

## Rekomendacja nr 79/2022

z dnia 16 sierpnia 2022 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Empliciti (elotuzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD-10: C90.0)”

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Empliciti (elotuzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD-10: C90.0)” na zaproponowanych warunkach.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej można stwierdzić, że stosowanie elotuzumabu (w schemacie z pomalidomidem i deksametazonem, EPd) nie wpływa na przeżycie całkowite, istotnie statystycznie (IS) wpływa na przeżycie bez progresji choroby (PFS) pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym w porównaniu do stosowania terapii schematem pomalidomid + deksametazon (Pd) w minimalnym okresie obserwacji. Ponadto, nie stwierdzono IS różnic między grupami EPd vs Pd w ocenie jakości życia (czas do wystąpienia pierwszego pogorszenia stanu zdrowia, ryzyko pogorszenia nasilenia objawów choroby).

Doniesienia o IS różnicy przeżycia całkowitego w 45-miesięcznym okresie obserwacji pochodzą z abstraktu konferencyjnego. Nie przedstawiono wyników dla PFS dla tego okresu czasu.

Analiza kliniczna nie dostarcza dowodów umożliwiających porównanie wnioskowanej technologii z pozostałymi komparatorami, tj. schematami: karfilzomib + deksametazon (Kd), daratumumab + bortezomib + deksametazon (DVd) oraz nieuwzględniony przez wnioskodawcę schemat: pomalidomid + bortezomib + deksametazon (PVd) stanowiącymi aktualnie refundowane komparatory. Na podstawie zestawienia wyników dostępnych badań wnioskodawca przyjął założenie o braku różnic ww. schematów (Kd i DVd) względem terapii ocenianej, jednak z uwagi na brak przeprowadzenia porównania pośredniego, założenie o jednakowej skuteczności schematów EPd, Kd oraz DVd jest niezasadne.

Według oszacowań analizy ekonomicznej stosowanie EPd w miejsce Pd

Ponadto analiza minimalizacji kosztów dla tych porównań wykazała, że koszt stosowania schematu EPd w miejsce obecnie refundowanych schematów Kd/DVd jest

Uwzględniono również, że zgodnie z oszacowaniami analizy wpływu na budżet, refundacja produktu Empliciti, we wnioskowanym programie lekowym, spowoduje

Niepewność powyższych wyników jest związana ze sposobem określenia wielkości populacji, którą skalkulowano na podstawie opinii eksperckich. Wydatki płatnika publicznego mogą okazać się inne niż oszacowane w analizach z uwagi na brak szczegółowych danych epidemiologicznych umożliwiających określenie wielkości populacji docelowej.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, w tym niepewność oszacowań przeprowadzonych analiz, finansowanie ocenianej technologii uznaje się za niezasadne na zaproponowanych warunkach.

Ewentualne finansowanie wnioskowanego produktu leczniczego wymaga

### Przedmiot wniosku

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

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

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w ramach programu lekowego, w nowej grupie limitowej.

### Problem zdrowotny

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).

Szpiczak mnogi stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych i ok. 14% nowotworów układu krwiotwórczego.

Zapadalność na szpiczaka plazmocyтового i nowotwory z komórek plazmatycznych w Polsce stanowi ok. 1,0% zapadalności na wszystkie nowotwory i w 2019 roku wyniosła 1 713 nowych zachorowań, w tym 905 nowych zachorowań u kobiet i 808 nowych zachorowań u mężczyzn, co stanowi odpowiednio 1,06% i 0,94% spośród wszystkich zachorowań na nowotwory. Surowy współczynnik zachorowalności dla kobiet i mężczyzn wyniósł odpowiednio 4,57 i 4,35, natomiast standaryzowany współczynnik zachorowalności – 1,99 i 2,38.

Śmiertelność z powodu szpiczaka plazmocyтового i nowotworów z komórek plazmatycznych w Polsce to 1 410 zgonów w roku 2019 (1,41% zgonów z powodu wszystkich nowotworów), w tym 727 zgonów kobiet i 683 zgonów mężczyzn, co stanowi odpowiednio 1,58% i 1,26% spośród wszystkich zgonów

nowotworowych. Surowy współczynnik umieralności dla kobiet i mężczyzn wyniósł odpowiednio 3,67 i 3,68, natomiast standaryzowany współczynnik umieralności - 1,34 i 1,83.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparatory dla wnioskowanej technologii wskazano schematy, w skład których wchodzi:

- pomalidomid + deksametazon (Pd);
- karfilzomib + deksametazon (Kd);
- daratumumab + bortezomib + deksametazon (DVd);

Wybór komparatorów uznano za zasadny. Należy jednak zauważyć, że nie uwzględniono schematu pomalidomid + bortezomib + deksametazon (PVd), który został objęty refundacją w ramach PL B.54 od 1 marca 2022 r. Schemat PVd jest zalecany przez wytyczne polskie (PGSz 2021, PTOK 2020) 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 elotuzumab + pomalidomid + deksametazon (Epd).

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Elotuzumab jest immunostymulującym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, którego działanie jest specyficznie ukierunkowane na białko należące do rodziny cząsteczek sygnalizujących aktywację limfocytów 7 (SLAMF7).

Produkt leczniczy Empliciti jest wskazany:

- w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w leczeniu szpiczaka mnogiego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej jedną terapię;
- w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem 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 (we wskazaniu wnioskowanym populacja obejmuje pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim).

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

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

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

Do analizy klinicznej włączono jedno badanie pierwotne:

- ELOQUENT-3 — wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte, badanie fazy II bezpośrednio porównujące schemat EPd (elotuzumab + pomalidomid + deksametazon) z Pd (pomalidomid + deksametazon), przeprowadzone wśród 117 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 ze schematami Kd (karfilzomib + deksametazon) i DVd (daratumumab + bortezomib + deksametazon). Przedstawiono zatem 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.

W zakresie oceny efektywności praktycznej elotuzumabu uwzględniono publikację pełnotekstową Hose 2020 oraz abstrakt konferencyjny Beksac 2019.

Ocenę wiarygodności głównego badania ELOQUENT-3 przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali opisowej Cochrane. W większości z rozpatrywanych domen ryzyko błędu systematycznego określono jako niskie (poza zaślepieniem badaczy i pacjentów, gdzie ryzyko zostało określone jako wysokie).

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu ELOQUENT-3 było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie badacza.

#### *Skuteczność*

##### EPd vs Pd (ELOQUENT-3)

##### Przeżycie całkowite (OS)

Nie wykazano istotnych statystycznie (IS) różnic w zakresie przeżycia całkowitego pomiędzy EPd a Pd (minimalny okres obserwacji 9,1 mies.).

Dla minimalnego okresu obserwacji wynoszącego 45 miesięcy wykazano IS dłuższą medianę przeżycia wśród pacjentów w grupie EPd względem Pd: 29,8 m-ca vs 17,4 m-ca, HR=0,59 (95%CI: 0,37; 0,93), p=0,02.

##### Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Dla minimalnego okresu obserwacji wynoszącego 9,1 miesiąca wykazano IS dłuższą medianę przeżycia bez progresji choroby wśród pacjentów w grupie EPd względem Pd: 10,3 m-ca vs 4,7 m-ca, HR=0,54 (95%CI: 0,43; 0,86), p=0,008.

##### Odpowiedź na leczenie (ORR)

Zaobserwowano IS wyższy odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie w grupie EPd w porównaniu z Pd (53% vs 26%, OR=3,20 [95% CI: 1,47; 6,96], p=0,003, NNT<sub>9 mies.</sub> = 4 [95% CI: 3; 11]).

##### Jakość życia

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.

##### EPd vs Kd i DVd – zestawienie wyników

Na podstawie odnalezionych dowodów nie należy wnioskować o przewadze któregośkolwiek ze schematów.

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%).

### *Bezpieczeństwo*

#### EPd vs Pd (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.

Wśród AE, które wystąpiły u  $\geq 5\%$  pacjentów w którejkolwiek z grup po minimalnym okresie obserwacji 9,1 mies. 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 (OR= 0,06 [95%CI: 0,01; 0,48], p=0,008)

Wyniki bezpieczeństwa z przedłużonej obserwacji badania ELOQUENT-3 (Dimopoulos 2019: minimalny okres obserwacji 18,3 mies. oraz Dimopoulos 2021: minimalny okres obserwacji 45 mies.) były zgodne z wynikami po minimum 9,1 mies. obserwacji.

#### EPd vs Kd i DVd – zestawienie wyników

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.

#### ChPL Empliciti

Do bardzo często występujących działań niepożądanych ( $\geq 1/10$ ) należą: zapalenie płuc, zapalenie górnych dróg oddechowych, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, limfopenia, ból głowy, kaszel, biegunka, zmęczenie, gorączka, zmniejszenie masy ciała.

#### *Ograniczenia*

Włączona populacja pacjentów do badania ELOQUENT-3 dotyczyła chorych z opornością lub opornością i nawrotem po leczeniu lenalidomidem i inhibitorem 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.

Należy podkreślić również, że analiza została oparta na badaniach otwartych, a także nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednie lub pośrednie porównanie technologii wnioskowanej z częścią komparatorów.

Ponadto w analizie nie uwzględniono, jako technologii alternatywnej dla EPd, schematu PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon).

## Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 166 758 PLN/QALY (3 x 55 586 PLN).

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

Dla porównania schematu elotuzumab + pomalidomid + deksametazon (EPd) ze schematem pomalidomid + deksametazon (Pd) przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) w dożywotnym horyzoncie czasowym (20 lat), z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Ponadto dla porównania schematów:

- EPd vs karfilzomib + deksametazon (Kd)
- EPd vs daratumumab + bortezomib + deksametazon (DVd)

przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA).

W analizie uwzględniono koszty nabycia leków i ich podania, prewencji zdarzeń kostnych, monitorowania, opieki terminalnej oraz leczenia zdarzeń niepożądanych.

#### CUA

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ wyniósł odpowiednio:

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie EPd w miejsce Pd jest [redacted]  
Oszacowany ICUR znajduje się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku (CZN), wynosi: [redacted]

[REDAKTOWANE]

### CMA

Koszt stosowania schematu EPd w miejsce obecnie refundowanych schematów Kd/DVd jest [REDAKTOWANE]

Koszt inkrementalny z perspektywy NFZ wynosi odpowiednio:

[REDAKTOWANE]

### *Ograniczenia*

Dla porównań EPd z Kd i EPd z DVd przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, zakładając brak różnic w skuteczności i bezpieczeństwie Kd i DVd względem EPd. W przypadku braku wiarygodnych danych umożliwiających porównanie interwencji ocenianej z komparatorem zasadne byłoby przeprowadzenie analizy kosztów konsekwencji.

Należy również zwrócić uwagę, że okres obserwacji w badaniu ELOQUENT-3 był krótszy niż horyzont czasowy modelu ekonomicznego, dlatego wymagana była ekstrapolacja danych dotyczących przeżycia (w CUA).

### *Obliczenia własne Agencji*

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463 z późn. zm.);**

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

W opinii Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

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

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

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

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

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

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

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

- [redacted] pacjentów w I roku,
- [redacted] pacjentów w II roku.

Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ, [redacted] wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego leku Empliciti (elotuzumab) wiązać się będzie ze [redacted] wydatków płatnika publicznego o ok.:

- [redacted] w I roku,
- [redacted] w II roku refundacji.

#### Ograniczenia

Główne ograniczenie analizy wpływu na budżet jest związane z oszacowaniami liczebności populacji docelowej. Część założeń oparto na danych przekazanych przez ekspertów klinicznych (przy założeniach wariantu maksymalnego oszacowań populacji wydatki z perspektywy płatnika [redacted] względem wyników analizy podstawowej).

#### Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono dodatkowych obliczeń.

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

#### Uwagi do 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.

#### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej



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

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

W ramach przedłożonej analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oparte na

Oszacowane oszczędności w wysokości [redacted]  
[redacted] związanych z finansowaniem technologii wnioskowanej.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 10 rekomendacji klinicznych 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 z 2019 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 wytycznych, 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 plazmocytoowego po dwóch wcześniejszych liniach leczenia. W wytycznych NCCN 2022 zawężono rekomendację dla chematu 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 (pomalidomid, 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).

#### *Rekomendacje refundacyjne*

Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne odnoszące się do analizowanego leku w ocenianym wskazaniu (G-BA 2021, SMC 2021, IQWiG 2019/2020).

W pozytywnych rekomendacjach niemieckich (G-BA, IQWiG) 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. Z tego względu dodatkową korzyść zdrowotną uzyskaną w ramach leczenia schematem EPd w porównaniu ze schematem Pd określono jako niewielką.

Szkocka rekomendacja (SMC) była negatywna z uwagi na fakt, iż firma nie złożyła wniosku.

Odnaleziono również informację na stronach NICE (National Institute for Health and Care Excellence), iż postępowanie refundacyjne dla leku Empliciti zostało zawieszono (w świetle poufnych informacji przekazanych przez firmę), natomiast na stronach AWMMSG (All Wales Therapeutics and Toxicology Centre) wskazano, że ocena nie zostanie przeprowadzona, gdyż produkt podlega ocenie NICE.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Empliciti (elotuzumab) jest finansowany w ocenianym wskazaniu [REDACTED]

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 24.05.2022 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.3942.2021.16.PRU, PLR.4500.3943.2021.16.PRU), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Empliciti (elotuzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD-10: C90.0)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 76/2022 z dnia 16 sierpnia 2022 roku w sprawie oceny leku Empliciti (elotuzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD-10: C90.0)”

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 76/2022 z dnia 16 sierpnia 2022 roku w sprawie oceny leku Empliciti (elotuzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD-10: C90.0)”
2. Raport nr OT.4231.28.2022 Wniosek o objęcie refundacją leku Empliciti (elotuzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD-10: C90.0)”