

Uzupełnienie do raportu HTA dla
produktu leczniczego
Sarclisa[®] (izatuksymab)
w odpowiedzi na uwagi AOTMiT
zawarte w piśmie
OT.4231.47.2022.OG.2

Instytut Arcana a Certara Company
ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
Tel/Fax. +48 12 2636 038
www.inar.pl

Kraków, październik 2022 r.

© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Uwagi zawarte w piśmie OT.4231.47.2022.OG.2 i odpowiedzi Instytutu Arcana (INAR)

Ad. I.1

UWAGA AOTMiT dot. braku uwzględnienia w raporcie HTA komparatorów PVD, PCD oraz VD oraz niespójności analizy BIA z AKL i APD w zakresie technologii alternatywnych (przejmowanie udziałów od innych schematów).

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono wyjaśnienie nieuwzględnienia komparatorów VD, PCD oraz przejmowanych udziałów od innych schematów. W załączniku niniejszego pisma uwzględniono dodatkowy komparator wskazany przez AOTMiT: PVD, dla którego przedstawiono porównanie IzaPD vs PVD (załączniki 1.3, 1.4).

Autorzy analizy Zleceniodawcy podczas wyboru komparatora dla wnioskowanej interwencji (IzaPD) mieli na uwadze (podobnie jak analitycy Agencji) uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym, wybranej populacji docelowej tj. dla:

Populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym,

Należy podkreślić, iż są to pacjenci ze złym rokowaniem, mocno przeleczeni, z obecną opornością wielolekową, dla których liczba możliwych do zastosowania terapii jest znacznie ograniczona poprzez zapisy wynikające z programu lekowego B.54

A zatem, rozpatrując wybór technologii alternatywnych skoncentrowano się na schematach leczenia MM dedykowanych wskazanej populacji pacjentów.

Poniżej ponownie przedstawiono argumenty potwierdzające zasadność wyboru komparatorów (PD, KD, DVD) uwzględnionych w raporcie Wnioskodawcy (szczegółowe dane uwzględnione zostały w APD):

1. Minimalne wymogi dotyczące wyboru komparatorów:

- „Porównanie z refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej, z inną technologią opcjonalną (...)” (§4.3 Rozporządzenia MZ o MW 2021) [2];
- „Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposoby finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (...)” (§2 Rozporządzenia MZ o MW 2021) [2].

2. Wytyczne HTA:

- „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca praktyka (...)” [1]

3. Stanowisko ekspertów:

[Redacted content]

A zatem poniżej powtórnie przeanalizowane zostaną argumenty dotyczące uwzględnienie schematu PVD jako komparatora dla IzaPD, jak wskazali analitycy Agencji.

4. Praktyka kliniczna:

[REDAKTED]

Wszystkie wybrane komparatory (PD, KD, DVD) są aktualnie refundowane w Polsce w ramach programu lekowego B.54, obecne w aktualnych polskich oraz zagranicznych wytycznych [REDAKTED] jak również mają zarejestrowane wskazanie w leczeniu szpiczaka plazmocytozy.

[REDAKTED] Zasadność wyboru pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (PD) jako komparatora głównego dla IzaPD umacnia dostępność wiarygodnych dowodów na temat skuteczności klinicznej dla takiego porównania (randomizowane badanie rejestracyjne fazy III – ICARIA-MM). Daratumumab podobnie jak IzaPD jest stosowany w schemacie 3-lekowym oraz należy do tej samej grupy terapeutycznej (przeciwciała monoklonalne).

Autorzy raportu mając na uwadze **opinię AOTMiT powtórnie przeanalizowali**, czy wskazane powyżej technologie alternatywne (PVD, PCD, VD) wpływają na przyjęte założenia dotyczące aktualnej praktyki klinicznej, jak i zmian jakie wystąpią na rynku po wejściu wnioskowanej technologii, jak również czy **stanowią adekwatne komparatory dla ocenianej interwencji**.

1. Schemat PVD (pomalidomid, bortezomib, deksametazon)

Od 1 marca 2022 r. w ramach programu lekowego B.54 refundowany jest schemat PVD (pomalidomid, bortezomib, deksametazon). Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozy, w wieku 18 lat i powyżej, u których stosowano uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid, u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu.

Schemat PVD jest zatem dedykowany grupie pacjentów obejmującej drugą, trzecią oraz czwartą linię leczenia, którzy wcześniej stosowali lenalidomid oraz nie mają przeciwwskazań do stosowania bortezomibu. [REDAKTED]

Należy zauważyć, że rejestracyjne badanie dla schematu PVD (OPTIMISMM) dotyczy populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozy, którzy otrzymali jeden do trzech schematów leczenia, [REDAKTED]

Mając na uwadze zakres refundacyjny dla schematu PVD oraz opinię eksperta, w ramach uzupełnienia do MW uwzględniono dodatkowy komparator wskazany przez AOTMiT: PVD.

Zestawienie kosztów IzaPD i PVD zostało zaprezentowane w załączniku 1.3.2. Natomiast w załączniku 1.1 przedstawiono wyniki analizy klinicznej porównującej oba schematy: IzaPD vs PVD.

2. Schemat VD (bortezomib, deksametazon) oraz PCD (pomalidomid + deksametazon + cyklofosfamid)

Najnowsze polskie wytyczne PGSz 2021 zalecają zastosowanie terapii u chorych z **nowo rozpoznanym** MM u pacjentów niekwalifikujących się do wysokodawkowej chemioterapii i transplanatacji komórek krwiotwórczych. Vd jest rekomendowany również u chorych ze wznową/progresją po co najmniej dwóch liniach leczenia, przy zasadności powtórnego leczenia bortezomibem (brak istotnej toksyczności oraz brak oporności).

Schemat VD zgodnie z rekomendacjami klinicznymi (PTOK, IMWG, NCCN, ESMO, ASCO) **nie jest 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.

W związku z tym, schemat VD w rzeczywistej praktyce klinicznej będzie schematem stosowanym na wcześniejszym etapie leczenia, niż IzaPD i nie stanowi komparatora dla ocenianej interwencji.

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.

(program lekowy B.54 dopuszcza stosowanie pomalidomidu jedynie w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem lub w skojarzeniu z deksametazonem).

Należy zauważyć, iż w najbardziej aktualnej AWA dla schematu EloPD ubiegającego się o refundację w ramach populacji RRMM, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu, również jako komparatory uwzględniono schematy PD, KD, DVD [8].

Ponadto, w zakresie innych komparatorów tj. VD, PCD Agencja AOTMiT uznała, że przedstawione uzasadnienie (tożsame z uzasadnieniem przedstawionym w niniejszym piśmie) dot. przyczyn wykluczenia ich z grona komparatorów jest wystarczające [8], a wybór komparatorów uznano za zasadny.

Należy jednak zauważyć, że w rekomendacji Prezesa AOTMiT podnosi się kwestie nieuwzględnienia schematu pomalidomid + bortezomib + deksametazon (PVD), który został objęty refundacją w ramach PL B.54 od 1 marca 2022 r. **Powyższe porównanie (IzaPD vs PVD) przedstawiono w załączniku niniejszego pisma (załącznik 1.3).**

Podsumowując, jako komparatory dla IzaPD uznano schematy: PD, DVD, KD oraz wskazany przez Agencję PVD.

Pominięto opis dodanego schematu PVD, ponieważ składowe tego zostały już przedstawione w APD (pomalidomid: tabela 35, str. 91 APD; bortezomib: tabela 39, str. 101 APD oraz deksametazon: tabela 36, str. 93 APD).

Przejmowanie udziałów w analizie wpływu na budżet

W analizie wpływu na budżet przejęcie rynku przez schemat IzaPD obejmuje komparatory [REDACTED]

Przejęcie rynku przez schemat IzaPD ma również miejsce w stosunku do schematu PVd [REDACTED] dlatego w ramach uzupełnień analiz w związku z pismem o niespełnieniu „minimalnych wymagań” przeprowadzono porównanie ocenianej interwencji z tym schematem.

Dodatkowo zmniejszenie udziałów w rynku po wprowadzeniu refundacji IzaPD ma miejsce jeszcze w przypadku schematów Rd oraz KRd, jednak [REDACTED] dotyczy minimalnego odsetka pacjentów [REDACTED]

Udziały w rynku „pozostałych schematów” nie są przejmowane przez IzaPD, [REDACTED]

Udziały schematu IRd pozostają bez zmian w obu scenariuszach analizy wpływu na budżet.

Udziały w rynku zostały przedstawione w analizie wpływu na budżet w tabelach 12 (scenariusz istniejący) oraz 13 (scenariusz nowy).

Ad. II.2

UWAGA AOTMiT dotycząca aktualności przedstawionej dokumentacji tj. nieuwzględnieniu wytycznych klinicznych (ASCO 2019, MSAG 2019, NCCN 2023) oraz aktualnych danych kosztowych (§ 2 Rozporządzenia).

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono wyjaśnienie dotyczące przyczyny nieuwzględnienia wskazanych pozycji oraz dokonano stosownych uzupełnień w zakresie wskazanych przez Agencję brakujących wytycznych: ASCO 2019, MSAG 2019, NCCN 2023 (załącznik 1.1) oraz aktualnych danych kosztowych.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w APD (APD, str. 44):

*„Analizę wytycznych praktyki klinicznej (polskich i zagranicznych) wykonano w oparciu o **najbardziej aktualne** dokumenty opublikowane przez organizacje oraz towarzystwa naukowe. W tym celu przeszukano i przeanalizowano strony internetowe poniższych organizacji, które opracowują wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie (2020-2022)”.*

W wyniku zastosowanego wyszukiwania zidentyfikowano 2 polskie (PGSz 2021, PTOK /PUO 2020) oraz 5 zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej odzwierciedlających **najbardziej aktualną** praktykę kliniczną (NCCN 2022, NICE 2021, EHA-ESMO 2021, IMWG 2021, NCI 2021).

Mając na uwadze fakt, iż wnioskowany produkt leczniczy Sarclisa® jest nowym lekiem, który w analizowanym schemacie IzaPD został dopuszczony do obrotu na początku marca 2020 r. w USA oraz pod koniec maja 2020 r. w Unii Europejskiej, analiza wytycznych z lat ubiegłych jest bezzasadna oraz nieaktualna, zwłaszcza w kontekście tak dużej liczby przeanalizowanych wytycznych.

Natomiast wskazane przez Agencje wytyczne NCCN wersja 1.2023 nie były opublikowane w dniu składania wniosku dla IzaPd.

Pomimo wskazanych argumentów, **wszystkie** wymienione przez AOTMiT wytyczne praktyki klinicznej (ASCO 2019, MSAG 2019, NCCN 2023) zostały opisane w załączniku 1.1 niniejszego pisma.

Nieaktualne dane kosztowe

W związku z komentarzem AOTMiT przeprowadzono ponowną kalkulację wyników analiz, uwzględniającą dane DGL za okres od stycznia 2018 r. do lipca 2022 r. Zaktualizowano koszt jednostkowy bortezomibu (32,04 PLN/mg), a także w modelu ekonomicznym bendamustyny (1,60 PLN/mg) oraz etopozydu (0,15 PLN/mg).

Wyniki analizy ekonomicznej przedstawiono poniżej:

Parametr	IzaPd	Pd	Różnica
Wariant z uwzględnieniem RSS			
Koszty całkowite [PLN]	██████	██████	██████
Całkowite LYG	██████	██████	██████
Całkowite QALY	██████	██████	██████
ICER (IzaPd vs Pd) [PLN/LYG]		██████	
ICUR (IzaPd vs Pd) [PLN/QALY]		██████	
Wariant bez uwzględnienia RSS			
Koszty całkowite [PLN]	██████	██████	██████
Całkowite LYG	██████	██████	██████
Całkowite QALY	██████	██████	██████
ICER (IzaPd vs Pd) [PLN/LYG]		██████	
ICUR (IzaPd vs Pd) [PLN/QALY]		██████	

W związku z pomijalnym wpływem wprowadzonych zmian na dotychczasowe wyniki, zrezygnowano z aktualizacji pozostałych obliczeń w analizie.

W analizie konsekwencji kosztów zmianie ulegają jedynie wyniki dla porównania IzaPd vs DVd.

Wyniki analizy konsekwencji kosztów przedstawiono poniżej:

- 1) Zestawienie kosztów całkowitych stan bez progresji choroby, wartości zdyskontowane

Horyzont czasowy	Substancje czynne, bez RSS	Substancje czynne, z RSS	Podanie leków	Monitorowanie terapii	Leczenie zdarzeń niepożądanych	Razem, bez RSS	Razem, z RSS
IzaPd							
1 rok	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
2 lata	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
3 lata	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
5 lat	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Horyzont czasowy	Substancje czynne, bez RSS	Substancje czynne, z RSS	Podanie leków	Monitorowanie terapii	Leczenie zdarzeń niepożądanych	Razem, bez RSS	Razem, z RSS
10 lat							
Dożywotni							
DVd							
1 rok							
2 lata							
3 lata							
5 lat							
10 lat							
Dożywotni							

2) Współczynniki CER/CUR, stan bez progresji choroby, wartości zdyskontowane

Horyzont czasowy	IzaPd		DVd	
	CER [PLN/LYG]	CUR [PLN/QALY]	CER [PLN/LYG]	CUR [PLN/QALY]
Bez RSS				
1 rok				
2 lata				
3 lata				
5 lat				
10 lat				
Dożywotni				
Z RSS				
1 rok				
2 lata				
3 lata				
5 lat				
10 lat				
Dożywotni				

W związku z pomijalnym wpływem wprowadzonych zmian na dotychczasowe wyniki, zrezygnowano z aktualizacji pozostałych obliczeń w analizie.

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono poniżej:

[REDAKTOWANE]

Badanie *Sunami 2022* jest publikacją do włączonego badania *ICARIA-MM*, w której analizowano **subpopulację pacjentów z wschodniej Azji** (tj. Japonia, Korea, Tajwan). Jest to subpopulacja niestanowiąca przedmiotu niniejszej analizy. **Powyższe dane nie zostały przedstawione w niniejszym uzupełnieniu, ponieważ dotyczą jedynie analizy w podgrupach niebędących przedmiotem AKL (brak wyników dla analizowanej populacji pacjentów).**

Podsumowując, spośród wymienionych 2 prac, w załączniku 1.2 niniejszego pisma zostaną przedstawione wyniki badania *Djebbari 2022*, stanowiące nowe dane dotyczące efektywności praktycznej IzaPD.

Podobnie jak w AKL Wnioskodawcy, w przypadku dodatkowych danych z badania *ICARIA-MM* dotyczących subpopulacji niestanowiących przedmiotu analizy, odstąpiono od ich przedstawienia. Wyniki dotyczące analizy w podgrupach, które nie stanowią przedmiotu analizy, nie zawierają bowiem nowych, dodatkowych danych w zakresie wnioskowanej populacji pacjentów, a tym samym ich prezentacja nie ma wpływu na ocenę efektywności IzaPD.

Ad. III.4

UWAGA AOTMiT dotycząca nieprzedstawienia w ramach zestawienia danych IzaPD vs KD poszczególnych hematologicznych zdarzeń niepożądanych (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia). Ponadto w analizie klinicznej nie oszacowano wartości RD dla analizowanych punktów końcowych.

ODPOWIEDŹ INAR:

Brak uwzględnienia hematologicznych zdarzeń niepożądanych, wynika z rozbieżności w definicjach raportowanych hematologicznych zdarzeń niepożądanych po stronie IzaPD (wszystkie stopnie toksyczności) oraz KD (≥3 stopień). Powyższa rozbieżność uniemożliwia ich uwzględnienie w zestawieniu danych.

Autorzy analiz Wnioskodawcy na podstawie szczegółowej analizy publikacji zidentyfikowanych w ramach systematycznego wyszukiwania, jak również w oparciu o analizę dostępnych materiałów dotyczących leczenia pacjentów RRMM [REDAKTOWANE], zidentyfikowali następujące dane:

W ramieniu IzaPD:

- Dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii IzaPD w ≥3 linii leczenia pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym (populacja ITT) [REDAKTOWANE]

W ramieniu Kd70 (raz w tygodniu):

[REDAKTOWANE] Dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii Kd70 [REDAKTOWANE]

W oparciu o informacje przedstawione w badaniu *ARROW*, uwzględniając dane dla ramienia Kd70 (raz w tyg.), **analizowano wyłącznie punkty końcowe, które uznano za homogenne pod względem definicji z punktami końcowymi zidentyfikowanymi w badaniu bezpośrednio porównującym IzaPD vs PD (*ICARIA-MM*).**

W AKL (rozdział 4.4, tabela 18; str. 87-95) przedstawiono wszystkie raportowane dane dotyczące bezpieczeństwa w analizowanej populacji docelowej [REDAKTOWANE]. W zakresie wspomnianych przez analityków Agencji hematologicznych zdarzeń niepożądanych raportowano: neutropenię, trombocytopenię

oraz gorączkę neutropeniczną – wskazane zdarzenia niepożądane dotyczą wszystkich stopni toksyczności NCI CTCAE (tabela poniżej).

Zdarzenia niepożądane (TEAEs) występujące u ≥15% pacjentów: <u>Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego</u>							
Neutropenia	11,6 miesiąca	IzaPD	54	24 (44,4)	1,18 (0,53; 2,60)	-	0,684
		PD	47	19 (40,4)			
Trombocytopenia		IzaPD	54	8 (14,8)	0,85 (0,29; 2,47)	-	0,762
		PD	47	8 (17,0)			
Gorączka neutropeniczna		IzaPD	54	9 (16,7)	2,93 (0,74; 11,56)	-	0,124
		PD	47	3 (6,4)			

Natomiast po stronie komparatora KD [REDAKTOWANE] analizowano poszczególne hematologiczne zdarzenia niepożądane występujące ≥3 stopnia toksyczności (tabela poniżej).



Powyższe **rozbieżności w definicjach** raportowanych hematologicznych zdarzeń niepożądanych po stronie IzaPD (wszystkie stopnie toksyczności) oraz KD (≥3 stopień) uniemożliwiają ich uwzględnienie w zestawieniu danych – **wnioskowanie na ich podstawie jest niewiarygodne oraz jest bezzasadne, a zatem odstąpiono od niego**. Zastosowane podejście jest zgodne z wytycznymi HTA, wskazującymi, iż w przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników konieczne jest prześledzenie i scharakteryzowanie różnic, co pokazano w wyjaśnieniu powyżej.

Analitycy AOTMiT wskazują ponadto, iż w analizie klinicznej nie oszacowano wartości RD dla analizowanych punktów końcowych. Zgodnie z wytycznymi HTA:

„Parametry pozwalające na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych) wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic”.

W analizie klinicznej wnioskodawcy uwzględniono wskazane przez wytyczne parametry względne (OR, iloraz szans) oraz bezwzględne (NNT lub NNH) w sytuacji, gdzie parametry oraz dane wyjściowej pozwalały na

porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora tj. wyniki z badania *head-to head* ICARIA-MM (IzaPd vs PD).

Natomiast w przypadku porównania IzaPD vs KD oraz DVD przedstawiono **proste zestawienie danych**. W tym przypadku odstąpiono od przedstawienia dodatkowych wartości NNT/NNH – wnioskowanie na podstawie częstości występowania poszczególnych punktów końcowych i/lub median. Przedstawiony przez autorów AKL parametr ilorazu szans OR (95% CI) wraz z poziomem istotności statystycznej (p) stanowi tylko dodatkowy parametr, wskazujący na istotność wyniku względem komparatora z badania włączonego do zestawienia, a nie wybranego komparatora (tj. IzaPD vs PD oraz IzaKD vs KD).

Do porównania opartego o zestawienie danych należy podchodzić z ostrożnością i nie należy wysnuwać jednoznacznych wniosków z uwagi na ograniczoną wiarygodność porównania samych aktywnych ramion z poszczególnych badań klinicznych. Tym samym bazując na takim porównaniu niemożliwe jest wskazanie przewagi, któregoś z analizowanych schematów i to stanowi o największym ograniczeniu niniejszego zestawienia. Istotnym jest również fakt, iż porównywane grupy nie są dobierane w drodze randomizacji, lecz na zasadzie włączenia pacjentów z kilku badań do jednej populacji. Brak losowego przydziału pacjentów do grup wiąże się ściśle z wystąpieniem błędu selekcji.

Mając powyższe na uwadze przedstawienie parametrów wskazanych przez AOTMiT nie jest zasadne z perspektywy statystyki oraz wiarygodności prezentowanych porównań.

Ad. III.5

UWAGA AOTMiT dotycząca nie przedstawienia źródeł finansowania włączonych badań dotyczących efektywności praktycznej schematu IzaPd (Djebbari 2022, Takakuwa 2021 i Ueno 2021)

ODPOWIEDŹ INAR:

Dokonano stosownych uzupełnień w zakresie wskazania źródeł finansowania włączonych badań dotyczących efektywności praktycznej schematu IzaPd (Djebbari 2022, Takakuwa 2021, Ueno 2021)

Wskazane przez AOTMiT trzy publikacje (Djebbari 2022, Takakuwa 2021, Ueno 2021) stanowią opisy pojedynczych lub serii przypadków (*case report/ case series*), oceniające zastosowanie izatuksymabu podawanego w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem u pacjentów z opornym i/lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym. Poniżej, zgodnie z prośbą Agencji przedstawiono źródła finansowania włączonych badań dotyczących efektywności praktycznej schematu IzaPd

- **Djebbari 2022:** brak zewnętrznego źródła finansowania;
- **Takakuwa 2021:** brak zewnętrznego źródła finansowania;
- **Ueno 2021:** brak informacji, wskazane jest tylko, że autorzy wskazują na brak konfliktu interesów.

Ad. III.6

UWAGA AOTMiT: Nie uwzględniono jednego z warunków wnioskowanego programu lekowego: ECOG 0-2 (w ramach kryteriów włączenia do przeglądu, analizie ekonomicznej i BIA) (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia oraz § 5 i § 6 Rozporządzenia.)

ODPOWIEDŹ INAR:

Przeгляд systematyczny badań pierwotnych przeprowadzono w oparciu o kryteria włączenia, które z kolei przygotowano, uwzględniając cechy pacjentów opisane w ramach kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego. W wyniku przeprowadzonego przeglądu zidentyfikowano badanie ICARIA-MM, w ramach którego kryteria selekcji pacjentów do badania w tym kryterium dotyczące stanu sprawności ECOG 0-2 były tożsame z kryteriami kwalifikacji do proponowanego programu lekowego dla SARCLISA.

Zarówno predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu opisane w AKL (Rozdział 1.3, tabela 1, str. 32), jak i opisane w APD zawierają powyższe kryterium, ponieważ wskazują bezpośrednio, iż: „**Kryteria włączenia populacji docelowej są zgodne z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego [9]**”, w którym uwzględniono szczegółowe kryteria, w tym stan sprawności ECOG 0-2.

Należy również zauważyć, iż włączone do przeglądu badanie ICARIA-MM jest zgodne w zakresie podnoszonego przez AOTMiT parametru. Kryteria włączenia do badania ICARIA-MM są następujące:

- Pacjenci w wieku ≥ 18 lat z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim;
- Mierzalna choroba definiowana jako obecność: elektroforeza białek surowicy (białko M w surowicy $\geq 0,5$ g/dl) i/lub elektroforeza białek moczu (białko M w moczu ≥ 200 mg/ 24 godziny) i **stopień sprawności ECOG ≤ 2** ;
- Pacjenci, którzy otrzymali ≥ 2 wcześniejsze linie terapii, w tym ≥ 2 następujące po sobie cykle lenalidomidu i inhibitora proteasomów (BOR, KAR, IXA) w monoterapii lub skojarzeniu, po niepowodzeniu terapii wskazanymi lekami na skutek progresji, oporności lub nietolerancji;
- Pacjenci oporni na ostatnią zastosowaną linię leczenia wg kryteriów IMWG (oporność na leczenie definiowana jako progresja w czasie leczenia lub w okresie 60 dni od zakończenia ostatniej terapii);
- Odpowiednie funkcjonowanie wątroby (aminotransferaza asparaginowa i/lub alaninowa ≤ 3 x górna granica normy [ULN]), nerek (klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min na $1,73$ m²) oraz układu hematologicznego (parametry dotyczące szpiku kostnego): bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1 \times 10^9/L$, liczba płytek krwi $\geq 75\,000$ komórek / μ l, jeśli $< 50\%$ komórek jądrzastych szpiku kostnego to komórki plazmatyczne, a liczba płytek krwi $\geq 30\,000$ komórek / μ l, jeśli
- $\geq 50\%$ komórek jądrzastych szpiku kostnego to komórki plazmatyczne;
- Pisemna zgoda na udział w badaniu.

Przeгляд systematyczny badań pierwotnych spełnia zatem kryterium zgodności selekcji w zakresie charakterystyki populacji, w której prowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).

Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przeprowadzono w oparciu o badanie ankietowe w którym uczestniczyli polscy eksperci kliniczni. Wszyscy eksperci uczestniczyli również w spotkaniach *Advisory Board*, podczas których omawiano zapisy projektowanego programu lekowego dla schematu z izatuksymabem, w tym kryteria włączenia pacjentów obejmujące stan sprawności ECOG 0-2. Prognozując udziały w rynku schematu IzaPd eksperci kliniczni uwzględniali wszystkie zapisy programu lekowego dla izatuksymabu.

W oparciu o opinię ekspertów klinicznych oszacowano również parametry takie jak liczba pacjentów leczonych w kolejnych liniach [REDACTED], które zostały wykorzystane w kalkulacji wielkości populacji docelowej.

A zatem, oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana oraz oszacowanie populacji docelowej zawierają kryteria włączenia pacjentów obejmujące stan sprawności ECOG 0-2, bez wyodrębniania tego parametru jako osobnego etapu oszacowań.

Ad. IV.7

Uwaga AOTMiT: Nieaktualne dane kosztowe w analizie wpływu na budżet. AE nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia). Powyższe ograniczenie dotyczy również analizy wpływu na budżet.

ODPOWIEDŹ INAR:

Przyjęcie spadku cen w związku z dostępnością produktów generycznych jest uzasadnione mając na uwadze dotychczasowe kształtowanie się cen leków dostępnych w programie lekowym dla szpiczaka plazmocytoowego. Redukcja ceny (o co najmniej 25%) wynika bezpośrednio z zapisów art. 13. ust 2. Ustawy o refundacji o wygaśnięciu okresu wyłączności rynkowej.

W celu jak najlepszego oszacowania stosunku kosztów i efektów zdrowotnych oraz wydatków płatnika publicznego w wariantcie podstawowym analiz uwzględniono najbardziej prawdopodobny scenariusz dla założeń cenowych dotyczących substancji czynnych będących składowymi interwencji i komparatorów. Przyjęcie spadku cen w związku z dostępnością produktów generycznych jest uzasadnione mając na uwadze dotychczasowe kształtowanie się cen leków dostępnych w programie lekowym dla szpiczaka plazmocytoowego i zostało wprowadzone do modelu ekonomicznego oraz BIA na podstawie analizy kształtowania się cen bortezomibu i lenalidomidu.

W analizach punkt czasowy, który wyznacza początek redukcji cen przyjęto w oparciu o czas wygaśnięcia okresu wyłączności rynkowej. Zgodnie z art. 13. ust 2. Ustawy o refundacji w pierwszej decyzji administracyjnej wydanej po terminie wygaśnięcia okresu wyłączności rynkowej urzędowa cena zbytu nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu określonej w poprzedniej decyzji administracyjnej o objęciu refundacją. Założenie spadku kosztu jednostkowego substancji czynnych jest więc uzasadnione i wynika wprost z zapisów Ustawy o refundacji. Natomiast wielkość tego spadku została w analizach przyjęta na podstawie kształtowania się cen bortezomibu i lenalidomidu.

W celu uwzględnienia niepewności związanej z czasem wprowadzenia leków generycznych na rynek w analizie wrażliwości testowano wariant z brakiem redukcji kosztów związanej z obecnością produktów generycznych. Wariant ten ma charakter maksymalny, tj. zakłada brak zmian cen substancji czynnych w horyzontach czasowych obu analiz (czyli nie obejmuje co najmniej 25% redukcji cen w związku z zapisami art. 13. ust 2. Ustawy o refundacji) i dlatego nie został przyjęty w scenariuszu podstawowym.

Wyniki wariantu z brakiem redukcji kosztów związanej z obecnością produktów generycznych dla porównań ze schematami DVd oraz Kd w analizie ekonomicznej (w ramach zestawienia kosztów i konsekwencji zdrowotnych) przedstawiono w odpowiedzi na uwagę AOTMiT nr IV.8, w załączniku 2.

Ad. IV.8

UWAGA AOTMiT: Brak analizy wrażliwości w analizie konsekwencji kosztów (§ 5 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).

ODPOWIEDŹ INAR:

Analiza konsekwencji kosztów zawiera analizę wrażliwości, w bieżącym dokumencie zaprezentowano wyniki uzyskane po jej rozszerzeniu m.in. o parametry, na których brak uwagi zwróciła Agencja w piśmie o niezgodnościach analiz przedłożonych w ramach wniosku.

Analiza konsekwencji kosztów zawiera skróconą analizę wrażliwości: wyniki zostały zaprezentowane w podziale na warianty bez dyskontowania i z dyskontowaniem kosztów i efektów zdrowotnych, oraz dla różnych horyzontów czasowych (1 rok, 2 lata, 3 lata, 5 lat, 10 lat oraz dożywotni).

W celu przetestowania alternatywnych wartości kosztowych i użyteczności a także innych parametrów, w załączniku 2 przedstawiono wyniki rozszerzonej analizy wrażliwości dla porównań ze schematami DVd i Kd.

Ad. IV.9

UWAGA AOTMiT: 1) Brak uwzględnienia możliwości rozliczenia kosztów podania bortezomibu w ramach chemioterapii; 2) Brak uwzględnienia kosztów premedykacji; 3) Brak uwzględnienia wystąpienia powikłań okołoinfuzyjnych.

ODPOWIEDŹ INAR:

1) Koszty podania bortezomibu przyjęte w analizie są zgodne z obowiązującymi zarządzeniami Prezesa NFZ. Zgodnie z komentarzem Agencji, w bieżącym dokumencie przedstawiono wyniki wariantu zakładającego alternatywny koszt podania bortezomibu; 2) W analizie ekonomicznej uzasadniono brak uwzględnienia kosztów premedykacji; 3) Całość zdarzeń związanych z przerwaniem terapii izatuksymabem została uwzględniona w modelu ekonomicznym w oparciu o krzywą TTD, dlatego nie zachodzi konieczność osobnego oszacowania ryzyka powikłań okołoinfuzyjnych.

1) Zgodnie z § 26 zarządzenia Prezesa NFZ 17/2022/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia (wraz z późniejszymi zmianami): „W przypadkach uzasadnionych medycznie dopuszczalne jest łączne rozliczanie substancji czynnych z katalogu leków lub katalogu substancji ze świadczeniami zawartymi w katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe określonym w załączniku nr 1k”. Koszty podania bortezomibu przyjęte w analizie są zatem zgodne z obowiązującymi zarządzeniami Prezesa NFZ.

W związku z komentarzem AOTMiT przedstawiono wyniki wariantu analizy, w którym rozliczenie kosztów podania bortezomibu odbywa się w ramach kompleksowej porady ambulatoryjnej dotyczącej chemioterapii (kod świadczenia 5.08.05.0000172, wycena punktowa 313 PLN, przyjęto cenę jednego punktu równą 1 PLN).

Alternatywny koszt podania bortezomibu został przyjęty wyłącznie dla wizyt odbywających się w innym czasie niż podanie daratumumabu lub pomalidomidu.

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono poniżej:

	Wydatki płatnika publicznego [PLN]		
	I rok	II rok	III rok
Wariant z uwzględnieniem RSS			
Scenariusz istniejący	██████	██████	██████
Scenariusz nowy	██████	██████	██████
Koszt inkrementalny	██████	██████	██████
Całkowite wydatki płatnika publicznego na izatuksymab	██████	██████	██████
Całkowite wydatki płatnika publicznego na schemat IzaPd	██████	██████	██████
Wariant bez uwzględnienia RSS			
Scenariusz istniejący	██████	██████	██████
Scenariusz nowy	██████	██████	██████
Koszt inkrementalny	██████	██████	██████
Całkowite wydatki płatnika publicznego na izatuksymab	██████	██████	██████
Całkowite wydatki płatnika publicznego na schemat IzaPd	██████	██████	██████

Wyniki analizy ekonomicznej dla rozpatrywanego scenariusza dla porównania IzaPd vs DVd (zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych) zostały przedstawione w załączniku 2.

W porównaniu IzaPd vs Kd (zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych) koszt bortezomibu nie występuje.

W porównaniu IzaPd vs Pd (analiza użyteczności kosztów) bortezomib występuje wyłącznie jako substancja stosowana po progresji choroby, w kolejnej linii leczenia, u niewielkiego odsetka pacjentów [REDAKTOWANE], dlatego odstąpiono o obliczeń (dodatkowo mając na uwadze pomijalne różnice wyników w stosunku do scenariusza podstawowego dla porównania z DVd oraz w analizie wpływu na budżet).

2) Analiza kosztów premedykacji izatuksymabem została zaprezentowana w załączniku 2.2. analizy ekonomicznej, w którym uzasadniono brak uwzględnienia tej kategorii kosztów:

„Podsumowując, biorąc pod uwagę dużą liczbę produktów leczniczych, dostępnych zarówno na receptę, jak i bez recepty, na rynku polskim zawierających paracetamol i leki przeciwhistaminowe, istnieje wiele możliwości oszacowania całkowitego kosztu premedykacji związanej z podaniem izatuksymabu z perspektywy pacjenta, jednakże nie powinien przekroczyć on kwoty 50 PLN/rok (bez deksametazonu; z uwzględnieniem deksametazonu nie powinien przekroczyć 200 PLN/rok).

Istnieje również możliwość, że wszystkie zalecane w premedykacji leki pacjent otrzyma bezpłatnie w szpitalu (biorąc pod uwagę ich relatywnie niski koszt w porównaniu z innymi składowymi terapiami) i zostaną one rozliczone w ramach świadczenia: hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu. Leki zalecane w premedykacji należy podać 15-60 minut przed rozpoczęciem wlewu produktu leczniczego Sarclisa®, a zatem może to mieć miejsce w szpitalu (szczególnie w przypadku pacjentów z dłuższym czasem dojazdu do ośrodka).”

Analogiczna sytuacja ma miejsce w przypadku premedykacji daratumumabem. Dodatkowo, zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego Darzalex „Należy rozważyć profilaktykę przeciwwirusową zapobiegającą reaktywacji wirusa półpaśca”. Wdrożenie powyższej profilaktyki nie jest zatem obowiązkowe.

3) Całość zdarzeń związanych z przerwaniem terapii izatuksymabem została uwzględniona w modelu ekonomicznym w oparciu o dane dot. czasu do dyskontynuacji leczenia z badania ICARIA-MM (krzywa TTD), dlatego nie zachodzi konieczność osobnego oszacowania ryzyka powikłań okołoinfuzyjnych uniemożliwiających kontynuację leczenia izatuksymabem.

Ad. IV.10

UWAGA AOTMiT: Brak tabelarycznego zestawienia wartości wykorzystanych w analizie konsekwencji kosztów

ODPOWIEDŹ INAR:

W bieżącym dokumencie przedstawiono uzupełnienie tabelarycznego zestawienia parametrów wykorzystanych w analizie konsekwencji kosztów oraz zbiorcze zestawienie parametrów dla wszystkich porównań.

Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie konsekwencji kosztów zostało przedstawione w tabeli 10 analizy ekonomicznej i zawiera ono parametry wejściowe wspólne dla obu komparatorów. W załączniku 2 zaprezentowano tabelę prezentującą parametry testowane w ramach analizy wrażliwości, w tym specyficzne dla porównań ze schematami DVd oraz Kd.

Dodatkowo w załączniku 2 przedstawiono również zbiorcze zestawienie wartości dla parametrów użytych w modelach dla wszystkich porównań.

Ad. IV.11

UWAGA AOTMiT: Brak perspektywy wspólnej w analizie ekonomicznej (§ 5 ust. 10 pkt 2 Rozporządzenia).

ODPOWIEDŹ INAR:

Brak przyjęcia perspektywy wspólnej jest zgodny z Wytycznymi HTA, a jego uzasadnienie zostało zaprezentowane w analizie ekonomicznej.

Uzasadnienie braku perspektywy wspólnej zostało wyczerpująco zaprezentowane w rozdziale 1.1.4 analizy ekonomicznej oraz załączniku 2.2.

„Z uwagi na fakt, iż substancje lecznicze stosowane w ramach programów lekowych wydawane są świadczeniobiorcy bezpłatnie, pominięto perspektywę wspólną (płatnik publiczny + pacjent). W ramach programu lekowego nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców, a koszt terapii, podania leków czy monitorowania pokrywa płatnik publiczny. [...]. Pacjent ponosi nieznaczące koszty terapii deksametazonem we wszystkich rozpatrywanych w analizie schematach leczenia, co potwierdza zasadność pominięcia perspektywy wspólnej i uwzględnienie w analizie jedynie perspektywy płatnika publicznego. Podejście takie, przyjęte innych w analizach ekonomicznych [...] zostało zaakceptowane przez AOTMiT.”

Przyjęte rozwiązanie jest zgodne z Wytycznymi HTA, zgodnie z którymi: „Jeżeli nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego.”

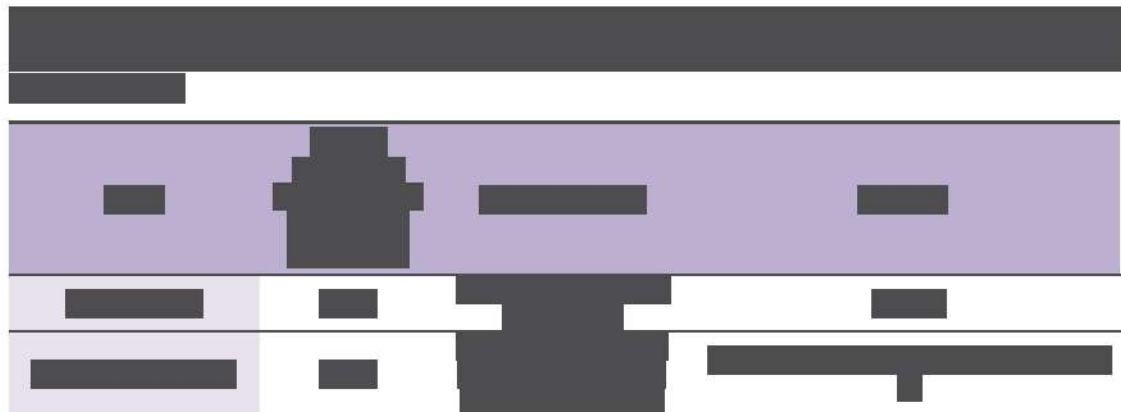
Ad. IV.12

UWAGA AOTMiT: Brak analizy wrażliwości dla wybranych założeń analizy wpływu na budżet (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit a Rozporządzenia). Należy przetestować ww. wartości w ramach analizy wrażliwości na podstawie alternatywnych źródeł danych.

ODPOWIEDŹ INAR:

Uwzględnienie opinii ekspertów klinicznych w oszacowaniach kluczowych założeń wynika z większej wiarygodności tego źródła danych w porównaniu z danymi zidentyfikowanymi w literaturze bądź z braku alternatywnych danych.

1) Odsetek pacjentów otrzymujących kolejne linie leczenia – zidentyfikowano publikację Coriu 2018 [21], jednak badanie to zostało przeprowadzone w latach 2015-2016, w czasie, w którym włączeni pacjenci nie mieli jeszcze dostępu do obecnie stosowanych schematów leczenia, które wydłużają przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji choroby, a zatem mają wpływ na zmiany w odsetkach leczenia w poszczególnych liniach (brak daratumumabu, pomalidomidu, iksazomibu, karfilzomib stosowany tylko u jednego pacjenta). W związku z powyższym odstąpiono od przeprowadzenia analizy ze względu na ograniczenia źródła danych.

The table content is completely redacted with black boxes. Only the table structure (rows and columns) is visible.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

O [REDACTED]	Wydatki płatnika publicznego [PLN]		
	I rok	II rok	III rok
Wariant z uwzględnieniem RSS			
Scenariusz istniejący	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Całkowite wydatki płatnika publicznego na izatuksymab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Całkowite wydatki płatnika publicznego na schemat IzaPd	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant bez uwzględnienia RSS			
Scenariusz istniejący	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Całkowite wydatki płatnika publicznego na izatuksymab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Całkowite wydatki płatnika publicznego na schemat IzaPd	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

3) Przejęcie udziałów w rynku przez schemat IzaPd w scenariuszu nowym – mając na uwadze dostępność do innowacyjnego leczenia szpiczaka plazmocytowego, determinowaną przez zapisy programu lekowego B.54 (dostępne wybrane schematy, zawężenia populacji w stosunku do wskazań rejestracyjnych, w przypadku kliku

schematów występujące wyłącznie w Polsce), nie odnaleziono wiarygodnych danych w literaturze, które mogłyby posłużyć do oszacowania udziałów w rynku.

Ad. IV.13

UWAGA AOTMiT: Brak analizy wrażliwości dla danych dotyczących czasu leczenia w analizie wpływu na budżet (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).

ODPOWIEDŹ INAR:

W oszacowaniach analizy wpływu na budżet czas leczenia dla większości schematów oszacowano na podstawie wyników z badania rynkowego, które najlepiej oddawały realną praktykę kliniczną. W bieżącym dokumencie przedstawiono uzupełnienie, w ramach którego długość terapii zaczerpnięto z badań klinicznych.

W analizie zdecydowano się uwzględnić źródła danych jak najlepiej zbliżone do realnej praktyki klinicznej, stąd wykorzystanie wyników z badania rynkowego zamiast z randomizowanych prób klinicznych. W przypadku ocenianej interwencji, ponieważ takie dane nie były dostępne, posłużono się wynikami badania ICARIA-MM (jeśli badanie KantarHealth nie obejmowało również innych schematów, wtedy także czas leczenia oszacowano na podstawie prób klinicznych).

W związku z uwagą AOTMiT przedstawiono wyniki wariantu analizy, w którym długość leczenia poszczególnymi schematami założono na podstawie badań klinicznych. Alternatywne wartości czasu trwania leczenia przyjęto dla parametrów, które w analizie podstawowej pochodziły z badania rynkowego KantarHealth (schematy Kd, DVd, KRd, PVd, IRd). Długość leczenia schematami IzaPd, Pd, Rd oraz Vd już wcześniej została oszacowana w oparciu o wyniki prób klinicznych, dlatego w przypadku tych interwencji dane wejściowe pozostały bez zmian.

Dane wykorzystane w wariantcie alternatywnym przedstawiono w tabeli poniżej:

Schemat	Średnia długość leczenia (miesiące)	Źródło	Opis źródłowy / komentarz
Kd	8,7	Moreau 2018 [30] (ARROW)	Median treatment exposure:38 weeks
DVd	13,4	Mateos 2020 [31] (CASTOR)	Median treatment duration
KRd	17,9	Dimopoulos 2018 [32] (ASPIRE)	Median treatment duration: 78 weeks Model uwzględnia wyłącznie 8 cykli karfilzomibu, zgodnie z zapisami programu lekowego
PVd	8,8	Richardson 2019 [13] (OPTIMISMM)	Median treatment duration
IRd	16,6	Richardson 2021 [33] (TOURMALINE-MM1)	Patients received a median of 18 cycles

Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu z alternatywnym czasem leczenia:

Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Sarclisa® (IzaPD) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4231.47.2022.OG.2

Alternatywny czas leczenia	Wydatki płatnika publicznego [PLN]		
	I rok	II rok	III rok
Wariant z uwzględnieniem RSS			
Scenariusz istniejący	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Całkowite wydatki płatnika publicznego na izatuksymab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Całkowite wydatki płatnika publicznego na schemat IzaPd	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant bez uwzględnienia RSS			
Scenariusz istniejący	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Całkowite wydatki płatnika publicznego na izatuksymab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Całkowite wydatki płatnika publicznego na schemat IzaPd	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Ad. V

UWAGA AOTMiT dotycząca braku przedłożenia nieopublikowanych źródeł danych oraz danych osobowych ankietowanych ekspertów. (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).

ODPOWIEDŹ INAR:

Materiały nieopublikowane, o których wspomina Agencja zostaną dołączone przez Wnioskodawcę do niniejszego pisma.

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

UWAGA AOTMiT dotycząca uwzględnienia komparatora EloPD

ODPOWIEDŹ INAR:

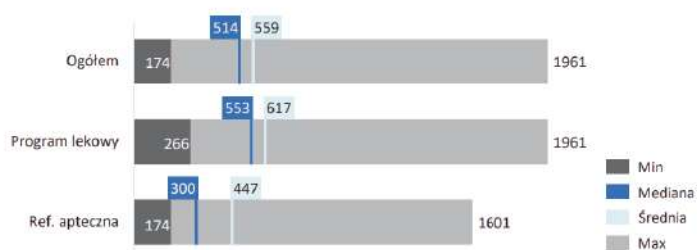
Na dzień złożenia wniosku leczenie schematem EloPd nie było finansowane z środków płatnika publicznego w Polsce, w związku z czym schemat ten nie był rozpatrywany w analizach jako potencjalny komparator.

Wskazany przez Agencję dodatkowy komparator EloPD nie jest technologią alternatywną aktualnie objętą refundacją w Polsce [10]. Ponadto, pozytywna opinia została wydana jedynie przez Radę Przejrzystości. Prezes Agencji **nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Empliciti (elotuzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (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 plazmocytoowym 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 (...). **Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, w tym niepewność oszacowań przeprowadzonych analiz, finansowanie ocenianej technologii uznaje się za niezasadne na zaproponowanych warunkach”.**

Ponadto, średni czas trwania procesu dla programów lekowych w Polsce wynosi 617 dni [12].

CZAS TRWANIA PROCESU (01.2021–12.2021)



A zatem, wskazana przez AOTMiT technologia EloPD nie jest aktualną praktyką kliniczną w Polsce i nie stanowi komparatora dla IzaPD w rozumieniu ustawy o refundacji oraz kodeksu postępowania administracyjnego; wniosek, jak i jego załączniki powinny być aktualne na dzień jego złożenia. Ponadto, czas, kiedy EloPD może wejść do refundacji, mając na uwadze negatywną opinię Prezesa AOTMiT może być bardzo odległy.

UWAGA AOTMiT dotycząca zaimplementowania ww. uwag do dedykowanych modeli oraz aktualizację analiz względem nowego Obwieszczenia MZ, obowiązującego w momencie składania uzupełnień.

ODPOWIEDŹ INAR:

W analizach ekonomicznej oraz wpływu na budżet koszty substancji czynnych wchodzących w skład interwencji (IzaPd) oraz komparatorów (Pd, DVd oraz Kd) nie zostały oszacowane w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia, w związku z powyższym odstąpiono od aktualizacji danych kosztowych zgodnie z obecnie obowiązującym Obwieszczeniem.

Aktualizacja wyników analiz uwzględniająca aktualne komunikaty DGL została zaprezentowana w odpowiedzi na uwagę II.2 AOTMiT.

ZAŁĄCZNIK 1

1.1. Analiza problemu decyzyjnego – wytyczne kliniczne

Tabela 1. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu pacjentów z opornym/nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym (mnogim): NCCN 2023, ASCO 2019, MSAG 2019

Organizacja/Rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego
<p><i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2023 [22]</i> (Version 1, September 14, 2022) wersja 1.2023</p>	<p>Zalecenia postępowania terapeutycznego we wczesnym nawrocie (po 1-3 wcześniejszych terapiach) szpiczaka plazmocytowego – <i>National Comprehensive Cancer Network</i> wersja 1.2023 (Sep 14, 2022)</p> <p><u>Preferowane schematy leczenia wczesnych nawrotów (po 1-3 wcześniejszych terapii)*:</u></p> <p>Jeżeli nawrót choroby nastąpił powyżej 6 miesięcy po zakończeniu początkowej terapii podstawowej, pacjenci mogą być leczeni ponownie według tego samego schematu podstawowego (tj. powtórzenie terapii indukcyjnej).</p> <p>Dla pacjentów wrażliwych na bortezomib i/lub lenalidomid, zastosowanie poniższych preferowanych schematów jest właściwe.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ IRD (iksazomib+lenalidomid+deksametazon); kategoria 1; ▪ VRd (bortezomib+lenalidomid+deksametazon); <p><u>Schematy dla pacjentów opornych na bortezomib:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ DRd (daratumumab+lenalidomid+deksametazon); kategoria 1; ▪ DKd (daratumumab+karfilzomib+deksametazon); kategoria 1; ▪ KRd (karfilzomib+lenalidomid+deksametazon); kategoria 1 ▪ IzaKD (izatuksymab+karfilzomib +deksametazon); kategoria 1 ▪ KPD (karfilzomib +pomalidomid+deksametazon) <p>Po co najmniej jednej wcześniejszej terapii, w tym z udziałem lenalidomidu oraz inhibitora proteasomów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ DPD (daratumumab+ pomalidomid +deksametazon); kategoria 1 <p>Po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w tym z udziałem lenalidomidu oraz inhibitora proteasomów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>IzaPD (izatuksymab+pomalidomid+deksametazon); kategoria 1</u> <p>Po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w tym IMiD oraz PI, i wykazana progresja choroby w ciągu/do 60 dni od zakończenia ostatniej terapii</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ IPD (iksazomib+pomalidomid +deksametazon) <p><u>Schematy dla pacjentów opornych na lenalidomid:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ DKd (daratumumab+karfilzomib+deksametazon); kategoria 1; ▪ DVD (daratumumab+bortezomib+deksametazon); kategoria 1; ▪ IzaKD (izatuksymab+karfilzomib +deksametazon); kategoria 1) ▪ KPD (karfilzomib +pomalidomid+deksametazon) <p>Po co najmniej jednej wcześniejszej terapii, w tym z udziałem lenalidomidu oraz inhibitora proteasomów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ DPD (daratumumab+ pomalidomid +deksametazon); kategoria 1 <p>Po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w tym z udziałem lenalidomidu oraz inhibitora proteasomów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>IzaPD (izatuksymab+pomalidomid+deksametazon); kategoria 1</u> <p>Po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w tym IMiD oraz PI, i wykazana progresja choroby w ciągu/do 60 dni od zakończenia ostatniej terapii</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ PVD (pomalidomid+bortezomib+deksametazon); kategoria 1. ▪ IPD (iksazomib+pomalidomid +deksametazon)

Organizacja/Rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego
	<p><u>Inne rekomendowane schematy leczenia wczesnych nawrotów (po 1-3 wcześniejszych terapii)**:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib+doksorubicyna liposomalna+deksametazon; kategoria 1 ▪ KD (karfilzomib podawany 2 razy w tyg. + deksametazon), kategoria 1 ▪ EloRd (elotuzumab + lenalidomid +deksametazon); kategoria 1 ▪ SVd (selineksor + bortezomib+ deksametazon; 1 raz w tygodniu); kategoria 1 ▪ VCd (bortezomib+cyklofosfamid +deksametazon); ▪ KCd (karfilzomib +cyklofosfamid +deksametazon); ▪ CRD (cyklofosfamid, lenalidomid, deksametazon); ▪ DCVd (daratumumab + cyklofosfamid + bortezomib +deksametazon); ▪ EloVd (elotuzumab + bortezomib +deksametazon); ▪ ICd (iksazomib + cyklofosfamid +deksametazon); <p>Po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w tym IMiD oraz PI, i wykazana progresja choroby w ciągu/do 60 dni od zakończenia ostatniej terapii</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ PCD (pomalidomid + cyklofosfamid + deksametazon) <p>Po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w tym z udziałem lenalidomidu oraz inhibitora proteasomów</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ EloPD (elotuzumab + pomalidomid + deksametazon). <p><u>Schematy leczenia wczesnych nawrotów użyteczne w pewnych okolicznościach (po 1-3 wcześniejszych terapii)**:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vd (bortezomib + deksametazon); kategoria 1 ▪ Rd (lenalidomid + deksametazon); kategoria 1 ▪ KCTd (karfilzomib + cyklofosfamid + talidomid + deksametazon) ▪ KD (karfilzomib raz w tygodniu + deksametazon) ▪ SDd (selineksor + daratumumab + deksametazon) ▪ SKD (selineksor + karfilzomib + deksametazon) ▪ VenD (wenetoklaks + deksametazon) tylko dla pacjentów z ryzykiem cytogenetycznym: t(11; 14); <p>Po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w tym IMiD oraz PI, i wykazana progresja choroby w ciągu/do 60 dni od zakończenia ostatniej terapii</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ PD (pomalidomid + deksametazon); kategoria 1 ▪ SPd (selineksor + pomalidomid + deksametazon) <p>Leczenie agresywnych postaci MM</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ DCEP (deksametazon + cyklofosfamid + etopozyd + cisplatyna); ▪ DT-PACE (talidomid + deksametazon + cisplatyna + doksorubicyna + cyklofosfamid + etopozyd) ± VTD-PACE (bortezomib + talidomid + deksametazon + cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid i etopozyd). <p>Po co najmniej 3 wcześniejszych terapiach, w tym z udziałem inhibitora proteasomów (PI) i leku immunomodulującego (IMiD) lub którzy są podwójnie oporni na PI i IMiD;</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Daratumumab. <p><u>Schematy leczenia późnych nawrotów (po >3 wcześniejszych terapiach):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bendamustyna ▪ BBD (bendamustyna + bortezomib + deksametazon); ▪ BKd (bendamustyna + karfilzomib+ deksametazon); ▪ BRd (bendamustyna + lenalidomid + deksametazon); ▪ Wysokie dawki cyklofosfamidu <p>Po co najmniej 4 wcześniejszych terapiach, w tym z udziałem przeciwciała monoklonalnego anti-38, inhibitora proteasomów (PI) i leku immunomodulującego:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Belantamab mafodotin;

Organizacja/Rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Idecabtagene vicleucel; ▪ Ciltacabtagene autoleucel. <p>Po co najmniej 4 wcześniejszych terapiach oraz oporności na co najmniej dwie wcześniejsze terapie PI oraz po co najmniej dwóch terapiach z udziałem IMiD oraz przeciwciała monoklonalnego anty-CD38;</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sd (selineksor + deksametazon).
<p>ASCO 2019 [23] (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozy <i>American Society of Clinical Oncology</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 plazmocytozy 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. <p>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.</p> <p>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. Czynniki decydującymi o sile rekomendacji jest równowaga: korzyści i szkody, pewność dowodów, zaufanie do wartości i preferencji oraz wykorzystanie zasobów</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Konflikt interesów: autorzy zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów ▪ Źródło finansowania: brak informacji

Organizacja/Rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego
<p>MSAG 2019 [24] <i>(Australia)</i></p>	<p>Zalecenia terapeutyczne <i>Medical Scientific Advisory Group</i> w leczeniu nawrotowego szpiczaka plazmocytozy:</p> <p>Według MSAG nie ma jednego standardowego schematu postępowania w przypadku nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, 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 plazmocytozy wytyczne wymieniają schematy oparte na lekach immunomodulujących (talidomid, lenalidomid, pomalidomid, inhibitorach proteasomu (bortezomib, karfilzomib), czynnikach akilujących, antracyklinach i kortykosteroidach, podawanych w monoterapii bądź w różnych skojarzeniach i w różnej kolejności.</p> <p>Nie określono najlepszej sekwencji leczenia.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Poziom i siła dowodów: nie przedstawiono ▪ Konflikt interesów: brak informacji ▪ Źródło finansowania: brak informacji

NCCN: Kategoria zaleceń 1: jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o wysokiej jakości dowody;

* Kolejność wymienianych schematów nie wskazuje na porównywalną skuteczność;

**Jeśli jako początkową terapię indukcyjną zastosowano schemat wymieniony dla wcześniej leczonego szpiczaka mnogiego, a okres nawrotu choroby wynosi >6 miesięcy, można powtórzyć ten sam schemat;

1.2. Analiza efektywności praktycznej (*Djebbari 2022*)

Poniżej uwzględniono wskazane przez AOTMiT badanie *Djebbari 2022* [4]. Badanie *Djebbari 2022* to retrospektywne badanie obserwacyjne prowadzone w 24 ośrodkach onkologicznych na terenie Wielkiej Brytanii oceniające efektywność praktyczną stosowania IzaPD w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozy (RRMM).

1.2.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Do badania włączono 107 pacjentów z diagnozą RRMM, którzy rozpoczęli terapię IzaPD pomiędzy styczniem 2020 roku a majem 2021 roku oraz otrzymali co najmniej jeden cykl terapii IzaPD.

Analizując charakterystykę pacjentów włączonych autorzy wskazali, iż mediana (IQR) wieku w momencie włączenia do badania wynosiła 69 lat (61-77). Mediana (IQR) wskaźnika chorób współistniejących CCI (ang. *Charlson Comorbidity Index*) wynosiła 3 (2-4). Odsetek pacjentów z wskaźnikiem sprawności ogólnej PS <2 (ang. *Performance status*) wynosił 80,4%.



Szczegółową charakterystykę pacjentów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (Djebbari 2022)

Parametr		N=107
Wiek, mediana (IQR), lata		69 (61–77)
Liczba miesięcy od momentu diagnozy, mediana (IQR)		54 (37–84)
Płeć męska, n (%)		68 (63,5)
Płeć żeńska, n (%)		39 (36,5)
Stan sprawności ogólnej WHO PS, n (%)		
0-1		86 (80,4)
2-3		20 (18,7)
Nie określono		1 (0,9)
Wskaźnik CCI, n (%)		66 (61,7)
CCI < 4		41 (38,3)
CCI ≥ 4		
Stwierdzona anemia, n (%)		82 (76,6)
Stwierdzona hiperkalcemia, n (%)		12 (11,2)
eGFR < 60 mL/min, n (%)		46 (43)
Rodzaj MM w momencie rozpoznania, n (%)	Ig (G/A/M/D)	83 (77,6)
	Łańcuch lekki	24 (22,4)
	Niewydzielniczy	0 (0,0)
Powwyższony poziom LDH, n (%)		
TAK		37 (34,6)
Nieznany		37 (34,6)
Status wg. ISS, n (%)	1	24 (22,4)
	2	33 (30,8)
	3	28 (32,9)
	Nieznany	22 (20,6)
Ryzyko cytogenetyczne, n (%)	Wysokie	15 (14)
	Standardowe	47 (43,9)
	Nieznane	45 (42,1)
Liczba wcześniejszych terapii, mediana (IQR)		3 (3-3)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	Leczenie alkilujące	106 (99,1)
	Inhibitory proteasomów (PI)	106 (99,1)
	Leki immunomodulujące (IMiD)	107 (100)
	Anty-CD38	5 (4,7)
	HDACi	4 (3,7)

HDACi = histone deacetylase inhibitor

Układ badania zakładał stosowanie 28-dniowych cykli chemioterapii IzaPD do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Schemat chemioterapii stosowany w poszczególnych grupach wyglądał następująco:

- Izutuksymab podawany w dawce 10 mg/kg mc., we wlewie dożylnym w 1., 8., 15. i 22. dniu pierwszego cyklu (co tydzień w pierwszym cyklu), a następnie w 1. i 15. dniu kolejnych cykli (co dwa tygodnie);
- Pomalidomid podawano doustnie w dawce 4 mg w dniach 1-21 cyklu,

- Deksametazon podawano cotygodniowo w dawce 40 mg, w przypadku pacjentów w wieku do 75 lat lub 20 mg w przypadku chorych w wieku ≥ 75 lat.

A zatem, sposób dawkowania schematu IzaPD był zgodny z ChPL.

Mediana (IQR) okresu obserwacji wynosiła 12,1 (10,1-18,6) miesiąca, podczas gdy mediana (IQR) liczby cykli IzaPD wynosiła 7 (3-13). Konieczność przeprowadzenia redukcji dawki pomalidomidu i deksametazonu wystąpiła u odpowiednio 45,8% i 51,4% pacjentów poddanych leczeniu.

W momencie oceny 48,6% chorych kontynuowało leczenie w ramach badania, odsetek pacjentów, którzy zostali wycofani z badania wynosił 51,4%, najczęstszą przyczynę wycofania z badania stanowiła odpowiednio progresja choroby oraz zgon chorego.

1. Przepływ pacjentów w badaniu

Tabela 3. Przepływ pacjentów uczestniczących w badaniu (Djebbari 2022)

Charakterystyka interwencji	N=107
Liczba cykli, mediana (IQR)	7 (3-13)
Pacjenci obecni w badaniu, n (%)	52 (48,6)
Redukcja dawki pomalidomidu, n (%)	58 (54,2)
Redukcja dawki deksametazonu, n (%)	55 (51,4)
Terapia przeciwwirusowa – profilaktycznie, n (%)	99 (92,5)
Terapia profilaktyczna w kierunku zapalenia płuc wywołanego przez <i>Pneumocystis</i> , n (%)	56 (52,8)
Chorzy wycofani z badania ogółem: n (%)	55 (51,4)
Powody rezygnacji, n (%):	
• Zgon	16 (15)
• Progresja choroby	33 (30,8)
• Toksyczność	2 (1,9)
• Nieznane	2 (1,9)

*jeden pacjent został wycofany z leczenia IzaPD ze względu na wystąpienia udaru niedokrwiennego, kolejny chory ze względu na wykonanie autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (ASCT).

1.2.2. Skuteczność praktyczna

▪ Odpowiedź na leczenie

W całej badanej kohorcie (populacja ogółem) ogólną odpowiedź na leczenie (ORR) uzyskało 66,4% pacjentów poddanych leczeniu. Uzyskanie odpowiedzi \geq VGPR, PR, SD oraz PD dotyczyło odpowiednio 31,8%, 34,6%, 15,9% oraz 15% chorych. Wśród pacjentów, którzy uzyskali co najmniej częściową odpowiedź na leczenie (\geq PR), mediana (IQR) czasu do uzyskania ogólnej odpowiedzi wynosiła 2,8 (1,8-5) miesiąca.

Tabela 4. Odpowiedź na leczenie (populacja ogółem); IzaPD (Djebbari 2022)

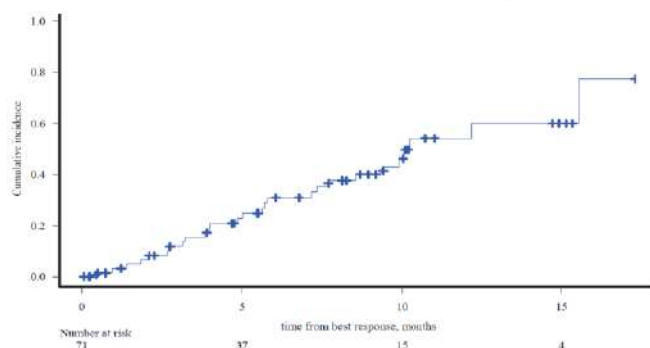
Punkt końcowy	N=107
ORR, n (%)	71 (66,4)
Najlepsza odpowiedź, n (%)	
▪ \geq VGPR	34 (31,8)
▪ PR	37 (34,6)
▪ SD	17 (15,9)
▪ PD	16 (15)
▪ Nie oszacowano	3 (2,8)

▪ **Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)**

Analiza dotycząca czasu trwania odpowiedzi na leczenie wskazuje, iż spośród chorych, którzy osiągnęli \geq PR (N=71), 41 pacjentów trwało w stanie remisji w wyniku zastosowanego leczenia, trzech zmarło przed wystąpieniem nawrotu choroby podczas gdy 27 doświadczyło nawrotu choroby. Mediana (95% CI) czasu trwania odpowiedzi na leczenie wynosiła **10,3 (95% CI: 7,7- nie oszacowano) miesiąca**.

Skumulowany wskaźnik nawrotu choroby w 3 oraz 6 miesiącu badania wynosił odpowiednio 31% (95%CI: 19,2%; 43,4%) oraz 54,2% (95% CI: 37%; 68,6%).

Wykres 1. Czas trwania odpowiedzi na leczenie IzaPD (Djebbari 2022)



▪ **Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)**

Mediana PFS w całej kohorcie badanych (populacja ogółem) wyniosła **10,9 (95%CI: 7,9; 15,5) miesiąca** (patrz wykres poniżej). Oszacowane z krzywej K-M prawdopodobieństwo PFS w 3 miesiącu obserwacji wynosiło 80,1% (95%CI: 70,8%; 86,7%), po 6 miesiącach wynosiło 64,4% (95%CI: 53,8%; 85%), w 9 miesiącu wynosiło 54,6% (95%CI: 43,7%; 64,2%), a po 12 miesiącach 49,2% (95%CI, 38,3%; 59,3%).



Wykres 4. PFS dla populacji ogólnej badania; IzaPD (Djebbari 2022)

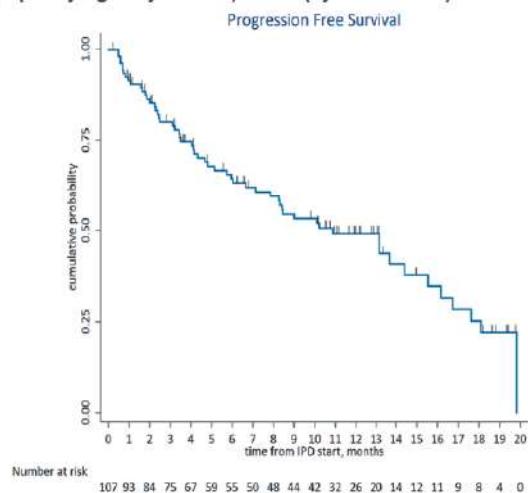


Figure 1. PFS in the total cohort. IPD = isatuximab with pomalidomide and dexamethasone; PFS = progression-free survival.

Wśród dwudziestu ośmiu pacjentów otrzymujących IzaPD nastąpiła konieczność przejścia do kolejnej linii leczenia. Przyczynami były: nawrót choroby raportowany u 26 pacjentów, toksyczność u jednego pacjenta oraz przeszczep autologiczny u kolejnego chorego.

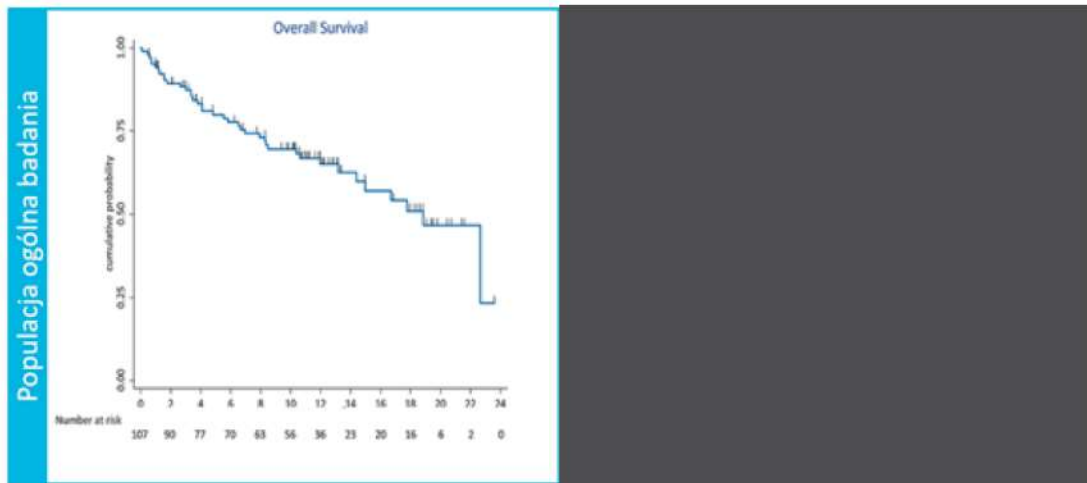
▪ **Przeżycie całkowite (OS)**

Mediana przeżycia całkowitego (OS) dla populacji ogółem wyniosła 18,8 (95% CI: 14,4-NR) miesiąca (Wykres 2). Prawdopodobieństwo przeżycia po 3 miesiącach leczenia wyniosło 88,4% (95% CI: 80,4%; 93,2%), po 6 miesiącach terapii Iza PD wyniosło 77,6% (95% CI: 67,9%; 84,7%), a po 9 miesiącach leczenia 69,5% (95% CI: 59,1%; 77,8%), podczas gdy po 12 miesiącach stosowania IzaPD: 65% (95%CI: 53,9%; 74%).

Analizując przyczyny zgonów wskazano, iż najczęstszą przyczyną śmierci była progresja choroby (21 przypadków), zakażenia (12 przypadków), niewydolność wielonarządowa (1 przypadek), krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego (1 przypadek), krwotok podtwardówkowy (1 przypadek), zatrzymanie akcji serca (1 przypadek).



Wykres 2. Przeżycie całkowite (OS) dla populacji ogólnej badania



1.2.3. Bezpieczeństwo

W ramach oceny bezpieczeństwa uwzględniono dane dla 107 pacjentów. Dane dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych zebrano dla mediany (IQR) liczby cykli wynoszącej 4 (2-8) (IQR) oraz okresie obserwacji wynoszącym 3,7 (0,5-12,4) miesiąca. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Bezpieczeństwo leczenia IzaPD (Djebbari 2022)

Rodzaj zdarzenia niepożądanego		Kohorta N=107, n (%)			
		Liczba zdarzeń		Liczba oraz odsetek chorych	
		Jakiegokolwiek (1-5 stopnia)	3-5 stopnia	Jakiegokolwiek (1-5 stopnia)	3-5 stopnia
Jakiegokolwiek AEs	-	-	119	-	68*(62,9)
AE prowadzące do hospitalizacji	-	-	-	24 (22,4)	-
Hematologiczne AE	-	-	80	79 (73,8)	57 (53,2)
Inne niż hematologiczne AE	-	-	-	60*(56,1)	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropnia	71	50	70 (65,4)	49 (45,8)
	Trombocytopenia	25	15	25 (23,4)	15 (14)
	Anemia	22	14	17 (15,9)	9 (8,4)
Zakażenia		31	22	24 (23,4)	20 (18,7)
Zaburzenia ogólne	Zmęczenie	11	1	11 (10,3)	1 (0,9)

*Obliczono przez autorów analizy na podstawie dostępnych danych

W analizowanym okresie czasu mediana (zakres) liczby jakiegokolwiek AEs niezależnie od ich stopnia nasilenia w przeliczeniu na pacjenta wynosiła 2 (1-9). Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych zaliczono: neutropenię (65,4%), trombocytopenię (23,4%), zakażenia (23,4%), anemię (15,9%) oraz zmęczenie (10,3%).

Liczba pacjentów, u których doszło do wystąpienia ≥ 1 AE o charakterze hematologicznym wynosiła 79 (73,8%). Całkowita liczba wszystkich hematologicznych AE ≥ 3 stopnia nasilenia, której doświadczyło 57 (53,2%) chorych wyniosła 80 zdarzeń. Mediana (zakres) liczby hematologicznych AE ≥ 3 stopnia nasilenia dla tej podgrupy chorych wynosiła 1 (1-4). Odsetek chorych, u których odnotowano co najmniej jedno zdarzenie o charakterze innym niż hematologiczne wynosił 56,1%.

Łączna liczba zdarzeń niepożądanych co najmniej ≥ 3 stopnia nasilenia dla całej kohorty badanej wynosiła 119. Odsetek chorych doświadczających co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego w stopniu ≥ 3 nasilenia wynosił 62,6%. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w stopniu ≥ 3 nasilenia zaliczono neutropenię (45,8%), zakażenia (18,7%) oraz trombocytopenię (14%) (

Analizując dane dotyczące zakażeń (infekcji) autorzy podali, iż u 24 (23,4%) pacjentów doszło do wystąpienia co najmniej jednego epizodu infekcji w 2-5 stopniu nasilenia. Łącznie zaobserwowano 31 przypadki infekcji w 2-5 stopniu nasilenia. Ponadto, spośród wszystkich obserwowanych infekcji 22 przypadki występujące u 18,7% chorych stanowiły te o ≥ 3 stopniu nasilenia. Spośród infekcji ≥ 3 stopnia nasilenia najczęściej raportowano: zapalenie płuc w przebiegu COVID-19¹ (stopień 4, n=2, stopień 5, n=4), posocznice neutropeniczne (stopień 3, n=1, stopień 4, n=2, stopień 5, n=2), infekcje E. coli (stopień 4, n=2), infekcje dróg moczowych (stopień 3, n=3), infekcje płuc (stopień 3, n=2), infekcje *Serratia liquefaciens* (stopień 5, n=1), posocznica *Pseudomonas* (stopień 4, n=1), bakteriemie (stopień 3, n=1) oraz infekcje skórne (stopień 3, n=1). Mediana (IQR) czasu od rozpoczęcia terapii IzaPD do wystąpienia pierwszego epizodu infekcji wynosiła 29 (16-75) dni. Skumulowany czas trwania hospitalizacji z powodu infekcji wynosił 159 dni w całej kohorcie badanych.

Siedmiu pacjentów (6,5%) doświadczyło reakcji na wlew Iza, wszystkie przypadki reakcji na infuzję leku cechowały się niewielkim nasileniem (stopień 1), nie prowadząc do konieczności zarówno hospitalizacji chorego jak również czasowego zaprzestania/przerwania leczenia.

¹ spośród 6 chorych, u których stwierdzono zapalenie płuc w przebiegu COVID-19, jedynie jeden pacjent przyjął pełny schemat szczepienia anty-COVID-19, pozostali chorzy byli niezaszczepieni

Łącznie 63 (38,95) chorych wymagało podania czynników wzrostu GCSF. Jedenastu (10,3%) pacjentów wymagało co najmniej jednej transfuzji płytek krwi, Mediana (zakres) liczby transfuzji płytek krwi na pacjenta, w grupie chorych wymagających transfuzji wynosiła 1 (1–10). Dwudziestu dwóch pacjentów (20,6%) wymagało co najmniej jednej transfuzji czerwonych krwinek. Mediana (zakres) liczby transfuzji czerwonych krwinek na pacjenta w grupie chorych wymagających transfuzji wynosiła 1 (1–7).

Dwudziestu czterech (22,4%) pacjentów doświadczyło ≥ 1 AE prowadzącego do co najmniej jednej hospitalizacji. Mediana (zakres) liczby zdarzeń dla tego punktu końcowego w przeliczeniu na jednego chorego wynosiła 1 (1–4). Mediana (zakres) czasu trwania hospitalizacji na pacjenta w tej grupie wynosiła 8 (1–21) dni. Łączna liczba dni hospitalizacji związanych z zdarzeniami niepożądanymi w całej kohorcie badanych wyniosła 207 dni.

Podsumowując, wyniki badania *Djebbari 2022* potwierdzają skuteczność schematu IzaPD (w tym we wnioskowanej populacji z RI) w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej oraz są **zgodne z danymi z badania ICARIA-MM**.



- **ORR:** 66,4%; \geq VGPR: 31,8%; PR: 34,6%; progresja choroby: 15% (populacja ogółem);
- **Mediana DOR:** 10,3 mies. (populacja ogółem);
- **AEs ogółem:** 87,9% (populacja ogółem);
- **Najczęstsze AEs** (populacja ogółem): neutropenia (45,8%), zakażenia (18,7%), trombocytopenia (14%).

1.2.4. Charakterystyka badania *Djebbari 2022*

Tabela 6. Charakterystyka badania *Djebbari 2022*

Badanie	<i>Djebbari 2022</i>	
Ocena wg skali NICE	8/8 pkt	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (24): Wielka Brytania	
Metodyka	Typ badania	Badanie retrospektywne, nierandomizowane, typu RWE (pacjenci włączani konsekwentnie)
	Randomizacja	Brak
	Zaślepienie	Brak
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy
Analiza ITT	Nie dotyczy (przedstawiono dane dla wszystkich pacjentów włączonych)	
Utrata pacjentów z badania	Wycofanie z badania ogółem: 51,4%, z powodu: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zgony – 16 (15%); ▪ Progresja choroby – 33 (30,8%); ▪ Toksyczność – 2 (1,9%); ▪ Nie określono – 2 (1,9%). 	
Źródła finansowania	Brak danych	
Publikacje do badania/inne źródła	<i>Djebbari 2022</i> [4]	
Identyfikatory badania	Brak informacji	
Kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> • Kohorta konsekwentnie włączanych chorych z 24 ośrodków onkologicznych zlokalizowanych w Wielkiej Brytanii, u których zdiagnozowano RRMM oraz którzy rozpoczęli leczenie IzaPD w okresie od stycznia 2020 roku do maja 2021 roku, i otrzymali co najmniej jeden cykl terapii IzaPD 		

Badanie		Djebbari 2022
Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> Nie podano 		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr		IzaPD
Liczebność populacji, N		107
Wiek w latach, mediana (IQR)		69 (61-77)
Mężczyźni/kobiety, n (%)		68 (63,5)/ 39 (36,5)
WHO PS, n (%)	0-1	86 (80,4)
	2-3	20 (18,7)
	Nie określono	1 (0,9)
Czas od diagnozy, mediana (IQR), miesiące		54 (37-84)
Status wg ISS, n (%)	I	24 (22,4)
	II	33 (30,8)
	III	28 (32,9)
	Nie określono	22 (20,6)
Choroby współtowarzyszące, mediana (IQR)		3 (2-4)
eGFR<60 ml/min		46 (43)
Anemia		82 (76,6)
Hyperkalcemia		12 (11,2)
Rodzaj szpiczaka w momencie rozpoznania, n (%)	Ig (G/A/M/D)	83 (77,6)
	łańcuch lekki	24 (22,4)
	Niewydzielniczy	0 (0,0)
Ryzyko cytogenetyczne, n (%)	Wysokie	15 (14,0)
	Standardowe	47 (43,9)
	Nie określono	45 (42,1)
Plazmocytoza EM na początku badania, n (%)		16 (14,9)
<u>Mediana wcześniejszych linii leczenia, (IQR)</u>		<u>3 (3-3)</u>
Wcześniejszy przeszczep komórek macierzystych (SCT), n (%)		65 (60,7)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	Leczenie alkilujące	106 (99,1)
	Inhibitory proteasomów (PI)	106 (99,1)
	Leki immunomodulujące (IMiD)	107 (100)
	Anty-CD38	5 (4,7)
	HDACi	4 (3,7)
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	Izatuksymab podawano dożylnie cotygodniowo w ilości 10 mg/kg m.c. (co tydzień w 1 cyklu, następnie co dwa tygodnie). Pomalidomid podawano doustnie w dawce	

	4 mg w dniach 1-21 cyklu, deksametazon podawano cotygodniowo w dawce 40 mg, w przypadku pacjentów w wieku do 75 lat lub 20 mg w przypadku chorych w wieku ≥ 75 lat. Długość trwania cyklu: 28 dni	
Sposób podawania leku		Dożylnie
Okres leczenia	Do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Mediana (IQR) czasu leczenia IzaPD wynosiła 7 (3-13) cykli. Odpowiednio 48,6% oraz 51,4% chorych przyjęło <7 oraz ≥ 7 cykli leczenia IzaPD. W czasie obserwacji 48,6% chorych kontynuowało terapię IzaPD. Redukcja dawki pomalidomidu oraz Dex dotyczyła odpowiednio 45,8% oraz 51,4% chorych.	
Okres obserwacji	Mediana (IQR): 12,1 (10,1; 18,6) miesięcy	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
ORR – pierwszorzędowy punkt końcowy	Zdefiniowano jako częstość występowania częściowej lub lepszej odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami opracowanymi przez Międzynarodową Grupę Roboczą ds. Szpiczaka Mnogiego (IMWG*) po jego zakończeniu. Liczba i odsetek pacjentów, u których zaobserwowano wystąpienie odpowiedzi ORR.	n (%)
Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (\geqVGPR)	W badaniu analizowano liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiła \geq bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie.	n (%)
PR	Zdefiniowano jako częstość częściowej odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami opracowanymi przez Międzynarodową Grupę Roboczą ds. Szpiczaka Mnogiego (IMWG*) po jego zakończeniu. Liczba i odsetek pacjentów, u których zaobserwowano wystąpienie odpowiedzi PR.	n (%)
SD	Zdefiniowano jako częstość występowania stabilizacji choroby zgodnie z kryteriami opracowanymi przez Międzynarodową Grupę Roboczą ds. Szpiczaka Mnogiego (IMWG*) po jego zakończeniu. Liczba i odsetek pacjentów, u których zaobserwowano wystąpienie stabilizacji choroby SD.	n (%)
PD	Zdefiniowano jako częstość występowania progresji choroby zgodnie z kryteriami opracowanymi przez Międzynarodową Grupę Roboczą ds. Szpiczaka Mnogiego (IMWG*) po jego zakończeniu. Liczba i odsetek pacjentów, u których zaobserwowano wystąpienie progresji choroby (PD)	n (%)
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)	DOR obliczono w oparciu o dane pacjentów, którzy osiągnęli obiektywną odpowiedź (tj. \geq odpowiedź częściowa [PR]), licząc od daty uzyskania najlepszej odpowiedzi na leczenie do daty udokumentowanego nawrotu lub daty ostatniej obserwacji przypadku pacjentów żyjących z trwającą remisją lub daty zgonu, w przypadku gdy zgon nastąpił przed nawrotem.	Mediana (95% CI)
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)	Czas od inicjacji leczenia IzaPD do progresji choroby lub zgonu bez względu na przyczynę lub fakt, które ze zdarzeń wystąpiło pierwsze. Oddzielnie uwzględniono dane dla populacji chorych z czynnościową niewydolnością nerek (CrCL $<$ 60mL/min)	Mediana (95% CI) 3, 6, 9 oraz 12 miesięczny wskaźnik PFS (z krzywej K-M)

Przeżycie całkowite (OS) – exploratory outcome	Czas od inicjacji leczenia IzaPD do zgonu bez względu na przyczynę. Oddzielnie uwzględniono dane dla populacji chorych z czynnościową niewydolnością nerek (CrCL<60mL/min)	Mediana (95% CI) 3, 6, 9 oraz 12 miesięczny wskaźnik PFS (z krzywej K-M)
Bezpieczeństwo	Oceniano następujące punkty końcowe: AE ogółem, hematologiczne AE, inne niż hematologiczne AE, AE prowadzące do hospitalizacji, reakcje związane z infuzją leku, poszczególne AE: neutropenia, anemia, trombocytopenia, infekcje, zmęczenie, konieczność podania czynników wzrostu GCSF, konieczność transfuzji krwi, konieczność podania płytek krwi Oceny poszczególnych AE (rodzaj i stopień nasilenia) dokonano zgodnie z kryteriami CTCAE v. 5.	Liczba zdarzeń oraz/lub n (%) pacjentów doświadczających AE Mediana (zakres) w przypadku liczby zdarzeń na pacjenta lub czasu trwania danego AE

*nie uwzględniono 3 (2,8%) chorych dla których wynik jest nieznan

1.2.5. Ocena wiarygodności

Tabela 7. Ocena wiarygodności w skali NICE – Djebbari 2022

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)	Djebbari 2022
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	1
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
5. Czy badanie było prospektywne?	1
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	1
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	1
Wynik MAX	8/8

1.3. Analiza kliniczna – zestawienie danych IzaPD vs PVD

W procesie systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań typu *head-to-head* bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję (IzaPD) z komparatorem wskazanym przez Agencję: pomalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (PVD).

W związku z faktem, iż w ramach wyszukiwania dla izatuksymabu nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących IzaPD ze schematem PVD przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie pod kątem identyfikacji badań celem oceny zasadności przeprowadzenia analizy pośredniej, przez wspólną grupę referencyjną (PD).

Powyższe postępowanie jest zgodne z wytycznymi AOTMiT, w których w przypadku braku odpowiednich badań bezpośrednio porównujących technologię ocenianą (IzaPD) i komparator tj. badań typu „*head to head*”, zaleca się przeprowadzenie porównania pośredniego, a w przypadku braku takiej możliwości zestawienia badań (tj. *naïve comparison, matching-adjusted indirect comparison*).

W tym celu przeprowadzono wyszukiwanie badań oceniających efektywność kliniczną schematu PVD (stosowanego w leczeniu nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytozy).

Tabela 8. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla PVD (MEDLINE via Pubmed; Embase, Cochrane Library via Ovid)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania		
		Pubmed	Embase	Cochrane Library
1.	'pomalidomide' [Mesh/exp]	521	4 518	53
2.	pomalidomide OR pomalyst OR imnovid OR actimid OR "CC-4047" OR "CC 4047" OR CC4047	1 008	269	451
3.	#1 OR #2	1 088	4 649	451
4.	'bortezomib'[Mesh/exp]	6 398	35 383	496
5.	(bortezomib OR "ldp-341" OR "ldp 341" OR ldp341 OR "ps 341" OR "ps-341" OR ps341 OR velcade OR zentiva OR "[3 methyl 1 [[1 oxo 3 phenyl 2 [[pyrazinylcarbonyl] amino] propyl] amino] butyl] boronic acid" OR "mg 341" OR mg341 OR "mln 341" OR mln341 OR "n [1 benzyl 2 (1 dihydroxyboranyl 3 methylbutylamino) 2 oxoethyl] pyrazinecarboxamide")	10 588	37 283	3 590
6.	#4 OR #5	10 588	37 283	3 590
7.	'dexamethasone' [Mesh /exp]	53 981	167 986	4 863
8.	dexamethasone OR methylfluorprednisolone OR Hexadecadrol OR decameth OR Decaspray OR Dexasone OR Dexpak OR Maxidex OR Millicorten OR Oradexon OR Decaject OR 'Decaject-L.A.' OR 'Decaject L.A.' OR Hexadrol	76 961	184 948	14 295
9.	#7 OR #8	76 961	184 948	14 295
10.	#3 AND #6 AND #9	173	1 940	196
11.	'multiple myeloma' [MeSH/exp]	44 855	86 639	1 741
12.	'multiple myeloma' OR 'kahler disease' OR 'morbus kahler' OR 'myeloma multiplex' OR 'myeloma multiple' OR 'myelomatosis' OR 'multiple myelomas' OR 'myelomas, multiple' OR 'myeloma, plasma-cell' OR 'myeloma, plasma cell' OR 'myelomas, plasma-cell' OR 'plasma-cell myeloma' OR 'plasma-cell myelomas' OR 'myelomatoses' OR 'plasma cell myeloma' OR 'cell myeloma, plasma' OR 'cell myelomas, plasma' OR 'myelomas, plasma cell' OR 'plasma cell myelomas' OR 'disease, kahler' OR 'myeloma multiples' OR 'myeloma multiple'	59 192	96 507	6 181

13.	#11 OR #12	59 192	96 507	6 181
14.	#10 AND #13	166	1 793	185

Data ostatniego wyszukiwania: 10.03.2022 r. Wyszukiwanie przeprowadzone w ramach AKL dla drugiego wniosku refundacyjnego: tj schematu IzaKD

Nie odnaleziono jednak badań umożliwiających przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej dla analizowanych interwencji (IzaPD vs PVD) w docelowej populacji pacjentów [REDACTED].

W ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania dla PVD zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne III fazy – **OPTIMISMM** opublikowane w postaci pełnotekstowych publikacji: *Richardson 2019* [13], *Weisel 2020* [14], *Dimopoulos 2021* [15], *Richardson 2022* [16]), jak również dodatkowe dane w źródłach nieopublikowanych: w rejestrze *ClinicalTrials.gov* [18] oraz materiałach konferencyjnych: *Schjesvold 2020* [17]. Należy zauważyć, iż na etapie wyszukiwania odnaleziono również szereg doniesień konferencyjnych do ww. badania klinicznego, które zostały wyłączone z analizy na etapie selekcji po pełnych tekstach (są to abstrakty opublikowane przed datą pełnotekstowej publikacji nie zawierające dodatkowych/istotnych danych). Z analizy wyłączono również publikację do badania **OPTIMISMM** – *Sunami 2020* [19], ponieważ dotyczy analizy dla subpopulacji japońskiej, czyli analizy w podgrupach niebędących przedmiotem AKL (nieadekwatna populacja).

Celem badania **OPTIMISMM** była ocena efektywności klinicznej schematu PVD vs VD w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali **jeden do trzech schematów leczenia** (w tym dwa lub więcej cykli leczenia lenalidomidem), i u których nastąpiła progresja choroby podczas stosowania lub po ostatnim schemacie leczenia. Zidentyfikowane badanie **OPTIMISMM** jest zatem heterogenne pod kątem liczby wcześniejszych linii leczenia z badaniem **ICARIA-MM (≥3 linia leczenia RRMM)**. Charakterystyka badania **OPTIMISMM** oraz ocena wiarygodności została przedstawiona w załączniku 1.3.2.

Ze względu na brak badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego (klasycznego) przez wspólną grupę referencyjną, przeanalizowano zasadność uwzględnienia prostego zestawienia danych tzw. porównania naiwnego (*naïve*).

Mając jednak na uwadze wnioskowane wskazanie, w którym populację docelową stanowią dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, [REDACTED]

przed podjęciem decyzji o przedstawieniu w raporcie porównania IzaPD vs PVD w oparciu o proste zestawienia danych bez dopasowania (ang. *naïve comparison, unadjusted comparison*), autorzy raportu przeanalizowali zidentyfikowane badania kliniczne (**ICARIA-MM** oraz **OPTIMISMM**) pod kątem możliwości jego wykonania.

Tabela 9. Ocena heterogeniczności metodologicznej badań klinicznych (ICARIA-MM, OPTIMISMM) – zestawienie danych

Badanie	Randomizowane badanie kliniczne	Zaslepienie (double-blind)	Rodzaj badania	Liczebność populacji	Mediana obserwacji (mies.)	Testowana hipoteza	Analiza ITT	Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration	Liczba ośrodków
ICARIA-MM	TAK	NIE	równoległe	N=307 ^Δ pacjentów (IzaPD vs PD: 154 vs 153)	<ul style="list-style-type: none"> 11,6 (first interim) 35,3 (second interim) 	superiority*	NIE**	Niskie ryzyko błędu (badanie o wysokiej wiarygodności)	102
OPTIMISMM	TAK	NIE	równoległe	N=559 ^Δ	15,9	superiority*	NIE**	Niskie ryzyko błędu (badanie o wysokiej wiarygodności)	133

*Hipoteza typu superiority (wyższości). Badania zaprojektowano w celu udowodnienia przewagi leczenia schematem IzaPD (ICARIA-MM) / PVD (OPTIMISMM) względem grup kontrolnych pod względem przeżycia bez progresji choroby (PFS); **Analizie poddano subpopulację pacjentów z czynnościową niewydolnością nerek z badań badań ICARIA-MM i OPTIMISMM (skuteczność kliniczna, bezpieczeństwo).

^Δ Dotyczy populacji ogółem, tj. wszyscy pacjenci poddani procesowi randomizacji;

Tabela 10. Ocena heterogeniczności klinicznej badań (ICARIA-MM, OPTIMISMM) – zestawienie danych

Charakterystyka populacji	ICARIA-MM	OPTIMISMM																						
Heterogeniczność kliniczna																								
Kryteria włączenia pacjentów	<p>Pacjenci ≥18 r.ż. z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim (plazmocytozym), którzy wcześniej stosowali ≥2 linie leczenia, włączając ≥2 następujące po sobie cykle LEN i BOR/KAR/IXA podawane w monoterapii i/lub w skojarzeniu, po niepowodzeniu terapii ww. lekami na skutek progresji, oporności lub nietolerancji; ECOG ≤2.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Leczenie w ramach wcześniejszej linii</th> <th>Odszetek pacjentów (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Lenalidomid</td> <td>100%</td> </tr> <tr> <td>Oporność na lenalidomid</td> <td>94%</td> </tr> <tr> <td>Inhibitor proteasomów (w tym bortezomib)</td> <td>100%</td> </tr> <tr> <td>Oporność na inhibitor proteasomów (w tym bortezomib)</td> <td>77%</td> </tr> </tbody> </table>	Leczenie w ramach wcześniejszej linii	Odszetek pacjentów (%)	Lenalidomid	100%	Oporność na lenalidomid	94%	Inhibitor proteasomów (w tym bortezomib)	100%	Oporność na inhibitor proteasomów (w tym bortezomib)	77%	<p>Dorośli z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozym, którzy otrzymali uprzednio 1-3 schematów leczenia, w tym lenalidomidem przez co najmniej 2 cykle; udokumentowana progresja choroby podczas lub po ostatnim schemacie leczenia; ECOG ≤2.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Leczenie w ramach wcześniejszych linii</th> <th>Odszetek pacjentów dla (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Lek immunomodulujący / oporność na IMiD</td> <td>100% / 73%</td> </tr> <tr> <td>Lenalidomid / oporność na LEN</td> <td>100% / 71%</td> </tr> <tr> <td>Inhibitor proteasomów / oporność na PI</td> <td>75% / 13%</td> </tr> <tr> <td>Bortezomib / oporność na BOR</td> <td>72% / 9%</td> </tr> <tr> <td>Oporność na ostatnią linię leczenia</td> <td>70%</td> </tr> </tbody> </table>	Leczenie w ramach wcześniejszych linii	Odszetek pacjentów dla (%)	Lek immunomodulujący / oporność na IMiD	100% / 73%	Lenalidomid / oporność na LEN	100% / 71%	Inhibitor proteasomów / oporność na PI	75% / 13%	Bortezomib / oporność na BOR	72% / 9%	Oporność na ostatnią linię leczenia	70%
Leczenie w ramach wcześniejszej linii	Odszetek pacjentów (%)																							
Lenalidomid	100%																							
Oporność na lenalidomid	94%																							
Inhibitor proteasomów (w tym bortezomib)	100%																							
Oporność na inhibitor proteasomów (w tym bortezomib)	77%																							
Leczenie w ramach wcześniejszych linii	Odszetek pacjentów dla (%)																							
Lek immunomodulujący / oporność na IMiD	100% / 73%																							
Lenalidomid / oporność na LEN	100% / 71%																							
Inhibitor proteasomów / oporność na PI	75% / 13%																							
Bortezomib / oporność na BOR	72% / 9%																							
Oporność na ostatnią linię leczenia	70%																							
Kryteria wyłączenia pacjentów	<ul style="list-style-type: none"> Oporność na wcześniejszą terapię z użyciem przeciwciała monoklonalnego anti-CD38; Utrzymujący się efekt toksyczny gorszy niż stopień 1 z poprzedniej terapii przeciw szpiczakowi, wcześniejsze leczenie pomalidomidem; klirens kreatyniny <30 ml/min (wg wzoru MDRD); Aktywna choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi po transplantacji allogenicznych komórek hematopoetycznych; choroba pierwotnie oporna na leczenie; aktywna pierwotną amyloidozą łańcuchów lekkich lub współistniejącą białaczką komórek plazmatycznych, znacząca dysfunkcja serca, zawał mięśnia sercowego w ciągu 12 mies., niestabilna, niekontrolowana dusznica bolesna. 	<ul style="list-style-type: none"> Chorzy wcześniejszym leczeniem pomalidomidem; Chorzy z udokumentowaną progresją choroby podczas lub w ciągu 60 dni od ostatniej dawki schematu zawierającego bortezomib w dawce 1,3 mg/m² dwa razy w tygodniu; Chorzy z ciężkim zaburzeniami czynności nerek (CrCL <30 ml/min); stopień sprawności ECOG >2; Neuropatia obwodowa stopnia 2, 3, lub 4 z bólem w ciągu 14 dni przed randomizacją; Kobiety karmiące piersią lub w ciąży; 																						

[REDACTED]

[REDACTED]

A zatem, zestawienie danych w oparciu o ogólną populację uwzględnioną w ww. badaniach byłoby ograniczone oraz niezgodne z wnioskowanym wskazaniem.

W celu minimalizacji zidentyfikowanej heterogeniczności zasadnym jest zatem wyekstrahowanie danych dla subpopulacji pacjentów najbardziej zbliżonej do populacji w badaniu *ICARIA-MM*, zgodnie z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.3.1. Skuteczność kliniczna: przeżycie bez progresji choroby (PFS)

Zarówno w badaniu *ICARIA-MM*, jak również *OPTIMISMM*, jako główny punkt końcowy analizowano przeżycie bez progresji choroby (PFS). W obu analizowanych próbach klinicznych przeżycie bez progresji choroby (PFS) zdefiniowano jako czas od randomizacji pacjentów do badania do wystąpienia progresji choroby lub zgonu.

Nie zidentyfikowano również rozbieżności w sposobie oceny punktu końcowego PFS. W badaniu *ICARIA-MM* ocenę progresji choroby dokonywała Niezależna Komisja Oceny Odpowiedzi (ang. *Independent Response Committee*, IRC), a w przypadku badania *OPTIMISMM* Niezależny Komitet Oceny Odpowiedzi (ang. *Independent Response Adjudication Committee*, IRAC), co wpływa na spójność i homogenność wyników.

Populacja ITT (ICARIA-MM: ≥3L vs OPTIMISMM: 2-4L)

Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego (PFS) we wnioskowanej populacji docelowej przedstawiono w tabeli poniżej.

T									

Nadrzędną kwestią oceny analizowanego punktu końcowego jest wielkość redukcji ryzyka progresji lub zgonu uzyskana dzięki porównywanym schematom. Zastosowanie schematu IzaPD skutkuje istotną statystycznie redukcją ryzyka progresji choroby lub zgonu

A zatem, oceniana interwencja (IzaPD) jest znacząco lepszą opcją terapeutyczną niż PVD pod względem wielkości redukcji ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu (PFS).

Dostępność badań klinicznych potwierdzających skuteczność PVD we wnioskowanej populacji pacjentów jest zatem znacznie ograniczona (ocena jednego punktu końcowego PFS) oraz uniemożliwia przeprowadzenia wiarygodnego porównania z ocenianą interwencją. Autorzy analiz Wnioskodawcy dokonali zestawienia danych w oparciu o najlepsze dostępne dane, które są znacząco ograniczone po stronie PVD.

1.3.2. Charakterystyka badanie po stronie komparatora (PVD)

Tabela 12. Charakterystyka badania *OPTIMISMM*

Badanie		<i>OPTIMISMM</i>
Podtyp badania według oceny AOTMiT		II A
Ocena wg skali <i>Cochrane</i>		Niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania)
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe: 133 ośrodków w 21 krajach (Stany Zjednoczone, Portoryko, Austria, Kanada, Dania, Finlandia, Francja, Niemcy, Grecja, Irlandia, Izrael, Japonia, Holandia, Norwegia, Polska, Portugalia, Rosja, Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania, Turcja, Włochy)
Metodyka	Typ badania	Prospektywne badanie III fazy z randomizacją (RCT), w układzie grup równoległych, otwarte (<i>open-label</i>)
	Opis randomizacji	Randomizacja blokowa (wielkość bloku = 4) ze stratyfikacją w stosunku 1:1, przeprowadzona centralnie. Stratyfikacja ze względu na wiek (≤75 r.ż. lub >75 r.ż.), liczbę wcześniejszych linii

	leczenia (1 lub >1) oraz stężenie mikroglobulin $\beta 2$ podczas leczenia przesiewowego (<3,5 mg/l; 3,5-5,5 mg/l; >5,5 mg/l)
Zaślepienie	Brak
Hipoteza badawcza	Hipoteza typu <i>superiority</i> (wyższości). Wydłużenie mediany przeżycia bez progresji choroby (PFS) lub przeżycia całkowitego (OS) o 33% w grupie PVD względem grupy kontrolnej.
Wielkość próby	Dla pierwszorzędnego punktu końcowego (przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu, PFS) w przypadku pierwszej analizy <i>interim</i> oszacowano, że potrzebne jest wystąpienie 381 zdarzeń progresji choroby lub zgonu, celem wystąpienia 33% redukcji w zakresie PFS (HR=0,73) z 80% mocą testu. W przypadku final analysis oszacowano, że potrzebne jest wystąpienie 320 zdarzeń progresji choroby lub zgonu. Szacowana wielkość próby: 559 pacjentów.
Oceniane w badaniu punkty końcowe	I-rzędowe: przeżycie wolne od progresji (PFS) II-rzędowe: całkowite przeżycie (OS), ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (częściowa odpowiedź na leczenie lub lepsza zgodnie z kryteriami IMWG), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR), przeżycie wolne od progresji po leczeniu następnej linii, jakość życia (EORTC QLQ-C30, QLQ-MY20, EQ-5D-3L), rezygnacje z badania/leczenia, bezpieczeństwo.
Analiza ITT	Zachowana w ocenie skuteczności klinicznej (wszyscy pacjenci poddani procesowi randomizacji), niezachowana w analizie bezpieczeństwa (przeprowadzona na populacji pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku).
Utrata pacjentów z badania	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania z powodu zgonu, wycofania zgody, braku kontynuacji leczenia oraz innych przyczyn. Spośród pacjentów poddanych randomizacji, 102 osoby (36,3%*) utracono w grupie PVD oraz 110 osoby w grupie VD (39,6%*): Przyczyny utraty pacjentów z badania: <ul style="list-style-type: none"> ▪ w grupie PVD: 102 pacjentów (36,3%*) → ogółem; 87 pacjentów (31,0%*) → zgon; 10 (3,6%*) → wycofanie zgody; 3 (1,1%*) → utrata z okresu <i>follow-up</i>; 2 (0,7%*) → inne; ▪ w grupie VD: 110 pacjentów (39,6%*) → ogółem; 89 pacjentów (32,0%*) → zgon; 17 (6,1%*) → wycofanie zgody; 4 (1,4%*) → utrata z okresu <i>follow-up</i>;
Źródła finansowania	<i>Celgene</i>
Publikacje do badania/inne źródła	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Publikacje: <i>Richardson 2019</i> [13], <i>Weisel 2020</i> [14], <i>Dimopoulos 2021</i> [15], <i>Richardson 2022</i> [16] ▪ Materiały konferencyjne: abstrakt <i>Schjesvold 2020</i> [17] ▪ Rekord w bazie Clinical Trials: NCT01734928 [18].
Identyfikatory badania	NCT01734928
Kryteria włączenia	
<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku ≥ 18 lat z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym; • Udokumentowana diagnoza szpiczaka plazmocytoowego; • Mierzalna choroba definiowana jako obecność: elektroforeza białek surowicy (białko M w surowicy $\geq 0,5$ g/dl) lub elektroforeza białek moczu (białko M w moczu ≥ 200 mg/ 24 godziny); • Chorzy, którzy otrzymali uprzednio jeden do trzech schematów leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym leczeniem schematem zawierającym lenalidomid przez co najmniej 2 kolejne cykle oraz udokumentowaną progresją choroby po ostatnim schemacie leczenia; • Stopień sprawności wg ECOG 0, 1 lub 2; • Kobiety w wieku rozrodczym muszą zobowiązać się do jednoczesnego stosowania dwóch skutecznych metod antykoncepcji lub do powstrzymania się od stosunku seksualnego przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia; 	

- Kobiety muszą zobowiązać się do powstrzymania karmienia piersią podczas leczenia i co najmniej 4 tygodnie po przerwaniu leczenia;
- Mężczyźni (nawet po przejściu udanej wazektomii) muszą zobowiązać się do stosowania antykoncepcji podczas kontaktów seksualnych z kobietami w wieku rozrodczym w czasie trwania leczenia oraz przez co najmniej 4 tygodnie od przyjęcia ostatniej dawki pomalidomidu lub 3 miesiące od ostatniej dawki bortezomibu w zależności od tego, który okres jest dłuższy;
- Pacjenci muszą zobowiązać się do powstrzymania się od oddawania krwi podczas leczenia i przez 4 tygodnie od zakończenia leczenia.
- Świadoma, pisemna zgoda na udział w badaniu.

Kryteria wykluczenia

- Wcześniejsze leczenie pomalidomidem;
- Chorzy z udokumentowaną progresją choroby podczas lub w ciągu 60 dni od ostatniej dawki schematu zawierającego bortezomib w dawce 1,3 mg/m² dwa razy w tygodniu;
- Neuropatia obwodowa stopnia 2, 3, lub 4 z bólem w ciągu 14 dni przed randomizacją;
- Nie-wydzielniczy szpiczak plazmocytowy;
- Jedna z następujących nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych: całkowita liczba neutrofilii <1 000/μl, poziom hemoglobiny <87 g/dl; liczba płytek krwi <75 000/μl; stężenie wapnia w surowicy >13,5 mg/dl, poziom aminotransferazy alaninowej lub aminotransferazy asparaginowa 3-krotnie powyżej górnej granicy normy; poziom bilirubiny 1,5-krotnie powyżej górnej granicy normy;
- Chorzy z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) wymagający dializy;
- Chorzy z wcześniejszym rozpoznaniem nowotworu innego niż szpiczak plazmocytowy;
- Chorzy, u których wystąpiła anafilaksja lub nadwrażliwość na talidomid, bortezomib, lenalidomid, mannitol, bor lub deksametazon;
- Chorzy z chorobami układu pokarmowego, które mogą zmienić wchłanianie pomalidomidu;
- Klinicznie istotny, nieprawidłowy wynik EKG podczas badania przesiewowego, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia lub niestabilna lub słabo kontrolowana dławica piersiowa;
- Chorzy, którzy w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia mieli plazmoferezę, operację, radioterapię lub stosowali jakąkolwiek terapię przeciwko MM;
- Stosowanie jakichkolwiek środków w ciągu 28 dni lub 5 okresów półtrwania, w zależności od którego okres jest dłuższy;
- Kobiety karmiące piersią lub w ciąży;
- Seropozytywne lub aktywne zakażenie wirusowe ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV);
- Aktywne zapalenie wątroby typu A, seropozytywne lub aktywne zapalenie wątroby typu B lub C.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów – populacja ogólna (ITT)

Cecha populacji/parametr	PVD	VD
Liczebność populacji	281	278
Wiek	Mediana (IQR); lata	67 (60 - 73)
	≤65 r.ż.; n (%)	123 (44)
	>65 r.ż.; n (%)	158 (56)
	≤75 r.ż.; n (%)	235 (84)
	>75 r.ż.; n (%)	46 (16)
Płeć, n (%)	Mężczyzna	155 (55)
	Kobieta	126 (45)
0	149 (53)	137 (49)

Stopień sprawności ECOG, n (%)	1	121 (43)	119 (43)
	2	11 (4)	22 (8)
Stopień zaawansowania choroby wg ISS n (%)	I	149 (53)	138 (50)
	II	85 (30)	90 (32)
	III	47 (17)	50 (18)
Profil cytogenetyczny, n (%)	Standardowe ryzyko	137 (49)	132 (47)
	Wysokie ryzyko	61 (22)	49 (18)
Czas od rozpoznania w latach, mediana (zakres)		4-0 (2-6-6-5)	4-3 (2-5-6-4)
Liczba wcześniejszych linii leczenia, n (%)	1	111 (40)	115 (41)
	2	117 (42)	104 (37)
	≥3†	53 (19)	59 (21)
Przebyty przeszczep komórek macierzystych, n (%)		161 (57)	163 (59)
Klirens kreatyniny (ml/min)	<60 ml/min	91 (32)	76 (27)
	≥60 ml/min	190 (68)	202 (73)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	Inhibitor proteasomów	212 (75)	213 (77)
	Bortezomib	201 (72)	203 (73)
	Karfilozmib	8 (3)	11 (4)
	Iksazomib	9 (3)	5 (2)
	Lek immunomodulujący	281 (100)	278 (100)
	Lenalidomid	281 (100)	278 (100)
Liczba wcześniejszych linii leczenia (terapii), mediana (zakres)		2 (1-2)	2 (1-2)
Wcześniejsze stosowanie czynnika alkilującego, n (%)		237 (84)	232 (83)
Wcześniejsze stosowanie inhibitora proteasomów, n (%)		212 (75)	213 (77)
Wcześniejsze leczenie lekami immunomodulującymi, n (%)		281 (100)	278 (100)
Choroba oporna na:, n (%)	Lek immunomodulujący	202 (72)	193 (69)
	Lenalidomid	200 (71)	191 (69)
	Lenalidomid w ramach ostatniej linii leczenia przed rozpoczęciem badania	178 (63)	167 (60)
	Inhibitor proteasomów	37 (13)	37 (13)
	Bortezomib	24 (9)	32 (12)

Oporność na ostatnią linię leczenia, n (%)		196 (70)	184 (66)
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie	PVD vs VD (21-dniowy cykl)		
	Pomalidomid (p.o.) doustnie w dawce 4 mg w dniach od 1 do 14 w każdym cyklu 21-dniowym;		
	Bortezomib (i.v.) w dawce 1,3 mg/m ² pow. Ciąła podawano dożylnie w 1, 4, 8 i 11 dniu w cyklach od 1 do 8 oraz w 1 i 8 dniu w cyklu 9 i kolejnych.		
	Deksametazon podawano doustnie w dawce 20 mg (p.o.) w przypadku pacjentów w wieku ≤75 lat lub 10 mg w przypadku pacjentów w wieku >75 lat, w dniach: 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11 i 12 w cyklach od 1 do 8 i w dniach: 1., 2., 8., 9. w cyklu 9 i kolejnych.		
Leczenie dodatkowe	Wszyscy pacjenci otrzymujący PVD oraz pacjenci z zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną w wywiadzie (niezależnie od leczenia) otrzymywali aspirynę		

	<p>w małej dawce, heparynę drobnocząsteczkową lub inne równoważne leczenie przeciwzakrzepowe lub antykoagulant. Profilaktyka przeciwwirusowa mogła być zastosowana u wszystkich pacjentów według decyzji lekarza prowadzącego. Antybiotyki i leki przeciwgrzybicze były stosowane zgodnie ze standardami obowiązującymi w danym ośrodku i były dozwolone przez protokół.</p> <p>Stosowanie bisfosfonianów, hematopoetycznych czynników wzrostu i innych terapii, w tym antybiotyków, leków przeciwbólowych, przeciwhistaminowych lub innych leków oraz transfuzji krwinek czerwonych, płytek krwi lub świeżo mrożonego osocza było dozwolone według uznania lekarza prowadzącego.</p> <p>W fazie leczenia dozwolono stosowanie radioterapii w miejscu patologicznego złamania lub leczenia bólu kości. Wszystkie terapie podawane podczas badania powinny być odnotowane na elektronicznej stronie eCRF zawierającej informacje dotyczące leków towarzyszących.</p>
Leczenie niedozwolone	Przewlekłe stosowanie sterydów lub jakichkolwiek innych leków immunosupresyjnych było zabronione.
Okres leczenia	Do momentu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. PVD: VD: Mediana: 8,8 miesiące (IQR: 4,4-15,4) Mediana: 4,9 miesiące (IQR: 2,1-9,0)
Okres obserwacji	Mediana <i>follow-up</i> : 15,9 miesiąca (IQR: 9,9-21,7)
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych‡	
Punkt końcowy	Definicja Sposób przedstawienia wyników w analizie
Przeżycie bez progresji choroby (PFS)‡	Czas od randomizacji do momentu progresji choroby lub zgonu bez względu na przyczynę lub fakt, które ze zdarzeń wystąpiło pierwsze. Wyniki dotyczące PFS były oceniane przez Niezależną Komisję Oceny Odpowiedzi (ang. <i>Independent Review Adjudication Committee</i> , IRAC) według kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (IMWG). Mediana (95% CI) HR (95% CI), p
Przeżycie całkowite (OS)	Czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny Mediana (95% CI) HR (95% CI), p
Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR)‡	Zdefiniowano jako częstość występowania częściowej odpowiedzi na leczenie lub lepszej, oceniane przez IRAC zgodnie z kryteriami opracowanymi przez Międzynarodową Grupę Roboczą ds. Szpiczaka Mnogiego (IMWG). Liczba i odsetek pacjentów, u których zaobserwowano wystąpienie odpowiedzi ORR. n (%) OR (95% CI)
Poszczególne wskaźniki odpowiedzi na leczenie	W porównywanych grupach pacjentów oceniano częstość występowania najlepiej: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) – rygorystyczna odpowiedź na leczenie lub odpowiedź na leczenie ‡; ▪ Rygorystycznej całkowitej odpowiedzi na leczenie (sCR); ▪ Bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie (VGPR); ▪ Bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie lub lepiej (≥VGPR)‡; ▪ Częściowej odpowiedzi na leczenie (PR); Bardzo dobrą częściową odpowiedź lub lepiej (≥VGPR) zdefiniowano jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR), odpowiedź całkowita (CR) lub bardzo dobra odpowiedź częściowa. Definicje poszczególnych odpowiedzi na leczenie wg kryteriów IMWG. n (%) OR (95% CI)

	<p>W ramach punktu końcowego oceniono również:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Stabilizację choroby; ▪ Progresję choroby. <p>Ponadto, w ramach punktu końcowego analizowano odsetki pacjentów, u których nie oceniono/nie określono odpowiedzi na leczenie (<i>not evaluable/assessed</i>).</p>	
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR)	Czas od randomizacji do wystąpienia po raz pierwszy udokumentowanej odpowiedzi na leczenie.	Mediana (95% CI)
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)	<p>Czas od pierwszej udokumentowanej odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej zgodnie z kryteriami IMGW do potwierdzonej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.</p> <p>Wyniki przedstawione jako mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, wyrażonej w miesiącach wraz z podaniem 95% przedziału ufności.</p>	Mediana (95% CI) HR (95% CI)
Czas do kolejnego leczenia	<p>Zdefiniowany jako czas (wyrażony w miesiącach) od randomizacji do rozpoczęcia kolejnego leczenia przeciwnowotworowego.</p> <p>Ocenie poddano również liczby oraz odsetki pacjentów, u których konieczne było zastosowanie kolejnej terapii ogółem.</p>	Mediana (95% CI) HR (95% CI) n (%) OR (95% CI)
Przeżycie bez progresji choroby po leczeniu następnej linii	czas od randomizacji do momentu drugiej obiektywnej progresji choroby lub śmierci z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego co wystąpi pierwsze.	Mediana (95% CI) HR (95% CI)
Ocena jakości życia wg EORTC QLQ-C30	<p>Jakość życia oceniona została za pomocą kwestionariusza jakości życia EORTC QLQ-C30. Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 jest przeznaczony do badania jakości życia osób chorujących na nowotwory. Kwestionariusz składa się z 30 pytań, które pozwalając ocenić jakość życia pacjentów po względem skali oceny ogólnego stanu zdrowia, 5 skal funkcjonalnych (fizycznej, czynności, emocje, społecznej, funkcje poznawcze) i 9 skal objawów (zmęczenie, ból, nudności i wymioty, duszności, zaburzenia snu, zaparcia, biegunki i poziom zadowolenia z sytuacji finansowej). Większość pytań z QLQ-C30 była oceniana w skali 4-punktowej (1 / w ogóle do 4 / bardzo dużo), z wyjątkiem pozycji 29-30, które były oceniane w skali 7-punktowej (1 / bardzo słabo do 7 / doskonale).</p> <p>Odpowiedzi zostały przekonwertowane na skalę ocen o wartościach od 0 do 100. Wysokie wartości reprezentowały korzystny wynik z najlepszą jakością życia dla uczestnika.</p> <p>Ocenę przeprowadzono: na początku oraz w 1. dniu każdego cyklu, oraz 90 dni po leczeniu.</p> <p>Zakres skali:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0-100 pkt. (jakość życia ogółem i funkcjonowanie fizyczne: 0 pkt.=złe, 100 pkt.=bardzo dobre; objawy choroby: 0 pkt.=brak, 100 pkt.= pogorszenie). <p>Za minimalną istotną różnicę (ang. <i>minimal important difference</i>, MID) dla EORTC QLQ C30 przyjęto wartość wynoszącą ≥10 pkt.</p>	Średnia zmiana podczas leczenia/cykli (SD) Średnia zmiana (SD); MD (95% CI)
Czas do wystąpienia pierwszej poprawy nerkowej†	Czas do wystąpienia pierwszej poprawy nerkowej zdefiniowany jako osiągnięcie >1 poprawy względem wartości wyjściowych stopnia nasilenia wg CTCAE dla poziomu kreatyniny w surowicy.	Mediana (zakres) w tygodniach
Utrata pacjentów z badania, leczenia	Liczba i odsetek pacjentów, których utracono z badania ogółem, z powodu zgonu, wycofania zgody, utraty z okresu <i>follow-up</i> , innych przyczyn.	n (%) OR (95% CI)

	Liczba i odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie ogółem, z powodu progresji choroby [†] , zdarzeń niepożądanych [‡] , zgonu, wycofania zgody, utraty z okresu <i>follow-up</i> , innych przyczyn.	
Pozostałe parametry dotyczące bezpieczeństwa	Liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie: hematologicznych zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia (anemia, neutropenia oraz trombocytopenia) oraz niehematologicznych zdarzeń niepożądanych 3-4: zapalenie płuc, zmęczenie, biegunka. W analizie bezpieczeństwa zostały uwzględnione zdarzenia niepożądane określone jako TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia.	n (%) OR (95% CI)

*Obliczone na podstawie dostępnych danych; IQR – rozstęp międzykwartylowy; †Jeden pacjent w ramieniu Vd otrzymał wcześniej więcej niż 3 linie leczenia; ** Wysokie ryzyko zdefiniowano jako obecność del(17p), t(4;14), i/lub t(14;16). Ryzyko inne niż wysokie ryzyko cytogenetyczne definiowano jako brak anomalii wysokiego ryzyka cytogenetycznego; ‡ Punkty końcowe uwzględnione w zestawieniu danych bez dopasowania dla IzaKD vs PVD

1.3.3. Ocena wirygodności badania *OPTIMISMM*

Tabela 13. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla *OPTIMISMM* wg *Cochrane Collaboration*

Domena	Ryzyko błędu	Komentarz/uzasadnienie do badania <i>OPTIMISMM</i>
Randomizacja	Niskie	Randomizacja blokowa ze stratyfikacją w stosunku 1:1, przeprowadzona centralnie. Stratyfikacja ze względu na wiek (≤ 75 r.ż. lub > 75 r.ż.), liczbę wcześniejszych linii leczenia (1 lub > 1) oraz stężenie mikroglobulin $\beta 2$ podczas leczenia przesiewowego ($< 3,5$ mg/l; $3,5-5,5$ mg/l; $> 5,5$ mg/l)
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie	Centralny system randomizacji. Interaktywny system odpowiedzi.
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niejednoznaczne	Brak formalnej oceny zaślepienia badaczy i pacjentów. Wydaje się że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia ze względu na ściśle zdefiniowane kryteria odpowiedzi na leczenie i progresji choroby wg Międzynarodowej Grupy Szpiczakowej (ang. <i>IMWG</i>).
Zaślepienie oceny efektów	Niskie	Ocena odpowiedzi na leczenie oraz progresji choroby dokonana przez niezależną komisję zgodnie z kryteriami <i>IMWG</i> .
Niekompletność wyników	Niskie	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Dostępne są pełne dane z badania. Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$.
Selektywne raportowanie	Niskie	Nie stwierdzono rozbieżności pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce badania, a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki.
Inne czynniki	Niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego.

1.4. Analiza ekonomiczna – zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych IzaPD vs PVD

Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania IzaPd vs PVD przeprowadzono w sposób analogiczny do porównań IzaPd vs DVd oraz IzaPd vs Kd zaprezentowanych w analizie ekonomicznej.

Zgodnie z wynikami analizy klinicznej przedstawionymi w bieżącym załączniku brak jest danych po stronie komparatora, które pozwoliłyby w analizowanej populacji oszacować lata życia oraz lata życia skorygowane o jakość (mn. brak mediany PFS), w związku z czym porównanie IzaPd vs PVD obejmuje wyłącznie zestawienie kosztów.

Koszty (w stanie bez progresji choroby) przedstawiono w podziale na:

- Koszty substancji czynnych (składowe porównywanych schematów),
- Koszty podania leków,
- Koszty monitorowania terapii (w ramach programu lekowego),
- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Wyniki zestawienia kosztów i konsekwencji zdrowotnych przedstawiono w wariantach uwzględniających instrument podziału ryzyka bądź brak takiego instrumentu dla kosztu izatuksymabu.

W kalkulacjach dla ramion komparatorów wykorzystano następujące parametry wspólne, występujące w modelu ekonomicznym: wielkości stóp dyskontowych, masa i powierzchnia ciała pacjentów.

W sytuacji braku danych o przeżyciu wolnym od progresji choroby, czas leczenia oszacowano przyjmując wartość uwzględnioną w analizie wpływu na budżet (■) miesięcy). Następnie wyznaczono krzywą wykładniczą (korzystając z zależności: mediana = $\ln(2)$ /parametr rozkładu wykładniczego), na podstawie której następnie oszacowano odsetki pacjentów otrzymujących leczenie w kolejnych okresach czasowych (równych długości cyklu w modelu ekonomicznym, tj. 1 tydzień).

Zgodnie z zapisami programu lekowego B.54 dla schematu PVD jednym z kryteriów zakończenia udziału w programie jest brak co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia. Aby wyznaczyć odsetek pacjentów z brakiem częściowej odpowiedzi, w analizie wykorzystano wartości punktu końcowego *overall response rate* (ogółem), obejmującego pacjentów z częściową (*parital response*), bardzo dobrą częściową (*very good parital response*), całkowitą (*complete response*) oraz rygorystyczną całkowitą (*stringent complete response*) odpowiedzią na leczenie z badania OPTIMISMM [16], która wynosi 91,4%.

W pierwszym tygodniowym cyklu następującym po 6. cyklu leczenia odsetek pacjentów pozostających na leczeniu (wyznaczony przez krzywą PFS) skorygowano odsetkiem pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie.

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano jako jednorazowy koszt ponoszony w momencie rozpoczęcia terapii, uwzględniając tylko zdarzenia stopnia 3. lub wyższego, występujące z częstością 5% lub więcej w ramieniu PVD (jako te, które mają największy wpływ na wzrost kosztów leczenia szpiczaka mnogiego). Zdarzenia niespełniające tego kryterium prawdopodobnie nie będą miały istotnego wpływu na koszty leczenia (niewielki odsetek pacjentów przekłada się na niskie koszty całkowite leczenia takich zdarzeń).

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla schematu PVD zaczerpnięto z badania OPTIMISMM [16]. W tabeli poniżej przedstawiono występujące w modelu częstości zdarzeń niepożądanych.

Tabela 14. Odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w stopniu 3 lub wyższym: PVD

Zdarzenie niepożądane	PVD
Ostre uszkodzenie nerek	11,4%
Anemia	14,3%
Biegunka	8,6%

Zdarzenie niepożądane	PVd
Zmęczenie	5,7%
Neutropenia	22,9%
Neuropatia obwodowa	5,7%
Zapalenie płuc	17,1%
Zatorowość płucna	5,7%
Trombocytopenia	11,4%

Dane kosztowe wykorzystane w porównaniu IzaPd vs PVd zostały opisane w analizie ekonomicznej.

Wyniki analizy ekonomicznej: porównanie IzaPd vs PVd

Analiza podstawowa

Tabela 15. Zestawienie kosztów IzaPd vs PVd

Horyzont czasowy	Substancje czynne, bez RSS	Substancje czynne, z RSS	Podanie leków	Monitorowanie terapii	Leczenie zdarzeń niepożądanych	Razem, bez RSS	Razem, z RSS
IzaPd							
Dożywotni	■	■	■	■	■	■	■
PVd							
Dożywotni	■	■	■	■	■	■	■

Analiza wrażliwości

Założenia scenariuszy testowanych w ramach analizy wrażliwości dla porównania IzaPd vs DVd zaprezentowano w formie tabelarycznej.

Zestawienie parametrów testowanych w analizie wrażliwości dla analizy kosztów-konsekwencji: porównanie IzaPd vs. DVd

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Komentarz
Redukcja kosztów związana z obecnością produktów generycznych	Redukcja ceny pomalidomidu i daratumumabu	Brak redukcji kosztów związanej z obecnością produktów generycznych	Testowano brak założonego w analizie podstawowej prognozowanego spadku cen jednostkowych pomalidomidu i daratumumabu, związanego z wygaśnięciem wyłączności rynkowej i wprowadzeniem na rynek produktów generycznych.
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	3 825,00 PLN	1 912,50 PLN	Rozpatrywano wariant, w którym przyjęto koszt jednostkowy leczenia zdarzeń niepożądanych niższy o 50% względem analizy podstawowej.
	3 825,00 PLN	5 737,50 PLN	Rozpatrywano wariant, w którym przyjęto koszt jednostkowy leczenia zdarzeń niepożądanych wyższy o 50% względem analizy podstawowej.

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Komentarz
RDI (względna intensywność dawki)	AE, Tabela 22	100%	Rozpatrywano wariant, w którym przyjęto dawkowanie zgodne z zapisami programu lekowego, tj. brak redukcji dawek (RDI = 100%).
Brak dyskontynuacji po 4/6 cyklach terapii	IzaPd: 56,4% DVd: 91,4%	IzaPd: 100% DVd: 100%	Przyjęto brak dyskontynuacji leczenia po 4/6 cyklach terapii u pacjentów z brakiem co najmniej częściowej odpowiedzi na leczenie.
Koszt podania bortezomibu	486,72 PLN	313 PLN	Testowano scenariusz, w którym rozliczenie kosztów podania bortezomibu odbywa się w ramach kompleksowej porady ambulatoryjnej dotyczącej chemioterapii, jeżeli bortezomib podawany jest w innym czasie niż daratumumab.
Dyskontowanie	5% koszty; 3,5% efekty zdrowotne	0% koszty i efekty zdrowotne	Zgodnie z Minimalnymi wymaganiami
Horyzont czasowy	Dożywotni	1 rok, 2, 3, 5, 10 lat	Testowano alternatywne horyzonty czasowe analizy

W kolejnej tabeli przedstawiono uzyskane wyniki:

Wyniki analizy wrażliwości: IzaPd vs. PVd

Parametr	Wariant analizy	Koszty [PLN]; IzaPd		Koszty [PLN]:
		Z RSS	Bez RSS	PVd
	Analiza podstawowa			
Redukcja kosztów związana z obecnością produktów generycznych	Brak redukcji kosztów związanej z obecnością produktów generycznych			
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Jednostkowy koszt leczenia zdarzeń niepożądanych niższy o 50% względem analizy podstawowej			
	Jednostkowy koszt leczenia zdarzeń niepożądanych wyższy o 50% względem analizy podstawowej			
RDI	100%			
Dyskontynuacja po 4/6 cyklach terapii	Brak dyskontynuacji			
Koszt podania bortezomibu	Koszt podania z katalogu chemioterapii (313 PLN) dla tych podań, które nie mają miejsca z jednoczesnym podaniem daratumumabu			
Dyskontowanie	0% koszty i efekty zdrowotne			
Horyzont czasowy	1 rok			
	2 lata			
	3 lata			
	5 lat			
	10 lat			

ZAŁĄCZNIK 2

Wyniki rozszerzonej analizy wrażliwości dla porównań ze schematami DVd i Kd

1) Porównanie IzaPd vs DVd

Założenia scenariuszy testowanych w ramach analizy wrażliwości dla porównania IzaPd vs DVd zaprezentowano w formie tabelarycznej.

Zestawienie parametrów testowanych w analizie wrażliwości dla analizy kosztów-konsekwencji: porównanie IzaPd vs. DVd

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Komentarz
Użyteczności w stanie „przed progresją choroby” – kwestionariusz źródłowy	EQ-5D-5L	EQ-5D-3L	Alternatywna wartość użyteczności wyznaczona za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L (patrz AE, Tabela 8).
Użyteczności w stanie „przed progresją choroby” – wartości minimalne			Testowano alternatywną wartość parametru poprzez przyjęcie wartości dolnej granicy przedziału ufności dla wartości użyteczności bazowej.
Użyteczności w stanie „przed progresją choroby” – wartości maksymalne			Testowano alternatywną wartość parametru poprzez przyjęcie wartości górnej granicy przedziału ufności dla wartości użyteczności bazowej.
Redukcja kosztów związana z obecnością produktów generycznych	Redukcja ceny pomalidomidu i daratumumabu	Brak redukcji kosztów związanej z obecnością produktów generycznych	Testowano brak założonego w analizie podstawowej prognozowanego spadku cen jednostkowych pomalidomidu i daratumumabu, związanego z wygaśnięciem wyłączności rynkowej i wprowadzeniem na rynek produktów generycznych.
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	3 825,00 PLN	1 912,50 PLN	Rozpatrywano wariant, w którym przyjęto koszt jednostkowy leczenia zdarzeń niepożądanych niższy o 50% względem analizy podstawowej.
	3 825,00 PLN	5 737,50 PLN	Rozpatrywano wariant, w którym przyjęto koszt jednostkowy leczenia zdarzeń niepożądanych wyższy o 50% względem analizy podstawowej.
RDI (względna intensywność dawki)	AE, Tabela 22	100%	Rozpatrywano wariant, w którym przyjęto dawkowanie zgodne z zapisami programu lekowego, tj. brak redukcji dawek (RDI = 100%).
Brak dyskontynuacji po 4/6 cyklach terapii	IzaPd: 56,4% DVd: 80,9%	IzaPd: 100% DVd: 100%	Przyjęto brak dyskontynuacji leczenia po 4/6 cyklach terapii u pacjentów z brakiem co najmniej częściowej odpowiedzi na leczenie.
Koszt podania bortezomibu	486,72 PLN	313 PLN – wyłącznie dla podań, które nie mają miejsca z jednoczesnym podaniem daratumumabu	Testowano scenariusz, w którym rozliczenie kosztów podania bortezomibu odbywa się w ramach kompleksowej porady ambulatoryjnej dotyczącej chemioterapii, jeżeli

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Komentarz
			bortezomib podawany jest w innym czasie niż daratumumab.
Dyskontowanie	5% koszty; 3,5% efekty zdrowotne	0% koszty i efekty zdrowotne	Wyniki przedstawiono w analizie ekonomicznej
Horyzont czasowy	Dożywni	1 rok, 2, 3, 5, 10 lat	Wyniki przedstawiono w analizie ekonomicznej

W kolejnych tabelach przedstawiono uzyskane wyniki, w podziale na wariant z instrumentem dzielenia ryzyka oraz bez takiego instrumentu

Wyniki analizy wrażliwości – wariant z RSS; IzaPd vs. DVd

Wariant analizy		IzaPd			DVd		
Parametr	Wariant	Koszty [PLN]	QALY	CUR [PLN/QALY]	Koszty [PLN]	QALY	CUR [PLN/QALY]
	Analiza podstawowa						
Użyteczność w stanie: przed progresją choroby	Alternatywny zbiór użyteczności wyznaczonych za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L						
	Wartości dolnych granic przedziału ufności						
	Wartości górnych granic przedziału ufności						
Redukcja kosztów związana z obecnością produktów generycznych	Brak redukcji kosztów związanej z obecnością produktów generycznych						
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Jednostkowy koszt leczenia zdarzeń niepożądanych niższy o 50% względem analizy podstawowej						
	Jednostkowy koszt leczenia zdarzeń niepożądanych wyższy o 50% względem analizy podstawowej						
RDI	100%						
Dyskontynuacja po 4/6 cyklach terapii	Brak dyskontynuacji						
Koszt podania bortezomibu	Koszt podania z katalogu chemioterapii (313 PLN)						

Wyniki analizy wrażliwości – wariant bez RSS; IzaPd vs. DVd

Wariant analizy		IzaPd			DVd		
Parametr	Wariant	Koszty [PLN]	QALY	CUR [PLN/QALY]	Koszty [PLN]	QALY	CUR [PLN/QALY]
	Analiza podstawowa	██████	████	██████	██████	████	██████
Użyteczność w stanie: przed progresją choroby	Alternatywny zbiór użyteczności wyznaczonych za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L	██████	████	██████	██████	████	██████
	Wartości dolnych granic przedziału ufności	██████	████	██████	██████	████	██████
	Wartości górnych granic przedziału ufności	██████	████	██████	██████	████	██████
Redukcja kosztów związana z obecnością produktów generycznych	Brak redukcji kosztów związanej z obecnością produktów generycznych	██████	████	██████	██████	████	██████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Jednostkowy koszt leczenia zdarzeń niepożądanych niższy o 50% względem analizy podstawowej	██████	████	██████	██████	████	██████
	Jednostkowy koszt leczenia zdarzeń niepożądanych wyższy o 50% względem analizy podstawowej	██████	████	██████	██████	████	██████
RDI	100%	██████	████	██████	██████	████	██████
Dyskontynuacja po 4/6 cyklach terapii	Brak dyskontynuacji	██████	████	██████	██████	████	██████
Koszt podania bortezomibu	Koszt podania z katalogu chemioterapii (313 PLN)	██████	████	██████	██████	████	██████

2) Porównanie IzaPd vs Kd

Założenia scenariuszy testowanych w ramach analizy wrażliwości dla porównania IzaPd vs Kd zaprezentowano w formie tabelarycznej.

Zestawienie parametrów testowanych w analizie wrażliwości dla analizy kosztów -konsekwencji: porównanie IzaPd vs. Kd

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Komentarz
Użyteczności w stanie „przed progresją choroby” – kwestionariusz źródłowy	EQ-5D-5L	EQ-5D-3L	Alternatywna wartość użyteczności wyznaczona za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L (patrz AE, Tabela 8).
Użyteczności w stanie „przed progresją choroby” – wartości minimalne			Testowano alternatywną wartość parametru poprzez przyjęcie wartości dolnej granicy przedziału ufności dla wartości użyteczności bazowej.
Użyteczności w stanie „przed progresją choroby” – wartości maksymalne			Testowano alternatywną wartość parametru poprzez przyjęcie wartości górnej granicy przedziału ufności dla wartości użyteczności bazowej.
Redukcja kosztów związana z obecnością produktów generycznych	Redukcja ceny pomalidomidu i bortezomibu	Brak redukcji kosztów związanej z obecnością produktów generycznych	Testowano brak założonego w analizie podstawowej prognozowanego spadku cen jednostkowych pomalidomidu i bortezomibu, związanego z wygaśnięciem wyłączności rynkowej i wprowadzeniem na rynek produktów generycznych.
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	3 825,00 PLN	1 912,50 PLN	Rozpatrywano wariant, w którym przyjęto koszt jednostkowy leczenia zdarzeń niepożądanych niższy o 50% względem analizy podstawowej.
	3 825,00 PLN	5 737,50 PLN	Rozpatrywano wariant, w którym przyjęto koszt jednostkowy leczenia zdarzeń niepożądanych wyższy o 50% względem analizy podstawowej.
RDI (względna intensywność dawki)	AE, Tabela 22	100%	Rozpatrywano wariant, w którym przyjęto dawkowanie zgodne z zapisami programu lekowego, tj. brak redukcji dawek (RDI = 100%).
Rozkład opisujący PFS	IzaPd: log-logistyczny (R) Kd: wykładniczy	IzaPd: wykładniczy Kd: Weibulla	Testowano rozkłady o drugim najlepszym dopasowaniu, biorąc pod uwagę kryterium statystyczne BIC.
		IzaPd: log-normalny (R) Kd: log-logistyczny	Testowano rozkłady o trzecim najlepszym dopasowaniu, biorąc pod uwagę kryterium statystyczne BIC.
Brak dyskontynuacji po 4/6 cyklach terapii	IzaPd: 56,4% Kd: 50,0%	IzaPd: 100% Kd: 100%	Przyjęto brak dyskontynuacji leczenia po 4/6 cyklach terapii u pacjentów z brakiem co najmniej częściowej odpowiedzi na leczenie.
Dyskontowanie	5% koszty; 3,5% efekty zdrowotne	0% koszty i efekty zdrowotne	Wyniki przedstawiono w analizie ekonomicznej
Horyzont czasowy	Dożywotni	1 rok, 2, 3, 5, 10 lat	Wyniki przedstawiono w analizie ekonomicznej

W kolejnych tabelach przedstawiono uzyskane wyniki, w podziale na wariant z instrumentem dzielenia ryzyka oraz bez takiego instrumentu

Wyniki analizy wrażliwości – wariant z RSS; IzaPd vs. Kd

Wariant analizy		IzaPd			Kd		
Parametr	Wariant	Koszty [PLN]	QALY	CUR [PLN/QALY]	Koszty [PLN]	QALY	CUR [PLN/QALY]
	Analiza podstawowa	██████	██	██████	██████	██	██████
Użyteczność w stanie: przed progresją choroby	Alternatywny zbiór użyteczności wyznaczonych za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L	██████	██	██████	██████	██	██████
	Wartości dolnych granic przedziału ufności	██████	██	██████	██████	██	██████
	Wartości górnych granic przedziału ufności	██████	██	██████	██████	██	██████
Redukcja kosztów związana z obecnością produktów generycznych	Brak redukcji kosztów związanej z obecnością produktów generycznych	██████	██	██████	██████	██	██████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Jednostkowy koszt leczenia zdarzeń niepożądanych niższy o 50% względem analizy podstawowej	██████	██	██████	██████	██	██████
	Jednostkowy koszt leczenia zdarzeń niepożądanych wyższy o 50% względem analizy podstawowej	██████	██	██████	██████	██	██████
RDI	100%	██████	██	██████	██████	██	██████
PFS	Rozkład z drugim najlepszym dopasowaniem	██████	██	██████	██████	██	██████
	Rozkład z trzecim najlepszym dopasowaniem	██████	██	██████	██████	██	██████
Dyskontynuacja po 4/6 cyklach terapii	Brak dyskontynuacji	██████	██	██████	██████	██	██████

Wyniki analizy wrażliwości – wariant bez RSS; IzaPd vs. Kd

Wariant analizy		IzaPd			Kd		
Parametr	Wariant	Koszty [PLN]	QALY	CUR [PLN/QALY]	Koszty [PLN]	QALY	CUR [PLN/QALY]
	Analiza podstawowa	■	■	■	■	■	■
Użyteczność w stanie: przed progresją choroby	Alternatywny zbiór użyteczności wyznaczonych za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L	■	■	■	■	■	■
	Wartości dolnych granic przedziału ufności	■	■	■	■	■	■
	Wartości górnych granic przedziału ufności	■	■	■	■	■	■
Redukcja kosztów związana z obecnością produktów generycznych	Brak redukcji kosztów związanej z obecnością produktów generycznych	■	■	■	■	■	■
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Jednostkowy koszt leczenia zdarzeń niepożądanych niższy o 50% względem analizy podstawowej	■	■	■	■	■	■
	Jednostkowy koszt leczenia zdarzeń niepożądanych wyższy o 50% względem analizy podstawowej	■	■	■	■	■	■
RDI	100%	■	■	■	■	■	■
PFS	Rozkład z drugim najlepszym dopasowaniem	■	■	■	■	■	■
	Rozkład z trzecim najlepszym dopasowaniem	■	■	■	■	■	■
Dyskontynuacja po 4/6 cyklach terapii	Brak dyskontynuacji	■	■	■	■	■	■

Zbiorcze zestawienie wartości dla parametrów użytych w modelu dla wszystkich porównań

Parametr	Porównanie IzaPd vs Pd	Porównanie IzaPd vs DVd	Porównanie IzaPd vs Kd
Technika analityczna	Analiza użyteczności kosztów	Zestawienie kosztów i konsekwencji	Zestawienie kosztów i konsekwencji
Komparator	Pd	DVd	Kd
Horyzont czasowy	Dożywność	Dożywność	Dożywność
Dyskontowanie	Koszty 5%, efekty 3,5%	Koszty 5%, efekty 3,5%	Koszty 5%, efekty 3,5%
Długość cyklu	1 tydzień	1 tydzień	1 tydzień
Perspektywa	Płatnik publiczny (NFZ)	Płatnik publiczny (NFZ)	Płatnik publiczny (NFZ)
Próg opłacalności	166 758 PLN/QALY	166 758 PLN/QALY	166 758 PLN/QALY
Parametry kliniczne			
Charakterystyka wyściowa pacjentów	Wiek początkowy pacjentów: 69,3 lat, odsetek mężczyzn: 60,0%, waga: 72,8 kg, powierzchnia ciała: 1,8 m ² – por. AE, Tabela 1		
PFS	Rozkład log-logistyczny (R) – por. AE, rozdział 1.3.2.1. IzaPd: rozkład log-logistyczny (R) – por. AE, rozdział 1.3.2.1. DVd: krzywa wykładnicza wyznaczona na podstawie mediany PFS (13,1 mies.) – por. AE, rozdział 1.4.1.		IzaPd: rozkład log-logistyczny (R) – por. AE, rozdział 1.3.2.1. Kd: rozkład wykładniczy – por. AE, rozdział 1.4.2.
PFS z leczeniem	Rozkład log-logistyczny (R) – por. AE, rozdział 1.3.2.2.	Nie dotyczy	Nie dotyczy
TTD	Rozkład wykładniczy – por. AE, rozdział 1.3.2.3.	Nie dotyczy	Nie dotyczy
OS	Rozkład wykładniczy – por. AE, rozdział 1.3.2.4.	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych	AE, Tabela 6	IzaPd: AE, Tabela 6 DVd: AE, Tabela 12	IzaPd: AE, Tabela 6 Kd: AE, Tabela 15
RDI (względna intensywność dawki)	AE, Tabela 22	AE, Tabela 22	AE, Tabela 22
Parametry kosztowe			
Koszty leków (koszty schematów leczenia)	AE, Tabela 21	AE, Tabela 21	AE, Tabela 21
Koszty związane z podaniem leków	AE, Tabela 24	AE, Tabela 24	AE, Tabela 24
Koszty diagnostyki i monitorowania	AE, Tabela 25	AE, Tabela 25	AE, Tabela 25

Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Sarcliso® w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4231.43.2021.BK.3

Parametr	Porównanie IzaPd vs Pd	Porównanie IzaPd vs DVd	Porównanie IzaPd vs Kd
Koszty leczenia wspomagającego	AE, Tabela 30	-	-
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	AE, Tabela 31	AE, Tabela 31	AE, Tabela 31
Koszty związane z progresją choroby	AE, Tabela 33	-	-
Koszty opieki paliatywnej	AE, Tabela 35	-	-
Użyteczności			
Użyteczności związane ze stanami zdrowia	Użyteczności EQ-5D-5L – por. AE, Tabela 7	Użyteczność EQ-5D-5L w stanie „przed progresją choroby” () – por. AE, Tabela 7	Użyteczność EQ-5D-5L w stanie „przed progresją choroby” () – por. AE, Tabela 7
Użyteczności w populacji ogólnej	AE, Tabela 9	-	-

1.5. Piśmiennictwo

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. Health Technology Assessment). wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016.
2. 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
3. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.)
4. Djebbari F, Rampotas A, Vallance G, Panitsas F, Basker N, Sangha G, Salhan B, Karim F, Al-Kaisi F, Gudger A, Ngu L, Poynton M, Lam HPJ, Morgan L, Yang L, Young J, Walker M, Tsagkaraki I, Anderson L, Chauhan SR, Maddams R, Soutar R, Triantafillou M, Prideaux S, Obeidalla A, Bygrave C, Basu S, Ramasamy K. Efficacy of Isatuximab With Pomalidomide and Dexamethasone in Relapsed Myeloma: Results of a UK-Wide Real-World Dataset. *Hemasphere*. 2022 May 26;6(6):e738. doi: 10.1097/HS9.0000000000000738. PMID: 35651713; PMCID: PMC9148694.
5. Sunami K, Ikeda T, Huang SY, Wang MC, Koh Y, Min CK, Yeh SP, Matsumoto M, Uchiyama M, Iyama S, Shimazaki C, Lee JH, Kim K, Kaneko H, Kim JS, Lin TL, Campana F, Tada K, Iida S, Suzuki K; ICARIA-MM study group. Isatuximab-Pomalidomide-Dexamethasone Versus Pomalidomide-Dexamethasone in East Asian Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: ICARIA-MM Subgroup Analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2022 Aug;22(8):e751-e761. doi: 10.1016/j.clml.2022.04.005. Epub 2022 Apr 8. PMID: 35641409.
6. [Redacted]
7. [Redacted]
8. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/044/AWA/2022%2008%2003%20AWA%20OT.4231.28.2022%20Emplliciti%20BIP.pdf
9. Opis proponowanego programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0) z zastosowaniem izatuksymabu (schemat IzaPD w subpopulacji z czynnościową niewydolnością nerek)”.
10. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r.
11. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/044/REK/2022_08_16_BP_Rekomendacja_nr_79_2022_Emplliciti_publicacja_BIP_REOPTR.pdf
12. <https://inar.pl/wp-content/uploads/2022/02/Predecizer-styczen-2022.pdf>
13. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, Liberati AM, Galli M, Schjesvold F, Lindsay J, Weisel K, White D, Facon T, San Miguel J, Sunami K, O’Gorman P, Sonneveld P, Robak P, Semochkin S, Schey S, Yu X, Doerr T, Bensmaine A, Biyukov T, Peluso T, Zaki M, Anderson K, Dimopoulos M; OPTIMISMM trial investigators. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Jun;20(6):781-794. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30152-4. (publikacja główna)
14. Weisel K, Dimopoulos M, Moreau P, Yagci M, Larocca A, Kanate AS, Vural F, Cascavilla N, Basu S, Johnson P, Byeff P, Hus M, Rodríguez-Otero P, Mueldner E, Anttila P, Hayden PJ, Krauth MT, Lucio P, Ben-Yehuda D, Mendeleeva L, Guo S, Yu X, Grote L, Biyukov T, Dhanasiri S, Richardson P. Health-related quality-of-life results from the phase 3 OPTIMISMM study: pomalidomide, bortezomib, and low-dose dexamethasone versus bortezomib and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2020 Aug;61(8):1850-1859. doi: 10.1080/10428194.2020.1747066.
15. [Redacted]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
18. Rekord w bazie Clinical Trials: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01734928>
19. Sunami, K., Matsue, K., Suzuki, K., Takezako, N., Shinagawa, A., Sakurai, S., Tamakoshi, H., Biyukov, T., Peluso, T. and Richardson, P. Pomalidomide-bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: Japanese subset analysis of OPTIMISMM. *Cancer Science*. 2020. 111(6)(2116-2122).
- [REDACTED]
21. Coriu D et al. Real-world multiple myeloma management practice patterns and outcomes in selected Central and Eastern European countries. *Pol Arch Intern Med*. 2018;128 (9): 500 -511.
22. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2023, Version 1, September 14, 2022; https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf.
23. 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.
24. Medical Scientific Advisory Group, Clinical Practice Guideline Multiple Myeloma, 2019.
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
30. Moreau et al. Once weekly versus twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018. Jul;19(7):953-964.
31. Mateos M-V, Sonneveld P, Hungria V, Nooka AK, Estell JA, Barreto W, Corradini P, Min C-K, Medvedova E, Weisel K, Chiu C, Schecter JM, Amin H, Qin X, Ukropec J, Kobos R, Spencer A, Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Followup of CASTOR, *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* (2019), doi: <https://doi.org/10.1016/j.clml.2019.09.623>.
32. Dimopoulos M et al. Response and progression-free survival according to planned treatment duration in patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in the phase III ASPIRE study. *Journal of Hematology & Oncology* (2018) 11:49.

33. Richardson et al. Final Overall Survival Analysis of the TOURMALINE-MM1 Phase III Trial of Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 39:2430-2442.