd – pomalidomid, deksametazon, n – liczba osób, u których wystąpił dany punkt końcowy, N – liczebność osób ogółem w grupie, RD – różnica ryzyka (ang. risk difference), OR – iloraz szans (ang. odds ratio)

Po minimalnym okresie obserwacji 9,1 mies. mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) w ramieniu EPd nie została osiągnięta, a w ramieniu Pd wyniosła 8,3 mies. Mediana czasu do uzyskania bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie była podobna w obu grupach - EPd 2,0 mies., a w ramieniu Pd 1,9 mies.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22. Czas do uzyskania odpowiedzi oraz czas trwania odpowiedzi

Punkt końcowy	Minimalny okres obserwacji (mies.)	EPd		Pd	
		n/N (%)	Mediana [mies.] (95% CI)	n/N (%)	Mediana [mies.] (95% CI)
TTR (≥VGPR)	9,1*	12/60 (20)	2,0 (bd)	5/57 (9)	1,9 (bd)
DoR		32/60 (53)	n/o (8,3; n/o)	15/57 (26)	8,3 (4,6; n/o)

* dane zaczerpnięto z publikacji Dimopoulos 2018

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), n/o – nie osiągnięto, TTR – czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, VGPR – bardzo dobra częściowa odpowiedź (ang. very good partial response); DoR – czas trwania odpowiedzi; EPd – elotuzumab, pomalidomid, deksametazon, Pd – pomalidomid, deksametazon, n – liczba osób, u których wystąpił dany punkt końcowy, N – liczebność osób ogółem w grupie

Jakość życia i nasilenie objawów choroby w ocenie pacjenta

Jakość życia w ocenie pacjenta mierzono za pomocą 3-poziomowego kwestionariusza EuroQoL 5- wymiarowego (ang. 3-level EuroQoL 5 Dimensions, EQ-5D-3L) w skali analogowej (VAS, ang. visual analoge scale) oraz za pomocą wskaźnika użyteczności stanu zdrowia (UI). Nasilenie objawów choroby mierzono z zastosowaniem modułu dla szpiczaka plazmocytowego/mnogiego z narzędzia MD Anderson Symptom Inventory (MDASI-MM). (szczegółowy opis znajduje się w rozdz.4.1.3.1 AWA).

Wyniki dot. jakości życia ocenione w skali MDASI-MM uzyskano od 79% pacjentów, natomiast odpowiedzi udzielone w ramach kwestionariusza EQ-5D-3L uzyskano od 84% pacjentów. Analiza jakości życia nie była możliwa po 13 cyklu terapii dla grupy EPd i po 10 w grupie Pd, ponieważ odsetek pacjentów, który udzielili odpowiedzi spadł poniżej 20%.

Nie stwierdzono IS różnic w czasie do wystąpienia pierwszego pogorszenia stanu zdrowia między grupami EPd vs Pd wg EQ-5D-3L UI i VAS. Nie odnotowano również IS różnic między grupami w ocenie ryzyka pogorszenia nasilenia objawów choroby w skali MDASI-MM. Mediana czasu do pogorszenia nasilenia objawów wyniosła 3,8 mies. w grupie EPd i 1,2 mies. w grupie Pd.

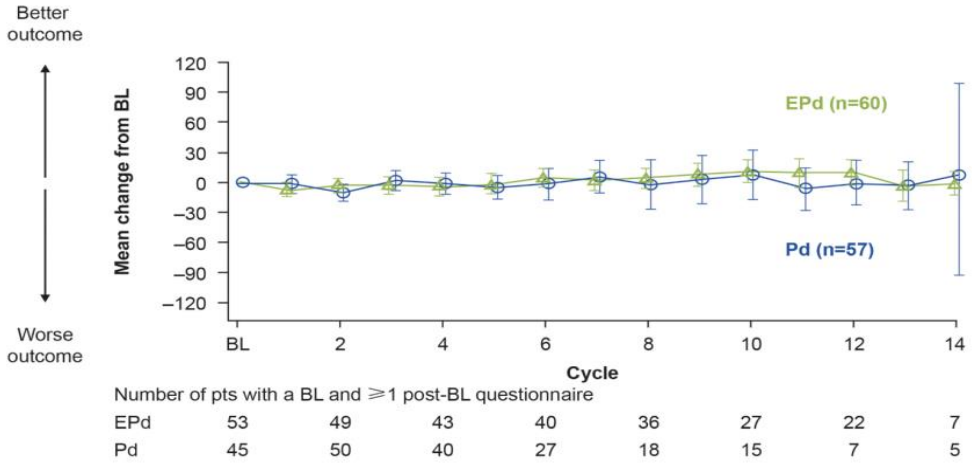
Szczegóły przedstawiono na poniższym wykresie oraz tabeli.

Tabela 23. Jakość życia - pogorszenie nasilenia objawów choroby w skali MDASI-MM

Punkt końcowy	Minimalny okres obserwacji (mies.)	Mediana (mies.) (95% CI)		EPd vs Pd	
		EPd N=60	Pd N=57	HR (95% CI)	Wartość p
Pogorszenie nasilenia podstawowych objawów w skali MDASI-MM vs. Baseline	9,1*	3,8 (bd)	1,2 (bd)	0,83 (0,49; 1,42)	0,618

* dane zaczerpnięto z publikacji Weisel 2018

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval),, EPd – elotuzumab, pomalidomid, deksametazon, Pd – pomalidomid, deksametazon, N – liczebność osób ogółem w grupie,), HR – iloraz hazardów (ang. hazard ratio), bd – brak danych



Rysunek 4. Średnia zmiana stanu zdrowia vs. baseline w EQ-5D-3L VAS – minimalny okres obserwacji 9,1 mies. (źródło: abstrakt konferencyjny Weisel 2018).

W abstrakcie konferencyjnym Weisel 2021 przedstawiono dodatkowe informacje z końcowego okresu obserwacji (minimalny okres obserwacji 45 mies.), które również nie wykazały IS różnic między grupami EPd vs. Pd w ocenie ryzyka pogorszenia stanu zdrowia według kwestionariusza EQ-5D-3L UI lub skali VAS oraz nasileniu objawów wg MDASI-MM.

Zestawienie wyników – komparatory dodatkowe

EPd vs. Kd i DVd

Poniżej zestawiono poglądowo wyniki dla wybranych punktów końcowych (przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji, ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie) z trzech badań: ELOQUENT-3, ARROW i CASTOR, odpowiednio dla ramienia EPd, Kd (wyniki dla dawki zgodnej z PL B.54: 70 mg/m^2 1 x tydz., populacja chorych

z nawrotowym, opornym PCM, którzy otrzymali 2-3 wcześniejsze schematy leczenia) oraz dla ramienia DVd (wyniki dla populacji chorych z nawrotowym lub nawrotowym i opornym PCM, którzy otrzymali co najmniej jeden wcześniejszy schemat leczenia lub wyniki dla subpopulacji po wcześniejszych 2-3 liniach terapii dot. tylko PFS i ORR), w najdłuższym okresie obserwacji, dla którego dostępne są dane.

Tabela 24. Poglądowe zestawienie najważniejszych wyników dotyczących efektywności klinicznej z badań ELOQUENT-3, ARROW i CASTOR dla EPd i komparatorów dodatkowych (Kd i DVd)

Punkt końcowy	Parametry	EPd	Kd	DVd
Badanie		ELOQUENT-3	ARROW	CASTOR
OS	**Okres obserwacji (mies.)**	Minimalna obserwacja 45	Mediana 13,2	Mediana 72,6
	N	60	240	251
	Mediana [mies.] (95% CI)	29,8 (22,9; 45,7)	n/o*	49,6 (42,2; 62,3)^^
PFS	**Okres obserwacji (mies.)**	Minimalna obserwacja 18,3	Mediana 12,6 [B]	Mediana 19,4
	N	60	240	107
	Mediana [mies.] (95% CI)	10,3 (5,6; n/o)	11,2 (8,6; 13,0)[B]	9,8 (bd)**
ORR	**Okres obserwacji (mies.)**	Minimalna obserwacja 9,1	Bd^	Mediana 19,4
	n/N (%)	32/60 (53)	151/240 (63)	78/99 (79)

* dane na podstawie publikacji Moreau 2018. Wskaźnik rocznego przeżycia całkowitego wyniósł 76,6% (95% CI: 70,5; 81,7).

** dane z publikacji Spencer 2018 – badanie CASTOR. Wnioskodawca przedstawił wyniki dla krótszego okresu ob. tj. 7,4 mies. (mediana PFS 9,3 (7,6; n/o), HR=0,52 (0,33; 0,81), p=0,004;

^w publikacji Moreau 2018 nie podano mediany okresu obserwacji dla ORR, mediana okresu ob. dla innych ocenianych punktów końcowych wyniosła 12,6 lub 13,2 mies.

^^ dane na podstawie publikacji Sonneveld 2022

Skróty: EPd - elotuzumab, pomalidomid, deksametazon, n – liczba osób, u których wystąpił dany punkt końcowy, N – liczebność osób ogółem w grupie, OS – przeżycie całkowite, PFS – przeżycie wolne od progresji, ORR - współczynnik odpowiedzi obiektywnych, Kd – karfilzomib, deksametazonem, DVd – daratumumab, bortezomib, deksametazon, CI – przedział ufności, n/o – nie osiągnięto dla mediany okresu obserwacji 13,2 mies.

Odczytując wyniki dla poszczególnych punktów końcowych należy zwrócić uwagę m.in. na różne mediany czasu obserwacji i liczebność grup w badaniach. Na podstawie odnalezionych dowodów naukowych nie należy wnioskować o przewadze któregokolwiek ze schematu.

W badaniach ELOQUENT-3 i CASTOR przedstawiono wyniki z analizy końcowej dotyczące przeżycia całkowitego odpowiednio dla schematu EPd (minimalny okres obserwacji 45 mies.) oraz schematu DVd (mediana okresu obserwacji 72,6 mies.). Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 29,8 mies. u pacjentów stosujących schemat EPd oraz 49,6 mies. u pacjentów stosujących DVd w badaniu CASTOR.

Nominalnie najdłuższą medianę PFS odnotowano dla schematu Kd w badaniu ARROW (11,2 mies.), natomiast w badaniach ELOQUENT-3 i CASTOR dłuższą medianę PFS odnotowano odpowiednio dla schematu EPd (10,3 mies.) w porównaniu do 9,8 mies. w przypadku schematu DVd. Natomiast najwyższy wynik ORR odnotowano dla schematu DVd (79%) w porównaniu z Kd (63%) i EPd (53%).

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

EPd vs. Pd – badanie ELOQUENT-3

Po minimalnym okresie obserwacji wynoszącym 9,1 mies. wykazano brak IS różnic między grupami EPd i Pd w częstości występowania zgonów, AEs: ogółem, 3-4 stopnia, powodujących zgon, prowadzących do przerwania terapii, a także zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia: ogółem, 3-4 stopnia oraz SAEs.

W niniejszej analizie przedstawiono również poszczególne AE, które wystąpiły u ≥5% pacjentów w którejkolwiek z grup po minimalnym okresie obserwacji 9,1 mies. Wśród powyższych poszczególnych zdarzeń niepożądanych stwierdzono brak IS różnic między grupami w częstości wystąpienia hematologicznych zdarzeń niepożądanych we wszystkich stopniach ciężkości łącznie, w tym w stopniach 3-4 oraz większości niehematologicznych. Spośród niehematologicznych zdarzeń niepożądanych nowotwory ogółem odnotowano IS rzadziej w grupie EPd,

w porównaniu do Pd. W przypadku nowotworów w stopniach 3-4 oraz progresji nowotworu złośliwego również wykazano ich rzadsze występowania w grupie EPd niż w Pd, jednak IS różnice odnotowano jedynie w odniesieniu do parametrów RD (wartości NNH wyniosły 11 przy bardzo szerokim przedziale ufności (95%CI: 6; 257).

W abstraktach konferencyjnych: Dimopoulos 2019 (minimalny okres obserwacji 18,3 mies.) oraz Dimopoulos 2021 (minimalny okres obserwacji 45 mies.) przedstawiono informacje, że wyniki bezpieczeństwa z przedłużonej obserwacji badania ELOQUENT-3 były zgodne z wynikami po minimum 9,1 mies. obserwacji.

Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 25. Analiza bezpieczeństwa - minimalny okres obserwacji 9,1 mies. oraz tam, gdzie były dostępne dane minimalny okres obserwacji 45 mies., badanie ELOQUENT-3

Punkt końcowy		EPd n/N (%)	Pd n/N (%)	EPd vs. Pd				NNH (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Zgony		13/60 (22) 37/60 (62)*	18/57 (32) 41/57 (72)*	0,60 (0,26; 1,37) 0,63 (0,29; 1,37)	0,227** 0,241**	-0,1 (-0,26; 0,06) -0,1 (-0,27; 0,07)	0,223** 0,235**	nd
Przerwanie terapii^^		42/60 (70)	48/57 (84)	0,44 (0,18; 1,08)	0,072	-0,14 (-0,29; 0,01)	0,06	nd
AEs	Ogółem	58/60 (97)	52/55 (95)	1,67 (0,27; 10,41)	0,581**	0,02 (-0,05; 0,10)	0,581**	nd
	3.-4. stopnia	34/60 (57)	33/55 (60)	0,87 (0,41; 1,83)	0,717**	-0,03 (-0,21;0,15)	0,717**	nd
	Powodujące zgon	5/60 (8)	8/55 (15)	0,53 (0,16; 1,74)	0,299**	-0,06 (-0,18; 0,05)	0,296**	nd
	Powodujące przerwanie terapii	11/60 (18)	13/55 (24)	0,73 (0,29; 1,79)	0,485**	-0,05 (-0,20; 0,10)	0,485**	nd
SAEs		32/60 (53)	30/55 (55)	0,95 (0,46; 1,98)	0,896**	-0,01(-0,19; 0,17)	0,896**	nd
TRAEs	Ogółem	47/60 (78)	43/55 (60)	1,01 (0,42; 2,45)	0,984	0,002 (-0,15; 0,15)	0,984	nd
	3.-4. stopnia	26/60 (43)	23/55 (42)	1,06 (0,51; 2,23)	0,87	0,02 (-0,17; 0,20)	0,87	nd

^^ dane zaczerpnięto z publikacji Dimopoulos 2021, dot. minimalnego okresu obserwacji 45 mies.

* dane zaczerpnięto z publikacji Dimopoulos 2021, dot. minimalnego okresu obserwacji 45 mies.

[A] w wartość NNH obliczona przez analityków Agencji

** w wartość p obliczona przez analityków Agencji

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), RD – różnica ryzyka (ang. risk difference), OR – iloraz szans (ang. odds ratio); TEAE (ang. Treatment Emergent Adverse Event) – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, NNH - liczba chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w czasie x (ang. number needed to harm), SAEs - ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. Serious Adverse Event), AEs – zdarzenia niepożądane, EPd – elotuzumab, pomalidomid, deksametazon, Pd – pomalidomid, deksametazon, n – liczba osób, u których wystąpił dany punkt końcowy, N – liczebność osób ogółem w grupie

Tabela 26. Analiza bezpieczeństwa – poszczególne AEs po minimalnym okresie obserwacji 9,1 mies. - badanie ELOQUENT-3

Punkt końcowy		EPd n/N (%)	Pd n/N (%)	EPd vs. Pd				NNH (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Hematologiczne AEs^^								
Ogółem	Niezależnie od stopnia ciężkości	31/60 (52)	30/57 (55)	0,89 (0,43; 1,86)	0,757**	-0,03 (-0,21; 0,15)	0,757**	nd
	3.-4. stopnia	23/60 (38)	23/55 (42)	0,86 (0,41; 1,83)	0,703**	-0,03 (-0,21;0,14)	0,703**	nd
Niedokrwistość	Ogółem	15/60 (25)	20/55 (55)	0,58 (0,26; 1,30)	0,188**	-0,11 (-0,28; 0,05)	0,184**	nd
	3.-4. stopnia	6/60 (10)	11/55 (20)	0,44 (0,15; 1,30)	0,138**	-0,10 (-0,23; 0,03)	0,132**	nd
Neutropenia	Ogółem	14/60 (23)	17/55 (31)	0,68 (0,30; 1,56)	0,362**	-0,11 (-0,28; 0,05)	0,361**	nd

Punkt końcowy		EPd n/N (%)	Pd n/N (%)	EPd vs. Pd				NNH (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
	3.-4. stopnia	5/60 (8)	3/55 (5)	0,41 (0,16; 1,06)	0,547**	-0,14 (-0,29; 0,01)	0,54**	nd
Małopłytkowość	**Ogółem**	9/60 (15)	10/55 (18)	0,79 (0,30; 2,13)	0,647**	-0,03 (-0,17;0,10)	0,647**	nd
	3.-4. stopnia	5/60 (8)	3/55 (5)	1,58 (0,36; 6,93)	0,547**	0,03 (-0,06; 0,12)	0,54**	nd
Limfopenia	**Ogółem**	6/60 (10)	1/55 (2)	6,00 (0,70; 51,53)	0,10	0,08 (-0,002; 0,17)	0,06	nd
	3.-4. stopnia	5/60 (8)	1/55 (2)	4,91 (0,56; 43,41)	0,153**	0,07 (-0,01; 0,14)	0,103**	nd
Niehematologiczne AEs^^								
Zaparcia		13/60 (22)	6/55 (11)	2,26 (0,79; 6,43)	0,127**	0,11 (-0,03; 0,24)	0,113**	nd
Hiperglikemia	**Ogółem**	12/60 (20)	8/55 (15)	1,47 (0,55; 3,92)	0,442**	0,05 (-0,08; 0,19)	0,437**	nd
	3.-4. stopnia	5/60 (8)	4/55 (55)	1,16 (0,29; 4,56)	0,299**	0,01 (-0,09; 0,11)	0,296**	nd
Biegunka		11/60 (18)	5/55 (9)	2,24 (0,73; 6,94)	0,088**	0,09 (-0,03; 0,22)	0,07**	nd
Zmęczenie		9/60 (15)	9/55 (16)	0,90 (0,33; 2,47)	0,841**	-0,01 (-0,15; 0,12)	0,841**	nd
Ból kości		9/60 (15)	5/55 (9)	1,76 (0,55; 5,63)	0,338**	0,06 (-0,06; 0,18)	0,327**	nd
Duszność		9/60 (15)	4/55 (7)	2,25 (0,65; 7,78)	0,2**	0,08 (-0,04; 0,19)	0,182**	nd
Gorączka		8/60 (13)	14/55 (25)	0,45 (0,17; 1,18)	0,104**	-0,12 (-0,26; 0,02)	0,098**	nd
Bezsenność		8/60 (13)	6/55 (11)	1,26 (0,41; 3,88)	0,692**	0,02 (-0,09; 0,14)	0,69**	nd
Obrzęk obwodowy		8/60 (13)	4/55 (7)	1,96 (0,56; 6,92)	0,295**	0,06 (-0,05; 0,17)	0,28**	nd
Skurcze mięśni		8/60 (13)	3/55 (5)	2,67 (0,67; 10,62)	0,164**	0,08 (-0,03; 0,18)	0,141**	nd
Astenia		7/60 (12)	5/55 (9)	1,32 (0,39; 4,43)	0,653**	0,03 (-0,09; 0,14)	0,65**	nd
Wysypka		6/60 (60)	6/55 (11)	0,91 (0,27; 3,00)	0,873**	-0,01 (-0,12; 0,10)	0,874**	nd
Hipokaliemia	**Ogółem**	4/60 (7)	7/55 (13)	0,49 (0,14; 1,77)	0,277**	-0,06 (-0,17; 0,05)	0,273**	nd
	3.-4. stopnia	0	3 (5)	0,12 (0,01; 2,46)	0,171**	-0,05 (-0,12; 0,01)	0,112*	nd
Podwyższone stężenie kreatyniny we krwi		3/60 (5)	6/55 (11)	0,43 (0,10; 1,81)	0,25**	-0,06 (-0,16; 0,04)	0,243**	nd
Progresja nowotworu złośliwego		1/60 (2)	6/55 (11)	0,14 (0,02; 1,19)	0,07	**-0,09 (-0,18; -0,004)**	**0,04**	11 (6; 257)
Zakażenia łącznie	**Ogółem**	39/60 (65)	36/55 (65)	0,98 (0,45; 2,11)	0,959**	-0,005 (-0,18; 0,17)	0,959**	nd
	3.-4. stopnia	8/60 (13)	12/55 (22)	0,55 (0,21; 1,47)	0,234**	-0,08 (-0,22; 0,05)	0,231**	nd
Zaburzenia naczyniowe		8/60 (13)	5/55 (9)	1,54 (0,47; 5,02)	0,475**	0,04 (-0,07; 0,16)	0,469**	nd
Zaburzenia serca	**Ogółem**	7/60 (12)	6/55 (11)	1,08 (0,34; 3,43)	0,898**	0,01 (-0,11; 0,12)	0,898**	nd
	3.-4. stopnia	4/60 (7)	2/55 (4)	1,89 (0,33; 10,77)	0,472**	0,03 (-0,05; 0,11)	0,459**	nd
Nowotwory[#]	**Ogółem**	1 /60 (2)	12/55 (22)	**0,06 (0,01; 0,48)**	**0,008**	**-0,20 (-0,32; -0,09)**	**0,0005**	5 (4; 12)
	3.-4. stopnia	1/60 (2)	6/55 (11)	0,14 (0,02; 1,19)	0,07	**-0,09 (-0,18; -0,004)**	**0,04**	11 (6; 257)

Punkt końcowy	EPd n/N (%)	Pd n/N (%)	EPd vs. Pd				NNH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Reakcje związane z infuzją	3/60 (5)^	0	6,67 (0,34; 133,83)	0,21	0,05 (-0,1; 0,11)	0,122	nd

[A] w wartość NNH obliczona przez analityków Agencji

** w wartość p obliczona przez analityków Agencji

^^ w niniejszej analizie przedstawiono wyniki dla zdarzeń występujących u ≥5% pacjentów, w którejkolwiek z grup

[#] dotyczy nowotworów złośliwych, łagodnych i nieokreślonych. Nowotwory stopnia 5 zgłoszono u n=5 pacjentów (9%) w grupie Pd i u żadnego pacjenta w grupie EPd

^ wszystkie reakcje były stopnia 1 lub 2.

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), RD – różnica ryzyka (ang. risk difference), OR – iloraz szans (ang. odds ratio); NNH - liczba chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w czasie x (ang. number needed to harm), EPd – elotuzumab, pomalidomid, deksametazon, Pd – pomalidomid, deksametazon, n – liczba osób, u których wystąpił dany punkt końcowy, N – liczebność osób ogółem w grupie

Zestawienie wyników – komparatory dodatkowe

EPd vs. Kd i DVd

Poniżej zestawiono poglądowo najważniejsze wyniki dot. bezpieczeństwa terapii dla schematów: EPd, Kd i DVd na podstawie trzech badań: ELOQUENT-3, ARROW i CASTOR.

Największy odsetek zgonów pacjentów odnotowano w badaniu ARROW (Kd, 24%), a najmniejszy w badaniu CASTOR (DVd, 12%). Zdarzenia niepożądane ogółem występowały ze zbliżoną częstością (%) u pacjentów stosujących porównywane interwencje. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu nominalnie występowały najczęściej w badaniu ARROW (Kd, 9%), zaś najrzadziej w badaniu CASTOR (DVd, 5%). Wybrane hematologiczne AEs 3-4 stopnia tj. niedokrwistość, najrzadziej występowały u pacjentów stosujących EPd (10%) w badaniu ELOQUENT-3, natomiast neutropenia i małopłytkowość u pacjentów otrzymujących Kd (6% i 7%) w badaniu ARROW.

Tabela 27. Poglądowe zestawienie najważniejszych wyników dotyczących bezpieczeństwa z badań ELOQUENT-3, ARROW i CASTOR

Punkt końcowy		Parametry	EPd	Kd*	DVd
Badanie			ELOQUENT-3	ARROW	CASTOR
Okres obserwacji (mies.)			Minimalna obserwacja 9,1	bd^	Mediana 7,4
Zgony		n/N (%)	13/60 (22)	58/240 (24)	29/251 (12)
AEs ogółem			58/60 (97)	227/238 (95)	240[#]/243 (99)
AEs 3-4 stopnia			34/60 (57)	161/238 (68)	185[#]/243 (76)
AEs prowadzące do zgonu[A]			5/60 (8)	22/238 (9)	13/243 (5)
SAEs			32/60 (53)	103/238 (43)	bd
Poszczególne wybrane hematologiczne AEs 3-4 stopnia	**Niedokrwistość**		6/60 (10)	42/238 (18)	35/243 (14)
	Neutropenia		5/60 (8)	14/238 (6)	31/243 (13)
	Małopłytkowość		5/60 (8)	17/238 (7)	110/243 (45)

*dane z publikacji Moreau 2018

^ w publikacji nie podano mediany okresu obserwacji dla analizy bezpieczeństwa, mediana ob. dla innych ocenianych punktów końcowych wyniosła 12,6 lub 13,2 mies.

[#] obliczone przez analityków Agencji na podstawie dostępnych danych

[A] punkt końcowy dodatkowo dodany do zestawienia przez analityków Agencji

Skróty: AEs – zdarzenia niepożądane, SAEs - ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. Serious Adverse Event), EPd – elotuzumab, pomalidomid, deksametazon, n – liczba osób, u których wystąpił dany punkt końcowy, N – liczebność osób ogółem w grupie, Kd – karfilzomib, deksametazonem, DVd – daratumumab, bortezomib, deksametazon, bd – drak danych

4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa schematu EPd w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

Wnioskodawca odnalazł badanie retrospektywne Hose 2020 dotyczące pacjentów z zaawansowanym, nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano schemat EPd, w ramach programu wczesnego dostępu do leku oraz dodatkowo abstrakt konferencyjny Beksac 2019, w którym przedstawiono wyniki retrospektywnego badania dot. pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym stosujących m.in. schemat EPd. Wnioskodawca przedstawił również wyniki z abstraktu konferencyjnego Grajales-Cruz 2019 dot. badania retrospektywnego, jednak w badaniu pacjenci nie stosowali schematu trójskładnikowego EPd, a schemat dwuskładnikowy EP, z tego powodu odstąpiono w AWA od odnoszenia się do jego wyników.

Hose 2020

Do badania włączono 22 pacjentów z opornym i nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, u których mediana wcześniej stosowanych linii terapii wyniosła 6 (zakres 1-16), w tym wszyscy byli leczeni wcześniej lenalidomidem i bortezomibem. Oporność na ostatnią linię leczenia miało 59% chorych. U 81% pacjentów przeprowadzono wcześniej przeszczep komórek macierzystych, schemat EPd stosowano w dawkach zgodnych z wnioskiem. Długość cyklu wynosiła 28 dni.

Mediana okresu obserwacji wyniosła 42,5 mies., w tym czasie pacjenci otrzymali medianę cykli EPd wynoszącą 5 (zakres 1-30). Mediana PFS wyniosła 6,4 mies. Wskaźnik rocznego i półtorarocznego przeżycia wolnego od progresji choroby wyniósł 35% i 28%. Nie wykazano IS różnic między pacjentami z opornością na lenalidomid i pacjentami bez oporności w przeżyciu wolnym od progresji choroby, p=0,98. Nie wykazano również IS różnic w PFS między pacjentami po 1-4 wcześniejszych liniach (n=9), a tymi po >4 liniach (n=13), p=0,99. Wskaźnik przeżycia całkowitego po 12 miesiącach terapii wyniósł 82%, natomiast po 18 mies. 73%. Mediana OS nie została osiągnięta (95% CI: 23,6; n/o).

U żadnego pacjenta nie zaobserwowano reakcji związanych z infuzją. U 3/22 (14%) pacjentów stwierdzono wystąpienie neutropenii 3.-4. stopnia (w tym u dwóch 4. stopnia), u 1/22 pacjenta w następstwie przypadkowego ciągłego przyjmowania pomalidomidu wystąpiła trombocytopenia 3. stopnia oraz u 4 pacjentów infekcje dróg oddechowych stopnia 3./4. (w tym u 2 z nich stwierdzono zapalenie płuc stopnia 3.).

W momencie zamknięcia bazy wszyscy pacjenci przerwali leczenie, najczęstszą przyczyną była progresja choroby, do innych przyczyn należały zdarzenia niepożądane (n=1 pacjent), 2 pacjentów zadecydowało o zakończeniu leczenia dożylnego ELO (po 6. i 10. cyklu) i kontynuowało leczenie Pd, kolejnych 2 pacjentów przeszło autologiczny przeszczep komórek macierzystych w ramach konsolidacji oraz 1 pacjent został utracony z obserwacji po przerwaniu EPd.

Beksac 2019

Do badania włączono 50 pacjentów z opornym szpiczakiem plazmocytowym. Byli to pacjenci leczeni wcześniej co najmniej 2 liniami, w tym inhibitorem proteasomu (PI) i lekiem immunomodulującym (IMiD) lub oporni zarówno na PI, jak i IMiD. Spośród 50 pacjentów tylko 20 stosowało schemat EPd.

Mediana wcześniej stosowanych linii terapii u pacjentów wynosiła 4 (zakres 2-10). U 66% pacjentów przeprowadzono wcześniej przeszczep komórek macierzystych. Mediana czasu terapii wyniosła 3,8 mies. (zakres 1,2; 81,2), w abstrakcie podano informacje, że dwóch pacjentów pozostaje nadal leczonych. U pacjentów stosujących schemat EPd mediana cykli terapii wyniosła 3 (zakres 1-21).

Mediana PFS u pacjentów stosujących EPd wyniosła 6,5 mies. Nie podano mediany OS dla wszystkich pacjentów leczonych EPd, a jedynie dla podgrupy chorych leczonych wcześniej >3 liniami; mediana OS wyniosła w tej grupie 17 mies. Wskaźnik przeżycia całkowitego po 12 miesiącach terapii EPd wyniósł 61,4%. U 20% pacjentów odnotowano ≥VGPR (bardzo dobrą częściową odpowiedź) na leczenie wg kryteriów IMWG.

Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych u pacjentów stosujących EPd należały: niedokrwistość, neuropatia, zakażenie i trombocytopenia, żadne z nich nie doprowadziło do przerwania leczenia.

4.2.3.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie ChPL

Dane dotyczące bezpieczeństwa elotuzumabu zostały oszacowane na podstawie danych uzyskanych od łącznie 682 pacjentów ze szpiczakiem mnogim, leczonych elotuzumabem w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem (451 pacjentów), bortezomibem i deksametazonem (103 pacjentów) lub pomalidomidem i deksametazonem (128 pacjentów), uczestniczących w 8 badaniach klinicznych. Większość działań niepożądanych wykazywała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.).

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (≥1/10) podczas stosowania elotuzumabu są: zapalenie płuc, zapalenie górnych dróg oddechowych, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, limfopenia, ból głowy, kaszel, biegunka, zmęczenie, gorączka, zmniejszenie masy ciała. Natomiast często występującymi (≥1/100 do <1/10) działaniami niepożądanymi 3.-4. stopnia są: zapalenie płuc, zapalenie górnych dróg oddechowych, limfopenia, leukopenia, zakrzepica żył głębokich, biegunka, ból w klatce piersiowej, zmęczenie, gorączka.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące produktu leczniczego Empliciti w formie roztworu do infuzji dożylnych:

- *u pacjentów otrzymujących elotuzumab zgłaszano IRR (ang. infusion related reaction, reakcje związane z podaniem wlewu): przed podaniem wlewu produktu Empliciti należy zastosować premedykację złożoną z deksametazonu, antagonisty receptora H1, antagonisty receptora H2 i paracetamolu. Częstość występowania IRR była znacznie większa u pacjentów, u których nie stosowano premedykacji. Jeśli nasilenie któregokolwiek z objawów IRR osiągnie stopień ≥ 2., należy przerwać podawanie wlewu produktu Empliciti i zastosować odpowiednie farmakologiczne leczenie objawowe. Należy monitorować parametry życiowe co 30 minut przez 2 godziny po zakończeniu wlewu produktu Empliciti:*
- *zakażenia: w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów ze szpiczakiem mnogim częstość występowania wszystkich zakażeń, w tym zapalenia płuc, była większa w przypadku pacjentów leczonych produktem Empliciti;*
- *wtórne złośliwe nowotwory pierwotne: w badaniu klinicznym z udziałem pacjentów ze szpiczakiem mnogim, w którym porównywano leczenie produktem Empliciti w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem z terapią lenalidomidem i deksametazonem (badanie CA204004), częstość występowania SPM, a w szczególności guzów litych i nieczerniakowego raka skóry, była większa w przypadku pacjentów leczonych produktem Empliciti. Przypadki SPM są związane z ekspozycją na lenalidomid, która była przedłużona w przypadku pacjentów leczonych produktem Empliciti w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w porównaniu z pacjentami stosującymi lenalidomid i deksametazon. Odsetek hematologicznych nowotworów złośliwych był taki sam w obu leczonych grupach.*

EMA, FDA, URPL

Na stronie EMA, FDA, URPL nie odnaleziono żadnych dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Empliciti, które nie znajdują się w ChPL produktu.

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Empliciti (elotuzumab) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (schemat EPd) w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytowego (RRMM), u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie, w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.

Jako komparator główny wnioskodawca wskazał schemat Pd, natomiast jako komparatory dodatkowe schematy Kd (karfilzomib + deksametazon) i DVd (daratumumab + bortezomib + deksametazon).

Do analizy klinicznej włączono badanie ELOQUENT-3, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania schematu EPd z Pd, u pacjentów z opornym lub opornym i nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali co najmniej dwa wcześniejsze schematy leczenia (w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu) oraz byli oporni na ostatnią terapię. Nie odnaleziono natomiast badań bezpośrednio porównujących lub umożliwiających porównanie pośrednie EPd z Kd i DVd. Przedstawiono jedynie zestawienie wyników dla

ramienia EPd z badania ELOQUENT-3 oraz dla schematów Kd i DVd odpowiednio z badań ARROW i CASTOR, ze względu na najbardziej zbliżoną populację włączoną do tych badań.

Wyniki z przedłużonej fazy badania ELOQUENT-3 (minimalny okres obserwacji 45 mies., opublikowane w ramach abstraktu konferencyjnego) wykazały istotne statystycznie różnice na korzyść schematu EPd, w zakresie mediany przeżycia całkowitego: 29,8 mies. dla schematu EPd vs. 17,4 mies. dla Pd.

Wykazano również istotne statystycznie różnice na korzyść schematu EPd vs. Pd w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (dane dla minimalnego okresu obserwacji 9,1 mies., mediana PFS wyniosła odpowiednio 10,3 mies. vs. 4,7 mies.) oraz szansy wystąpienia rocznego (43% vs. 20%) i półtorarocznego (34% vs. 11%) przeżycia wolnego od progresji choroby. Analiza podgrup przeprowadzona po minimalnym okresie obserwacji 9,1 mies. wykazała istotne statystycznie niższe ryzyko progresji lub zgonu w grupie EPd vs. Pd m.in. u pacjentów, u których choroba była oporna zarówno na lenalidomid, jak i inhibitor proteasomu, u pacjentów po 2-3 liniach wcześniejszych terapii oraz u chorych wysokiego ryzyka wg IMWG. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami m.in. w podgrupie pacjentów z brakiem oporności zarówno na lenalidomid, jak i inhibitor proteasomu oraz u pacjentów po ≥4 liniach wcześniejszych terapii.

Ogólna odpowiedź na leczenie po minimalnym okresie obserwacji wynoszącym 9,1 mies. występowała istotnie statystycznie częściej w grupie EPd vs. Pd, zarówno w ocenie badacza (53% vs. 26%), jak i dokonanej przez niezależny komitet oceniający (58% vs. 25%). W pozostałych ocenionych punktach końcowych dot. poszczególnych rodzajów odpowiedzi, stabilizacji choroby i progresji choroby nie odnotowano IS różnic między grupami. Nie stwierdzono także IS różnic między grupami w czasie do wystąpienia pierwszego pogorszenia stanu zdrowia wg kwestionariusza EQ-5D-3L UI i VAS oraz ocenie ryzyka pogorszenia nasilenia objawów choroby w skali MDASI-MM w żadnym z ocenianych okresach obserwacji.

Analizując zestawione wyniki dla wybranych punktów końcowych w zakresie efektywności klinicznej interwencji ocenianej oraz komparatorów dodatkowych z trzech badań: ELOQUENT-3, ARROW i CASTOR należy zwrócić uwagę m.in. na różne mediany czasu obserwacji w badaniach, liczebność grup, a także różnice w populacji włączonej tj. oporność na określone leki, liczba wcześniej stosowanych linii leczenia. Ze względu na heterogeniczność odnalezionych dowodów naukowych nie należy wnioskować o przewadze któregokolwiek ze schematu na tej podstawie.

W badaniu ELOQUENT-3 i CASTOR przedstawiono wyniki z analizy końcowej dotyczące przeżycia całkowitego odpowiednio dla schematu EPd (minimalny okres obserwacji 45 mies.) oraz schematu DVd (mediana okresu obserwacji 72,6 mies.). Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 29,8 mies. u pacjentów stosujących schemat EPd, a u pacjentów stosujących DVd w badaniu CASTOR 49,6 mies. Natomiast w badaniu ARROW nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego u pacjentów stosujących schemat Kd. Najdłuższą medianę PFS odnotowano dla schematu Kd w badaniu ARROW (11,2 mies.), natomiast w badaniach ELOQUENT-3 i CASTOR mediana PFS wyniosła odpowiednio 10,3 mies. dla schematu EPd oraz 9,8 mies. w przypadku schematu DVd. Nominalnie najwyższy wynik ORR odnotowano dla schematu DVd (79%) w porównaniu z Kd (63%) i EPd (53%).

W badaniu ELOQUENT-3 wykazano brak IS różnic między grupami EPd i Pd w ocenie częstości występowania zgonów, AEs: ogółem, 3-4 stopnia, powodujących zgon, prowadzących do przerwania terapii, a także AEs zaistniałych w trakcie leczenia: ogółem, 3-4 stopnia oraz SAEs po minimalnym okresie obserwacji wynoszącym 9,1 mies. Wśród poszczególnych AE, które wystąpiły u ≥5% pacjentów w którejkolwiek z grup stwierdzono brak IS różnic w częstości wystąpienia hematologicznych AEs we wszystkich stopniach ciężkości łącznie, w tym w stopniach 3.-4. oraz większości niehematologicznych. Wyniki bezpieczeństwa z przedłużonej obserwacji z badania ELOQUENT-3 były zgodne z wynikami po minimalnym okresie obserwacji 9,1 mies.

Zestawienie wyników dla technologii wnioskowanej i komparatorów dodatkowych wykazało, że odsetek zgonów pacjentów wyniósł odpowiednio 24% w badaniu ARROW dot. schematu Kd, 22% w badaniu ELOQUENT-3 dot. EPd oraz 12% w badaniu CASTOR dot. DVd. Zdarzenia niepożądane ogółem występowały ze zbliżoną częstością w grupach pacjentów stosujących porównywane interwencje. Zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia najczęściej występowały w badaniu CASTOR (76%), gdzie pacjenci stosowali schemat DVd, w porównaniu do68% dla schematu Kd i 57% dla EPd. Wybrane hematologiczne AEs 3-4 stopnia tj. niedokrwistość najrzadziej występowały u pacjentów stosujących EPd (10%) w badaniu ELOQUENT-3, natomiast neutropenia i małopłytkowość u pacjentów otrzymujących Kd (odpowiednio 6% i 7%) w badaniu ARROW.

W badaniu retrospektywnym Hose 2020 dot. efektywności praktycznej schematu EPd, u 22 pacjentów z opornym i nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym po medianie okresu obserwacji wynoszącej 42,5 mies. mediana OS nie została osiągnięta, natomiast wskaźnik przeżycia całkowitego po 18 mies. wyniósł 73%. Mediana PFS wyniosła 6,4 mies. Nie wykazano IS różnic między pacjentami z opornością na lenalidomid i pacjentami bez oporności w PFS, a także między subpopulacjami chorych po 1-4 wcześniejszych liniach, a tymi po >4 liniach,

p=0,99. W momencie zamknięcia bazy wszyscy pacjenci przerwali leczenie – najczęstszą przyczyną byłą progresja choroby.

Natomiast w badaniu retrospektywnym Beksac 2019 u 20 pacjentów z opornym szpiczakiem plazmocytowym stosujących EPd mediana PFS wyniosła 6,5 mies. Nie podano mediany OS dla wszystkich pacjentów leczonych EPd, a jedynie dla podgrupy chorych leczonych wcześniej >3 liniami – wyniosła ona 17 mies. Wskaźnik przeżycia całkowitego po 12 miesiącach terapii EPd wyniósł 61,4%. U 20% pacjentów odnotowano ≥VGPR (bardzo dobrą częściową odpowiedź) na leczenie wg kryteriów IMWG.

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił wyniki przeglądu systematycznego Mohyuddin 2021, z dwiema metaanalizami sieciowymi (NMA, *ang. Network Meta-analysis*), w których oceniano skuteczność potrójnych schematów (DVd, DKd, PVd, EPd, IPd) w porównaniu do deksametazonu lub bortezomibu i deksametazonu, w subpopulacji chorych z opornym na lenalidomid szpiczakiem plazmocytowym. W ramach NMA uwzględniono wyniki badania ELOQUENT-3 dla schematu EPd. Autorzy publikacji Mohyuddin 2021 podkreślają, że wyniki NMA wskazują na wyższość terapii trójlekowych zawierającymi przeciwciała monoklonalne nad dwulekowymi. Najlepsze wyniki uzyskano dla schematów DVd i DKd vs. Vd oraz EPd i IPD vs. deksametazon. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28. Wyniki metaanalizy sieciowej – badanie Mohyuddin 2021

Porównanie		HR (95% CI)
DVd	**vs. Vd**	**0,36 (0,21; 0,63)**
DKd		**0,38 (0,21; 0,69)**
PVd		**0,65 (0,50; 0,84)**
Kd		0,80 (0,58; 1,11)
EPd	**vs. D**	**0,27 (0,16; 0,45)**
IPd		**0,30 (0,20; 0,44)**
Pd		**0,50 (0,40; 0,62)**

Sktóty: d – deksametazon, Vd – bortezomib, deksametazon, PVd – pomalidomd, bortezomib, deksametazon, DVd – daratumumab, bortezomib, deksametazon, Kd - karfilzom b, deksametazon, EPd – elotuzumab, pomalidomid, deksametazon, DKd – daratumumab, karfilzom b, deksametazon, Pd – pomalidomid, deksametazon, IPd – izatuksymab, pomalidomid, deksametazon, CI – przedział ufności (ang. confidence interval), HR – iloraz hazardów (ang. hazard ratio)

Przedmiotowa analiza cechuje się kilkoma ograniczeniami, m.in. została oparta na badaniach otwartych, brak jest badań umożliwiających bezpośrednie lub pośrednie porównanie technologii wnioskowanej z komparatorami dodatkowymi. Ponadto włączona populacja pacjentów do badania ELOQUENT-3 dotyczyła chorych z opornością lub opornością i nawrotem na lenalidomid i inhibitor proteasomu, u których zastosowano co najmniej 2 terapie i nastąpiła u nich progresja choroby w trakcie ostatniej linii leczenia natomiast zapisy wnioskowanego PL wskazują, że do terapii EPd kwalifikowaliby się pacjenci z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano co najmniej 2 terapie, w tym LEN i PI i nastąpiła u nich progresja choroby w trakcie ostatniej linii leczenia, nie jest zatem pewne jakie wyniki terapii EPd uzyskano by u pacjentów bez oporności na LEN lub PI.

Ponadto biorąc pod uwagę fakt, iż wnioskodawca nie uwzględnił jako technologii alternatywnej dla EPd schematu PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon), poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa schematu PVd z badania otwartego, RCT, III fazy OPTIMISMM na podstawie danych z AWA Imnovid (pomalidomid) nr OT.4231.4.2021 oraz ChPL Imnovid.

Do badania OPTIMISMM włączono 559 pacjentów (w tym 281 do ramienia PVd), u których stosowano uprzednio 1 do 3 linii leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid i wystąpiła u nich progresja choroby w trakcie lub po zakończeniu ostatniego leczenia. W ramieniu PVd około 71% pacjentów było opornych na lenalidomid, a około 72% otrzymywało bortezomib jako uprzednie leczenie.

W okresie obserwacji o medianie 26,2 miesiąca, w grupie PVd mediana OS wyniosła 40,5 miesiąca (dane na podstawie ChPL Imnovid). Natomiast mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 11,2 miesiąca w okresie obserwacji o medianie 15,6 mies., a ogólną odpowiedź na leczenie (ORR) stwierdzono u 82,2% pacjentów, którzy otrzymali PVd. Odnotowano 59/278 (21%) zgonów, SAEs wystąpiły u 159/278 (57%) pacjentów. Natomiast hematologiczne AEs 3-4 stopnia tj. niedokrwistość, neutropenia i małopłytkowość wystąpiły odpowiednio u 38 (14%), 116 (42%) i u 76 pacjentów (27%).

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania elotuzumabu (Empliciti) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EPd) w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytowego (mnogiego) (ang. plasma cell myeloma/multiple myeloma) u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania schematów:

- elotuzumab + pomalidomid + deksametazon (EPd) vs. karfilzomib + deksametazon (Kd) oraz
- EPd vs. daratumumab + bortezomib + deksametazon (DVd)

oraz analizę kosztów użyteczności (CUA) dla porównania schematu EPd ze schematem pomalidomid + deksametazon (Pd).

Porównywane interwencje

Interwencja oceniana:

- Empliciti (elotuzumab) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EPd)

Komparator:

- Schemat pomalidomid i deksametazon (Pd) – komparator główny
- Schemat karfilzomib i deksametazon (Kd)
- Schemat daratumumab, bortezomib i deksametazon (DVd)

Perspektywa

Analizy przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono też oszacowania z perspektywy wspólnej (płatnika i pacjentów).

Horyzont czasowy

- 20 lat (dożywotni)

Model

Model został dostarczony w postaci arkusza MS Excel. Pierwotnie model został wykonany przez firmę SMARTANALYST, a następnie został zaadaptowany do warunków lokalnych.

Analiza minimalizacji kosztów

Przeprowadzono porównanie leku Empliciti w schemacie EPd vs schemat Kd, a także EPd vs. schemat DVd. W modelu uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne w oparciu o dane z badania ELOQUENT-3, ARROW i CASTOR i dane literaturowe oraz badanie ankietowe. Wyniki analizy zostały przedstawione w postaci różnicy kosztów stosowania porównywanych terapii.

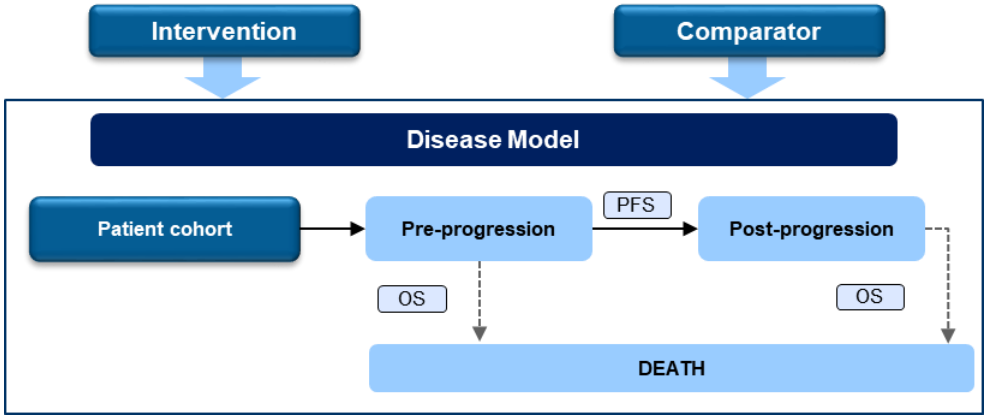
Analiza kosztów-użyteczności

Analizę kosztów użyteczności, porównującą zastosowanie leku Empliciti w schemacie EPd ze schematem Pd przeprowadzono z zastosowaniem modelu przeżycia podzielonego (ang. partitioned survival model). W modelu

uwzględniono trzy stany zdrowia: bez progresji/ przed progresją, choroba postępująca/ po progresji i zgon. Pacjenci w modelu zaczynają analizę w stanie wolnym od progresji, pacjenci z chorobą postępującą, którzy nie umarli przechodzą do stanu progresja. Model uwzględnia również, że pacjenci w każdej chwili mogą przejść do stanu zgon.

Odsetek pacjentów, którzy w dowolnym momencie znajdują się w trzech odpowiednich stanach zdrowia, został określony na podstawie krzywych Kaplana-Meiera (KM) przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego dla odpowiednich schematów leczenia. Parametry takie jak ocena użyteczności, dawkowanie leku i koszt zostały oszacowane przy użyciu krzywych PFS i OS, w celu miesięcznego rozkładu pacjentów w każdym ze stanów chorobowych. Schemat modelu przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 5. Schemat modelu wnioskodawcy – AE wnioskodawcy str. 23



Inne

W modelu zastosowano korektę połowy cyklu. Przyjęto, że długość cyklu wynosi 1-miesiąc (30 dni).

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Analiza minimalizacji kosztów

Z uwagi na założenie o braku różnic w skuteczności schematu EPd w porównaniu ze schematami DVd oraz Kd w modelu nie uwzględniono efektów zdrowotnych.

Analiza kosztów użyteczności (skuteczność i bezpieczeństwo schematów EPd oraz Pd)

- Skuteczność

Wnioskodawca przyjął w modelu skuteczność na podstawie badania ELOQUENT-3, w oparciu o krzywe przeżycia wolnego od progresji (PFS, ang. progression free survival) oraz przeżycia całkowitego (OS, ang. overall survival), a także czasu trwania leczenia (TTD, ang. time to treatment discontinuation).

Z uwagi na fakt, iż krzywe Kaplana-Meiera były ograniczone do czasu obserwacji badania, prawdopodobieństwo przeżycia chorych w stanie wolnym od progresji oraz przeżycia całkowitego w wybranym horyzoncie czasowym oszacowano przeprowadzając ekstrapolacje parametryczne. Parametryczne dopasowanie modelu przeprowadzono zgodnie z wytycznymi technicznymi NICE (NICE DSU). Szczegółowe informacje dotyczące sposobu przeprowadzenia parametrycznego dopasowania modelu dla OS i PFS opisano w AE wnioskodawcy na str. 25-26.

Do danych z badania ELOQENT-3 dopasowano jeden model z uwzględnieniem współczynnika korygującego efekt leczenia. Dla parametru PFS oraz TTD zbadano 5 modeli, spośród których rozkład logarytmiczno-normalny okazał się najlepiej dopasowanym modelem dla PFS, natomiast dla TTD rozkład wykładniczy. Z kolei dla OS zbadano 7 modeli, spośród których rozkład wykładniczy okazał się najlepiej dopasowanym modelem. (szczegóły przeprowadzonych dopasowań statystycznych w tym wartości AIC i BIC znajdują się na str. 28-30 dla PFS, str. 32-34 dla OS oraz str. 37-38 dla TTD).

Na poniższych rysunkach zaprezentowano krzywe Kaplana-Meiera dla PFS, OS oraz TTD.

Rysunek 6. Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS

Rysunek 7. Krzywe Kaplana-Meiera dla OS

Rysunek 8. Krzywe Kaplana-Meiera dla TTD

W ramach analizy podstawowej wnioskodawca przyjął, że leczenie EPd trwa średnio . Szczegółowe dane dotyczące długości PFS, OS oraz TTD zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29. Długość PFS, OS i TTD dla EPd w horyzoncie dożywotnim – analiza podstawowa.

Parametr	Miesiące	Lata
przeżycie wolne od progresji (PFS)		
przeżycie całkowite (OS)		
czas do przerwania leczenia (TTD)		

- Bezpieczeństwo

Wnioskodawca uwzględnił odsetki ciężkich zdarzeń niepożądanych tj. zdarzenia o stopniu nasilenia ≥3 występujące z częstością ≥5% w ramieniu EPd lub Pd oraz średni czas trwania aktywnego leczenia pacjentów z badania ELOQUENT-3 (publikacja Dimopoulos 2018 oraz , szczegółowe dane zawarto w AE wnioskodawcy na str. 39).

Wnioskodawca odsetki ciężkich zdarzeń niepożądanych przeliczył na odsetki miesięczne i zaimplementował do modelu. Szczegóły ww. oszacowań zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 30. Miesięczne odsetki występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu

Ciężkie zdarzenia niepożądane	EPd	Pd
Niedokrwistość		
Zaburzenia sercowe		
Hiperglikemia		
Hipokaliemia		
Limfopenia		
Neutropenia		
Zapalenie płuc (ang. *pneumonia*)		
Trombocytopenia		

Skróty: EPd – schemat elotuzumab, pomalidomid, deksametazon, Pd – schemat pomalidomid, deksametazon

Charakterystyka populacji

Analiza minimalizacji kosztów i analiza kosztów użyteczności

W modelu wyznaczono charakterystykę wyjściową pacjentów tj. średni wiek, średnia masa ciała, średnia powierzchnia ciała oraz odsetek kobiet i mężczyzn na podstawie badania: ELOQUENT-3. Populacja pacjentów w badaniu ELOQUENT-3 obejmuje pacjentów z opornym lub opornym i nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia. W poniższej tabeli zestawiono wartości parametrów przyjętych w modelu w analizie podstawowej.

Tabela 31 Charakterystyka populacji pacjentów uwzględnionych w modelu

Charakterystyka	Wartość parametru
Średni wiek	69 lat
Odsetek mężczyzn	57,3%
Odsetek kobiet	42,7%
Średnia masa ciała	
Średnia powierzchnia ciała	

Uwzględnione koszty

Analiza minimalizacji kosztów i analiza kosztów użyteczności

Uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne: koszty nabycia leków i koszty ich podania, prewencji zdarzeń kostnych, monitorowania, opieki terminalnej oraz leczenia zdarzeń niepożądanych.

- Koszty wnioskowanego leku

Wnioskowane warunki refundacji obejmują utworzenie nowej grupy limitowej oraz kwalifikację do poziomu refundacji 100% (co szerzej opisano w niniejszym raporcie w rozdziale 3.1.2.3). Wnioskowane ceny prezentacji leku Empliciti zawarto w poniższej tabeli.

- Koszty nabycia leków przed progresją

W ramach kosztu nabycia leków w analizowanych schematach wnioskodawca przyjął rzeczywiste dawkowanie uwzględniając parametr RDI (względna intensywność dawkowania). Dane dotyczące względnej intensywności dawkowania zaczerpnięto z badań obejmujących leczenie poszczególnymi schematami szpiczaka plazmacytowego, jak również w oparciu o charakterystyki poszczególnych produktów leczniczych. W poniższej tabeli zestawiono schemat dawkowania leków w poszczególnych schematach oraz wartości RDI uwzględnione w modelu.

Tabela 33. Schemat dawkowania oraz względna intensywność dawkowania przyjęta w modelu

Schemat	Lek	Schemat dawkowania	RDI	Źródło
EPd (28-dniowy cykl**)**	Elotuzumab	dożylnie 10 mg/kg mc. (cykle 1 i 2 co tydzień, tj. dni 1, 8, 15, 22) i 20 mg/kg mc. (cykle 3+: dzień 1)		Empliciti ChPL
	Pomalidomid	4 mg, raz dziennie w dniach 1-21		
	Deksametazon	<u>chorzy ≤ 75 r.ż.:</u> tabletki, doustnie, 28 mg, raz dziennie w dniach 1, 8, 15, 22 (cykle 1 i 2) lub w dniu 1 (cykle 3+) dożylnie, 8 mg, raz dziennie w dniach 1, 8, 15, 22 (cykle 1 i 2) lub w dniu 1 (cykle 3+) tabletki, doustnie, 40 mg, raz dziennie w dniach 8, 15, 22 (cykle 3+) <u>chorzy > 75 r.ż.:</u> tabletki, doustnie, 8 mg, raz dziennie w dniach 1, 8, 15, 22 (cykle 1 i 2) lub w dniu 1 (cykle 3+) dożylnie, 8 mg, raz dziennie w dniach 1, 8, 15, 22 (cykle 1 i 2) lub w dniu 1 (cykle 3+) tabletki, doustnie, 20 mg, raz dziennie w dniach 8, 15, 22 (cykle 3+)		
Pd (28-dniowy cykl)	Pomalidomid	4 mg raz dziennie w dniach 1-21		Imnovid ChPL
	Deksametazon	chorzy ≤ 75 r.ż.: 40 mg w dniach 1, 8, 15 22 każdego cyklu; chorzy > 75 r.ż.: 20 mg w dniach 1, 8, 15 22 każdego cyklu;		
Kd (28-dniowy cykl)	Karfilzomib	dożylnie 20 mg/m^2 (w 1. dniu cyklu 1.), 70 mg/m^2 (w 8. i 15. dniu cyklu 1. oraz w dniach 1., 8. i 15. kolejnych cykli)	96%	Program lekowy/ ARROW (Moreau 2018)
	Deksametazon	doustnie* w dawce wynoszącej 40 mg w dniach 1., 8. i 15. wszystkich cykli oraz w dniu 22 cykli 1–9	97%	

Schemat	Lek	Schemat dawkowania	RDI	Źródło
DVd (Cykle 1.-8. 21-dniowe, następnie cykle 28-dniowe (tj. cykle 9+)	Daratumumab	dożylnie 16 mg/kg mc. raz w tygodniu w tygodniach 1-9, co trzy tygodnie w tygodniach 10-24 oraz co 4 tygodnie od 25 tygodnia	99%	Program lekowy/ CASTOR (Palumbo 2016)
	Bortezomib	sc. lub iv. 1,3 mg/m^2 pc.	87%	
	Deksametazon	doustnie 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.	98%	

* deksametazon w schemacie Kd podawany jest doustnie lub dożylnie, jednak wnioskodawca w analizach przyjął 100% podanie doustne

Skróty: DVd – schemat daratumumab, bortezomib, deksametazon, EPd – schemat elotuzumab, pomalidomid, deksametazon, Kd – schemat karfilzom b, deksametazon, Pd – schemat pomalidomid, deksametazon, RDI – względna intensywność dawkowania (ang. relative dose intensities), s.c. – podanie podskórne (ang. subcutaneous)

W celu określenia cen leków Kyproli (karfilzomib) oraz Darzalex (daratumumab) wnioskodawca posłużył się danymi z przetargów publicznych. Z uwagi na fakt, iż na rynku znajduje się kilka preparatów zawierających bortezomib w różnych dawkach, wnioskodawca posłużył się danymi z komunikatu DGL z kwietnia 2022 r. (refundacja w ramach katalogu C). Koszty deksametazonu w postaci doustnej oszacowano na podstawie komunikatu DGL i obwieszczenia MZ obowiązującego od 1 lipca 2022 r. (przyjęto niższy koszt z dwóch źródeł, a następnie ważono koszty udziałami w sprzedaży wg danych NFZ). Deksametazon w postaci doustnej refundowany jest w ramach katalogu C. Należy zaznaczyć, że deksametazon w postaci roztworu do wstrzykiwań nie jest refundowany w analizowanym wskazaniu, dlatego koszt stosowania deksametazonu w tej postaci ponosi pacjent. W poniższej tabeli zestawiono koszt za 1 mg oraz koszt jednego podania poszczególnych leków w danym schemacie [redacted], a także w wariancie uwzględniającym RDI.

Tabela 34. Koszty leków w poszczególnych schematach uwzględnione w modelu wnioskodawcy

Lek i dawka na 1 podanie	Koszt za mg leku [PLN]	Koszt 1 pełnego podania [PLN]	Koszt zakupu leku w ramach 1 podania z uwzględnieniem RDI [PLN]
EPd			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]		[redacted]
DEX IV: 8 mg	NFZ: 0,00 Wspólna: 0,77	NFZ: 0,00 Wspólna: 6,12	[redacted]
DEX PO w dniach podania elotuzumabu: ≤ 75 r.ż. 28 mg; > 75 r.ż. 8 mg	NFZ: 0,66 Wspólna: 0,79	NFZ: 15,23 Wspólna: 19,52#	[redacted]
DEX PO poza dniami podania elotuzumabu: ≤ 75 r.ż. 40 mg; > 75 r.ż. 20 mg	NFZ: 0,66 Wspólna: 0,79	NFZ: 22,74 Wspólna:29,15#	[redacted]
Pd			
[redacted]	[redacted]		[redacted]
DEX PO ≤ 75 r.ż. 40 mg	NFZ: 0,66 Wspólna: 0,79	NFZ: 25,03 Wspólna: 32,09	[redacted]
DEX PO > 75 r.ż. 20 mg	NFZ: 0,66 Wspólna: 0,79	NFZ: 12,51 Wspólna: 16,04	[redacted]
Kd			
Karfilzomib 20 mg/m^2 (pierwsze podanie)	57,55	2 083,52	[redacted]
Karfilzomib 70 mg/m^2 (kolejne podania)	57,55	7 291,31	[redacted]
DEX PO 40 mg	NFZ: 0,66 Wspólna: 0,79	NFZ: 25,03 Wspólna: 32,09	[redacted]

Lek i dawka na 1 podanie	Koszt za mg leku [PLN]	Koszt 1 pełnego podania [PLN]	Koszt zakupu leku w ramach 1 podania z uwzględnieniem RDI [PLN]
DVd			
Daratumumab 16 mg/kg mc. (1148,8 mg)	12,75	14 207,80	
Bortezomib 1,3 mg/m^2 (2,4 mg)	46,27	83,59	
DEX PO 17,25 mg$^{\#\#}$	NFZ: 0,66 Wspólna: 0,79	NFZ: 10,79 Wspólna: 13,84	

- Koszty podania leków przed progresją

Koszt podania leków uwarunkowany jest głównie drogą podania leku. Wnioskodawca koszt podania danych leków w schemacie przyjął na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ, jak również na podstawie danych z AWA dotyczących leczenia szpiczaka (szczegółowe dane dot. AWA zawarto w poniższej tabeli). Bortezomib może być podawany zarówno podskórnie, jak i dożylnie, jednak w ramach analiz wnioskodawca przyjął, iż we wszystkich rozpatrywanych schematach bortezomib będzie podawany podskórnie (na podstawie zaleceń z wytycznych PGSz 2021). Szczegóły dotyczące drogi podania poszczególnych leków oraz koszty związane z podaniem zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35. Koszty oraz droga podania analizowanych leków

Schemat	Typ podania	Koszt [PLN]	Źródło i uzasadnienie
Elotuzumab karfilzomib daratumuab	Dożylne w ramach programu lekowego	486,72 PLN/ 1 podanie	Hospitalizacja lub hospitalizacja jednodniowa (wg Zarządzenia nr 136/2021/DGL; Zarządzenia Prezesa NFZ)
Pomalidomid (w Pd)	Doustne w ramach programu lekowego	108,16 PLN/ 6 mies.	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (wg Zarządzenia nr 136/2021/DGL; Zarządzenia Prezesa NFZ) - wydanie leku na 6 mies. (NFZ rozliczanie**); założono również, że podanie pomalidomidu w ramach schematu EPd nie generuje dodatkowych kosztów do kosztów podania elotuzumabu
Deksametazon (w EPd, Pd, Kd, DVd)	Doustne dla leków z katalogu A1	0,00	DEX doustny przepisywany przez POZ, przyjęto 0,00 PLN jako koszt podania deksametazonu (AE Darzalex, AWA Darzalex); w przypadku DEX dożylnego przyjęto podawanie razem z elotuzumabem
Bortezomib (w DVd)*	Podskórne	313,00	dla infuzji dożylnej - koszt hospitalizacji jednego dnia związany z podaniem leku z części A katalogu leków (390,00), dla podania podskórnego koszt kompleksowej porady ambulatoryjnej dotyczącej chemioterapii** (wg Zarządzenia nr 133/2021/DGL; Zarządzenia Prezesa NFZ)

* bortezomib może być podawany podskórnie lub dożylnie, w ramach analizy podstawowej przyjęto, że 100% bortezomibu będzie w podaniu podskórnym, w analizie wrażliwości testowano wariant, w którym bortezomib był podawany w 50% podskórnie i w 50% dożylnie

** Koszt przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu wynosi 108,16 PLN, przyjęto, że dotyczy on wydania leku stosowanego doustnie na 6 mies.

Skróty: AE – analiza ekonomiczna, AWA – analiza weryfikacyjna Agencji, DEX – deksametazon, DVd – schemat daratumumab, bortezomib, deksametazon, EPd – schemat elotuzumab, pomalidomid, deksametazon, Kd – schemat karfilzomib, deksametazon, NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, Pd – schemat pomalidomid, deksametazon, POZ – podstawowa opieka zdrowotna

- Koszt monitorowania

Wnioskodawca przyjął koszt monitorowania na poziomie kosztu diagnostyki w programie leczenia chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 136/2021/DGL wynoszącego 3 350 PLN (ryczałt roczny na pacjenta). Ponadto przyjęto, że koszty te dotyczą zarówno monitorowania przed progresją w ramach leczenia aktywnego i po jego zakończeniu oraz leczenia po progresji.

- Koszty premedykacji i prewencji

W ramach przedłożonych analiz wnioskodawca uwzględnił koszty premedykacji i prewencji zdarzeń kostnych. Zgodnie z PGSz 2021 w prewencji ww. zdarzeń stosuje się kwas zoledronowy i kwas pomidronowy. Wnioskodawca założył, że każdy z leków będzie stosowany w równej części u pacjentów (przy czym kwas zoledronowy refundowany jest zarówno w ramach katalogu A1, jak i katalogu C). Uwzględniając powyższe w analizie przyjęto następujące udziały: 50% pamidronian (katalog A1), 25% kwas zoledronowy (katalog A1), 25% kwas zoledronowy (katalog C). Dawkowanie przyjęto zgodnie z rekomendacjami PGSz. Dodatkowo z uwagi na dożylne podanie bifosfonianów uwzględniono koszt podania. Wyceny podań przyjęto na podstawie Zarządzeń Prezesa NFZ na poziomie: 1 195 PLN (Zarządzenie nr 55/2021/DSOZ) i 390,00 PLN (Zarządzenie nr 133/2021/DGL). W schematach, w których chory dostawał co 4 tygodnie inny lek dożylnie, nie uwzględniono kosztu podania bifosfonianów. Ponadto z uwagi na fakt, iż leki z katalogu A1 podawane są w szpitalu wnioskodawca pominął koszty dla NFZ, z uwagi na fakt, że stanowią one koszt szpitala.

W rezultacie wnioskodawca oszacował koszt stosowania premedykacji w schemacie Pd na poziomie 1 076,90 PLN, natomiast w pozostałych schematach (tj. EPd, Kd, DVd) na poziomie 12,17 PLN.

Szczegółowe informacje dotyczące premedykacji i prewencji zawarto w AE wnioskodawcy na str. 57-59.

- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Większość kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych oparto o dane ze zlecenia dot. leku Revlimid (BIP 246/2020), oprócz kosztów leczenia zaburzeń sercowych, które oparto o dane ze zlecenia dla leku Ninlaro (BIP 126/2019). Wnioskodawca uwzględnił również inflację (na podstawie danych GUS). Koszt leczenia zdarzeń przemnożono przez miesięczną częstość występowania zdarzeń oraz wysokość inflacji, uzyskując koszt miesięczny leczenia zdarzeń niepożądanych. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych dla schematów Kd oraz DVd przyjęto na poziomie kosztów dla EPd. Szczegóły oszacowanych kosztów dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych z perspektywy NFZ zawarto w poniższej tabeli. Oszacowania z perspektywy wspólnej zawiera AE wnioskodawcy na str. 60, tab. 27.

Tabela 36. Koszty jednostkowe leczenia zdarzeń niepożądanych z uwzględnieniem inflacji z perspektywy NFZ

Zdarzenie niepożądane	Koszt z perspektywy NFZ z uwzględnieniem inflacji [PLN]
Niedokrwistość	8611,86
Zaburzenia sercowe	5319,23
Hiperglikemia	258,4
Hipokaliemia	271,11
Limfopenia	82,41
Neutropenia	242,52
Zapalenie płuc	231,36
Trombocytopenia	522,01
Średni koszt ważony miesięczną częstością występowania zdarzeń niepożądanych	EPd: 159,06 Pd 442,83

Skróty: DVd – schemat daratumumab, bortezomib, deksametazon, EPd – schemat elotuzumab, pomalidomid, deksametazon, Kd – schemat karfilzom b, deksametazon, NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, Pd – schemat pomalidomid, deksametazon

- Koszty leczenia po progresji

Wnioskodawca w celu określenia terapii stosowanych po progresji [redacted]. Kolejno dla schematów [redacted] wnioskodawca oszacował ich koszt stosowania (tj. koszt zakupu, podania oraz monitorowania). Schematy [redacted] wraz ze schematem dawkowania przedstawia poniższa tabela. Dane dotyczące dawkowania zaczerpnięto z zaleceń PGSz oraz IHiT (Instytut Hematologii i Transfuzjologii).

Tabela 37. Schemat dawkowania leków stosowanych po progresji choroby

Substancja czynna	Dawkowanie
CTD (długość cyklu 21 dni)	
Cyklofosfamid	50 mg, doustnie, dni podawania w cyklu 1, 8, 15

Substancja czynna	Dawkowanie
Talidomid	125 mg, doustnie, dni podawania w cyklu 1-21
Deksametazon	40 mg, doustnie, dni podawania w cyklu 1, 4, 12, 15
B (długość cyklu 28 dni)	
Bendamustyna	70 mg/m^2, dożylnie., dni podawania w cyklu 1, 2
BP (długość cyklu 28 dni)	
Bendamustyna	70 mg/m^2, dożylnie., dni podawania w cyklu 1, 2
Prednizon	100 mg/m^2, doustnie, dni podawania w cyklu 1, 8, 15, 22
DEX (długość cyklu 21 dni)	
Deksametazon	20 mg, doustnie, dni podawania w cyklu 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12
MP (długość cyklu 28 dni)	
Melfalan	4 mg/m^2, doustnie, dni podawania w cyklu 1-7
Prednizon	40 mg/m^2, doustnie, dni podawania w cyklu 1-7

Skróty: B – bednamustyna, BP – schemat bendamustyna, prednizon, CTD – schemat cyklofosfamid, talidomid, deksametazon, DEX – deksametazon, MP – schemat melfalan, prednizon

Wnioskodawca nie uwzględnił kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych oraz premedykacji związane z leczeniem po progresji. Koszty leków oparto o obwieszczenie MZ i dane sprzedażowe NFZ (szczegóły w AE na str. 58). Koszty podania leków określono na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ (nr 133/2021/DGL). Koszt wydania leku stosowanego doustnie określono na poziomie 181,00 PLN raz na 6 mies. w ramach porady ambulatoryjnej, natomiast koszt podania dożylnego leku przyjęto na poziomie 390,00 PLN w ramach jednodniowej hospitalizacji. W przypadku leków z katalogu A1 nie uwzględniono kosztów podania.

Wnioskodawca założył, że leczenie po progresji będzie trwało 9 miesięcy, a także że . Koszy monitorowania szacowane są w każdym cyklu, dla chorych znajdujących się w stanie po progresji.

Koszty miesięczne zakupu i podania terapii po progresji zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38. Miesięczne koszty terapii po progresji choroby

Terapie	Udziały**	Koszty miesięczne zakupu leków Perspektywa NFZ/ wspólna [PLN]	Koszty miesięczne podania leków Perspektywa NFZ [PLN]	Monitorowanie [PLN] Perspektywa NFZ

- Koszty opieki terminalnej

W celu uwzględnienia dodatkowych kosztów związanych z intensywną opieką poprzedzających zgon, w modelu uwzględniono jednorazowy koszt opieki końca życia na podstawie danych z analizy ekonomicznej dotyczącej leku Revlimid (lenalidomid) w leczeniu szpiczaka plazmocytowego (BIP 246/2020). Ww. koszt przyjęto na poziomie 10 646,44 PLN.

Użyteczność

Analiza kosztów użyteczności

Wnioskodawca w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnalazł publikacji zawierających wartości użyteczności, które odpowiadałyby stanom wyróżnionym w modelu. Z tego względu wartości użyteczności zdrowia przed i po progresji oszacowano na podstawie danych EQ-5D-5L z badania ELOQUENT-3 z zastosowaniem polskich taryf użytkowych w oparciu o liniowy model efektów mieszanych z powtarzanymi pomiarami (ang. *repeated-measures linear mixed-effects*, RMME) z warunkami interakcji (ang. *interaction terms*) i bez nich. Dane zbierano w 1. dniu każdego cyklu leczenia, na koniec leczenia i co 12 tygodni w okresie obserwacji po przerwaniu leczenia. W poniższej tabeli zestawiono wartości użyteczności zaimplementowane w analizie podstawowej.

Tabela 39. Wartości użyteczności w analizie podstawowej.

Schematy	Przed progresją*	Po progresji**
EPd	[redacted]	[redacted]
Pd	[redacted]	[redacted]

* różnica 0,016 na korzyść Epd (p<0,001);

** różnica 0,048 na korzyść Epd (p<0,001).

Skróty: EPd – schemat elotuzumab, pomalidomid, deksametazon, Pd – schemat pomalidomid, deksametazon

Ponadto wnioskodawca uwzględnił w analizie obniżenie wartości użyteczności na skutek zdarzeń niepożądanych związanych z chorobą i aktywnym leczeniem. Wartości spadków wnioskodawca przyjął zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu. Spadki użyteczności ważone są przez cały czas trwania zdarzenia niepożądanego i stosowane jednakowo niezależnie od leczenia. Spadki użyteczności ważone czasem trwania pomnożono przez częstość zdarzeń niepożądanych na miesiąc dla każdego zdarzenia, aby uzyskać całkowity spadek użyteczności związany ze zdarzeniem niepożądanym na miesiąc dla każdego schematu. W poniższej tabeli przedstawiono ważone spadki użyteczności dla schematów EPd oraz Pd. Spadki użyteczności ze względu na występowanie poszczególnych zdarzeń niepożądanych zawiera AE wnioskodawcy na str. 42, tab. 15.

Tabela 40. Ważone spadki użyteczności dla analizowanych ramion uwzględnione w modelu.

Parametr	EPd	Pd
Ważone spadki użyteczności	0,00067	0,00194

Dyskontowanie

Przyjęta stopa dyskontowa dla kosztów wyniosła 5%, a dla wyników zdrowotnych 3,5%.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Analiza minimalizacji kosztów

- EPd vs Kd

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy koszt stosowania schematu EPd w miejsce obecnie refundowanego schematu Kd jest [redacted]. Koszt inkrementalny z perspektywy NFZ wynosi [redacted] oraz [redacted]. Szczegóły zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 41. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania EPd vs Kd. Analiza

Wariant	Perspektywa NFZ	
Parametr	**EPd**	**Kd**
Koszt leków [PLN]		
Pozostałe koszty [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		

* pozostałe koszty obejmują koszty podania leków przed progresją, prewencji zdarzeń kostnych i monitorowania przed progresją, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty po progresji, koszty opieki końca życia

Skróty: EPd – schemat elotuzumab, pomalidomid, deksametazon, Kd – schemat karfilzom b, deksametazon, NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia,

- EPd vs DVd

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy koszt stosowania schematu EPd w miejsce obecnie refundowanego schematu DVd jest . Koszt inkrementalny z perspektywy NFZ wynosi oraz . Szczegóły zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania EPd vs DVd –

Wariant	Perspektywa NFZ	
Parametr	**EPd**	**DVd**
Koszt leków [PLN]		
Pozostałe koszty [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		

* pozostałe koszty obejmują koszty podania leków przed progresją, prewencji zdarzeń kostnych i monitorowania przed progresją, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty po progresji, koszty opieki końca życia

Skróty: DVd – schemat daratumumab, bortezomib, deksametazon, EPd – schemat elotuzumab, pomalidomid, deksametazon, NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia,

Analiza kosztów-użyteczności

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie schematu EPd w miejsce Pd jest . Oszacowany ICUR dla porównania EPd vs Pd z perspektywy NFZ wyniósł oraz . Wartości te znajdują się progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (166 758 PLN / QALY).

Tabela 43. Wyniki analizy kosztów użyteczności dla porównania EPd vs Pd –

Parametr	Perspektywa NFZ	
		Pd
Całkowity koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [PLN/QALY]		

Skróty: EPd – schemat elotuzumab, pomalidomid, deksametazon, NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, Pd – schemat pomalidomid, deksametazon, QALY – lata życia skorygowane o jakość,

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Analiza minimalizacji kosztów

W analizie minimalizacji kosztów wnioskodawca wyznaczył urzędową cenę zbytu, przy której koszt inkrementalny wynosi 0,00 PLN. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy cena zbytu netto za opakowanie leku Empliciti 300 mg / 400 mg, przy której różnica między kosztami stosowania EPd a Kd wynosi zero wyniosła . Z kolei cena zbytu netto za opakowanie leku Empliciti 300 mg / 400 mg, przy której różnica między kosztami stosowania EPd a DVd wynosi zero wyniosła . Oszacowane ceny zbytu netto, przy których różnica pomiędzy kosztami stosowania wnioskowanej terapii a komparatorami wynosi 0 PLN są od wnioskowanych cen leku Empliciti. Szczegóły zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 44. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – urzędowa cena zbytu netto, przy której koszt inkrementalny wynosi 0 PLN z perspektywy NFZ

Prezentacja leku	UCZ [PLN] EPd vs Kd*	% zmiana względem ceny wnioskowanej	UCZ [PLN] EPd vs DVd*	% zmiana względem ceny wnioskowanej
Empliciti 300 mg				
Empliciti 400 mg				

Skróty: DVd – schemat daratumumab, bortezomib, deksametazon, EPd – schemat elotuzumab, pomalidomid, deksametazon, Kd – schemat karfilzom b, deksametazon, , UCZ – urzędowa cena zbytu netto

Analiza kosztów-użyteczności

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej, wyznaczona przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości , o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi (Empliciti 300 mg) oraz (Empliciti 400 mg) . Oszacowane wartości progowe są od wnioskowanej ceny zbytu netto w wariancie podstawowym, . Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 45. Wyniki analizy progowej

Prezentacja leku	UCZ [PLN]* EPd vs Pd*	% zmiana względem ceny wnioskowanej
Empliciti 300 mg		
Empliciti 400 mg		

Skróty: EPd – schemat elotuzumab, pomalidomid, deksametazon, Pd – schemat pomalidomid, deksametazon, , UCZ – urzędowa cena zbytu netto

W związku z przedstawieniem wyników badań RCT dowodzących wyższej skuteczności wnioskowanej technologii nad co najmniej jednym komparatorem tj. schematem Pd, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Analiza minimalizacji kosztów

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości, testując 8 alternatywnych scenariuszy:

[22] 166 758 PLN

Dodatkowo dla porównania EPd vs DVd przetestowano 9. wariant zakładający

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy największy wpływ na wzrost wydatków płatnika ma przyjęcie wariantu wówczas wydatki płatnika dla porównania EPd vs Kd a dla porównania EPd vs DVd Natomiast wariant, który najbardziej wpływa na zmniejszenie wydatków płatnika to wariant Wówczas dla porównania EPd vs Kd a dla porównania EPd vs DVd
Szczegółowe wyniki oszacowań poszczególnych wariantów analizy wrażliwości zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 46. Wyniki analizy wrażliwości - analiza minimalizacji kosztów

Scenariusz	EPd vs Kd		EPd vs DVd	
	Koszt inkrementalny [PLN]	Zmiana [%]	Koszt inkrementalny [PLN]	Zmiana [%]

Skróty: DVd – schemat daratumuab, bortezomib, deksametazon, EPd – schemat elotuzumab, pomalidomid, deksametazon, Kd – schemat karfilzom b, deksametazon , UCZ – urzędowa cena zbytu netto

Analiza kosztów-użyteczności

- Deterministyczna analiza wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości, testując 18 alternatywnych scenariuszy. Dziewięć scenariuszy jest tożsama ze scenariuszami testowanymi w ramach analizy minimalizacji

kosztów, natomiast pozostałe scenariusze w CUA obejmowały:

Zgodnie z oszacowaniem wnioskodawcy największy wpływ na ICUR miało przyjęcie wariantu Wówczas wartość ICUR Natomiast wariant, który najbardziej wpłynął na wartości ICUR Wówczas wartość ICUR natomiast Szczegółowe wyniki poszczególnych wariantów analizy wrażliwości zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 47. Wyniki analizy wrażliwości - analiza kosztów użyteczności (EPd vs Pd)

Scenariusz				
	ICUR [PLN/ QALY]	Zmiana [%]	ICUR [PLN/ QALY]	Zmiana [%]

Skróty: AEs – zdarzenia niepożądane (and. *adverse events*), DVd – schemat daratumuab, bortezomib, deksametazon, EPd – schemat elotuzumab, pomalidomid, deksametazon, ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności-kosztów *(ang. incremental cost-utility ratio),* Kd – schemat karfilzomib, deksametazon, , UCZ – urzędowa cena zbytu netto

- Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wnioskodawca w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości ocenił jednoczesny wpływ zmienności parametrów modelu na wyniki końcowe analizy.

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykonano 1000 iteracji.

Zgodnie z analizą wnioskodawcy średnia różnica całkowitych kosztów w ramieniu EPd w porównaniu z Pd wyniosła

Natomiast Szczegółowe oszacowania zawarto w AE wnioskodawcy na str. 80-82.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 48. 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?	NIE	Należy zauważyć, że we wnioskowanym wskazaniu opisano populację jako pacjenci z nawrotowym LUB opornym szpiczakiem mnogim, natomiast w AE populacja została określona jako pacjenci z nawrotowym I opornym szpiczakiem mnogim (szczegółowe informacje zawarto w rozdziale 3.1.2.3 niniejszej AWA).
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/?	Zdaniem analityków Agencji wybór komparatorów przez wnioskodawcę należy uznać za zasadny niemniej należy zwrócić uwagę na brak uwzględnienia schematu PVd (pomalidomid, bortezom b, deksametazon) jako komparatora dla ocenianej interwencji. Schemat PVd refundowany jest w ramach PL B.54 od 1 marca 2022 r., jest również wymieniany jako rekomendowany schemat leczenia u chorych ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia przez wytyczne Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2021 roku. Z tego względu zdaniem analityków Agencji ww. terapia powinna zostać uwzględnione w analizie jako komparator dodatkowy (szczegółowe informacje zawarto w rozdziale 3.6 niniejszej AWA).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Wnioskodawca przyjął technikę użyteczności kosztów dla porównania schematu EPd z głównym komparatorem tj. Pd, natomiast dla porównania ze schematem Kd oraz DVd przyjęto analizę minimalizacji kosztów, zakładając taką samą skuteczność jak dla schematu EPd, z uwagi na nieodnalezienie badań bezpośrednio porównujących ww. schematy, a także brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego. Zdaniem analityków Agencji prawidłową techniką analityczną dla porównania EPd vs. Kd oraz vs. DVd jest technika kosztów konsekwencji, co szerzej opisano w rozdz. 5.3.1.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W analizach przedstawiono oszacowania z perspektywy płatnika publicznego.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	
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	Przyjęto stopę dyskontową dla kosztów wynoszącą 5%, a dla wyników zdrowotnych 3,5%.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy podstawowej przyjął zestaw użyteczności w oparciu o badanie główne ELOQENT-3, dodatkowo testował również
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?" w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK" i „NIE" równoważą się albo brak danych umożliwiających weryf kację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego")

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez wnioskodawcę

- *W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego (…) nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem z komparatorami dodatkowymi, tj. karfilzomibem w skojarzeniu z deksametazonem oraz daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem. Odnalezione randomizowane badania kliniczne oceniające stosowanie karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem oraz daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem nie pozwalają na przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego ze względu na heterogeniczną populację, niewłaściwe dawkowanie Kd (niezgodne z programem lekowym czy charakterystyką produktu leczniczego) lub brak wspólnego komparatora umożliwiającego takie porównanie. W związku z tym, że na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych nie można stwierdzić przewagi schematu EPd nad Kd/DVd lub odwrotnie, dla porównań EPd z Kd i EPd z DVd przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, zakładając skuteczność i bezpieczeństwo Kd i DVd jak EPd. (…) Przyjęto zatem założenie o braku różnic w efektach leczenia schematami EPd i Kd i wykonano analizę minimalizacji kosztów dla tego porównania.*
- *(…) Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych nie można stwierdzić przewagi schematu EPd nad DVd lub odwrotnie. Ponadto należy pamiętać, że badania te (przyp. analityka Agencji: CASTOR oraz ELOQUENT-3) dotyczą (…) odmiennej populacji chorych. (…) Przyjęto zatem założenie o braku różnic w efektach leczenia schematami EPd i DVd i wykonano analizę minimalizacji kosztów dla tego porównania.*

Komentarz analityków Agencji:

Wnioskodawca w swoich analizach wskazuje, że w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących schemat EPd z komparatorami dodatkowymi tj. ze schematami Kd oraz DVd. Dodatkowo odnalezione randomizowane badania kliniczne oceniające stosowanie schematu Kd oraz schematu DVd nie pozwalają na przeprowadzenie porównania pośredniego z uwagi na dużą heterogeniczność badań. Wnioskodawca w analizie wskazuje, że nie ma dowodów naukowych, które wskazują na przewagę któregokolwiek ze schematu i z tego względu założył, że skuteczność schematów Kd oraz DVd jest taka jak schematu EPd. Należy zaznaczyć, że zgodnie z wytycznymi HTA w przypadku braku wiarygodnych danych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji ocenianej z komparatorem dopuszcza się przeprowadzenie analizy kosztów konsekwencji. Zdaniem analityków Agencji, z uwagi na brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, założenie o jednakowej skuteczności schematów EPd, Kd oraz DVd jest niezasadne. Podstawową analizą dla porównania schematu EPd ze schematami Kd oraz DVd powinna być analiza kosztów konsekwencji, natomiast analiza minimalizacji kosztów może stanowić analizę dodatkową.

- *W związku z wprowadzoną zmianą w programie lekowym po złożeniu wniosku (pierwotnych analiz) zmieniły się kryteria zakończenia leczenia. Wprowadzenie w ramach kryteriów zakończenia udziału w programie dodatkowego (…) zapisu o braku co najmniej częściowej odpowiedzi na leczenie po 6 cyklach leczenia skutkuje przerywaniem terapii również u chorych, którzy osiągnęli stabilizację choroby lub osiągnęli tylko mniejszą odpowiedź na leczenie (…). W tym okresie co najmniej częściową odpowiedź osiągnęło 53% chorych leczonych schematem EPd (…) oraz 26% chorych leczonych schematem Pd (…). Brak co najmniej odpowiedzi częściowej obserwowano odpowiednio u 40% i 58% chorych w ramionach EPd i Pd. Mając na uwadze wykazane w badaniu prawdopodobieństwa przeżycia wolnego od progresji choroby po 6 miesiącach na podobnych poziomach, tj. odpowiednio 62% i 40% dla EPd i Pd, czyli do 6 miesiąca odpowiednio 38% i 60% w ramieniu EPd i Pd w badaniu ELOQUENT-3 przerwało*

leczenie z powodu progresji choroby lub zgonu. Wartości PFS po 6 miesiącach zatem praktycznie pokrywają się z odsetkami braku co najmniej częściowej odpowiedzi na leczenie (po minimum 9,1 mies.; brak danych po 6 cyklach). W związku z tym można przyjąć założenie, że wprowadzenie dodatkowego zapisu nie będzie istotnie wpływać na odsetek chorych kontynuujących terapię ponad 6 miesięcy. Chorzy, którzy nie uzyskali co najmniej częściowej odpowiedzi na leczenie, byli zatem tymi chorymi, którzy mieli progresję choroby lub zmarli.

Przybliżenie może być obarczone błędem dla szczególnej podgrupy chorych, którzy w całym okresie obserwacji nie mieli progresji a choroba była na stabilnym poziomie. Należy jednak przyjąć, że taka sytuacja, choć wyjątkowa, jest prawdopodobna w obu analizowanych ramionach. Prezentacja wyników modelu ekonomicznego w postaci różnicy kosztów i korzyści klinicznych będzie minimalizować taki błąd.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Brak oszacowań prawdopodobieństwa opłacalności kosztowej w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości, jak również brak wykresu scatter plot uwzględniającego inkrementalny koszt względem inkrementalnego QALY.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

- *Wyniki dla PFS są już wynikami końcowymi, jednakże nie osiągnięto dojrzałości danych w odniesieniu do OS. Końcowa analiza OS została zaplanowana po 78 zgonach. Ograniczeniem analizy jest zatem brak dojrzałości danych dla OS (w przypadku daty odcięcia z listopada 2018 r. dojrzałość danych wyniosła ponad 60%), jednakże należy zauważyć, że już wstępny wynik HR dla OS z lutego 2018 r. (dojrzałość danych 40%) wskazywał na korzystny trend dla EPd vs Pd, a wyniki z przedłużonej obserwacji, tj. z listopada 2018 r., wskazują już na istotnie statystycznie niższe ryzyko zgonu dla EPd vs Pd o ok. 50%.*

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca zadeklarował, że modele zostały poddane walidacji wewnętrznej sprawdzającej powiązania w modelu, zastosowane wzory, prawidłowość zastosowanych rozkładów i testujące wartości ekstremalne przeprowadzony przez analityków SmartAnalyst. Ponadto przeprowadzono również niezależny przegląd modelu przez analityków QC nie zaangażowanych w pierwotny projekt i tworzenie modelu — walidacja modelu związana ze strukturą, danymi wejściowymi modelu, formułami i kodami w języku VBA. Dodatkowo przetestowano również model przystosowany do warunków polskich z użyciem różnych ustawień parametrów wejściowych, żeby sprawdzić, czy kierunki zmian wyników są uzasadnione. Walidacja obejmowała sprawdzenie wyników dla ekstremalnych (w tym zerowych) wartości parametrów wejściowych. W wyniku przeprowadzonej walidacji nie ujawniono błędów w formułach i działaniu modelu, otrzymane wyniki są takie jakie oczekiwano w zależności od tego jakie parametry testowano.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w użytych formułach.

Walidacja zewnętrzna

W celu walidacji zewnętrznej wykorzystano całkowite przeżycie w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Przeprowadzono ocenę wizualną dla ekstrapolowanego dopasowania krzywej z krzywymi przeżycia z badań z danymi dotyczącymi długoterminowego przeżycia. Dowody zewnętrzne uzyskano z trzech źródeł - 1) badanie przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej - Maciocia 2016 (badanie dotyczące schematu Pd), 2) badanie fazy 2 - Ailawadhi 2017 (badanie dotyczące schematu Pd) i 3) badanie fazy 3 RCT - ELOQUENT-2 (badanie dotyczące schematu lenalidomid + deksametazon z lub bez elotuzumabu; Maciocia 2016, Ailawadhi 2017, ELOQUENT-2).

Ailawadhi 2017 i ELOQUENT-2 pokazują prawdopodobieństwo przeżycia podobne do przewidywanego przez model wykładniczy w obszarze ekstrapolowanym ( ). Zdaniem wnioskodawcy ocena wizualna potwierdza, że model wykładniczy najlepiej odzwierciedla ekstrapolowane przeżycie całkowite dla Pd. Ponadto wnioskodawca wskazuje, że różnice w prawdopodobieństwie całkowitego przeżycia obserwowane w badaniach wynikały z różnicy w projekcie badań, zmienności wyjściowej charakterystyki pacjentów oraz różnic w leczeniu po progresji.

Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził wyszukanie innych analiz ekonomicznych, dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono analiz ekonomicznych oraz raportów HTA dla elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem, spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego (data odcięcia 1 lipca 2022 r.).

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na brak w analizach wnioskodawcy oszacowań prawdopodobieństwa kosztowej efektywności schematu EPd w porównaniu ze schematem Pd u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, analitycy Agencji przeprowadzili oszacowania własne w tym zakresie. Zgodnie z oszacowaniami prawdopodobieństwo kosztowej efektywności wnioskowanej terapii

Rysunek 9. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności EPd vs Pd - z perspektywy NFZ, (źródło: opracowanie własne)

Rysunek 10. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności EPd vs Pd - z perspektywy NFZ, (źródło: opracowanie własne)

[redacted]

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania elotuzumabu (Empliciti) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EPd) w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytowego (mnogiego) (ang. plasma cell myeloma/multiple myeloma) u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności dla porównania EPd vs Pd, natomiast dla porównań EPd vs Kd oraz vs DVd przeprowadził analizę minimalizacji kosztów.

Analiza kosztów-użyteczności

Oszacowania wariantów podstawowych analizy wykazały, że zastosowanie leku Empliciti w schemacie EPd w miejsce schematu Pd

Wnioskodawca przeprowadził probabilistyczną analizę wrażliwości oszacowując średni koszt, średni ICUR i średnie QALY. Zgodnie z oszacowaniem wnioskodawcy średnia różnica całkowitych kosztów w ramieniu EPd w porównaniu z Pd wyniosła

średnia różnica całkowitych kosztów

Analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowe oszacowania w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości uwzględniające prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej wnioskowanej terapii. Zgodnie z oszacowaniami prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej schematu EPd w porównaniu ze schematem Pd

Zgodnie z wynikiem deterministycznej analizy wrażliwości największy wpływ na ICUR miało przyjęcie wariantu
Wówczas wartość ICUR
Natomiast wariant, który najbardziej wpłynął na wartości ICUR
Wówczas wartość ICUR natomiast
.

Analiza minimalizacji kosztów

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy koszt stosowania schematu EPd w miejsce obecnie refundowanego schematu Kd jest .
Koszt inkrementalny z perspektywy NFZ wynosi . Natomiast koszt stosowania schematu EPd w miejsce obecnie refundowanego schematu DVd jest . Koszt inkrementalny z perspektywy NFZ wynosi .

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wykazały, że największy wpływ na wzrost wydatków płatnika ma przyjęcie wariantu wówczas inkrementalne wydatki płatnika dla porównania EPd vs. Kd a dla porównania EPd vs. DVd Natomiast wariant, który najbardziej wpływa na zmniejszenie wydatków płatnika to wariant Wówczas dla porównania EPd vs. Kd .

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna charakteryzuje się ograniczeniami. Zdaniem analityków Agencji obrana przez wnioskodawcę technika analityczna dla porównania schematu EPd ze schematem Kd i DVd tj. analiza minimalizacji kosztów jest niezasadna. Analiza minimalizacji kosztów może stanowić analizę dodatkową, jednak analizę podstawową dla ww. porównań powinna stanowić analiza kosztów konsekwencji – z uwagi na brak możliwości przeprowadzenia porównań nie można wnioskować o wyższości któregokolwiek ze schematu. Dodatkowo w ramach analizy nie uwzględniono wszystkich możliwych komparatorów. Zdaniem Agencji oprócz obranych przez wnioskodawcę komparatorów należałoby również uznać schemat PVd.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) było oszacowanie wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Empliciti (elotuzumab) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EPd) w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytowego (PCM/MM) u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie, w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego – Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (lata 2023 i 2024, za moment rozpoczęcia finansowania przyjęto datę 1 stycznia 2023 r.).

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz „istniejący”

W scenariuszu istniejącym przyjęto brak refundacji elotuzumabu w schemacie EPd.

Scenariusz „nowy”

W scenariuszu nowym założono finansowanie elotuzumabu w schemacie EPd w ramach rozszerzenia istniejącego programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C90.0)”.

Warianty analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z wariantu podstawowego (najbardziej prawdopodobnego), wariantów skrajnych dla wariantów populacyjnych (minimalnego i maksymalnego) oraz z jednokierunkowej analizy wrażliwości. W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia w odniesieniu do niepewności kluczowych parametrów i założeń analizy.

Grupa limitowa

Wnioskodawca proponuje utworzenie nowej grupy limitowej przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto.

6.1.2. **Dane wejściowe do modelu**

Populacja

Populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszej analizy stanowią dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie, w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.

Rozpowszechnienie terapii

Strukturę leczenia w populacji chorych we wnioskowanym wskazaniu wnioskodawca również oparł na badaniu ankietowym

Koszty

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie zgodnie z analizą ekonomiczną:

- koszty nabycia leków (przed i po progresji);
- koszty podania leków (przed i po progresji);
- koszty monitorowania leczenia;
- koszty premedykacji i prewencji;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty opieki terminalnej.

Szczegółowe dane kosztowe przedstawiono w rozdziale 5.1.2 analizy ekonomicznej niniejszej AWA.

Dawkowanie

Szczegółowe dane dotyczące charakterystyki wejściowej populacji przedstawiono w Tabela 33 analizy ekonomicznej niniejszej AWA.

Inne założenia

Analizę wpływu na budżet oparto o wyniki modelowania ekonomicznego.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Prognozowana łączna liczba chorych stosujących terapię elotuzumabem w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EPd) w wariancie prawdopodobnym scenariusza nowego wynosi

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja		
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana w schemacie EPd		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy dla wariantu podstawowego, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Empliciti w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C90.0)”, .

Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy w perspektywie płatnika publicznego (NFZ)

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 51. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	**NIE**	Wnioskodawca przedstawił oszacowania liczebności populacji docelowej Wątpliwości analityków Agencji odnośnie szacowania populacji przez wnioskodawcę zostały szerzej omówione w rozdziale 6.3.1 niniejszej AWA.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	**TAK**	Wyniki przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań. Wnioskodawca wskazał, iż obrany horyzont czasowy będzie wystarczający do ustalenia równowagi na rynku.
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**	Założenia dotyczące finansowania leków i świadczeń nie były aktualne na dzień złożenia wniosku, jednakże w ramach uzupełnień wymagań minimalnych wnioskodawca dokonał stosownych aktualizacji zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2022 r.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	**?**	Założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały oparte Nie przedstawiono uzasadnienia dla przyjęcia takiego podejścia. Należy jednak zauważyć, że brak jest danych umożliwiających weryfikację powyższych oszacowań.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	**TAK**	We wszystkich analizach wnioskodawcy jako komparator główny obrano schemat leczenia oparty na pomalidomidzie w skojarzeniu z deksametazonem (Pd). Jako komparator dodatkowy wnioskodawca obrał schemat oparty na karfilzomibie w skojarzeniu z deksametazonem (Kd) oraz schemat DVd, w którego skład wchodzą daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem. Należy jednak zauważyć, że wnioskodawca nie uwzględnił jako komparatora schematu PVd (pomalidomid, bortezom b, deksametazon), który jest zalecany przez wytyczne oraz refundowany w PL B.54 od 1 marca 2022 r. Trudno jednak prognozować, jakie udziały w rynku będzie miał powyższy schemat.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	**?**	Produkt leczniczy Empliciti nie podlegał dotychczas refundacji i nie jest obecnie stosowany na terenie Polski.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	**TAK**	Deklaracja wie kości dostaw i przyszłej sprzedaży wnioskowanego produktu we wniosku pokrywa zapotrzebowania, które oszacowano w modelu w ramach AWB.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	**TAK**	Przyjęty w analizie wnioskodawcy poziom odpłatności – bezpłatnie w ramach programu lekowego, spełnia kryteria o których mowa w art. 14 ustawy o refundacji. Komentarz do przyjętego poziomu odpłatności przedstawiono w rozdziale 3.1.2.3 niniejszej AWA.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	**TAK**	Komentarz do uzasadnienia refundacji leku w ramach istniejącej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej przedstawiono w rozdziale 3.1.2.3 niniejszej AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	**TAK**	W ramach AWB przedstawiono wariant minimalny i maksymalny oszacowań populacyjnych, a także przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu, zdaniem wnioskodawcy, wpływają na wyniki analizy oraz cechujących się największą niepewnością.

„?" w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy (rozdz. 8 AWB wnioskodawcy):

- *(…)* *Podejście wykorzystujące opinie ekspertów było jedynym możliwym podejściem do oszacowania populacji docelowej chorych w programie lekowym, który szczegółowo definiowały subpopulacje chorych, które mogą skorzystać z danego schematu terapeutycznego pozostawiając odpowiednio część populacji chorych bez optymalnej terapii. Brak szczegółowych danych epidemiologicznych dotyczących sekwencji leczenia, wynikających z możliwości stosowania leków w różnych liniach leczenia wymusza wykorzystanie danych od ekspertów. Opinie klinicystów z ośrodków, które na co dzień zajmują się leczeniem szpiczaka plazmocytowego, należy w tym przypadku uznać za najbardziej wiarygodne źródło danych.*

Komentarz Agencji:

Zdaniem analityków Agencji, oszacowania liczebność populacji wiążą się z dużą niepewnością. Wnioskodawca przedstawił oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzone z . Jednocześnie podkreślił brak danych epidemiologicznych, pozwalających na przeprowadzenie oszacowań liczebności populacji pacjentów korzystających z leczenia sekwencjonalnego. W uzupełnieniu wymagań minimalnych dostarczonych Agencji wnioskodawca zaznaczył, iż nie zidentyfikowano danych epidemiologicznych, które dawałyby możliwość wiarygodnej oceny przepływu pacjentów do programu lekowego.

Analitycy Agencji w celu weryfikacji oszacowań wnioskodawcy poddali analizie dane NFZ, według których liczba pacjentów ogółem (unikalne numery PESEL) leczonych w programie lekowym B.54 „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD10 C90.0)" wyniosła kolejno: 1 662 pacjentów w 2018 r., 2 213 w 2019 r., 2 481 w 2020 r. i 2 692 pacjentów w 2021 roku. Jednocześnie biorąc pod uwagę złożoność wskazania, w którym lek Empliciti miałby być refundowany, brak jest danych epidemiologicznych, pozwalających na przeprowadzenie oszacowań liczebności populacji docelowej.

Z uwagi na brak dowodów w postaci danych epidemiologicznych nie można zweryfikować liczebności pacjentów. Prezentowane oszacowania w zakresie obciążenia budżetu płatnika obarczone są dużym marginesem niepewności. Biorąc pod uwagę powyższe, wydatki płatnika publicznego mogą okazać się inne niż oszacowane w analizach wnioskodawcy.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Ze względu na oparcie analizy wpływu na budżet na modelowaniu przeprowadzonym w ramach analizy ekonomicznej, ograniczenia analizy ekonomicznej i analizy skuteczności stanowią tym samym ograniczenia analizy wpływu na budżet.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie wnioskodawca przedstawił wariant minimalny oraz maksymalny analizy, w ramach których testowano wpływ wielkości oszacowanej populacji na wydatki płatnika związane z refundacją leku Empliciti.

Ponadto wnioskodawca w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadził oszacowania przy przyjęciu alternatywnych założeń dla parametrów:

[redacted]

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 52 Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza wrażliwości wnioskodawcy – oszacowania z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), zmiana kosztów inkrementalnych

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

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wskazała na niepewność związaną z oszacowaniem liczebności populacji. Niemniej biorąc pod uwagę brak dostępu do danych umożliwiających wiarygodne oszacowanie liczebności populacji, odstąpiono od obliczeń własnych w tym zakresie.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Empliciti w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C90.0)”,

W opinii analityków Agencji głównym ograniczeniem analizy wnioskodawcy są założenia dotyczące oszacowań populacji, które zostały oparte . Biorąc pod uwagę niepewność tych oszacowań wydatki płatnika publicznego mogą okazać się inne niż oszacowane w analizach wnioskodawcy.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie umożliwiające obniżenie limitu finansowania, który wynikać będzie z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji czynnych: ekulizumabu (Soliris, grupa limitowa 1171.0, Eculizumabum) i pomalidomidu (Imnovid, grupa limitowa 1182.0, Pomalidomid), dla których wygasa ochrona patentowa. Zgodnie z danymi wnioskodawcy wygaśnięcie praw ochrony patentowej dla ekulizumabu nastąpi w maju 2020 r. (na terenie EU) i marcu 2021 r. (USA) natomiast dla pomalidomidu generyki wejdą na rynek od połowy 2024 r.

Roczne koszty refundacji leków przyjęto zgodnie z komunikatem Departamentu Gospodarki Lekami (DGL) za okres ostatnich 12 miesięcy, tj. kwiecień 2021 - marzec 2022.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi analityków Agencji

Wskazanie wnioskowane w programie lekowym zostało zawężone względem wskazania zarejestrowanego do populacji pacjentów dorosłych z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia i dotyczy skojarzenia Empliciti z pomalidomidem i deksametazonem. Jednakże należy zauważyć, że wnioskodawca opisuje populację jako pacjenci z nawrotowym LUB opornym szpiczakiem mnogim, natomiast zgodnie z ChPL Empliciti jest wskazane do stosowania u pacjentów z nawrotowym I opornym szpiczakiem mnogim, co może budzić wątpliwości odnośnie definicji populacji pacjentów, którzy będą włączani do programu lekowego.

Analitycy nie zgłaszają dodatkowych uwag do programu lekowego.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Empliciti (elotuzumab) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem we wskazaniu: leczenie nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia, 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/ oraz http://www.pcodr.ca
- Francja – http://www.has-sante.fr/
- Holandia – http://www.zorginstituutnederland.nl/
- Niemcy – https://www.g-ba.de/ oraz https://www.iqwig.de/
- Australia – http://www.health.gov.au
- Nowa Zelandia – http://www.pharmac.health.nz

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 14-15.06.2022 przy zastosowaniu słów kluczowych Empliciti, elotuzumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 szkocką rekomendację (SMC 2021), którą oceniono negatywnie z uwagi na fakt, iż firma nie złożyła wniosku oraz 2 pozytywne rekomendacje niemieckie (G-BA 2021 oraz IQWiG 2019/2020), w których wskazano, że zastosowanie schematu elotuzumab + pomalidomid + deksametazon (EPd) w porównaniu ze schematem pomalidomid + deksametazon wiąże się z uzyskaniem dodatkowej korzyści zdrowotnej, niemniej IQWiG wskazuje na niepewność związaną z wiarygodnością uzyskanych w ramach badania ELOQUENT-3 wyników i z tego względu dodatkową korzyść zdrowotną uzyskaną w ramach leczenia schematem EPd w porównaniu ze schematem Pd określono jako niewielką. Ponadto odnaleziono również informację na stronach NICE (National Institute for Health and Care Excellence), iż postępowanie refundacyjne dla leku Empliciti zostało zawieszone (w świetle poufnych informacji przekazanych przez firmę), natomiast na stronach AWMSG (All Wales Therapeutics and Toxicology Centre) wskazano, że ocena nie zostanie przeprowadzona, gdyż produkt podlega ocenie NICE. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 53. Rekomendacje refundacyjne dla leku Empliciti (elotuzumab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2021 (Szkocja)	Elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze linie leczenia w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu, i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.	**Rekomendacja negatywna** Podmiot odpowiedzialny nie złożył wniosku do SMC dot. leku Empliciti w analizowanym wskazaniu i z tego względu komisja nie rekomenduje stosowania leku Empliciti w ramach NHS Scotland.
G-BA 2021* (Niemcy)		**Rekomendacja pozytywna** G-BA wskazuje, że zastosowanie wnioskowanego schematu wiąże się z uzyskaniem dodatkowej korzyści zdrowotnej w porównaniu ze schematem Pd. Jako komparatory dla ocenianego leku wskazano schematy: bortezomib +pegylowana liposomalna doksorubicyna, bortezomib + deksametazon (Vd), Lenalidomid + deksametazon (Rd), pomalidomid + deksametazon (Pd), elotuzumab + lenalidomid + deksametazon (ERd), karfilzomib + lenalidomid + deksametazon (KRd), karfilzomib + deksametazon (Kd), daratumumab + lenalidomid + deksametazon (DRd), daratumumab + bortezomib + deksametazon (DVd). W ramach oceny firma przedłożyła wyniki otwartego, randomizowanego, kontrolowanego badania ELOQUENT-3, porównujące elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EPd) ze schematem pomalidomid z deksametazonem (Pd). Zgodnie z wynikami badania wykazano istotną statystycznie (IS) przewagę w zakresie przeżycia całkowitego, co oceniono jako istotną poprawę. Nie wykazano IS różnic w zakresie objawów i stanu zdrowia. W badaniu ELOQUENT-3 brak jest odpowiedniej jakości danych w zakresie jakości życia związanej ze zdrowiem. W zakresie ciężkich zdarzeń

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		niepożądanych (stopień 3-4 wg CTCAE) wykazano przewagę schematu EPd vs. Pd u pacjentów po 2 lub 3 wcześniejszych liniach leczenia.
IQWiG 2019/2020 (Niemcy)**		**Rekomendacja pozytywna** Ocena została przeprowadzona na podstawie toczącego się randomizowanego badania ELOQUENT-3 oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo elotuzumabu w schemacie EPd w porównaniu do schematu Pd. Niniejsza ocena dotyczy zaktualizowanych danych (nowa. data odcięcia tj. 29 listopada 2018 r.). W rekomendacji wskazano, że IS korzyść wykazano w zakresie przeżycia całkowitego u pacjentów stosujących EPd vs Pd. Natomiast nie wykazano IS różnic między ramionami badania w zakresie pozostałych punktów końcowych (m.in. stan zdrowia, objawy). Nie wykazano również IS różnicy między ramionami badania w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych, natomiast wykazano IS różnicę na korzyść EPd vs Pd w zakresie występowania poważnych zdarzeń niepożądanych (stopień 3-4 wg CTCAE) u pacjentów po co najmniej 2-3 wcześniejszych liniach leczenia. W podsumowaniu wskazano, że w ogólnej ocenie wykazano dodatkową korzyść zdrowotną z zastosowania EPd w porównaniu z Pd, niemniej należy zwrócić uwagę na niepewność związaną z wiarygodnością uzyskanych wyników (m.in. z uwagi na otwarty charakter badania), z tego względu IQWiG wskazuje, że uzyskana dodatkowa korzyść zdrowotna z zastosowania schematu EPd jest niewielka.

*ponowna ocena (aktualizacja oceny z dnia 2 kwietnia 2022 r.) z uwagi na utratę ważności poprzedniej oceny. W poprzedniej ocenie wskazano, że podmiot odpowiedzialny w ramach oceny przedłożył trwające randomizowane badanie open-label, fazy II porównujące skuteczność elotuzumabu w schemacie EPd ze schematem Pd (ELOQUENT-3). Wyniki ww. badania wskazują, że w zakresie przeżycia całkowitego schemat EPd wykazuje przewagę w porównaniu ze schematem Pd. W ogólnej ocenie wszystkich punktów końcowych nie wykazano przewagi, któregokolwiek ze schematów. W zakresie oceny bezpieczeństwa wykazano nieznaczną przewagę schematu EPd w porównaniu ze schematem Pd.

** dokument IQWiG 2020 jest komentarzem do uwag firmy. IQWiG wskazuje, że nadesłany komentarz nie zmienia wnioskowania oceny IQWiG 2019

Skróty: CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events, DRd – schemat daratumumab + lenalidomid + deksametazon, DVd – schemat daratumumab, bortezomid, deksametazon, ERd – schemat elotuzumab + lenalidomid + deksametazon, G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss, IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IS – istotność statystyczna, Kd – schemat karfilzomid + deksametazon, KRd – schemat karfilzomib + lenalidomid + deksametazon, NHS – National Health Service, Pd – schemat pomalidomid + deksametazon, Rd – schemat lenalidomid + deksametazon, SMC – Scottish Medicines Consortium, Vd – schemat bortezomib + deksametazon

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 54. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło: Wnioski refundacyjne dla Empliciti 300 mg i Empliciti 400 mg
[redacted]

[redacted]

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 24.05.2022 r., znak PLR.4500.3942.2021.16.PRU oraz PLR.4500.3943.2021.16.PRU (data wpływu do AOTMiT 24.05.2022 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 2022 r. poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Empliciti (elotuzumab) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 400 mg, 1 fiol. proszku, kod GTIN: 08027950032198,
- Empliciti (elotuzumab) proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol. proszku, kod GTIN: 08027950032181

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD 10: C90.0)", we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego.

Problem zdrowotny

Szpiczak mnogi ICD-10: C90.0 (szpiczak plazmocytowy) 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. Szpiczak mnogi stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych i ok. 14% nowotworów układu krwiotwórczego. Szczyt zachorowań przypada na 7. dekadę życia. W Polsce wg danych KRN w 2017 r. zarejestrowano 1 600 nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych (wg ICD-10: C90). W tym samym roku w Polsce z powodu szpiczaka mnogiego i innych nowotworów z komórek plazmatycznych odnotowano 1407 zgonów. 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.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla schematu EPd (elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem) wskazał schemat Pd (pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem) oraz jako komparatory dodatkowe schematy: Kd (karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem), DVd (daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem). Nie uwzględniono schematu PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon), który jest zalecany przez wytyczne kliniczne polskie, jaki i międzynarodowe u pacjentów ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia. Należy jednak podkreślić, że schemat ten został objęty refundacją w ramach PL B.54 od 1 marca 2022 r., czyli po dacie złożenia wniosku.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do analizy klinicznej włączono badanie ELOQUENT-3, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania schematu EPd z Pd, u pacjentów z opornym lub opornym i nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali co najmniej dwa wcześniejsze schematy leczenia (w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu) oraz byli oporni na ostatnią terapię. Nie odnaleziono natomiast badań bezpośrednio porównujących lub umożliwiających porównanie pośrednie EPd z Kd i DVd. Przedstawiono jedynie zestawienie wyników dla ramienia EPd z badania ELOQUENT-3 oraz dla schematów Kd i DVd odpowiednio z badań ARROW i CASTOR, ze względu na najbardziej zbliżoną populację włączoną do tych badań.

Wyniki z przedłużonej fazy badania ELOQUENT-3 (minimalny okres obserwacji 45 mies., opublikowane w ramach abstraktu konferencyjnego) wykazały istotne statystycznie różnice na korzyść schematu EPd, w zakresie mediany przeżycia całkowitego: 29,8 mies. (95% CI: 22,9; 45,7) dla schematu EPd vs. 17,4 mies. (95% CI: 13,8; 27,7) dla Pd.

Wykazano również istotne statystycznie różnice na korzyść schematu EPD vs. Pd w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby (dane dla minimalnego okresu obserwacji 9,1 mies., mediana PFS wyniosła odpowiednio 10,3 mies. (95% CI: 5,6; n/o) vs. 4,7 mies. (95% CI: 2,8; 7,2)) oraz szansie wystąpienia rocznego (43% vs. 20%) i półtorarocznego (34% vs. 11%) przeżycia wolnego od progresji choroby. Analiza podgrup przeprowadzona po minimalnym okresie obserwacji 9,1 mies. wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami m.in. w podgrupie pacjentów z brakiem oporności zarówno na lenalidomid, jak i inhibitor proteasomu oraz u pacjentów po ≥4 liniach wcześniejszych terapii.

Ogólna odpowiedź na leczenie po minimalnym okresie obserwacji 9,1 mies. występowała istotnie statystycznie częściej w grupie EPd vs. Pd, zarówno w ocenie badacza (53% vs. 26%), jak i dokonanej przez niezależny komitet oceniający (58% vs. 25%). W pozostałych ocenionych punktach końcowych dot. poszczególnych rodzajów odpowiedzi, stabilizacji choroby i progresji choroby nie odnotowano IS różnic między grupami. Nie stwierdzono także IS różnic między grupami w czasie do wystąpienia pierwszego pogorszenia stanu zdrowia, w zakresie jakości życia ocenianej wg kwestionariusza EQ-5D-3L UI i VAS oraz ocenie ryzyka pogorszenia nasilenia objawów choroby w skali MDASI-MM w żadnym z ocenianych okresach obserwacji.

Analizując zestawione wyniki dla wybranych punktów końcowych w zakresie efektywności klinicznej interwencji ocenianej oraz komparatorów dodatkowych z trzech badań: ELOQUENT-3, ARROW i CASTOR należy zwrócić uwagę m.in. na różne mediany czasu obserwacji w badaniach, liczebność grup, a także różnice w populacji włączonej tj. oporność na określone leki, liczba wcześniej stosowanych linii leczenia. Ze względu na heterogeniczność odnalezionych dowodów naukowych nie należy wnioskować o przewadze któregokolwiek ze schematu.

W badaniu ELOQUENT-3 i CASTOR przedstawiono wyniki z analizy końcowej dotyczące przeżycia całkowitego odpowiednio dla schematu EPd (minimalny okres obserwacji 45 mies.) oraz schematu DVd (mediana okresu obserwacji 72,6 mies.) mediana przeżycia całkowitego wyniosła odpowiednio: 29,8 mies. i 49,6 mies. Natomiast w badaniu ARROW nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego u pacjentów stosujących schemat Kd, należy jednak podkreślić, że wynik ten dotyczy mediany okresu obserwacji wynoszącej 13,2 mies. Najdłuższą medianę PFS odnotowano dla schematu Kd w badaniu ARROW (11,2 mies.), natomiast w badaniach ELOQUENT-3 i CASTOR mediana PFS wyniosła odpowiednio 10,3 mies. dla schematu EPd oraz 9,8 mies. w przypadku schematu DVd. Nominalnie najwyższy wynik ORR odnotowano dla schematu DVd (79%) w porównaniu z Kd (63%) i EPd (53%).

W badaniu retrospektywnym Hose 2020 dot. efektywności praktycznej schematu EPd, u 22 pacjentów z opornym i nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym po medianie okresu obserwacji wynoszącej 42,5 mies. mediana OS nie została osiągnięta, natomiast wskaźnik przeżycia całkowitego po 18 mies. wyniósł 73%. Mediana PFS wyniosła 6,4 mies. Nie wykazano IS różnic między pacjentami z opornością na lenalidomid i pacjentami bez oporności w PFS, a także między subpopulacjami chorych po 1-4 wcześniejszych liniach, a tymi po >4 liniach, leczenia. Natomiast w badaniu retrospektywnym Beksac 2019 u 20 pacjentów z opornym szpiczakiem plazmocytowym stosujących EPd mediana PFS wyniosła 6,5 mies. Nie podano mediany OS dla wszystkich pacjentów leczonych EPd, a jedynie dla podgrupy chorych leczonych wcześniej >3 liniami – wyniosła ona 17 mies.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu ELOQUENT-3 wykazano brak IS różnic między grupami EPd i Pd w ocenie częstości występowania zgonów, AEs: ogółem, 3-4 stopnia, powodujących zgon, prowadzących do przerwania terapii, a także AEs zaistniałych w trakcie leczenia: ogółem, 3-4 stopnia oraz SAEs po minimalnej obserwacji 9,1 mies. Wykazano natomiast IS mniejszy odsetek pacjentów, którzy przerwali terapię w grupie EPd vs. Pd. Wśród poszczególnych AE, które wystąpiły u ≥5% pacjentów w którejkolwiek z grup stwierdzono brak IS różnic w częstości wystąpienia hematologicznych AEs we wszystkich stopniach ciężkości łącznie, w tym w stopniach 3.-4. oraz większości niehematologicznych. Wyniki bezpieczeństwa z przedłużonej obserwacji z badania ELOQUENT-3 były zgodne z wynikami po minimalnej obserwacji 9,1 mies.

Zestawienie wyników dla technologii wnioskowanej i komparatorów dodatkowych wykazało, że odsetek zgonów w badaniach ARROW, ELOQUENT-3 i CASTOR wyniósł odpowiednio: 24% (schemat Kd), 22% (EPd) oraz 12% (DVd). Zdarzenia niepożądane ogółem występowały ze zbliżoną częstością w grupach pacjentów stosujących porównywane interwencje. Zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia w badaniach ARROW, ELOQUENT-3 i CASTOR wystąpiły odpowiednio u 68% (Kd), 57% (EPd) i 76% pacjentów (stosujących schemat DVd). Wybrane hematologiczne AEs 3-4 stopnia tj. niedokrwistość najrzadziej występowały u pacjentów stosujących EPD (10%) w badaniu ELOQUENT-3, natomiast neutropenia i małopłytkowość u pacjentów otrzymujących Kd (odpowiednio 6% i 7%) w badaniu ARROW.

Przedmiotowa analiza cechuje się kilkoma ograniczeniami, m.in. została oparta na badaniach otwartych, brak jest badań umożliwiających bezpośrednie lub pośrednie porównanie technologii wnioskowanej z komparatorami dodatkowymi. Ponadto włączona populacja pacjentów do badania ELOQUENT-3 dotyczyła chorych z opornością lub opornością i nawrotem na lenalidomid i inhibitor proteasomu, u których zastosowano co najmniej 2 terapie i nastąpiła u nich progresja choroby w trakcie ostatniej linii leczenia natomiast zapisy wnioskowanego PL wskazują, że do terapii EPd kwalifikowaliby się pacjenci z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano co najmniej 2 terapie, w tym LEN i PI i nastąpiła u nich progresja choroby w trakcie ostatniej linii leczenia, nie jest zatem pewne jakie wyniki terapii EPd uzyskane zostałyby u pacjentów bez oporności na LEN lub PI.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-użyteczności dla porównania EPd vs Pd, natomiast dla porównań EPd vs Kd oraz vs DVd przeprowadził analizę minimalizacji kosztów.

Analiza kosztów-użyteczności

Zastosowanie schematu EPd w miejsce schematu Pd Analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowe oszacowania w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości uwzględniające prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej wnioskowanej terapii. Zgodnie z oszacowaniami prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej schematu EPd w porównaniu ze schematem Pd

Oszacowane wartości progowe są niższe od wnioskowanych ceny zbytu netto i wynoszą (Empliciti 300 mg) oraz (Empliciti 400 mg) .

Zgodnie z wynikiem deterministycznej analizy wrażliwości największy wpływ na ICUR miało przyjęcie wariantu
Wówczas wartość ICUR
. Natomiast wariant, który najbardziej wpłynął na wartości ICUR
Wówczas wartość ICUR natomiast
.

Analiza minimalizacji kosztów

Koszt stosowania schematu EPd w miejsce obecnie refundowanego schematu Kd jest . Koszt inkrementalny z perspektywy NFZ wynosi
. Natomiast koszt stosowania schematu EPd w miejsce obecnie refundowanego schematu DVd również jest . Koszt inkrementalny z perspektywy NFZ wynosi .

Oszacowane ceny zbytu netto leku Empliciti 300 mg / 400 mg, przy których różnica pomiędzy kosztami stosowania wnioskowanej terapii, a komparatorami wynosi 0 PLN są od wnioskowanych cen leku Empliciti i wynoszą odpowiednio dla porównania z Kd natomiast dla porównania z DVd wynoszą .

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wykazały, że największy wpływ na wzrost wydatków płatnika ma przyjęcie wariantu wówczas inkrementalne wydatki płatnika dla porównania EPd vs Kd
a dla porównania EPd vs DVd Natomiast wariant, który najbardziej wpływa na zmniejszenie wydatków płatnika to wariant
Wówczas dla porównania EPd vs Kd

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna charakteryzuje się ograniczeniami. Zdaniem analityków Agencji obrana przez wnioskodawcę technika analityczna dla porównania schematu EPd ze schematem Kd i DVd tj. analiza minimalizacji kosztów jest niezasadna. Analiza minimalizacji kosztów może stanowić analizę dodatkową, jednak analizę podstawową dla ww. porównań powinna stanowić analiza kosztów konsekwencji – z uwagi na brak możliwości przeprowadzenia porównań nie można wnioskować o wyższości któregokolwiek ze schematu. Dodatkowo w ramach analizy nie uwzględniono jako komparatora schematu PVd.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Empliciti w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C90.0)”,

W opinii analityków Agencji głównym ograniczeniem analizy wnioskodawcy są założenia dotyczące oszacowań populacji, które zostały oparte [redacted]. Prezentowane oszacowania w zakresie obciążenia budżetu płatnika obarczone są dużym marginesem niepewności.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Wnioskodawca opisuje populację jako pacjenci z nawrotowym LUB opornym szpiczakiem mnogim, natomiast zgodnie z ChPL Empliciti jest wskazane do stosowania u pacjentów z nawrotowym I opornym szpiczakiem mnogim, co może budzić wątpliwości odnośnie definicji populacji pacjentów, którzy będą włączani do programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 1 szkocką rekomendację (SMC 2021), którą oceniono negatywnie z uwagi na fakt, iż firma nie złożyła wniosku oraz 2 pozytywne rekomendacje niemieckie (G-BA 2021 oraz IQWiG 2019/2020), w których wskazano, że zastosowanie schematu EPd w porównaniu ze schematem Pd (pomalidomid, deksametazon) wiąże się z uzyskaniem dodatkowej korzyści zdrowotnej. Niemniej IQWiG wskazuje na niepewność związana z wiarygodnością uzyskanych w ramach badania ELOQUENT-3 wyników m.in. z uwagi na otwarty charakter badania i z tego względu dodatkową korzyść zdrowotną uzyskaną w ramach leczenia schematem EPd w porównaniu ze schematem Pd określono jako niewielką. Ponadto odnaleziono również informację na stronach NICE (National Institute for Health and Care Excellence), iż postępowanie refundacyjne dla leku Empliciti zostało zawieszone (w świetle poufnych informacji przekazanych przez firmę).

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy.

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 55. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Do wszystkich analiz		
1. Przedłożone analizy (data ukończenia analiz: 2021 r., przeszukanie baz danych w analizie klinicznej: data odcięcia 12 sierpnia 2021 r.) nie odpowiadają w pełni aktualnym zapisom zaakceptowanego programu lekowego (data ostatniej aktualizacji projektu programu lekowego: maj 2022 r.), w związku z czym nie spełniają następujących wymagań: § 4 ust. 1-3 Rozporządzenia, § 5 ust. 1-12 Rozporządzenia, § 6 ust. 1-6 Rozporządzenia. Należy zauważyć, że w treści programu wprowadzono poniższe zmiany: - w kryteriach kwalifikacji do leczenia elotuzumabem w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem zmodyfikowano kryterium nr 3 na następujące: u których zastosowano wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu; - do kryteriów zakończenia udziału w programie dodano zapis o braku co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia (komentarz: nieuwzględnienie w analizach kryterium o braku co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia jako kryterium zakończenia udziału w programie oznacza, że pacjenci mogą kontynuować leczenie niezależnie od osiąganego efektu terapii, poza progresją stanowiącą kryterium wyłączenia);	TAK	Uzasadniono
2. W analizach nie uwzględniono jako komparatorów następujących schematów: - pomalidomid + deksametazon + cyklofosfamid (PCD) oraz pomalidomid + deksametazon + bortezomib (PVd). Należy podkreślić, że zgodnie z zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2021 r.: u chorych ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia rekomenduje się zastosowanie schematu pomalidomid + deksametazon. Poprawę wyników tej terapii można uzyskać przez dodatnie trzeciego leku (izatuksymabu lub elotuzumabu), *Opcjonalnie do pomalidomidu mogą być dołączane powszechnie dostępne: cyklofosfamid (PCd) i bortezomib (PVd) (…). Obserwowane odsetki odpowiedzi oraz czas ich trwania ulegają niemal podwojeniu w porównaniu do terapii dwulekowej PD*. Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ cyklofosfamid jest refundowany w ramach chemioterapii dla pacjentów z rozpoznanym szpiczakiem plazmocytowym (C90.0), natomiast schemat PVd jest refundowany w programie lekowym B.54 od marca 2022 r.[23] - bortezomid + deksametazon (Vd) – wskazany przez wytyczne Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2021 r. przy zasadności powtórnego leczenia bortezom bem (brak istotnej toksyczności oraz brak oporności), - bendamustyna + talidomid + deksametazon (BTD) /bendamustyna + talidomid + prednizon (BTP) lub bendamustyna + bortezomib + deksametazon (BBD). Schematy oparte na benadmustynie zostały wskazane jako komparator dodatkowy dla schematu PVd w AWA Imnovid OT.4231.4.2021 (BIP Agencji: 36/2021)[24], są również wymienione w wytycznych Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2021 r. - lenalidomid + deksametazon (Rd) refundowany w PL B.54 u pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym. Należy zauważyć, że kryteria w PL B.54 niepozwalające na zakwalif kowanie do leczenia Rd ze względu na bezpieczeństwo nie wykluczają pacjentów, u których lenalidomid był stosowany we wcześniejszej linii leczenia, wykluczają jedynie pacjentów z nadwrażliwością na lenalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą. Dodatkowo schemat ten (podobnie jak schemat VD) został wskazany jako jeden z komparatorów dla schematu elotuzumab + pomalidomid + deksametazon (EPd) w aktualnej	TAK	Uzasadnienie wnioskodawcy należy uznać za wystarczające, jednocześnie wątpliwości analityków Agencji budzi uzasadnienie wykluczenia spośród technologii alternatywnych schematu PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon), który jest zalecany przez wytyczne oraz refundowany w PL B.54.

[23] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2022 r.

[24] https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7300-36-2021-zlc

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
rekomendacji G-BA[25]. Biorąc pod uwagę powyższe, uzasadnienie odrzucenia jako komparatora schematów Rd i VD przedstawione w analizie problemu decyzyjnego jest niewystarczające. Proszę o dostosowanie wszystkich analiz farmakoekonomicznych, tak aby odpowiadały aktualnym zapisom projektu programu lekowego i zachowywały spójność w zakresie uwzględnionych dowodów skuteczności oraz bezpieczeństwa, populacji i komparatorów.		
W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji		
1. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (**§ 2 Rozporządzenia**): a) Przed dniem złożenia wniosku refundacyjnego dla leku Empliciti, w dniu 29 października 2021 r. ogłoszono nowe obwieszczenie Prezesa GUS z dnia 28 październ ka 2021 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2017-2019 (M.P. z 2021 r., poz. 991). Tym samym uległa zmianie wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (Komun kat Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryf kacji w sprawie obowiązującej od dnia 29 października 2021 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość). Z uwagi na powyższe, proszę o uwzględnienie w analizach aktualnej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość i o stosowną korektę obliczeń w analizie ekonomicznej.	TAK	Uzupełniono
b) W przeglądzie systematycznym AKL nie uwzględniono abstraktów opublikowanych przed datą złożenia wniosku, dotyczących badania ELOQUENT-3, w których przedstawione zostały wyniki skuteczności i bezpieczeństwa po minimalnym okresie obserwacji wynoszącym 45 mies., tj. Dimopoulos 2021[26]; Weisel 2021[27]. Również w ramach zestawienia wyników dla porównania ze schematami Kd i DVD proszę o uwzględnienie wyników z ww. abstraktów dla terapii wnioskowanej oraz odpowiednich wyników z badań CASTRO i ARROW.	TAK	Uzupełniono
c) Ponadto należy zaznaczyć, że przedstawione w ramach AKL informacje z baz: European database of suspected adverse drug reaction report (prowadzonej przez EMA) oraz WHO VigiAccess nie są aktualne na dzień złożenia wniosku.	TAK	Uzupełniono
d) W analizie problemu decyzyjnego wnioskodawcy nie przedstawiono ponownej oceny leku Empliciti opracowanej przez G-BA[28].	TAK	Uzupełniono
e) Na str. 103 w APD (Rozdz. 4) znajduje się odwołanie do uchylonej treści rozporządzenia (aktualna treść: Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, zawiera porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi).	TAK	Uzupełniono
III. W ramach analizy klinicznej (AKL): 4. AKL nie zawiera opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria selekcji określone dla przeglądu badań pierwotnych w zakresie populacji i interwencji. (§ 4 ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia) W ramach przeglądu systematycznego nie uwzględniono publ kacji Mohyuddin 2021 (przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa) opublikowanego w marcu 2021 r. Wnioskodawca argumentuje to brakiem przedstawienia w badaniu porównania ze zdefiniowanymi komparatorami. Należy jednak podkreślić, że w publikacji Mohyuddin 2021 podano wyniki metaanalizy sieciowej dla porównania m.in. z pomalidomidem + deksametazonem (schemat ten został wskazany jako komparator w AKL).	TAK	Uzupełniono
5. AKL nie zawiera opisu metodyki badania z uwzględnieniem wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia) Nie przedstawiono definicji kryteriów IMWG (Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka Mnogiego), wg których oceniano progresję i odpowiedź na leczenie m.in.	TAK	Uzupełniono, jednak opis charakterystyki oraz treści kwestionariusza EuroQoL-5 i modułu dla szpiczaka plazmocytowego narzędzia

[25] https://www.g-ba.de/beschluesse/5174/

[26] Dimopoulos M. et al., P-193 Elotuzumab plus pomalidomide/dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma: final overall survival from the phase 2 ELOQUENT-3 trial, 18th International Myeloma Workshop October 2021

[27] Weisel K. et al., Impact of Elotuzumab Plus Pomalidomide/Dexamethasone on Health-Related Quality of Life for Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Final Data from the Phase 2 ELOQUENT-3 Trial, Blood 138 (2021) 1662–1664

[28] https://www.g-ba.de/beschluesse/5174/

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
w badaniu ELOQUENT-3. Ponadto nie opisano charakterystyki oraz treści kwestionariusza EuroQoL-5 i modułu dla szpiczaka plazmocytowego narzędzia MD Anderson Symptom Inventory (MDASI-MM) oraz nie podano definicji dla punktów końcowych odnoszących się do poszczególnych typów odpowiedzi na leczenie w badaniach włączonych do AKL.		MD przedstawiono w sposób skrótowy.
6. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia). Nie uwzględniono jako komparatorów innych schematów, wskazanych powyżej w treści pisma.	TAK	Uzasadnienie wnioskodawcy należy uznać za wystarczające, jednocześnie wątpliwości analityków Agencji budzi uzasadnienie wykluczenia spośród technologii alternatywnych schematu PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon), który jest zalecany przez wytyczne oraz refundowany w PL B.54.
W ramach AE i BIA		
7. 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 ka kulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia), 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) Założenia przyjęte w analizie ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet nie są zgodne z aktualnymi zapisami wnioskowanego programu lekowego (szczegółowy opis przedstawiono powyżej w uwagach do całości analiz).	TAK	Wyjaśniono
W ramach AE		
8. Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia). Wnioskodawca jako technikę analityczną dla porównania schematów EPd vs Kd (karfilzomib + deksametazon) oraz EPd vs DVd (daratumumab + bortezomib + deksametazon) wybrał analizę minimalizacji kosztów. Obrana technika analityczna nie jest zgodna z Wytycznymi AOTMiT z 2016 r., zgodnie z którymi w rozpatrywanym przypadku, ze względu na brak wiarygodnych danych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji ocenianej z komparatorami, zasadnym jest przeprowadzenie analizy konsekwencji kosztów. W przypadku analizy minimalizacji kosztów należy przeprowadzić porównanie pośrednie, które będzie uzasadniało jej zastosowanie, a w przypadku uzasadnionego braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, należy przedstawić analizę kosztów konsekwencji.	NIE	Wnioskodawca powtórnie uzasadnia wybór przyjętej techn ki analitycznej. Agencja pozostaje na stanowisku, iż właściwą techn ką analityczną dla porównania EPd vd Kd oraz vs DVd jest analiza kosztów konsekwencji.
9. Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). Wnioskodawca wskazał, iż w ramach AE uwzględniono zdarzenia niepożądane stopnia ≥3 występujące u ≥5% pacjentów w którymkolwiek z ramion badania ELOQENT-3. Mimo to w AE pominięto zdarzenie niepożądane stopnia ≥3 - występowanie nowotworów (ang. neoplasms), które zgodnie z danymi z badania ELOQENT-3 (Dimopoulos 2018) odnotowano u 2% pacjentów w ramieniu EPd oraz u 11% pacjentów w ramieniu Pd.	TAK	Wyjaśniono
10. Analiza podstawowa AE nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano założeń, 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). Nie przedstawiono uzasadnienia dla przyjęcia parametru: czas leczenia po progresji wartości zgodnie z pierwotnymi założeniami adaptowanego modelu.	TAK	Wyjaśniono
11. 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 ka kulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi	TAK	Poprawiono

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia). W modelu ekonomicznym nie odnaleziono oszacowań cen progowych dla porównania EPd vs Pd (str. 79-80 AE).		
12. Wartości wejściowe do modelu obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, jednak analiza ekonomiczna nie zawiera prawidłowo przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (§ 5 ust. 8 Rozporządzenia). Aktualizacja przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia nie została przeprowadzona w sposób systematyczny. Wnioskodawca w procesie wyszukiwania wykorzystał tylko jedną bazę informacji naukowych – MEDLINE (Pubmed). Istnieje konieczność powtórzenia wyszukiwania z wykorzystaniem innych baz (EMBASE, The Cochrane L brary). Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości posłużono się użytecznościami zaczerpniętymi z AWA Kyprolis OT.4331.41.2019 (BIP Agencji: 166/2019), jednak brak jest wystarczającego uzasadnienia takiego wyboru wartości użyteczności.	TAK	Wyjaśniono
13. Analiza wrażliwości nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności, o których mowa w § 5 ust. 9 pkt 1 oraz nie zawiera oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskanych przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej (§ 5 ust. 9 pkt 2 i 3 Rozporządzenia). a) W ramach analizy ekonomicznej (dokument Word) nie przedstawiono interpretacji wyn ków probabilistycznej analizy wrażliwości oszacowanych w modelu (tabela E70 – G73, zakładka probabilistic results) dla porównania EPd vs. Pd. Dodatkowo proszę o aktualizację ww. oszacowań z uwzględnieniem aktualnego progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.	TAK/?	Uzupełniono. Niemniej nie przedstawiono oszacowań prawdopodobieństwa opłacalności kosztowej terapii.
b) W celu określeniu czasu trwania leczenia przeprowadzono parametryczne dopasowanie krzywych czasu do przerwania leczenia. Nie testowano alternatywnych modeli parametrycznych dla tego parametru w analizie wrażliwości. Dodatkowo odnaleziono liczne nieścisłości pomiędzy danymi przedstawionymi w analizie ekonomicznej (wersją Word) a danymi w modelu, w tym m.in.: • oszacowania cen progowych (UCZ oraz CZN) dla porównania EPd vs Kd (str. 83 85 AE, zakładka Results Summary) oraz EPd vs DVd (str. 89 90AE, zakładka Results Summary) • Z uwagi na powyższe, proszę o sprawdzenie spójności danych w dokumencie Word oraz wartości użytych w modelu i dokonanie odpowiedniej korekty. Ponadto z uwagi na fakt, że wyn ki oszacowań przeprowadzonych w ramach analizy ekonomicznej zostały wykorzystane w ramach analizy wpływu na budżet, niezgodności analizy ekonomicznej mają zastosowanie również do analizy wpływu na budżet.	TAK	Uzupełniono
VI. W ramach analizy wpływu na budżet (BIA): 14. Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit a Rozporządzenia). W analizie wpływu na budżet przedstawiono oszacowania liczebności populacji jedynie dla części wskazania zgodnego z ChPL: dla pacjentów będących stosować elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie, w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu, i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) wskazania do stosowania dla Empliciti obejmują dwie grupy pacjentów - Produkt leczniczy Empliciti w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem jest wskazany w leczeniu szpiczaka mnogiego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej jedną terapię. - Produkt leczniczy Empliciti w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem jest wskazany w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.	TAK	Uzupełniono

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W związku z powyższym niezbędne jest przeprowadzenie oszacowań populacji z uwzględnieniem pełnego wskazania do stosowania produktu leczniczego Empliciti zgodnego z ChPL.		
15. BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6. Ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia). Nie jest jasne, czy populacja docelowa wskazana we wniosku została określona z uwzględnieniem dostępności innych refundowanych schematów leczenia. [redacted]. Proszę o wyjaśnienie, czy powyższe oszacowania obejmują końcową populację, uwzględniającą tylko udziały w rynku przejęte przez elotuzumab, czy też dotyczą wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana.	TAK	Wyjaśniono
16. Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, nie dokonano w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane (§ 6 ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia). Wnioskodawca liczebność populacji docelowej oszacował na podstawie opinii eksperckich, nie przedstawiono oszacowania w oparciu o dane epidemiologiczne. Należy przedstawić alternatywny wariant obliczeń, w którym populacja docelowa wyprowadzona zostanie z danych epidemiologicznych, wraz ze szczegółowym przedstawieniem poszczególnych etapów szacowania populacji.	NIE	Nie uzupełniono. Wnioskodawca zaznaczył, iż nie zidentyf kowano danych epidemiologicznych, które dawałyby możliwość wiarygodnej oceny przepływu pacjentów do programu lekowego.
17. Analiza wpływu na budżet nie zawiera wyszczególnienia wszystkich 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 8 Rozporządzenia). W analizie wpływu na budżet założenia dotyczące aktualnej praktyki klinicznej oraz rozpowszechnienia terapii elotozumabem w kolejnych latach analizy przyjęto na podstawie opinii ekspertów. Nie przedstawiono wystarczającego uzasadnienia dla przyjęcia takiego podejścia. Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości powinny zostać przeprowadzone obliczenia uwzględniające alternatywne źródła danych, np. analizę rynku na podstawie sprzedaży leków refundowanych w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD-10: C90.0)".	NIE	Nie uzupełniono. Wnioskodawca zaznaczył, że analiza rynku na podstawie sprzedaży leków refundowanych w ramach programu lekowego nie daje możliwości uwzględnienia liniowości terapii i sekwencji stosowania poszczególnych opcji terapeutycznych. Wnioskodawca zaznaczył ponownie, iż nie zidentyf kował danych epidemiologicznych, które dawałyby możliwość wiarygodnej oceny przepływu pacjentów.
18. 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 kwalif kacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu. (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia). W BIA nie podano uzasadnienia, dlaczego przyjęcie opakowania zawierającego 400 mg elotuzumabu jako podstawy limitu spełnia zapisy art. 15 ust. 11 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463, z późn. zm.).	TAK	Wyjaśniono
VII. Wskazanie źródeł danych: 19. Przedłożone analizy muszą zawierać dane b bliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 pkt 1 Rozporządzenia).	NIE	M.in. wykorzystane dane wewnętrzne wnioskodawcy nie są możliwe do zweryfikowania.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Z uwagi na fakt, iż część założeń w przedłożonych analizach oparta jest na danych wewnętrznych wnioskodawcy, a także biorąc pod uwagę, iż do oszacowania użyteczności zaimplementowanych w modelu posłużono się polskimi taryfami użytkowymi, należy przedłożyć ww. dane.		
20. Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia). Z uwagi na korzystanie w przedłożonych analizach z opinii ekspertów klinicznych należy przedstawić ich dane osobowe. Ponadto biorąc pod uwagę, iż do szacowania populacji docelowej analizy wpływu na budżet wykorzystano dane z opinii/ankiet ekspertów, które w tym przypadku stanowią źródło danych, zasadnym jest dołączenie ich do dokumentacji przekazanej wraz z wnioskiem, w celu umożliwienia ich weryfikacji.	TAK	Uzupełniono

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

Informacje wstępne: brak niezgodności.

Analiza problemu decyzyjnego:

- wśród komparatorów nie uwzględniono schematu PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon), który jest zalecany przez wytyczne kliniczne polskie, jaki i międzynarodowe u pacjentów ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia. Należy jednak podkreślić, że schemat ten został objęty refundacją w ramach PL B.54 od 1 marca 2022 r., czyli po dacie złożenia wniosku.

Analiza kliniczna:

- Brak.

Analiza ekonomiczna:

- zastosowano nieprawidłową technikę analityczną dla porównań EPd vs Kd oraz vs DVd
- przyjęta technika analityczna nie została zastosowana zgodnie z wytycznymi – nie przedłożono dowodów naukowych potwierdzających, że wyniki zdrowotne są terapeutycznie równorzędne lub że różnice między technologiami nie są istotne klinicznie.
- w analizie probabilistycznej nie zdefiniowano i/lub nie uzasadniono rozkładu zmiennych wejściowych – nie przedstawiono prawidłowego wykresu scatter plot tj. wykres inkrementalnych kosztów od inkrementalnego QALY

Analiza wpływu na budżet:

- oszacowania populacji docelowej oraz zakres przejęcia rynku przez lek Empliciti oparte są [redacted] co wiąże się z niepewnością oszacowań.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
ELOQUENT-3	Dimopoulos et al. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1805762. Dimopoulos et al. Elotuzumab, Pomalidomide, and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: efficacy After Additional Follow-Up of the ELOQUENT-3 Study. Clinical lymphoma, myeloma & leukemia 2019 Dimopoulos, et al. P-193: elotuzumab plus pomalidomide/dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma: final overall survival from the phase 2 ELOQUENT-3 trial. Clinical lymphoma, myeloma & leukemia 2021. Weisel, K., et al. Impact of Elotuzumab Plus Pomalidomide/Dexamethasone on Health-Related Quality of Life for Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): final Data from the Phase 2 ELOQUENT-3 Trial. Blood 2021 Weisel K, et al. Impact of elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone on health-related quality of life in patients with relapsed/refractory multiple myeloma enrolled in the ELOQUENT-3 study. Blood 2019 Weisel K, et al. Quality-of-life outcomes in patients with relapsed/refractory multiple myeloma treated with elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone: Results from the phase 2 randomized eloquent-3 study. Blood 2018
ARROW	Moreau, et al. Once weekly versus twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ARROW): interim analysis results of a randomised, phase 3 study, Lancet Oncol, 2018
CASTOR	Palumbo, et al. the CASTOR Investigators, Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple myeloma, The New England Journal of Medicine, 2016 Spencer A., et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR, Haematologica, 2018 Weisel et al., Efficacy and safety of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (D-VD) versus bortezomib and dexamethasone (VD) in first relapse patients (pts) with multiple myeloma (mm): Four-year update of castor. Blood, 2019 Sonneveld, P., et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone alone in patients with previously treated multiple myeloma: overall survival from the phase 3 CASTOR trial. HemaSphere 2022
Hose 2020	Hose D, et al. Elotuzumab, pomalidomide, and dexamethasone is a very well tolerated regimen associated with durable remission even in very advanced myeloma: a retrospective study from two academic centers. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology 2020.
Beksac 2019	Beksac M, et al. Elotuzumab Plus Pomalidomide or Lenalidomide is Able to Achieve Durable ≥Vgpr Responses Among Immunomodulatory / Proteasome Inhibitor Refractory Myeloma Patients: A Report on Multicenter Experience From Turkey. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 2019
Mohyuddin 2021	Mohyuddin GR, et al., Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Data on Efficacy of Novel Therapy Combinations in Patients with Lenalidomide-refractory Multiple Myeloma. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 2021
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ASCO 2019	Mikhael J., Ismaila N., Cheung M. C., Costello C., Dhodapkar M. V., et al., Treatment of Multiple Myeloma: ASCO AND CCO Joint Clinical Practice Guideline, Journal of Clinical Oncology, 2019, 37, 14, 1228-1263
AWMSG 2019	All Wales Therapeutics and Toxicology Centre, elotuzumab (Empliciti®), In combination with pomalidomide and dexamethasone for the treatment of adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma who have received at least two prior therapies including lenalidomide and a proteasome inhibitor and have demonstrated disease progression on the last therapy, 2019. źródło: https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/elotuzumab-empliciti/ (data dostępu 15.06.2022 r.)
EHA-ESMO 2021	Dimopoulos et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2021

G-BA 2021	Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V: Elotuzumab (reassessment after the deadline: multiple myeloma, at least 2 prior therapies, combination with Pomalidomide and Dexamethasone), 2021. źródło: https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-5174/2021-12-16_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-708_EN.pdf (data dostępu 15.06.2022 r.)
IMWG 2021	Moreau et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group, 2021
IQWiG 2019	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A19-80] Elotuzumab (multiples Myelom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/2019/a19-80-elotuzumab-multiples-myelom-nutzenbewertung-gemaess-35a-sgb-v.12599.html (data dostępu 22.06.2020 r.)
IQWiG 2020	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A20-12] Elotuzumab (multiples Myelom) - Addendum zum Auftrag A19-80. https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/2020/a20-12-elotuzumab-multiples-myelom-addendum-zum-auftrag-a19-80.12937.html (data dostępu 22.06.2020 r.)
MAYO 2020	Rajkumar, Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management,; Treatment of Relapsed Myeloma Mayo Consensus, 2020
MSAG 2019	Medical Scientific Advisory Group, Clinical Practice Guideline Multiple Myeloma, 2019
NCCN 2022	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Multiple Myeloma, Version 5.2022 — March 9, 202
NCI 2022	National Cancer Institute, Plasma Cell Neoplasms (Including Multiple Myeloma) Treatment (PDQ)–Health Professional Version
NICE 2018	National Institute for Health and Care Excellence, Elotuzumab with pomalidomide and dexamethasone for treating multiple myeloma after 2 therapies ID1467 In development [GID-TA10353], 2018. źródło: https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10353 (data dostępu: 16.06.2022 r.)
NICE 2022	National Institute for Health and Care Excellence, Myeloma: diagnosis and management, 2021
PGSz 2021	Giannopoulos K, et al. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytowego oraz innych dyskrazji plazmocytowych na rok 2021
PTOK/PUO 2020	Jamroziak K. Szpiczak plazmocytowy, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Polska Unia Onkologii, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2019 rok.
SMC 2021	Scottish Medicines Consortium, elotuzumab 300mg and 400mg powder for concentrate for solution for infusion (Empliciti®), Indication under review: In combination with pomalidomide and dexamethasone for the treatment of adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma who have received at least two prior therapies including lenalidomide and a proteasome inhibitor and have demonstrated disease progression on the last therapy, 2021 źródło: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6182/elotuzumab-empliciti-non-sub-final-july-2021-for-website.pdf (data dostępu: 16.06.2022 r.)
Pozostałe publikacje	
AWA Darzalex 2021	Analiza weryfikacyjna nr: OT.4231.65.2021, data ukończenia: 10 marca 2022 r. https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7617-180-2021-zlc
ChPL Empliciti	Charakterystyka Produktu Leczniczego Empliciti https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/empliciti-epar-product-information_pl.pdf
NFZ 71/2022/DGL	Zarządzenie 71/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1.06.2022 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
NFZ 72/2022/DGL	Zarządzenie 72/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1.06.2022 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2022 r.

15. Załączniki

Zał. 1. [redacted], Elotuzumab (Empliciti®) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym wcześniej leczonych lenalidomidem i inhibitorem proteasomu. Analiza problemu decyzyjnego. HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa, 2022;

Zał. 2. [redacted], Elotuzumab (Empliciti®) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym wcześniej leczonych lenalidomidem i inhibitorem proteasomu. Analiza kliniczna. HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa, 2022;

Zał. 3. [redacted], Elotuzumab (Empliciti®) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym wcześniej leczonych lenalidomidem i inhibitorem proteasomu. Analiza ekonomiczna. HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa, 2022;

Zał. 4. [redacted], Elotuzumab (Empliciti®) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym wcześniej leczonych lenalidomidem i inhibitorem proteasomu. Analiza wpływu na budżet. HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa, 2022;

Zał. 5. [redacted], Elotuzumab (Empliciti®) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym wcześniej leczonych lenalidomidem i inhibitorem proteasomu, Analiza racjonalizacyjna. HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa, 2022;

Zał. 6. [redacted], Elotuzumab (Empliciti®) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym wcześniej leczonych lenalidomidem i inhibitorem proteasomów. Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań. HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k., Warszawa, 2022.

Zał. 7. Wykaz leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 56 Wykaz leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu – Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
Leki dostępne w ramach programu lekowego						
Daratumumabum	Darzalex, roztwór do wstrzykiwań, 1800 mg (120 mg/ml)	1 fiol. 15 ml	05413868119596	32446,43	34068,75	34068,75
	Darzalex, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. 20 ml	05909991275235	7210,32	7570,84	7570,83
	Darzalex, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909991275228	1802,58	1892,71	1892,71
Ixazomibum	Ninlaro, kaps. twarde, 2,3 mg	3 szt.	03400930077696	17944,20	18841,41	10833,81
Karizomib	Ninlaro, kaps. twarde, 3 mg	3 szt.	03400930077719	17944,20	18841,41	14131,06
	Ninlaro, kaps. twarde, 4 mg	3 szt.	03400930077726	17944,20	18841,41	18841,41
	Kyprolis, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.	05909991298463	728,28	764,69	764,69
Lenalidomidum	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05055565770863	1950,48	2048,00	2045,62
	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05055565770870	2925,72	3072,01	3068,43
	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05055565770887	4876,20	5120,01	5114,05
	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05055565770856	975,24	1024,00	1022,81
	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 10 mg	21 szt. (blister)	03838989737627	1948,21	2045,62	2045,62
	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 15 mg	21 szt. (blister)	03838989737634	2922,32	3068,44	3068,43
	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 25 mg	21 szt. (blister)	03838989737641	4870,53	5114,06	5114,05
	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 5 mg	21 szt. (blister)	03838989737658	974,11	1022,82	1022,81
	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05901797710910	1950,48	2048,00	2045,62
	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05901797710996	2925,72	3072,01	3068,43
	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05901797710934	4876,20	5120,01	5114,05
	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05901797710903	975,24	1024,00	1022,81
	Lenalidomide Sandoz, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05907626709094	1950,48	2048,00	2045,62
	Lenalidomide Sandoz, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05907626709100	2925,72	3072,01	3068,43
	Lenalidomide Sandoz, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05907626709124	4876,20	5120,01	5114,05
	Lenalidomide Sandoz, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05907626709070	975,24	1024,00	1022,81
	Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 10 mg	21 szt. (blister)	05909991470302	1950,48	2048,00	2045,62
	Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 15 mg	21 szt. (blister)	05909991470319	2925,72	3072,01	3068,43
	Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 25 mg	21 szt. (blister)	05909991470333	4876,20	5120,01	5114,05
	Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 5 mg	21 szt. (blister)	05909991470258	975,24	1024,00	1022,81
	Lenalidomide Zentiva, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991447830	1950,48	2048,00	2045,62
	Lenalidomide Zentiva, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991447854	2925,72	3072,01	3068,43
	Lenalidomide Zentiva, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991447892	4876,20	5120,01	5114,05
	Lenalidomide Zentiva, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991447793	975,24	1024,00	1022,81

	Revlimid, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909990086702	14276,96	14990,81	2045,62
	Revlimid, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909990086764	15059,12	15812,08	3068,43
	Revlimid, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909990086771	16564,76	17393,00	5114,05
	Revlimid, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909990086696	13616,86	14297,70	1022,81
Pomalidomidum	Imnovid, kaps. twarde, 1 mg	14 szt.	05909991398477	24716,16	25951,97	25951,97
	Imnovid, kaps. twarda, 1 mg	21 szt.	05909991185589	37074,24	38927,95	38927,95
	Imnovid, kaps. twarde, 2 mg	14 szt.	05909991398484	24716,16	25951,97	25951,97
	Imnovid, kaps. twarda, 2 mg	21 szt.	05909991185596	37074,24	38927,95	38927,95
	Imnovid, kaps. twarde, 3 mg	14 szt.	05909991398491	24716,16	25951,97	25951,97
	Imnovid, kaps. twarda, 3 mg	21 szt.	05909991185602	37074,24	38927,95	38927,95
	Imnovid, kaps. twarde, 4 mg	14 szt.	05909991398507	24716,16	25951,97	25951,97
	Imnovid, kaps. twarda, 4 mg	21 szt.	05909991185619	37074,24	38927,95	38927,95
Katalog C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym						
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	05909991198183	1566,00	1644,30	1644,30
	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	05909991198145	391,50	411,08	411,08
	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (100 mg)	05902020241508	2484,00	2608,20	1644,30
	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (25 mg)	05902020241492	621,00	652,05	411,08
	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	05909991267285	838,08	879,98	879,98
	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	05909991267292	209,52	220,00	220,00
Bortezom bum	Bortezomib Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol. 6 ml	05055565749142	249,48	261,95	194,40
	Bortezomib Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	05055565718339	648,00	680,40	680,40
	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	05906414000771	301,32	316,39	194,40
	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2,5 mg	1 fiol.	05900411003193	623,70	654,89	486,00
	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	05906414000788	1020,60	1071,63	680,40
	Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	05902020241461	172,80	181,44	181,44
	Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	05902020241478	604,80	635,04	635,04
	Bortezomib medac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	05909991382124	172,80	181,44	181,44
	Bortezomib medac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	05909991382131	270,00	283,50	283,50

	Bortezomib SUN, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	05909991351762	216,00	226,80	226,80
	Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol. proszku	05909991250829	131,76	138,35	138,35
	Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol. proszku	05909991250812	211,68	222,26	222,26
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	257,04	269,89	269,89
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	39,96	41,96	41,96
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	102,06	107,16	107,16
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	18,25	19,16	19,16
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	170,64	179,17	179,17
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990450015	24,62	25,85	25,85
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990450022	45,90	48,20	48,20
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990450039	139,32	146,29	146,29
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990662753	186,84	196,18	196,18
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	05909990776733	36,72	38,56	38,56
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990776740	104,76	110,00	110,00
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990776726	12,74	13,38	13,38
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990851058	131,76	138,35	138,35
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990477425	41,90	44,00	44,00
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990477432	102,06	107,16	107,16
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990477418	24,84	26,08	26,08
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	05909990958535	71,28	74,84	74,84
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990958481	9,03	9,48	9,48
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990958504	42,12	44,23	44,23
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990838745	6,26	6,57	6,57

	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990894772	62,64	65,77	65,77
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990838769	31,32	32,89	32,89
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990640188	8,42	8,84	8,84
	Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990181216	42,12	44,23	44,23
	Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990181223	84,24	88,45	88,45
	Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	05909990624935	168,48	176,90	176,90
Dacarbazinum	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	05909991029500	151,20	158,76	158,76
	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	05909991029807	151,20	158,76	158,76
	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	05909991029609	302,40	317,52	317,52
	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	05909991029708	75,60	79,38	79,38
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990471010	10,93	11,48	11,48
	Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990983018	1462,86	1536,00	1536,00
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990851393	30,24	31,75	31,75
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990851409	120,96	127,01	127,01
	Myocet / Myocet liposomal, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji, 50 mg	2 zest. po 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor)	05909990213559	3580,20	3759,21	3759,21
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909991104344	540,00	567,00	567,00
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909991104320	135,00	141,75	141,75
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991104313	27,00	28,35	28,35
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991104337	270,00	283,50	283,50
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990776115	20,52	21,55	21,55
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990776214	41,04	43,09	43,09
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990776313	82,08	86,18	86,18
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	05909990776016	12,31	12,93	12,93

	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991233297	30,13	31,64	31,64
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909991233303	60,37	63,39	63,39
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991198121	11,88	12,47	12,47
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	05909990241118	120,42	126,44	126,44
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	05909990241217	217,62	228,50	228,50
Melphalanum	Alkeran, tabl. powl., 2 mg	25 szt.	05909990283514	111,95	117,55	117,55
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990669493	24,84	26,08	26,08
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990669523	124,20	130,41	130,41
Plerixaforum	Mozobil, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 1,2 ml	05909990728473	18856,80	19799,64	19799,64
Katalog A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym						
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt.	05909990240814	72,36	75,98	88,08
	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt.	05909990240814	72,36	75,98	88,08
Dexamethasonum	Demezon, tabl., 1 mg	40 szt.	05909991389178	23,22	24,38	30,86
	Demezon, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991389208	46,44	48,76	58,57
	Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991397524	234,36	246,08	265,21
	Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991397258	241,92	254,02	273,15
	Dexamethasone KRKA, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991297763	252,72	265,36	284,49
	Dexamethasone Krka, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991393984	46,98	49,33	59,14
	Dexamethasone Krka, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991397319	48,38	50,80	60,61
	Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991297480	50,54	53,07	62,88
	Dexamethasone KRKA, tabl., 40 mg	20 szt.	05909991297879	502,16	527,27	553,04
	Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg	20 szt.	05909991297633	101,09	106,14	119,95
	Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	20 szt.	05904374007854	16,96	17,81	21,96
	Pabi-Dexamethason, tabl., 20 mg	20 szt.	05900411007351	252,66	265,29	284,42
	Pabi-Dexamethason, tabl., 4 mg	20 szt.	05900411007276	50,53	53,06	62,87
	Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg	20 szt.	05904374007861	8,48	8,90	11,39
	Pabi-Dexamethason, tabl., 8 mg	20 szt.	05900411007313	101,07	106,12	119,93
Melphalanum	Alkeran, tabl.powl., 2 mg	25 szt.	05909990283514	111,95	117,55	131,93
Prednisolonum	Encortolon, tabl., 5 mg	20 szt.	05904374007946	9,61	10,09	12,72
	Predasol, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991356712	27,00	28,35	35,10
	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909991289416	7,45	7,82	8,20
	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909991289416	7,45	7,82	8,20
	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	05909990405312	16,20	17,01	20,34
	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	05909990405312	16,20	17,01	20,34
	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	05909990405411	21,60	22,68	27,95

	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	05909990405411	21,60	22,68	27,95
	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990641192	22,45	23,57	29,60
	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990641192	22,45	23,57	29,60
	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	05909990641185	9,72	10,21	12,09
	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	05909990641185	9,72	10,21	12,09
Prednisolonum	Encortolon, tabl., 5 mg	20 szt.	05904374007946	9,61	10,09	12,72
	Predasol, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991356712	27,00	28,35	35,10

Tabela 57 Talidomid finansowany ze środków publicznych w Polsce w rozpoznaniu C90.0 – Zarządzenie Prezesa NFZ nr 72/2022/DGL

Substancja czynna	Kod substancji czynnej	Nazwa substancji czynnej i jednostka rozliczeniowa	Jednostka rozliczeniowa	Wartość punktowa	Tryb podania leku
Thalidomidum	5.08.05.0000040	Thalidomidum - 100 mg	10 mg	7,6880	ambulatoryjny, jednodniowy, hospitalizacja