



Rekomendacja nr 132/2022

z dnia 20 grudnia 2022 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Sarclisa (izatuksymab)

w ramach programu lekowego:

„Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD 10: C90.0)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leku Sarclisa (izatuksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD 10: C90.0)” na zaproponowanych warunkach.

Uzasadnienie rekomendacji

W analizie klinicznej (AKL) oceniono skuteczność i bezpieczeństwo izatuksymabu stosowanego w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (IzaPD) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozy

Analiza wyników pochodzących z randomizowanego badania (ICARIA-MM) oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo izatuksymabu (w ww. schemacie - IzaPD)

Analiza kliniczna nie dostarcza dowodów umożliwiających bezpośrednie lub pośrednie porównanie ocenianej technologii z pozostałymi komparatorami, tj. schematami: karfilzomib i deksametazon (KD), daratumumab, bortezomib i deksametazon (DVD) oraz pomalidomid, bortezomib i deksametazon (PVD) stanowiącymi aktualnie refundowane opcje terapeutyczne w omawianym wskazaniu. Na podstawie przedstawionego zestawienia wyników, z uwagi na heterogeniczność badań, nie można w wiarygodny sposób wnioskować o skuteczności ocenianej technologii względem ww. komparatorów.

Według oszacowań analizy ekonomicznej stosowanie IzaPD w miejsce PD jest

Ponadto prognozowany wydatków związanych z finansowaniem produktu Sarclisa (izatuksymab) w populacji docelowej, z perspektywy NFZ,

oszacowano na: [redacted]
refundacji.

Wnioskowany schemat IzaPd wymieniany jest przez wytyczne polskie oraz międzynarodowe jako zalecana opcja terapii, u pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem plazmocytowym po dwóch wcześniejszych liniach leczenia. [redacted]

Podsumowując, stosowanie IzaPD w porównaniu do terapii PD nie wpływa znamienne na przeżycie całkowite pacjentów w analizowanej subpopulacji. Ponadto brakuje dowodów umożliwiających wiarygodne porównanie z pozostałymi komparatorami stanowiącymi aktualną praktykę w omawianym wskazaniu. Według oszacowań analizy ekonomicznej stosowanie leku Sarclisa [redacted]

Jednocześnie koszt rocznej terapii nowym schematem jest [redacted] niż koszt stosowania komparatorów (DVD, KD, PVD). Oszacowano również, że refundacja produktu Sarclisa we wnioskowanym programie lekowym będzie wiązała się ze [redacted] wydatków płatnika publicznego. [redacted]

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty jak również ograniczenia przeprowadzonych analiz, finansowanie ocenianej technologii uznaje się za niezasadne na zaproponowanych warunkach. Ewentualne finansowanie wnioskowanego produktu leczniczego wymaga pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka celem obniżenia kosztów terapii oraz wprowadzenia RSS zabezpieczającego maksymalny poziom wydatków z budżetu płatnika.

Przedmiot wniosku

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

- Sarclisa, isatuximabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 5 ml, kod GTIN: 05909991427818, cena zbytu netto: [redacted]
- Sarclisa, isatuximabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 25 ml, kod GTIN: 05909991427832, cena zbytu netto: [redacted]

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

Problem zdrowotny

Szpiczak mnogi (szpiczak plazmocytowy) (ICD-10 C90.0) jest niejednorodnym genetycznie, klonalnym rozrostem komórek plazmatycznych, mających najczęściej zdolność do produkowania immunoglobuliny lub jej fragmentów. Jest nowotworem wywodzącym się z komórek B w końcowym etapie różnicowania, po dokonaniu rekombinacji klasy (zmiana izotypu) łańcucha ciężkiego immunoglobuliny, które w przypadkach typowych wydzielają białko monoklonalne, tzw. białko M. Etiologia choroby jest nieznana.

Oporny szpiczak jest określany jako choroba, która nie odpowiada na pierwotną lub kolejne terapie lub stan, w którym w ciągu 60 dni od ostatniej terapii następuje progresja. Choroba nieodpowiadająca definiowana jest jako niepowodzenie w osiągnięciu minimalnej odpowiedzi lub rozwinięcie choroby progresywnej w trakcie terapii. Wyróżnia się dwa rodzaje opornego szpiczaka mnogiego: oporny i nawrotowy oraz pierwotnie oporny.

Najczęstszym symptomem szpiczaka jest ból kostny (łędźwiowy odcinek kręgosłupa, miednica, żebra), któremu towarzyszą objawy neurologiczne (niedowłady i porażenia kończyn), hiperkalcemia i jej następstwa, nawracające zakażenia układu oddechowego i moczowego, niewydolność nerek (u ok. 30% w chwili rozpoznania), neuropatia obwodowa (zwykle ruchowo-czuciowa), zespół nadmiernej lepkości (u <10%), powiększenie wątroby, rzadko obwodowych węzłów chłonnych i śledziony.

Szpiczak mnogi stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych i ok. 14% nowotworów układu krwiotwórczego. Zapadalność roczna w Europie waha się od 4,5/100 000 do 5,8/100 000. Występuje nieco częściej u mężczyzn, szczyt zachorowań przypada na 7. dekadę życia (mediana wieku 70 lat). Około 5% chorych jest w wieku < 60 lat, a 2% przed 40 r.ż.

W Polsce wg danych KRN w 2019 r. zarejestrowano 1 713 nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych (wg ICD-10: C90) (zachorowalność 4,51/100 000). W tym samym roku w Polsce z powodu szpiczaka mnogiego i innych nowotworów z komórek plazmatycznych odnotowano 1 410 zgonów (umieralność 3,71/100 000).

Mediana czasu przeżycia chorych z objawową postępującą postacią choroby sięga do 5-6 lat (zwłaszcza w grupie chorych młodszych). Mediana czasu przeżycia u pacjentów z nawrotem choroby wynosi 1,5 roku, a przebieg kliniczny charakteryzuje się skróceniem trwania odpowiedzi wraz ze wzrostem liczby schematów terapii ratunkowych. Według aktualnych danych American Cancer Society, mediana przeżycia chorych na szpiczaka w stadium I, II i III wynosi według Międzynarodowej Klasyfikacji Prognostycznej (ang. international staging system, ISS), odpowiednio: 62, 44 i 29 miesięcy.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparatory dla wnioskowanej technologii wskazano:

- schemat PD (pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem),
- schemat KD (karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem),
- schemat DVD (daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem),
- schemat PVD (pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem).

Wybór komparatorów uznano za zasadny. Należy jednak zauważyć niespójność przedłożonych analiz w zakresie przyjętych komparatorów. W analizie wpływu na budżet wskazano, że schemat IzaPD przejmuje udziały również innych schematów tj.: KRd oraz Rd, które nie zostały uwzględnione w pozostałych analizach.

Ponadto komparator dodatkowy dla leku Sarclisa może stanowić schemat EPd, tj. elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem ze względu na zbliżone wskazanie (produkt leczniczy Emlpiciti).

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt Sarclisa zawiera substancję czynną izatuksymab, który jest przeciwciałem monoklonalnym IgG1, wiążącym się ze swoistym zewnątrzkomórkowym epitopem receptora CD38.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Sarclisa jest lekiem wskazanym:

- w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie linie leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów, i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu;
- w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym (zostało zawężone, w porównaniu do terapii skojarzonej izatuksymabem z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie linie leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów, u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu, [REDAKTOWANE])

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo izatuksymabu stosowanego w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (IzaPD) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym [REDAKTOWANE]

Komparatorem głównym dla IzaPD jest pomalidomid podawany w skojarzeniu z deksametazonem (PD). Dodatkowymi komparatorami są terapie: daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVD) oraz karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (KD), pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (PVD).

Do przeglądu systematycznego włączono jedno randomizowane badanie kliniczne:

- ICARIA-MM dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania izatuksymabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (IzaPD) w porównaniu z terapią pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (PD) w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których zastosowano wcześniej co najmniej 2 linie leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów (BOR, KAR, IXA) w monoterapii lub skojarzeniu, po niepowodzeniu terapii ww. lekami na skutek progresji, oporności lub nietolerancji.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną schematu IzaPD z pozostałymi komparatorami (DVD, KD).

Przedstawiono zatem zestawienie danych (bez dopasowania, ang. *naïve comparison*) uwzględniając badania:

- dla DVD
 - CASTOR i LEPUS – randomizowane, otwarte badania dotyczące oceny skuteczności DVD i.v. względem VD w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy stosowali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia;
- dla KD
 - ARROW– randomizowane, otwarte badanie dotyczące oceny skuteczności schematu KD podawanego raz w tygodniu (karfilzomib w dawce 70 mg/m²) vs KD dwa razy w tygodniu (karfilzomib w dawce 27 mg/m²) w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, którzy stosowali wcześniej 2-3 linie leczenia.

W jakościowym zestawieniu danych dla rozpatrywanych opcji terapeutycznych: IzaPD (ICARIA-MM) vs DVD (CASTOR i LEPUS) uwzględniono [redacted]

Nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych dotyczących efektywności praktycznej (ang. real-world data, RWD) dla ocenianej interwencji (IzaPD) stosowanej we [redacted]. Aktualnie prowadzone jest prospektywne badanie obserwacyjne IONA-MM (NCT04458831). Do analizy włączono badanie retrospektywne przeprowadzone w szerszej populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym (Djebbari 2022).

W analizie uwzględniono 11 przeglądów systematycznych, które spełniły kryteria włączenia do analizy (Arcuri 2021, Balmaceda 2021, Dolph 2021, Dimopoulos 2022, Frampton 2021, Maples 2020, Maples 2021, Mohyuddin 2021a, Mohyuddin 2021b, van de Donk 2021, Ye 2021), niemniej populacja w największym stopniu odpowiadająca populacji z wniosku oceniana była w przeglądzie systematycznym Frampton 2021.

Ryzyko błędu systematycznego wg skali opisowej Cochrane, w badaniach randomizowanych, oceniono jako niskie w większości domen. Natomiast w przypadku oceny *zaślepienia uczestników badania oraz badaczy* ryzyko błędu uznano za wysokie ze względu na otwarty charakter badań.

Wg skali AMSTAR 2 przegląd systematyczny Frampton 2021 charakteryzuje się krytycznie niską jakością.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w głównym badaniu ICARIA-MM było przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival, PFS), definiowane jako czas od momentu randomizacji do chwili progresji choroby lub zgonu. Jakość życia oceniono wg European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire–Core 30 (EORTC QLQ-C30).

Skuteczność

IzaPD vs PD (ICARIA-MM)

[redacted] w porównaniu schematów IzaPD vs PD:

[redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zestawienie danych

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Opracowania wtórne (Frampton 2021)

Wyniki analizy wykazały, iż zastosowanie schematu IzaPD w miejsce PD [REDACTED]

[REDACTED]

Djebbari 2022 (RWD)

[REDACTED]

[REDACTED] Mediana przeżycia całkowitego (OS) dla populacji ogólnej wyniosła 18,8 mies. (95% CI: 14,4-nie raportowano).

[REDACTED]

[REDACTED] Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w populacji ogólnej wyniosła 10,9 mies. (95%CI: 7,9; 15,5).

Ogólną odpowiedź na leczenie (ORR) uzyskało 66,4% pacjentów (N=71) w tym 31,8% pacjentów uzyskało co najmniej bardzo dobrą odpowiedź częściową (\geq VGPR).

Bezpieczeństwo

IzaPD vs PD (ICARIA-MM)

[REDACTED]

[REDACTED]

Djebbari 2022 (RWD)

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych jakiegokolwiek stopnia zaliczono hematologiczne AE (73,8%).

Do najczęściej zaraportowanych zdarzeń niepożądanych w ≥ 3 . stopniu nasilenia zaliczono: neutropenię (45,8%), zakażenia (18,7%) oraz trombocytopenię (14%).

ChPL Sarclisa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) były: zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zakażenia górnych dróg oddechowych, neutropenia i neutropenia z gorączką, duszność, biegunka, nudności, wymioty i reakcje związane z wlewem.

Ograniczenia

Przedmiotowa analiza została oparta na badaniach otwartych, brak jest badań umożliwiających bezpośrednie lub pośrednie porównanie technologii wnioskowanej z komparatorami (DVD, KD, PVD).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).

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

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) w dożywotnym horyzoncie czasowym (20 lat), z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ).

Izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (schemat IzaPD) porównano z leczeniem skojarzonym z udziałem: pomalidomidu i deksametazonu (schemat PD).

Ponadto przeprowadzono analizę kosztów-konsekwencji (CCA) dla porównania IzaPD ze schematami:

- daratumumab, bortezomib i deksametazon (schemat DVD),
- karfilzomib i deksametazon (schemat KD).

Zestawiono również koszty ocenianego schematu (IzaPD) ze schematem pomalidomid, bortezomib i deksametazon (PVD).

W analizie uwzględniono m.in. następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych:

- koszty leków (produkt leczniczy Sarclisa, komparatory, pozostałe substancje czynne wchodzące w skład interwencji oraz komparatorów, leki stosowane po progresji choroby),
- koszty hospitalizacji oraz wizyt ambulatoryjnych związanych z podaniem leków,
- koszty monitorowania terapii,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty przetoczeń (płytki krwi i krwinki czerwone),
- koszty podania czynnika wzrostu kolonii granulocytów,
- koszty opieki paliatywnej.

IzaPD vs PD - CUA

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

[redacted]
[redacted]

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

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa urzędowej ceny zbytu leku (UCZ), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu wynosi: [redacted].

Wyniki analizy probabilistycznej wykazały, że prawdopodobieństwo opłacalności terapii IzaPD w porównaniu z PD, w wariancie z uwzględnieniem RSS, wynosi [redacted].

IzaPD vs DVD, KD – CCA

¹ oszacowane dla progu opłacalności w wysokości: 166 758 PLN/QALY

Współczynnik kosztów-użyteczności (CUR) [redacted] z perspektywy NFZ, [redacted] wyniósł odpowiednio:

[redacted]
[redacted]
[redacted]

IzaPD vs PVD – zestawienie kosztów

Oszacowany koszt leczenia jednego pacjenta w dożywotnim horyzoncie czasowym wynosi:

[redacted]
[redacted]

Ograniczenia

Wnioskodawca w analizie podstawowej uwzględnił wariant zakładający [redacted], z uwagi na kończący się okres wyłączności rynkowej leku. W tym wariantcie analizy ekonomicznej wartość ICUR z/bez RSS wyniósł odpowiednio [redacted]. Oszacowania analizy podstawowej powinny odnosić się do sytuacji aktualnej – wobec tego jako analizę podstawową przyjęto oszacowania bez uwzględnienia spadku cen (podejście konserwatywne, wyniki przedstawiono powyżej jako analiza podstawowa).

Ograniczenia AKL w przypadku porównań z DVD, KD oraz PVD mają wpływ na niepewność wyników analizy ekonomicznej (zestawienie wyników skuteczności z różnych badań). W analizie ekonomicznej zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych tych terapii obejmuje [redacted].

Należy zwrócić uwagę, że okres obserwacji w badaniu ICARIA-MM był krótki (35,5 mies. w przypadku oceny OS, 11,6 mies. dla PFS), zatem przyjęty dożywotni horyzont czasowy modelu ekonomicznego, wymagał ekstrapolacji danych (w CUA).

Ponadto model przekazany przez wnioskodawcę nie uwzględnia przeliczenia wyników PSA dla aktualnego prognozy opłacalności.

Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono dodatkowych obliczeń.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.);

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

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

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

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

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

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

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

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

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

W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

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

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

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

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

Wyniki analizy wrażliwości były spójne co do kierunku wnioskowania z wynikami analizy podstawowej.

Ograniczenia

Główne ograniczenie analizy wpływu na budżet dotyczy przyjęcia założenia [redacted] (uwaga wskazana wyżej w odniesieniu do AE).

Niepewności związane są również z oszacowaniami liczebności populacji docelowej. Część założeń oparto na [redacted]

Wśród ograniczeń należy także wskazać niespójność analiz pod względem uwzględnianych komparatorów (w BIA wybrano również schematy IRd, Rd oraz KRd).

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

Uwagi do programu lekowego

Nie wskazano dodatkowych uwag do programu.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na wprowadzeniu

Oszacowane oszczędności w wysokości rocznie, umożliwiłyby pokrycie kosztów związanych z finansowaniem technologii wnioskowanej.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 8 rekomendacji klinicznych wydanych przez:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2020);
- Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz 2021);
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2021);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO 2022);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2023);
- International Myeloma Working Group (IMWG 2021);
- National Cancer Institute (NCI 2022);
- Mayo Stratification (Mayo 2020).

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

Wnioskowany schemat IzaPd (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon) wymieniany jest przez wytyczne polskie PGSz 2021 oraz międzynarodowe: NCCN 2023 (z siłą zaleceń 1), ESMO 2021 (z siłą zaleceń IA), IMWG 2021 (z siłą zaleceń IA) oraz Mayo 2020, jako zalecana opcja terapii, u pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem plazmocytowym po dwóch wcześniejszych liniach leczenia. W wytycznych ESMO 2021 dodatkowo zastrzeżono, że rekomendacja odnosi się do pacjentów opornych na leczenie lenalidomidem i bortezomibem lub opornych na lenalidomid i wrażliwych na terapię inhibitorem proteasomu. Natomiast rekomendację Mayo 2020 zawężono do pacjentów z podwójną/potrójną opornością na lenalidomid oraz bortezomib i/lub iksazomib lub karfilzomib. Ponadto wytyczne NICE 2021 wymieniają schemat IzaPd jako rekomendowaną opcję terapii dla dorosłych pacjentów z nawrotowym i/lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali wcześniej trzy schematy leczenia, w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu oraz u których doszło do progresji choroby po ostatnim leczeniu.

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

- DPd (daratumumab, pomalidomid, deksametazon),

- PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon),
- KPd (karfilzomib, pomalidomid, deksametazon), KRd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon), DKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon),
- PCD (pomalidomid, cyklofosfamid, deksametazon),
- Pd (pomalidomid, deksametazon),
- BTd (bendamustyna, talidomid, deksametazon), BTP (bendamustyna, talidomid, prednizon lub bortezomibem), BBD (bendamustyna, bortezomib, deksametazon),
- IzaKd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon),
- EPd (elotuzumab, pomalidomid, deksametazon).

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono pięć pozytywnych rekomendacji refundacyjnych: NICE 2020, HAS 2020, SMC 2021, G-BA 2021, CADTH 2021. Jedną z nich była rekomendacją pozytywną warunkową (CADTH 2021).

Rekomendacje wydane przez HAS 2020, CADTH 2021 i G-BA 2021 dotyczyły [REDAKTOWANE], tj. dorosłych pacjentów z nawracającym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, [REDAKTOWANE]

W rekomendacjach HAS, CADTH i SMC wskazano na korzyść kliniczną związaną z wydłużeniem PFS, przy czym SMC ogranicza pozytywną decyzję refundacyjną do stosowania u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej minimum 3 schematy leczenia. Podobnie w wytycznych NICE 2021 podkreślono, że izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem opóźnia postęp choroby i wydłuża przeżycie w porównaniu ze schematem PD we wnioskowanej populacji, jednak z uwagi na to, że badanie ICARIA-MM nie zostało wówczas jeszcze zakończone, korzyści ze stosowania IzaPD w dłuższej perspektywie, jak i oszacowania efektywności kosztowej uznano za niepewne (wskazano na ograniczenia danych klinicznych).

Z kolei rekomendacja CADTH 2021 warunkuje pozytywną opinię obniżeniem ceny izatuksymabu celem uzyskania efektywności kosztowej.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Sarclisa (izatuksymab) jest finansowany w ocenianym wskazaniu w [REDAKTOWANE] krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 19.09.2022 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1341.2022.21.PRU, PLR.4500.1342.2022.20.PRU), odnośnie do przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Sarclisa (izatuksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD 10: C90.0)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 130/2022 z dnia 19 grudnia 2022 roku w sprawie oceny leku Sarclisa (izatuksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD 10: C90.0)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 130/2022 z dnia 19 grudnia 2022 roku w sprawie oceny leku Sarclisa (izatuksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD 10: C90.0)”
2. Raport nr OT.4231.47.2022 Wniosek o objęcie refundacją leku Sarclisa (izatuksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD 10: C90.0)”