

Uzupełnienie analityków Instytutu
Arcana do raportu HTA dla
produktu leczniczego
Sarclisa[®] (izatuksymab)
w odpowiedzi na uwagi AOTMiT
zawarte w piśmie
OT.4231.46.2022.KDe.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.4231.46.2022.KDe.2 i odpowiedzi Instytutu Arcana (INAR)

Ad. 1)

UWAGA AOTMiT: Brak uwzględnienia w raporcie HTA komparatorów Rd, Pd, KRd, IRd, VD oraz niespójność analizy BIA z AKL i APD w zakresie technologii alternatywnych – przejmowanie udziałów (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia, § 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia, § 5 Rozporządzenia)

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono wyjaśnienie nieuwzględnienia komparatorów wskazanych przez AOTMiT oraz uzasadniono kwestię przejmowanych udziałów od innych schematów. Wybór komparatorów przyjęty w raporcie HTA złożonym w czerwcu 2022 r. należy uznać za uzasadniony i zgodny z minimalnymi wymaganiami (

Autorzy analizy Zleceniodawcy podczas wyboru komparatora dla wnioskowanej interwencji (IzaKD) mieli na uwadze uwzględnienie jak najszerszego spektrum technologii opcjonalnych stanowiących powszechną, istniejącą praktykę kliniczną możliwą do zastosowania w wybranej populacji docelowej tj. **dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym,**

Poniżej 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) [3];
- „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) [3].

2. Wytyczne HTA:

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

3. Stanowisko ekspertów:

4. Praktyka kliniczna:

Wybrane komparatory są aktualnie refundowane w Polsce w ramach programu lekowego B.54, obecne w aktualnych polskich oraz zagranicznych wytycznych [REDAKTOWANE], jak również mają zarejestrowane wskazanie w leczeniu nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytozy. [REDAKTOWANE]

Zasadność wyboru karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem (KD), jako komparatora głównego dla IzaKD umacnia dostępność wiarygodnych dowodów na temat skuteczności klinicznej dla takiego porównania (randomizowane badanie rejestracyjne fazy III – IKEMA). Karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem ze względu na rejestrację, refundację oraz wysokie udziały w rynku polskim stanowi adekwatny komparator dla analizowanej populacji pacjentów. Daratumumab należy do tej samej grupy terapeutycznej (przeciwciał monoklonalnych). Natomiast DVD oraz PVD, podobnie jak oceniana interwencja są schematami 3-lekowymi.

Podsumowując, **schematy wskazane powyżej schematy: KD, DVD oraz PVD stanowią odpowiednie komparatory dla ocenianej interwencji,** [REDAKTOWANE]

Podsumowując, **wyбір komparatorów przyjęty w raporcie HTA złożonym w czerwcu 2022 r. należy uznać za uzasadniony i zgodny z minimalnymi wymaganiami.**

Autorzy raportu mając na uwadze opinię AOTMiT powtórnie przeanalizowali, czy wskazane powyżej technologie alternatywne (IRD, KRD, PD, Rd, Vd) wpływają na przyjęte założenia dotyczące aktualnej praktyki klinicznej, jak i zmian jakie wystąpią na rynku po wejściu wnioskowanej technologii, jak również czy stanowią adekwatny komparator dla ocenianej interwencji.

Schemat PD (pomalidomid, deksametazon)

Schemat PD refundowany jest u pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytozy, u których stosowano uprzednio, **co najmniej dwa schematy leczenia**, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła **progresja choroby**. Jest on finansowany z środków płatnika publicznego w trzeciej i kolejnych liniach leczenia, a **zatem dedykowany pacjentom mocno przeleczonym**, u których dodatkowo w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby (brak takiego zapisu w przypadku programu lekowego dla IzaKD). **Z tego względu terapia IzaKD nie będzie zastępować schematu PD w praktyce klinicznej, a tym samym nie stanowi dla niego odpowiedniego komparatora** ([REDAKTOWANE]).

Schemat RD (lenalidomid, deksametazon)

RD jest refundowany w ramach programu lekowego B.54 w leczeniu pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozy w wieku 18 lat i powyżej, u których spełniony jest co najmniej jeden z warunków:

1. stosowano co najmniej dwa poprzedzające protokoły leczenia;

2. stosowano uprzednio co najmniej jeden protokół leczenia i wystąpiła po nim polineuropatia obwodowa co najmniej 2 stopnia, jeśli ten protokół obejmował talidomid lub co najmniej 3 stopnia, jeśli ten protokół obejmował bortezomib;
3. u chorego nie jest planowane przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i w pierwszym rzucie leczenia stosowano bortezomib.

Leczenie lenalidomidem kontynuuje się do progresji choroby lub wystąpienia nietolerancji leku mimo zastosowania redukcji dawki do 15, 10, 5 mg zgodnie z zaleceniami ChPL.

Schemat dwulekowy Rd zgodnie z rekomendacjami klinicznymi (PTOK, NCCN, ESMO, ASCO, IMWG) **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** [REDACTED]

Schemat RD refundowany jest w ramach programu lekowego B.54 u pacjentów, u których stosowano co najmniej jeden protokół leczenia lub co najmniej dwa poprzedzające protokoły leczenia. Ponadto, od 1 marca 2022 r. lenalidomid (schematy: RD, RVD) jest również objęty **refundacją w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym**, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (1 linia leczenia). Jest to zgodne z rekomendacjami polskich i zagranicznych wytycznych klinicznych wskazujące na lenalidomid jako **podstawowy lek pierwszoliniowy**. Dodatkowo w związku z zakończeniem okresu ochrony patentowej dla lenalidomidu na obszarze UE należy oczekiwać pogłębienia zaistniałych zmian w praktyce klinicznej leczenia szpiczaka plazmocytozowego w Polsce (np. wytyczne PGSz 2021 rekomendują również stosowanie *off-label* schematu VRd w populacji kwalifikującej się do autoHSCT). Od 1 maja 2022 r. w ramach programów lekowych i chemioterapii wprowadzony został pierwszy odpowiednik w ramach substancji czynnej lenalidomid (*Lenalidomide Accord, Lenalidomide Mylan, Lenalidomide Teva, Lenalidomide Zentiva*) wraz obniżkami urzędowych cen zbytu. Schemat Rd obecnie staje się standardowym leczeniem w 1 linii leczenia (w populacji zdefiniowanej przez kryteria włączenia do programu), a więc poprzedzającym terapię IzaKd.

Na ograniczone możliwości stosowania schematu RD we wnioskowanej populacji pacjentów wskazywali również eksperci biorący udział w badaniu ankietowym oraz uczestniczący w *Advisory Board*.

Mając na uwadze powyższe, lenalidomidem + deksametazon (RD) nie stanowi adekwatnej interwencji alternatywnej dla ocenianej interwencji IzaKd [REDACTED]

Schemat KRD (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon)

Schemat KRD **jest objęty refundacją w Polsce**, jako tzw. terapia pomostowa do przeszczepu, która ma zastosowanie u pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych i ma na celu indukcję odpowiedzi. Potwierdzenie tego zawiera mn. Analiza weryfikacyjna przygotowana przez Agencję dla produktu

leczniczego Ninlaro®, w której wskano na ograniczenia w zakresie dostępu do ww. terapii wynikające z precyzyjnych kryteriów włączenia do programu B.54 [2]:

- „(...) karfilzomib + lenalidomid + deksametazon. Terapia ta ma zastosowanie u pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych i ma na celu indukcję odpowiedzi – karfilzomib może być stosowany do maksymalnie 8 cykli, a więc nie jest to terapia długoterminowa kontynuowana do momentu progresji” (AWA, str.25);
- Z kolei dr hab. n. med. Dominik Dytfeld w odniesieniu do schematu karfilzomib, lenalidomid, deksametazon stwierdza, że leczeniem będzie objęta „niewielka populacja młodych chorych, którzy leczeni byli bortezomibem w ramach drugiej linii leczenia i są kwalifikowani do transplantacji autologicznej, u których nie stwierdzono co najmniej remisji częściowej po 4 cyklach. Odsetek tych chorych w całej populacji nie jest duży, ale często są to chorzy z niekorzystnymi zaburzeniami cytogenetycznymi. (...)” [5].

Ze względu na tak specyficzne pozycjonowanie ww. schematu w programie lekowym, schemat KRD nie jest odpowiednim komparatorem dla ocenianej interwencji

Terapia ta jest stosowana w Polsce w bardzo wąskiej populacji pacjentów jako terapia pomostowa do przeszczepu, innej niż wnioskowana populacja

Schemat IRD (iksazomib, lenalidomid, deksametazon)

Iksazomib stosowany w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem objęty jest refundacją z budżetu płatnika publicznego w ramach programu lekowego B.54 od maja 2021 r. w populacji dorosłych (≥ 18 lat) pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, którzy spełniają **wszystkie** poniższe kryteria kwalifikacji:

- 1) spełniający kryteria do leczenia lenalidomidem w połączeniu z deksametazonem oraz,
- 2) u których występują **aberracje cytogenetyczne z grupy wysokiego ryzyka**, tj.:
 - a) delecja w chromosomie 17 - del(17p) albo
 - b) translokacja t(4;14) albo
 - c) translokacja t(14;16), oraz
- 3) u których stosowano co najmniej dwa protokoły leczenia,
- 4) u których stwierdzono brak oporności na lenalidomid,
- 5) którzy posiadają stan sprawności ECOG 0-2.

Iksazomib jest zatem refundowany w grupie pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji dla schematu LEN+DEX oraz po co najmniej dwóch wcześniejszych liniach leczenia, braku oporności na lenalidomid oraz **obecności aberracji cytogenetycznych z grupy wysokiego ryzyka**. Zgodnie z opinią prof. Dominika Dytfleda: „Proponowany program jest adresowany do zawężonej populacji chorych o dużym ryzyku i krótkim szacowanym czasie przeżycia. Trudno bardziej zawęzić proponowaną w programie populację” (AWA; str. 22) [5].

W przypadku ocenianej interwencji (IzaKD), w kryteriach włączenia do PL nie widnieje obostrzenie dotyczące obecności aberracji cytogenetycznych z grupy wysokiego ryzyka. Iksazomib w skojarzeniu z Rd będzie dedykowany bardzo wąskiej grupie pacjentów z obecnym ryzykiem cytogenetycznym i aktualnie nie stanowi powszechnej praktyki klinicznej populacji docelowej analizowanego wniosku refundacyjnego

Ze względu na tak specyficzne pozycjonowanie ww. schematów w programie lekowym, zarówno **schemat IRD, jak i KRD nie są odpowiednimi komparatorami** dla ocenianej interwencji – obie terapie stosowane są w Polsce w bardzo wąskiej populacji pacjentów (terapia pomostowa do przeszczepu dla KRD oraz wysokie ryzyko

cytogenetyczne dla IRD), innej niż wnioskowana populacja [REDAKTOWANE].

Schemat VD (bortezomib, deksametazon)

Najnowsze polskie wytyczne PGSz 2021 zalecają zastosowanie terapii u chorych z **noworozpoznanym 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, NCCN, ESM, ASCO, IMWG) 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 [REDAKTOWANE].

Mając na uwadze fakt, iż wnioskowana populacja pacjentów to grupa chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym, [REDAKTOWANE], schemat VD nie stanowi adekwatnej interwencji alternatywnej dla ocenianej interwencji IzaKD ([REDAKTOWANE]). Schemat VD w praktyce klinicznej jest terapią stosowaną we wcześniejszych liniach leczenia (lek stosowany w 1 linii leczenia), przed IzaKD.

Przejmowanie udziałów w analizie wpływu na budżet

W analizie wpływu na budżet przejęcie rynku przez schemat IzaKd obejmuje schematy Kd, DVd oraz PVd (tj. komparatory) w liniach drugiej, trzeciej oraz czwartej.

Dodatkowo zmniejszenie udziałów w rynku po wprowadzeniu refundacji IzaKd ma miejsce jeszcze w przypadku schematu Rd, jednak [REDAKTOWANE] dotyczy minimalnego odsetka pacjentów ([REDAKTOWANE]).

Udziały w rynku „pozostałych schematów” nie są przejmowane przez IzaKd, [REDAKTOWANE].

Udziały schematów Pd, KRd oraz IRd pozostają bez zmian w obu scenariuszach analizy wpływu na budżet.

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

Ad. 2)

UWAGA AOTMiT: Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu (§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia)

ODPOWIEDŹ INAR:

Przedstawiono wyjaśnienie przyczyn nieuwzględnienia każdej z publikacji/abstraktów pominiętych, biorąc pod uwagę kryteria włączenia/wykluczenia opisane w niniejszym przeglądzie systematycznym. W ramach niniejszego pisma przedstawiono (załącznik 1.1) dane z publikacji *Moreau 2022* (wyniki dla populacji ITT dotyczącego 44. mies. okresu obserwacji; *final analysis* dla *IKEMA*). Odstąpiono od prezentacji pozostałych danych, ponieważ dotyczą analizy w podgrupach niebędących przedmiotem AKL.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w AKL (AKL, rozdział 1.4.1 oraz 1.4.2; str. 36): „Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych dla ocenianej interwencji (*IzaKD*) oraz komparatorów (*DVD*, *KD*) przeprowadzono 10 marca 2022 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).”

Z uwagi na fakt, iż istnieje przedział czasowy pomiędzy przeprowadzonym w AKL wyszukiwaniem, a datą złożenia wniosku refundacyjnego (13.06.2022 r.), autorzy analizy Wnioskodawcy przeanalizowali zasadność włączenia ww. publikacji pod kątem predefiniowanych kryteriów włączenia badań do przeglądu Wnioskodawcy (opisanych w AKL, rozdział 1.3, tabela 1, str. 32-33).

Należy dodatkowo zauważyć, iż ww. predefiniowane kryteria PICOS wskazują, iż w ramach:

- **Analizy głównej AKL:** w przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) nie zawierające dodatkowych/istotnych danych zostaną wykluczone z analizy, a doniesienia konferencyjne zawierające dodatkowe/istotne wyniki upublicznione po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy;
- **Analiz dodatkowych** (poszerzona ocena bezpieczeństwa, efektywność praktyczna) w uzasadnionych przypadkach możliwe jest uwzględnienie badań w postaci abstraktu lub posteru u konferencyjnego.

Pozycje literaturowe wskazane przez AOTMiT:

1. [redacted] abstrakt konferencyjny do pełnotekstowej publikacji [redacted] (włączonej do analizy głównej), który został zidentyfikowany w ramach wyszukiwania Wnioskodawcy (rozdział 14.2; pozycja 44; str. 285).
2. **Martin 2022** [7] – abstrakt konferencyjny do badania *IKEMA*, w którym przedstawiono wyniki dla subpopulacji pacjentów, którzy otrzymali wcześniej ≥ 1 autologiczną transplantację komórek krwiotwórczych – **jest to subpopulacja pacjentów niestanowiąca przedmiotu niniejszej analizy (brak wyników dla wnioskowanej populacji pacjentów)**, a zatem odstąpiono od przedstawienia niniejszych danych;
3. **Facon 2022** [8] – publikacja pełnotekstowa do badania *IKEMA*, w której analizowano subpopulację pacjentów ze względu wiek (≥ 70 r.ż. oraz < 70 r.ż.). Powyższe dane nie zostały przedstawione w niniejszym uzupełnieniu, **ponieważ dotyczą analizy w podgrupach niebędących przedmiotem AKL (brak wyników dla analizowanej populacji pacjentów)**;
4. **Moreau 2022** [9] – abstrakt konferencyjny do badania *IKEMA* prezentujący wyniki dla populacji ITT w dłuższym okresie obserwacji (dla mediany *follow-up*: 44 mies.), niż przedstawione w AKL. Mając, na uwadze fakt, iż w analizach Wnioskodawcy uwzględniono (jako dodatkowe dane) wyniki dla populacji ogółem (ITT), **w załączniku niniejszego pisma uwzględniono wyniki ww. abstraktu (Załącznik 1.1)**;

5. **Dimopoulos 2022** [10] – publikacja pełnotekstowa do badania *IKEMA* zawierająca analizę w podgrupach ze względu na uprzednio zastosowaną linię leczenia (1 vs >1) oraz status oporności. 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)**;
6. **Kim 2022** [11] – publikacja do włączonego badania *IKEMA*, w której analizowano subpopulację pacjentów ze wschodniej Azji, która nie stanowi przedmiotu niniejszego wniosku refundacyjnego. A zatem dane ze wskazanej publikacji nie zostaną przedstawione w ramach niniejszego uzupełnienia, **ponieważ dotyczą analizy w podgrupach niebędącej przedmiotem AKL (brak wyników dla analizowanej populacji pacjentów)**;
7. **Maiolino 2021** [12] oraz **Turgut 2021** [13] – abstrakty konferencyjne do włączonego badania *IKEMA*, w których przedstawiono analizę *post-hoc* dla subpopulacji z wcześniej istniejącymi plazmacytami (ang. *pre-existing soft-tissue plasmacytomas*, STP). Powyższe dane nie zostały przedstawione w niniejszym uzupełnieniu, ponieważ dotyczą analizy w podgrupach niebędących przedmiotem AKL (brak wyników dla analizowanej populacji pacjentów).

Podsumowując, spośród wymienionych prac, w załączniku 1.1 niniejszego pisma przedstawione zostały jedynie wyniki pochodzące z abstraktu konferencyjnego *Moreau 2022*, w którym uwzględniono dane pochodzące z badania *IKEMA* dla populacji ITT w dłuższym okresie obserwacji.

Podobnie, jak w AKL Wnioskodawcy, w przypadku dodatkowych danych z badania *IKEMA* 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 mają wpływu na ocenę efektywności IzaKD.

Ad. 3)

UWAGA AOTMiT: Brak zgodności kryterium selekcji w zakresie charakterystyki populacji, w której prowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku w przeglądzie systematycznym. Nie uwzględniono 2 warunków wnioskowanego programu lekowego: LVEF \geq 40%, ECOG 0-2, w ramach kryteriów włączenia do przeglądu, analizie ekonomicznej i BIA (§ 4. ust.2 pkt 1 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 *IKEMA*, w ramach którego kryteria selekcji pacjentów do badania, w tym kryterium dotyczące stanu sprawności ECOG 0-2, oraz LVEF \geq 40% 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 [14]**”, w którym uwzględniono szczegółowe kryteria w tym, stanu sprawności ECOG 0-2 oraz LVEF \geq 40%.

Należy również zauważyć, iż włączone do przeglądu badanie *IKEMA* jest zgodne w zakresie podnoszonego przez AOTMiT parametru.

Kryteria włączenia do badania *IKEMA* są następujące:

- Pacjenci w wieku \geq 18 lat z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim;
- Pacjenci, u których zastosowano uprzednio od 1-3 linii leczenia;

- 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);
- Pacjenci z współwystępującymi chorobami płuc, w tym przewlekłą obturacyjną chorobą płuc mogli zostać włączeni do udziału w badaniu.

Kryteria wyłączenia z badania IKEMA:

- Oporność na wcześniejszą terapię zgodnie z kryteriami odpowiedzi na leczenie wg IMWG;
- Pacjenci z mierzalnymi wolnymi łańcuchami lekkimi w surowicy;
- **Stan sprawności wg ECOG >2:**
- Wcześniejsza terapia karfilzomibem;
- Pacjenci oporni na leczenie (w trakcie leczenia lub w ciągu 60 dni po zakończeniu) lub którzy nie osiągnęli przynajmniej minimalnej odpowiedzi w związku ze stosowaną uprzednio terapią z użyciem przeciwciała monoklonalnego anty-CD38;
- Pacjenci, u których w ciągu 14 dni przed randomizacją stosowano terapię przeciwszpizakową;
- Pacjenci z eGFR poniżej 15 mL/min/1,73 m²;
- **Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) poniżej 40%:**
- Pacjenci z przeciwwskazaniem do leczenia deksametazonem;
- Aktywna choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi po transplantacji allogenicznych komórek hematopoetycznych;
- Potwierdzona w wywiadzie alergia na kaptyzol (pochodna cyklodekstryny stosowana do rozpuszczania karfilzomibu), wcześniejsza wrażliwość na sacharozę, histydynę (zasadę i chlorowodorek), polisorbitat 80 lub którykolwiek ze składników badanego leku, który uniemożliwiał premedykację z zastosowaniem sterydów lub blokerów receptora H2 uniemożliwiając dalsze leczenie;
- Zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS) lub HIV, wymagające leczenia przeciwvirusowego lub aktywne zakażenie WZW typu A, B lub C;]
- Zawał mięśnia sercowego, ciężka/niestabilna dławica piersiowa, pomostowanie tętnic wieńcowych/obwodowych, zastoinowa niewydolność serca klasy III lub IV wg Towarzystwa CHF, arytmia ≥ 3 stopnia, udar lub przemijający atak niedokrwienny.

Przegląd 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 zapoznali się z zapisami projektowanego programu lekowego i uczestniczyli w dyskusji nad jego ostateczną postacią. Prognozując udziały w rynku schematu IzaKD eksperci kliniczni uwzględniali wszystkie zapisy programu lekowego dla izatuksymabu (w tym kryteria włączenia pacjentów obejmujące stan sprawności ECOG 0-2 oraz LVEF $\geq 40\%$).

W oparciu o opinię ekspertów klinicznych oszacowano również parametry wykorzystane w kalkulacji wielkości populacji docelowej (takie jak liczba pacjentów leczonych w kolejnych liniach oraz odsetek pacjentów z czynnościowymi zaburzeniami funkcji nerek w momencie rozpoczęcia terapii).

Podsumowując,

- przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryterium zgodności selekcji w zakresie charakterystyki populacji, w której prowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku.

- Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana oraz oszacowanie populacji docelowej zawierają kryteria włączenia pacjentów obejmujące stan sprawności ECOG 0-2 oraz LVEF $\geq 40\%$, bez wyodrębniania tych parametrów jako osobnych etapów oszacowań.

Ad. 4)

UWAGA AOTMiT: Brak charakterystyki wszystkich badań włączonych do przeglądu w zakresie wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia)

ODPOWIEDŹ INAR:

Dokonano stosownych uzupełnień w zakresie zestawienia brakujących parametrów ocenianych w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego (analiza główna). Uzupełnienia w załączniku 1.2.

Przeгляд systematyczny badań pierwotnych zawiera charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu, które przedstawiono w rozdziale 13.5 AKL (str. 261 – 310). W prezentowanych tabelach przedstawiono analizowane (dostępne we włączonych publikacjach) punkty końcowe, zgodne z predefiniowanymi kryteriami włączenia do przeglądu wg PICOS przedstawionymi w rozdziale 1.3 AKL. W związku z faktem, iż profil farmakokinetyczny IzaKD nie jest przedmiotem analizy, ich opisy nie zostały uwzględnione w tabeli końcowej. Natomiast ocena punktu końcowego PFS2 nie została uwzględniona, ponieważ nie były dostępne wyniki.

W załączniku 1.2 uzupełniono wykaz brakujących punktów końcowych badań włączonych do raportu (IKEMA, CASTOR), które wskazali analitycy AOTMiT, tak aby spełnione były minimalne wymagania określone w Rozporządzeniu.

Z kolei wskazane publikacje: *Martin 2021, Martin 2019, Mikhael 2020, Dimopoulos 2021, Mikhael 2021* nie spełniają kryteriów włączenia do przeglądu (analizy głównej), a zostały jedynie uwzględnione w „Dodatkowej ocenie bezpieczeństwa”. Powyższe publikacje zostały wyłączone z AKL Wnioskodawcy z powodu braku grupy kontrolnej czy nieadekwatnej interwencji (izatuksymab w monoterapii), stanowią jedynie uzupełniające dane dotyczące bezpieczeństwa. A zatem, przedstawiono tylko punkty końcowe odnoszące się do bezpieczeństwa (AKL, rozdział 13.6.4; str. 229 – 245), co zostało zaznaczone w komentarzu pod odpowiednią tabelą. **Z uwagi na fakt, iż ww. badania nie zostały włączone do przeglądu, nie dotyczy ich wspomniany przepis o minimalnych wymaganiach (§4 ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia).**

Podsumowując, w załączniku 1.2 niniejszego pisma zostanie uzupełniony wykaz brakujących punktów końcowych w zakresie badań włączonych do przeglądu (IKEMA, CASTOR).

Ad. 5)

UWAGA AOTMiT: Brak charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w zakresie wskazania źródeł finansowania (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. h Rozporządzenia). W opisie badania Mikhael 2021 (NCT02514668) nie wskazano źródeł finansowania.

ODPOWIEDŹ INAR:

Dokonano stosownych uzupełnień w zakresie wskazania źródeł finansowania. Należy jednak zaznaczyć, iż badanie Mikhael 2021 nie spełnia kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego, stąd w świetle zapisów § 4 ust. 3 pkt 5 lit. h Rozporządzenia nie podlega obowiązkowi wskazywania źródeł jego finansowania.

Źródłem finansowania wskazanego badania Mikhael 2021 jest Sanofi. Należy jednak zaznaczyć, iż wskazane badanie Mikhael 2021 nie jest badaniem włączonym do przeglądu, a zatem nie dotyczy go wspomniany przepis o minimalnych wymaganiach (§4 ust. 3 pkt 5 lit. h Rozporządzenia).

Ad. 6)

UWAGA AOTMiT: Brak zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia). Nie przedstawiono wyników badania IKEMA dla parametrów TTP, TNT, TTR, DOR, stabilizację choroby, progresję choroby, zgony oraz IRR.

ODPOWIEDŹ INAR:

Wskazane punkty końcowe, pomimo iż rozpatrywane w kryteriach włączenia do przeglądu systematycznego jako adekwatne punkty końcowe służące ocenie efektywności danego leku nie zostały zestawione tabelarycznie z uwagi na ich brak raportowania w odnalezionej publikacji [REDAKTOWANE] Wskazane punkty końcowe przedstawiono jednak dla populacji ITT.

Autorzy raportu przedstawili wszystkie raportowane w ramach zidentyfikowanych publikacji punkty końcowe, zgodne z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych.

W przypadku wyników dla wnioskowanej populacji, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] w zakresie skuteczności zostały przedstawione następujące punkty końcowe:

- Przeżycie bez progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS);
- Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS);
- Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ang. *overall response rate*, ORR);
- Odpowiedź całkowita (ang. *complete response rate*, CR);
- Bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepsza (*very good partial response or better*; \geq VGPR);

A zatem brak przedstawienia w AKL wskazanych przez AOTMiT punktów końcowych wynika z ich braku dostępności w ramach zidentyfikowanych publikacji.

Należy jednak podkreślić, iż wszystkie wskazane przez AOTMiT punkty końcowe (m.in. TTP, TNT, TTR, DOR, stabilizacja choroby, progresja choroby, zgony oraz IRR) zostały uwzględnione w ramach populacji ogólnej badania (populacji ITT): rozdział 7 AKL (str. 115-145).

Ad. 7)

Uwaga AOTMiT: Uwzględnienie spadku cen produktów generycznych

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 plazmocytozy. 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 wariantach 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 plazmocytozy

i zostało wprowadzone do modelu ekonomicznego oraz analizy wpływu na budżet 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 (porównanie IzaKd vs Kd, analiza wpływu na budżet) 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 PVd w analizie ekonomicznej (w ramach zestawienia kosztów i konsekwencji zdrowotnych), przedstawiono w odpowiedzi na uwagę AOTMiT nr 8), w załączniku 2.

Ad. 8)

UWAGA AOTMiT: Brak analizy wrażliwości w analizie konsekwencji kosztów (porównania z DVd i PVd)

ODPOWIEDŹ INAR:

Analiza konsekwencji kosztów zawiera analizę wrażliwości, w bieżącym dokumencie zaprezentowano wyniki uzyskane po jej rozszerzeniu mn. 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 PVd.

Ad. 9)

UWAGA AOTMiT: Brak przeglądu analiz ekonomicznych

ODPOWIEDŹ INAR:

Przeprowadzono przegląd analiz ekonomicznych, jednocześnie w dokumencie znajduje się błąd o charakterze korektorskim wskazujący na schemat IzaPd zamiast IzaKd.

Analiza ekonomiczna zawiera przegląd analiz ekonomicznych. Strategia wyszukiwania pozwoliła na zidentyfikowanie wszystkich analiz dla izatuksymabu, niezależnie od rozpatrywanego skojarzenia (tj. IzaKd lub IzaPd). Tożsame strategie wyszukiwania dla schematów IzaKd oraz IzaPd zostały także użyte w analizie klinicznej.

W dokumencie MS Word na str. 94 błędnie opisano zawartość tabel 64-67:

- jest: W poniższych tabelach przedstawiono strategię wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania terapii skojarzonej: izatuksymab + pomalidomid + deksametazon w leczeniu chorych na szpiczaka mnogiego.
- powinno być: W poniższych tabelach przedstawiono strategię wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania terapii skojarzonej: izatuksymab + karfilzomib + deksametazon w leczeniu chorych na szpiczaka mnogiego.

W analizie ekonomicznej przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia dla przeprowadzonego przeglądu (str. 94): „Włączanie/wykluczanie analiz ekonomicznych przeprowadzono w oparciu o następujące kryteria: zgodność populacji wskazanej we wniosku, zgodność ocenianej interwencji, obecność oceny kosztów i efektów zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii.”

Ad. 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 PVd.

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

Ad. 11)

UWAGA AOTMiT: Brak perspektywy wspólnej w analizie ekonomicznej

ODPOWIEDŹ INAR:

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

Uzasadnienie braku perspektywy wspólnej zostało wyczerpująco zaprezentowane w analizie ekonomicznej: w rozdziale 1.1.4 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 nieznaczne 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. 12) oraz 13)

UWAGA AOTMiT: Oszacowanie populacji docelowej szersze niż wnioskowana. Niewłaściwie oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana

ODPOWIEDŹ INAR:

Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana oraz oszacowanie populacji docelowej zawierają kryteria włączenia pacjentów obejmujące stan sprawności ECOG 0-2 oraz LVEF \geq 40%, bez wyodrębniania tych parametrów jako osobnych etapów oszacowań.

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 LVEF \geq 40% oraz stan sprawności ECOG 0-2. Prognozując udziały w rynku schematu IzaKd eksperci kliniczni uwzględniali wszystkie zapisy programu lekowego dla izatuksymabu, w tym LVEF \geq 40% oraz stan sprawności ECOG 0-2.

W oparciu o opinię ekspertów klinicznych oszacowano również parametry takie jak liczba pacjentów leczonych w kolejnych liniach oraz odsetek pacjentów z czynnościowymi zaburzeniami funkcji nerek w momencie rozpoczęcia terapii, które zostały wykorzystane w kalkulacji wielkości populacji docelowej.

Ad. 14)

UWAGA AOTMiT: Brak wskazania dowodów spełnienia kryteriów dotyczących utworzenia nowej grupy limitowej

ODPOWIEDŹ INAR:

Analiza wpływu na budżet zawiera dowody spełnienia kryteriów dotyczących utworzenia nowej grupy limitowej.

Dowody spełnienia kryteriów dotyczących utworzenia nowej grupy limitowej zostały przedstawione w rozdziale 1.3. analizy wpływu na budżet:

- W pierwszym akapicie rozdziału 1.3. odniesiono się do art. 15 ust 2,
- W kolejnych akapitach (2 i 3) opisano istnienie efektu zdrowotnego oraz dodatkowego efektu zdrowotnego związanego z terapią IzaKd, tj. wskazano dowody spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy:

„Analiza efektywności klinicznej wykazała istnienie efektu zdrowotnego związanego ze stosowaniem izatuksymabu [REDACTED]

Zgodnie z wynikami badania IKEMA potwierdzono występowanie dodatkowego efektu zdrowotnego związanego ze stosowaniem izatuksymabu [REDACTED]

w odniesieniu do terapii Kd dla przeżycia wolnego od progresji

Ad. 15)

UWAGA AOTMiT: Brak tabelarycznego zestawienia wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie racjonalizacyjnej

ODPOWIEDŹ INAR:

W bieżącym dokumencie przedstawiono uzupełnienie analizy racjonalizacyjnej w postaci tabelarycznego zestawienia wartości na podstawie których dokonano oszacowań.

Podsumowanie parametrów wykorzystanych w analizie racjonalizacyjnej:

Parametr	Wartość	Komentarz
Horyzont czasowy analizy	3 lata	Zgodnie z analizą wpływu na budżet
Urzędowe ceny zbytu substancji czynnych	Wymieniono w kalkulatorze dla analizy racjonalizacyjnej (ukryty arkusz „Obw. MZ”)	Na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r.
Podatek VAT	8%	Zgodnie z Ustawą o refundacji; przyjęto, że pozostanie na niezmiennym poziomie w horyzoncie analizy
Marża hurtowa	5%	Zgodnie z Ustawą o refundacji; przyjęto, że pozostanie na niezmiennym poziomie w horyzoncie analizy
Kwota refundacji poszczególnych leków	Wymieniono w kalkulatorze dla analizy racjonalizacyjnej (ukryty arkusz „Dane DGL NFZ”)	Zgodnie z dostępnymi danymi NFZ o wielkości kwoty refundacji w okresie styczeń 2021 – grudzień 2021 roku

Ad. 16)

UWAGA AOTMiT: Brak danych bibliograficznych

ODPOWIEDŹ INAR:

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

Odpowiedź do uwagi dodatkowej: dane NFZ dotyczące nowo rozpoznanych pacjentów zostały w opracowaniu NFZ „Szpiczak plazmocytowy (mnogi). Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego” podane w tabeli 3.1.

Ad. 17)

UWAGA AOTMiT: Brak danych osobowych ekspertów klinicznych (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).

ODPOWIEDŹ INAR:

Dane osobowe ekspertów, o których wspomina Agencja zostaną przedstawione do wglądu Agencji.

Brak jest danych na temat zużycia zasobów dla leczenia wspomagającego dla schematów DVd i PVd, niezbędnych do oszacowania omawianej kategorii kosztów (w modelu ekonomicznym takie dane przedstawiono wyłącznie dla schematów IzaKd oraz Kd).

W analizie konsekwencji kosztów, w ramach której przeprowadzono porównania ze schematami DVd i PVd uwzględniono wyłącznie podstawowe koszty w stanie bez progresji choroby. W modelu ekonomicznym porównującym schemat IzaKd z Kd koszty leczenia wspomagającego stanowią jedynie niewielki odsetek całkowitych kosztów terapii w obu ramionach (odpowiednio 0,01% oraz 0,003%).

UWAGA AOTMiT: Brak wariantu z brakiem spadku cen w analizie konsekwencji kosztów

ODPOWIEDŹ INAR:

Wyniki wariantu z brakiem redukcji kosztów związanej z obecnością produktów generycznych dla porównań ze schematami DVd oraz PVd przedstawiono w załączniku 2.

UWAGA AOTMiT: Błędy korektorskie

ODPOWIEDŹ INAR:

Poniżej zamieszczono sprostowanie błędów korektorskich:

- Str. 11

Jest: „Ocenianą interwencją stanowi produkt leczniczy Sarclisa® (izatuksymab, lek w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji; opakowania zawierające: 100 mg; 500 mg substancji) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (IzaKd)”

Powinno być: „Ocenianą interwencją stanowi produkt leczniczy Sarclisa® (izatuksymab, lek w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji; opakowania zawierające: 100 mg; 500 mg substancji) w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem (IzaKd)”

- Str. 16

Jest: „W celu oceny opłacalności leczenia szpiczaka mnogiego izatuksymabem w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (IzaKd) wykorzystano udostępniony przez Wnioskodawcę korporacyjny model decyzyjny.”

Powinno być: „W celu oceny opłacalności leczenia szpiczaka mnogiego izatuksymabem w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem (IzaKd) wykorzystano udostępniony przez Wnioskodawcę korporacyjny model decyzyjny.”

- W tabelach nr 29 oraz 31 w ostatniej kolumnie w nagłówku zamiast „Pd” powinno być „Kd”

UWAGA AOTMiT: Uwzględnienie w ramach AKL publikacji opublikowanych po dacie złożenia wniosku

ODPOWIEDŹ INAR:

Dokonano stosownych uzupełnień: w załączniku 1.1, w ramach którego przedstawiono wyniki abstraktów konferencyjnych opisujących wyniki dla populacji ITT z badania IKEMA dotyczące 44. mies. okresu obserwacji. Odstąpiono od prezentacji pozostałych danych, ponieważ dotyczą analizy w podgrupach niebędących przedmiotem AKL.

Publikacje wskazane przez AOTMiT wraz z wyjaśnieniem dotyczącym zasadności uwzględnienia dodatkowych danych przedstawiono poniżej:

- **Martin 2022a [15]:** MM-064 Updated Progression-Free Survival and Depth of Response in IKEMA, a Randomized Phase 3 Trial of Isatuximab, Carfilzomib, and Dexamethasone (Iza-Kd) Versus Kd in Relapsed Multiple Myeloma. MULTIPLE MYELOMA | VOLUME 22, SUPPLEMENT 2, S403-S404.

Abstrakt konferencyjny do badania *IKEMA* prezentujący wyniki dla populacji ITT w dłuższym okresie obserwacji (dla mediany *follow-up*: 44 mies.), niż przedstawione w AKL. **Mając, na uwadze fakt, iż w analizach Wnioskodawcy uwzględniono (jako dodatkowe dane) wyniki dla populacji ogółem (ITT), w załączniku niniejszego pisma uwzględniono wyniki ww. abstraktu (Załącznik 1.1);**

- **Martin 2022b** [16]: *Depth of response and response kinetics of isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in relapsed multiple myeloma. Blood advances, 2022, 6(15), 4506-4515.* Publikacja do włączonego badania *IKEMA*, w której analizowano subpopulacje pacjentów ze względu na uzyskany status negatywizacji choroby resztkowej MRD(-), która nie stanowi przedmiotu niniejszego wniosku refundacyjnego. **Powyższe wyniki nie zostały przedstawione w niniejszym uzupełnieniu, ponieważ dotyczą jedynie analizy w podgrupach niebędących przedmiotem AKL (brak wyników dla analizowanej populacji pacjentów);**
- **Martin 2022c** [17]: *MM-188 Depth of Response of Isatuximab plus Carfilzomib and Dexamethasone in Relapsed Multiple Myeloma: IKEMA Updated Analysis. MULTIPLE MYELOMA | VOLUME 22, SUPPLEMENT 2, S411-S412.* Abstrakt konferencyjny do badania *IKEMA* prezentujący wyniki dla populacji ITT w dłuższym okresie obserwacji (dla mediany *follow-up*: 44 mies.), niż przedstawione w AKL. **Mając, na uwadze fakt, iż w analizach Wnioskodawcy uwzględniono (jako dodatkowe dane) wyniki dla populacji ogółem (ITT), w załączniku niniejszego pisma uwzględniono wyniki ww. abstraktu (Załącznik 1.1);**
- **Spicka 2022** [18]: *Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in relapsed multiple myeloma patients with high-risk cytogenetics: Ikema subgroup analysis. Eur J Haematol. 2022 Jul 24.* Publikacja do włączonego badania *IKEMA*, w której analizowano subpopulacje pacjentów z wysokim ryzykiem cytogenetycznym, która nie stanowi przedmiotu niniejszego wniosku refundacyjnego. A zatem dane ze wskazanej publikacji *Spicka 2022* nie zostaną przedstawione w ramach niniejszego uzupełnienia, ponieważ dotyczą analizy w podgrupach niebędącej przedmiotem AKL (brak wyników dla analizowanej populacji pacjentów).

Podsumowując, spośród wymienionych prac, w załączniku niniejszego pisma przedstawione zostaną dane z abstraktów konferencyjnych *Martin 2022a* oraz *Martin 2022c*, w którym uwzględniono dane pochodzące z badania *IKEMA* dla dłuższego okresu obserwacji, wynoszącego 44 mies. (data odcięcia danych *cut-off* na 14.01.2022r.).

Podobnie, jak w AKL Wnioskodawcy, w przypadku dodatkowych danych z badania *IKEMA* 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 mają wpływu na ocenę efektywności IzaKD.

ZAŁĄCZNIK 1

1.1. Analiza kliniczna – *Final analysis* dla badania IKEMA (44 mies. *follow-up*)

Zidentyfikowano trzy abstrakty konfekcyjne *Moreau 2022* [9], *Martin 2022a* [15], *Martin 2022c* [17] opisujące wyniki z badania *IKEMA* dla populacji ITT dotyczącego 44. mies. okresu obserwacji. Dodatkowo, zidentyfikowano dane na stronie Zleceniodawcy, w którym również przedstawione ww. dane (dodatkowo krzywe PFS [21]). Wyniki prezentowane w niniejszych materiałach konferencyjnych zostały przedstawione z datą odcięcia *cut-off* na dzień 16 stycznia 2022 r.

Dla analizowanego punktu odcięcia danych (*cut-off*) mediana okresu obserwacji wynosiła 44 miesiące i są to wyniki *final analysis*. Autorzy prac podali również, iż odpowiednio 49 (27,4%) oraz 11 (8,9%) chorych nadal otrzymywało leczenie IzaKD oraz KD.

W zidentyfikowanych materiałach zostały poddane ocenie następujące punkty końcowe:

- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – pierwszorzędowy punkt końcowy;
- Przeżycie wolne od progresji choroby 2 (PFS-2);
- Ogólną odpowiedź na leczenie (ORR);
- Całkowitą odpowiedź na leczenie (CR);
- Negatywizację choroby resztkowej (MRD-);
- Negatywizację choroby resztkowej (MRD-) i odpowiedź całkowitą (CR);
- Bezpieczeństwo (ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniały w okresie leczenia, poszczególne zdarzenia zaistniały w okresie leczenia tj. reakcji w miejscu infuzji, biegunki, nadciśnienia oraz infekcji górnych dróg oddechowych).

Ocenę skuteczności leczenia przeprowadzono zgodnie z regułą ITT (ang. *intention to treat*).

1.1.1. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, PFS2)

Autorzy badania *IKEMA* jako główny punkt badania analizowali przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) zdefiniowany jako czas od randomizacji pacjentów do badania do wystąpienia po raz pierwszy progresji choroby lub zgonu bez względu na przyczynę lub fakt, które ze zdarzeń wystąpiło pierwsze.

Ponadto, w badaniu oceniano również PFS-2, zdefiniowany jako czas od momentu randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby (w ocenie badacza) lub zgonu bez względu na przyczynę, po rozpoczęciu kolejnej linii leczenia przeciwszpikowego.

Dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. PFS, PFS2 (populacja ITT): IzaKD vd KD [9, 15, 17, 21]

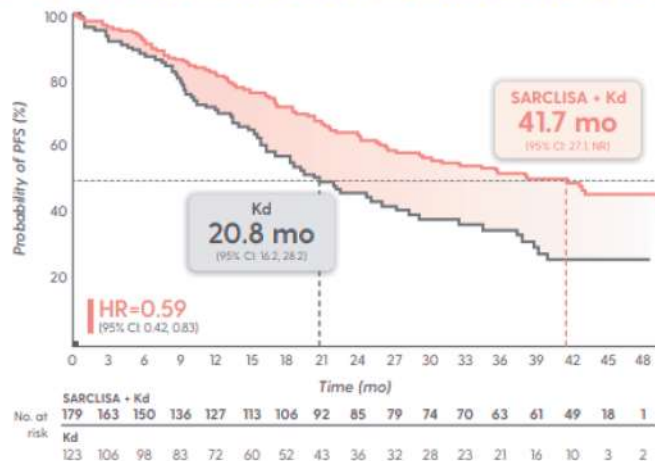
Punkt końcowy	Interwencja	N	Mediana (95% CI) [mies.]	Wartość HR
PFS	IzaKD	179	35,7 (25,8; 44,0)	0,58 (95,4% CI: 0,42; 0,79)
	KD	123	19,2 (15,8; 25,0)	
PFS-2	IzaKD	179	47,2 (38,1; nie oszacowano)	0,68 (95% CI: 0,50; 0,94)
	KD	123	35,6 (24,1; 40,5)	

Zastosowanie izatuksymabu podawanego w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem pozwoliło na istotną statystycznie redukcję ryzyka progresji lub zgonu (PFS) w porównaniu z grupą leczoną KD, o 42%.

Obliczony przez autorów badania IKEMA hazard względny wystąpienia progresji choroby lub zgonu wynosi 0,58 (95,4% CI: 0,42; 0,79), co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych schematem IzaKD ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu jest o 42% niższe od analogicznego prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej (KD). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie. Dane dotyczące ocenianego punktu końcowego przedstawiono również na poniższym wykresie [21].

Wykres 1. Przeżycie bez progresji choroby (PFS), u pacjentów z RMM, u których zastosowano uprzednio 1-3 linie leczenia (populacja ITT): IzaKD vs KD (IKEMA) [21]

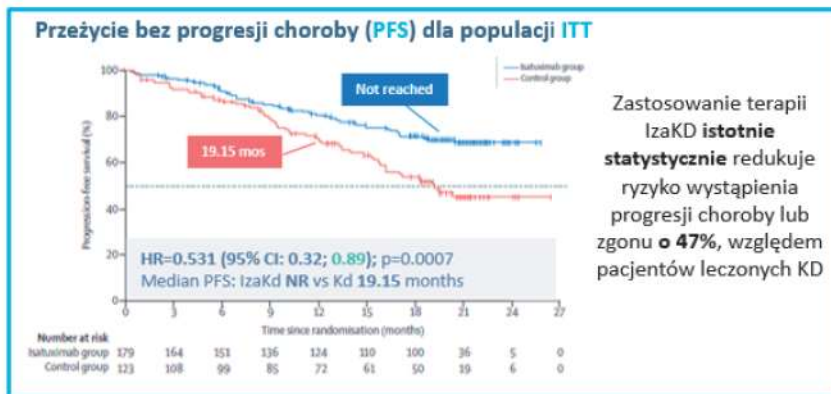
SARCLISA + Kd doubled mPFS vs Kd alone at a median follow-up of 44 months²



Zastosowanie terapii IzaKD pozwala na wydłużenie mediany PFS o 20,9 miesięcy względem KD.

Podobnie zastosowanie izatuksymabu podawanego w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem pozwoliło na istotną statystycznie redukcję ryzyka dla PFS-2 w porównaniu z grupą leczoną KD o 32%; **HR=0,68 (95,4% CI: 0,42; 0,79) (Tabela 1)**.

Wyniki final analysis zgodne z analizą interim → potwierdzona wysoka skuteczność IzaKD (istotna wyższość schematu IzaKD nad KD). Poniżej przedstawiono wyniki PFS dla mediany follow-up 20,7 uwzględnionej w AKL Wnioskodawcy.



1.1.2. Poszczególne wskaźniki odpowiedzi na leczenie

We włączonym badaniu IKEMA przedstawiono szczegółowe dane dotyczące wystąpienia ogólnego wskaźnika odpowiedzi na leczenie (ang. Overall Response Rate, ORR), definiowanego według kryteriów Międzynarodowej

Grupy Roboczej ds. Szpiczaka Mnogiego (IMWG) jako odsetek pacjentów, u których wystąpiła suma: sCR+CR+VGPR+PR (rygorystyczna odpowiedź całkowita + całkowita odpowiedź + bardzo dobra odpowiedź częściowa + odpowiedź częściowa). Wyniki były ocenione przez Niezależną Komisję Oceny Odpowiedzi (ang. *Independent Response Committee, IRC*).

Dodatkowo, uwzględniono bardzo dobrą odpowiedź częściową lub lepszą (\geq VGPR) oraz całkowitą odpowiedź na leczenie (CR).

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. ORR oraz poszczególne wskaźniki odpowiedzi na leczenie (populacja ITT): IzaKD vs KD [9, 15, 17, 21]

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%) [95% CI]	OR (95% CI)	NNT (95% CI)
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	IzaKD	179	155 (86,6) [0,81; 0,91]	1,25 (0,66; 2,39)* p=0,491*	-
	KD	123	103 (83,7) [0,76; 0,90]		
Bardzo dobra częściowa odpowiedź lub lepiej (\geq VGPR) [21]	IzaKD	179	130* (72,6)	2,08 (1,28; 3,37)* p=0,003*	7 (4; 18)
	KD	123	69* (56,1)		
Całkowita odpowiedź (CR)	IzaKD	179	79 (44,1) [0,37; 0,52]	1,99 (1,22; 3,24)* 2,09 (1,26; 3,48)** p=0,0021**	7 (4; 22)*
	KD	123	35 (28,5) [0,21; 0,37]		

*Obliczone przez autorów analizy; **Obliczone przez autorów publikacji (tj. materiałów konferencyjnych)

Wśród pacjentów leczonych schematem IzaKD odnotowano nieznacznie wyższą w porównaniu z grupą kontrolną stosującą KD częstość występowania ogólnej odpowiedzi na leczenie (86,6% vs 83,7%). Obliczony iloraz szans wystąpienia ogólnej odpowiedzi na leczenie wynosi 1,25 (95% CI: 0,66; 2,39). Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie (Tabela 2).

Wśród pacjentów leczonych IzaKD obserwowano istotnie wyższą względem KD częstość występowania całkowitej odpowiedzi na leczenie (44,1% vs 28,5%). Obliczony przez autorów badania IKEMA iloraz szans wynosi 2,09 (95% CI: 1,26; 3,48), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych IzaKD jest 2,09 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie KD. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych IzaKD (p=0,0021). Parametr NNT wynosi 7 (95% CI: 4; 22), co oznacza, iż lecząc 7 pacjentów IzaKD zamiast KD podczas analizowanego okresu obserwacji należy oczekiwać wystąpienia jednego dodatkowego przypadku całkowitej odpowiedzi na leczenie (Tabela 2).

Wśród pacjentów leczonych IzaKD odnotowano wyższą niż w grupie kontrolnej częstość występowania bardzo dobrej odpowiedzi częściowej lub lepszej (72,6% vs 56,1%). Obliczony iloraz szans wystąpienia co najmniej bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (\geq VGPR) wynosi 2,08 (95% CI: 1,28; 3,37), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych IzaKD jest ponad 2-krotnie wyższa od analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych IzaKD (p=0,003). Parametr NNT wynosi 7 (95% CI: 4; 18), co oznacza, iż lecząc 7 pacjentów IzaKD zamiast KD podczas analizowanego okresu obserwacji należy oczekiwać wystąpienia jednego przypadku bardzo dobrej odpowiedzi częściowej lub lepszej.

Powyższe wyniki uzyskane dla mediany okresy obserwacji wynoszącej 44 mies. są spójne i zgodne w zakresie wnioskowania (tj. wielkości efektu, istotności statystycznej) z danymi zaprezentowanymi w AKL. Wnioskodawcy dla 20,7 mies. mediany okresu obserwacji. A zatem wnioskowanie pozostaje niezmienione, wskazując na lepszą skuteczność IzaKD względem KD w ocenie CR oraz \geq VGPR.

1.1.3. Negatywizacja choroby resztkowej

Autorzy publikacji do badania IKEMA analizowali odsetek pacjentów z MRD(-) zdefiniowany jako odsetek chorych, dla których nie stwierdzono obecności choroby resztkowej w jakimkolwiek punkcie czasowym badania od momentu podania pierwszej dawki leku.

Ponadto przedstawiono również wyniki dla liczby oraz odsetka pacjentów, u których odnotowano wystąpienie negatywizacji minimalnej choroby resztkowej i odpowiedzi całkowitej (CR), jak również iloraz szans wystąpienia negatywizacji minimalnej choroby resztkowej i odpowiedzi całkowitej (zdefiniowanej jako rygorystyczna odpowiedź całkowita lub odpowiedź całkowita). Obliczono iloraz szans wystąpienia niniejszego punktu końcowego określono dla progę wrażliwości wynoszącego 10^{-5} .

Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 3. Negatywizacja choroby resztkowej (populacja ITT): IzaKD vd KD [9, 15, 17, 21]

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%) [95% CI]	OR (95% CI)	NNT (95% CI)
MRD(-)	IzaKD	179	60 (33,5) [0,27; 0,41]	2,76 (1,55; 4,93)*	6 (4; 13)*
	KD	123	19 (15,4) [0,10; 0,23]	2,78 [1,55; 4,99]** p=0,0002**	
MRD(-) i CR	IzaKD	179	47 (26,3) [0,20; 0,33]	2,57 (1,36; 4,84)*	8 (5; 21)*
	KD	123	15 (12,2) [0,07; 0,19]	2,57 [1,35; 4,88]** p=0,0015**	

* Obliczone przez autorów analizy; **Obliczone przez autorów publikacji (tj. materiałów konferencyjnych)

Wśród pacjentów leczonych IzaKD odnotowano ponad 2-krotnie wyższy względem grupy KD odsetek pacjentów z negatywizacją minimalnej choroby resztkowej (33,5% vs 15,4%). Obliczony przez autorów publikacji do badania IKEMA iloraz szans dla niniejszego punktu końcowego wynosi 2,78 (95% CI: 1,55; 4,99), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych IzaKD jest o 2,78 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie KD.

Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść IzaKD. Parametr NNT wynosi 6 (95% CI: 4; 13), co oznacza, iż lecząc 6 pacjentów IzaKD zamiast KD podczas analizowanego okresu obserwacji należy oczekiwać wystąpienia jednego, dodatkowego przypadku MRD(-) (Tabela 3).

Szczególnie wyraźna różnica IzaKD względem KD w odsetkach pacjentów z negatywizacją choroby resztkowej świadczy o uzyskaniu głębokiej remisji stanowiącej wskaźnik korzystny rokowniczo.

Wśród pacjentów leczonych IzaKD odnotowano wyższy względem grupy KD odsetek pacjentów z negatywizacją minimalnej choroby resztkowej i odpowiedzi całkowitą (26,3% vs 12,2%). Obliczony przez autorów badania IKEMA iloraz szans dla niniejszego punktu końcowego wynosi 2,57 (95% CI: 1,35; 4,88), co oznacza, iż szansa wystąpienia niniejszego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych IzaKD jest o 2,57 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie KD. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych IzaKD. Parametr NNT wynosi 8 (95% CI: 5; 21), co oznacza, iż lecząc 8 pacjentów IzaKD zamiast KD podczas analizowanego okresu obserwacji należy oczekiwać wystąpienia jednego dodatkowego przypadku MRD(-) i odpowiedzi całkowitej (CR).

Powyższe wyniki uzyskane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 44 mies. są spójne i zgodne w zakresie wnioskowania (tj. wielkości efektu, istotności statystycznej) z danymi zaprezentowanymi w AKL Wnioskodawcy dla 20,7 mies. mediany okresu obserwacji. A zatem wnioskowanie pozostaje niezmienione, wskazując na lepszą skuteczność IzaKD względem KD w ocenie MRD(-) oraz MRD (-)+CR.

1.1.4. Bezpieczeństwo

W ramach analizy bezpieczeństwa w zidentyfikowanych pracach autorzy oceniali następujące punkty końcowe:

- Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia (ang. *serious TEAE*);
- Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu;
- Niewydolność serca, stopień ≥ 3 (dowolna klasa);

- Trwała rezygnacja z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (stopnie 1-4)
- Poszczególne zdarzenia zaistniałe w okresie leczenia tj. reakcja w miejscu infuzji (IRR), biegunka, nadciśnienie oraz infekcja górnych dróg oddechowych.

Mediana ekspozycji na badane leczenie w grupie IzaKD wyniosła 94 tyg. vs 62 tyg. w grupie KD. Szczegółowe dane dotyczące częstości występowania TEAE zaistniałych w okresie leczenia przedstawiono poniżej.

Tabela 4. Bezpieczeństwo (populacja ITT): IzaKD vd KD [9, 15, 21]

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI), p
Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia ogółem (TEAEs)	IzaKD	177	124* (70,1)	1,57 (0,97; 2,55)* p=0,068
	KD	122	73* (59,8)	
TEAE prowadzące do zgonu	IzaKD	177	10* (5,6)	1,16 (0,41; 3,27)*; p=0,782
	KD	122	6* (4,9)	
Niewydolność serca, stopień ≥ 3 (dowolna klasa)	IzaKD	177	8* (4,5)	1,11 (0,35; 3,47)*; p=0,861
	KD	122	5* (4,1)	
Trwała rezygnacja z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (stopnie 1-4)	IzaKD	177	22* (12,4)	0,65 (0,34; 1,23)*; p=0,181
	KD	122	22* (18,0)	
Zdarzenia związane z infuzją (IRR)	IzaKD	177	87* (48,5)	-
	KD	122	-	
Biegunka	IzaKD	177	71* (39,5)	-
	KD	122	-	
Nadciśnienie	IzaKD	177	68* (37,9)	-
	KD	122	-	
Infekcje górnych dróg oddechowych	IzaKD	177	67* (37,3)	-
	KD	122	-	

*Obliczone przez autorów przeglądu na podstawie dostępnych danych

Autorzy badania *IKEMA* podali, iż zaraportowany dla dłuższego okresu obserwacji profil bezpieczeństwa obu porównywanych interwencji był spójny z danymi dotychczas opublikowanymi (tj. dla *follow-up* wynoszącego 20,7 mies.)

Zastosowanie terapii IzaKD związane było z nieznacznie wyższymi względem grupy KD odsetkami pacjentów, u których obserwowano ciężkie TEAE (70,1% vs 59,8%). Obliczony iloraz szans wynosi 1,57 (95%CI: 0,97; 2,55). Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie. Wszystkie analizowane punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa nie wykazały istotności statystycznych pomiędzy porównywanymi grupami IzaKD vs KD, świadcząc o podobnym profilu bezpieczeństwa.

Do najczęściej obserwowanych innych niż hematologiczne zdarzeń niepożądanych zaistniałych w okresie leczenia zaraportowanych u chorych leczonych IzaKD zaliczono: reakcje związane z podaniem leku, biegunkę, nadciśnienie oraz infekcje górnych dróg oddechowych które wystąpiły odpowiednio u 48,5%, 39,5%, 37,9% oraz 37,3% chorych. Brak danych dla KD uniemożliwił przeprowadzenie obliczeń statystycznych.

Podsumowując, wyniki uzyskane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 44 mies. są spójne i zgodne w zakresie wnioskowania (tj. wielkości efektu, istotności statystycznej) z danymi zaprezentowanymi w AKL Wnioskodawcy dla 20,7 mies. mediany okresu obserwacji. A zatem wnioskowanie pozostaje niezmienione, wskazując na lepszą skuteczność IzaKD względem KD oraz porównywalny profil bezpieczeństwa. Należy

jednak podkreślić, iż ww. dane dotyczą populacji ITT – brak nowych danych dla populacji z czynnością nerek.

1.2. Analiza kliniczna – uzupełnienie wykazu punktów końcowych

W tabeli poniżej przedstawiono wykaz parametrów podlegających ocenie w badaniach włączonych do przeglądu, które nie uwzględniono w AKL Wnioskodawcy:

- **IKEMA:** PSF2, profil farmakokinetyczny, ocena immunogenności;
- **CASTOR:** MRD (-).

Pozostałe punkty końcowe zostały zestawione w tabeli 89 (str. 204-212; rozdział 13.6.1 AKL) oraz w tabeli 90 (str. 213-217; rozdział 13.6.2 AKL).

Tabela 5. Wykaz niewuwzględnionych w AKL parametrów podlegających ocenie w badaniach *IKEMA*, *CASTOR*

Charakterystyka punktów końcowych z badania <i>IKEMA</i>		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
PFS2 Przeżycie bez progresji choroby podczas następnego leczenia	Czas od momentu randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby (w ocenie badacza) lub zgonu bez względu na przyczynę, po rozpoczęciu kolejnego leczenia przeciwnowotworowego. Wyniki przedstawiono w załączniku 1.1 niniejszego pisma.	Mediana (95% CI)* HR (95% CI), p
Farmakokinetyka (PK)	Ocena parametrów PK miała miejsce w 1., 8., 15., i 22. dniu pierwszego cyklu oraz w kolejnych cyklach leczenia, aż do 10 cyklu. Parametry farmakokinetyczne izatuzumabu na podstawie populacyjnego modelowania PK wg ELISA.	Brak oceny w badaniu
Immunogenność (dotyczy tylko IzaKD)	Ocen immunogenności IzaKD zdefiniowanej jako obecność przeciwciał skierowanych przeciwko izatuzumabowi (ang. <i>anti-drug antibodies</i> ; ADA). Wynik badania serologicznego na podstawie pośredniego testu antyglobulinowego, który zostanie wykonany na początku leczenia i po rozpoczęciu leczenia IzaKD. Wyniki przedstawiono w AKL (str. 145; rozdział 7.3.12 AKL)	Liczby lub odsetki pacjentów
Uzupełniające punkty końcowe (Exploratory endpoints)	Uzupełniającymi punktami końcowymi były zależności farmakokinetyczne i farmakodynamiczne; związek między genetycznymi determinantami immunologicznymi, a punktami końcowymi skuteczności; związek między nieprawidłowościami cytogenetycznymi nie będącymi częścią R-ISS, w tym między innymi del(1p) i gain(1q), a punktami dot. skuteczności; oraz wpływ pomiaru białka M bez interferencji izatuzumabu na najlepszą ogólną ocenę odpowiedzi.	Brak oceny w badaniu
Charakterystyka punktów końcowych z badania <i>CASTOR</i>		
Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej MRD(-)	Wskaźnik negatywizacji minimalnej choroby resztkowej przeprowadzono dla populacji ITT według kryteriów IMWG. Ocenę przeprowadzono z użyciem sekwencjonowania nowej generacji (na podstawie publikacji <i>Spencer 2018</i>). Wyniki przedstawiono przy progu czułości 10 ⁻⁵ oraz 10 ⁻⁶	Odsetki pacjentów z MRD (-)

* Oszacowane zgodnie z metodologią Kaplana-Meiera

ZAŁĄCZNIK 2

Wyniki rozszerzonej analizy wrażliwości dla porównań ze schematami DVd i PVd

1) Porównanie IzaKd vs DVd

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

Zestawienie parametrów testowanych w analizie wrażliwości dla analizy kosztów-konsekwencji: porównanie IzaKd 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 7).
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.
Użyteczności w stanie „przed progresją choroby” – dokument NICE TA457	■	0,737	Alternatywna wartość użyteczności przyjęta w oparciu o dokument NICE TA457.
Redukcja kosztów związana z obecnością produktów generycznych	Redukcja ceny karfilzomibu, bortezomibu i daratumumabu	Brak redukcji kosztów związanej z obecnością produktów generycznych	Testowano brak założonego w analizie podstawowej prognozowanego spadku cen jednostkowych karfilzomibu, bortezomibu 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 21	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	IzaKd: 93,1%	IzaKd: 100%	Przyjęto brak dyskontynuacji leczenia po 4/6 cyklach terapii u pacjentów z brakiem co najmniej częściowej odpowiedzi na leczenie.
	DVd: 80,9%	DVd: 100%	
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.
Dyskontowanie	5% koszty; 3,5% efekty zdrowotne	0% koszty i efekty zdrowotne	Wyniki przedstawiono w analizie ekonomicznej

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Komentarz
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; IzaKd vs. DVd

Wariant analizy		IzaKd			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						
	Alternatywny zbiór użyteczności wyznaczonych na podstawie NICE TA457						
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; IzaKd vs. DVd

Wariant analizy		IzaKd			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						
	Alternatywny zbiór użyteczności wyznaczonych na podstawie NICE TA457						
	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 IzaKd vs PVd

Założenia scenariuszy testowanych w ramach analizy wrażliwości dla porównania IzaKd vs PVd zaprezentowano w formie tabelarycznej.

Zestawienie parametrów testowanych w analizie wrażliwości dla analizy kosztów-konsekwencji: porównanie IzaKd vs. PVd

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 7).
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.
Użyteczności w stanie „przed progresją choroby” – dokument NICE TA457		0,737	Alternatywna wartość użyteczności przyjęta w oparciu o dokument NICE TA457.
Redukcja kosztów związana z obecnością produktów generycznych	Redukcja ceny karfilzomibu, bortezomibu i pomalidomidu	Brak redukcji kosztów związanej z obecnością produktów generycznych	Testowano brak założonego w analizie podstawowej prognozowanego spadku cen jednostkowych karfilzomibu, bortezomibu i pomalidomidu, 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 21	100%	Rozpatrywano wariant, w którym przyjęto dawkowanie zgodne z zapisami programu lekowego, tj. brak redukcji dawek (RDI = 100%).
Rozkład opisujący PFS	IzaKd: wykładniczy PVd: wykładniczy	IzaKd: log-normalny (R) PVd: Weibulla	Testowano rozkłady o drugim najlepszym dopasowaniu, biorąc pod uwagę kryterium statystyczne BIC.
		IzaKd: Weibulla (R) PVd: log-logistyczny	Testowano rozkłady o trzecim najlepszym dopasowaniu, biorąc pod uwagę kryterium statystyczne BIC.
Brak dyskontynuacji po 4/6 cyklach terapii	IzaKd: 93,1% PVd: 91,4%	IzaKd: 100% PVd: 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

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Komentarz
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; IzaKd vs. PVd

Wariant analizy		IzaKd			PVd		
Parametr	Wariant	Koszty [PLN]	QALY	CUR [PLN/QALY]	Koszty [PLN]	QALY	CUR [PLN/QALY]
	Analiza podstawowa						
Użyteczność w stanie: przed progresją choroby	Użyteczność wyznaczona za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L						
	Wartości dolnych granic przedziału ufności						
	Wartości górnych granic przedziału ufności						
	Użyteczność na podstawie NICE TA457						
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						
Koszt podania bortezomibu	Koszt podania z katalogu						

Wariant analizy		IzaKd			PVd		
Parametr	Wariant	Koszty [PLN]	QALY	CUR [PLN/QALY]	Koszty [PLN]	QALY	CUR [PLN/QALY]
	chemioterapii (313 PLN)						

Wyniki analizy wrażliwości – wariant bez RSS; IzaKd vs. PVd


Wariant analizy		IzaKd			PVd		
Parametr	Wariant	Koszty [PLN]	QALY	CUR [PLN/QALY]	Koszty [PLN]	QALY	CUR [PLN/QALY]
Użyteczność w stanie: przed progresją choroby	Analiza podstawowa						
	Użyteczność wyznaczona za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L						
	Wartości dolnych granic przedziału ufności						
	Wartości górnych granic przedziału ufności						
	Użyteczność na podstawie NICE TA457						
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						
Koszt podania bortezomibu	Koszt podania z katalogu chemioterapii (313 PLN)						

Zbiorcze zestawienie wartości dla parametrów użytych w modelu dla wszystkich porównań

Parametr	Porównanie IzaKd vs Kd	Porównanie IzaKd vs DVd	Porównanie IzaKd vs PVD
Technika analityczna	Analiza użyteczności kosztów	Zestawienie kosztów i konsekwencji	Zestawienie kosztów i konsekwencji
Komparator	Kd	DVD	PVD
Horyzont czasowy	Dożywnotni	Dożywnotni	Dożywnotni
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 wyjściowa pacjentów	Wiek początkowy pacjentów: 65,1 lat, odsetek mężczyzn: 46,5%, waga: 76,1 kg, powierzchnia ciała: 1,8 m ² – por. AE, Tabela 1		
PFS	Rozkład wykładniczy – por. AE, rozdział 1.3.2.1.1. Dvd: krzywa wykładnicza wyznaczona na podstawie mediany PFS (13,1 mies.) – por. AE, rozdział 1.4.1.	IzaKd: rozkład wykładniczy – por. AE, rozdział 1.3.2.1.1. Dvd: krzywa wykładnicza wyznaczona na podstawie mediany PFS (13,1 mies.) – por. AE, rozdział 1.4.1.	IzaKd: rozkład wykładniczy – por. AE, rozdział 1.3.2.1.1. Kd: rozkład wykładniczy – por. AE, rozdział 1.4.2.
PFS z leczeniem	Rozkład wykładniczy – por. AE, rozdział 1.3.2.1.2.	Nie dotyczy	Nie dotyczy
TTD	Rozkład wykładniczy – por. AE, rozdział 1.3.2.1.3.	Nie dotyczy	Nie dotyczy
OS	Rozkład Weibulla – por. AE, rozdział 1.3.2.1.4.	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych	AE, Tabela 6	IzaKd: AE, Tabela 6 Dvd: AE, Tabela 12	IzaKd: AE, Tabela 6 Kd: AE, Tabela 14
RDI (względna intensywność dawki)	AE, Tabela 21	AE, Tabela 21	AE, Tabela 21
Parametry kosztowe			
Koszty leków (koszty schematów leczenia)	AE, Tabela 20	AE, Tabela 20	AE, Tabela 20
Koszty związane z podaniem leków	AE, Tabela 23	AE, Tabela 23	AE, Tabela 23
Koszty diagnostyki i monitorowania	AE, Tabela 24	AE, Tabela 24	AE, Tabela 24

Parametr	Porównanie IzaKd vs Kd	Porównanie IzaKd vs DVD	Porównanie IzaKd vs PVd
Koszty leczenia wspomagającego	AE, Tabela 29	-	-
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	AE, Tabela 30	AE, Tabela 30	AE, Tabela 30
Koszty związane z progresją choroby	AE, Tabela 32	-	-
Koszty opieki paliatywnej	AE, Tabela 34	-	-
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	-	-

1.3. Piśmiennictwo

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. Health Technology Assessment). wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016.
2. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022.
3. 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.
4. 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.)
5. AWA Ninlaro (iksazomib):
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/126/AWA/ot.4331.33.2019_ninlaro_awa_bip.pdf

7. Martin T.G., Capra M., Mohty M., et al.: Isatuximab Plus Carfilzomib and Dexamethasone Versus Carfilzomib and Dexamethasone in Relapsed Multiple Myeloma Patients Who Previously Underwent Transplantation: ikema Subgroup Analysis. *Transplantation and cellular therapy*, 2021, 27(3), S65- (added to CENTRAL: 30 September 2022) 2022 Issue 9 [https://doi.org/10.1016/S2666-6367\(21\)00092-0](https://doi.org/10.1016/S2666-6367(21)00092-0);
8. Facon T., Moreau P., Martin T.G., et al.: Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone versus carfilzomib and dexamethasone in elderly patients with relapsed multiple myeloma: IKEMA subgroup analysis. *Hematol Oncol*. 2022 Jun 2. doi: 10.1002/hon.3038;
9. Moreau P., Dimopoulos M., Mikhael J., et al.: VP5-2022: Updated progression-free survival (PFS) and depth of response in IKEMA, a randomized phase III trial of isatuximab, carfilzomib and dexamethasone (Isa-Kd) vs Kd in relapsed multiple myeloma (MM). *ESMO Virtual Plenary Abstract| Volume 33, Issue 6, P664-665*. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.04.013>.
10. Dimopoulos M., Moreau P., Auguston B., et al.: Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma based on prior lines of treatment and refractory status: IKEMA subgroup analysis. *Am J Hematol*. 2022 May 23. doi: 10.1002/ajh.26602;
11. Kim K., Min C.K., Koh Y., et al.: Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in East Asian patients with relapsed multiple myeloma: IKEMA subgroup analysis. *International Journal of Hematology* volume 116, pages553–562 (2022).
12. Maiolino A., Hajek R., Jelinek T., et al.: Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma and soft-tissue plasmacytomas: IKEMA subgroup analysis. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. Volume 43, Supplement 1, October 2021, Pages S197-S198. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.334>;
13. Turgut M., Hajek R., Jelinek T., et al.: Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma and soft-tissue plasmacytomas: IKEMA subgroup analysis. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. Volume 43, Supplement 3, November 2021, Page S18. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.975>.
14. Opis proponowanego programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmacytowego (ICD10 C90.0) z zastosowaniem izatuksymabu (schemat IzaKD)”.
15. Martin T., Dimopoulos M-A., Mikhael J., et al.: MM-064 Updated Progression-Free Survival and Depth of Response in IKEMA, a Randomized Phase 3 Trial of Isatuximab, Carfilzomib, and Dexamethasone (Isa-Kd) Versus Kd in Relapsed Multiple Myeloma. *MULTIPLE MYELOMA| VOLUME 22, SUPPLEMENT 2, S403-S404*. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2152-2650\(22\)01586-5](https://doi.org/10.1016/S2152-2650(22)01586-5).
16. Martin T., Mikhael J., Hajek R., et al.: Depth of response and response kinetics of isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in relapsed multiple myeloma. *Blood advances*, 2022, 6(15), 4506-4515 | added to CENTRAL: 30 June 2022 | 2022 Issue 06. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006713>.
17. Martin T., Hajek R., Moreau P., et al.: MM-188 Depth of Response of Isatuximab plus Carfilzomib and Dexamethasone in Relapsed Multiple Myeloma: IKEMA Updated Analysis. *MULTIPLE MYELOMA| VOLUME 22, SUPPLEMENT 2, S411-S412*. DOI:[https://doi.org/10.1016/S2152-2650\(22\)01601-9](https://doi.org/10.1016/S2152-2650(22)01601-9).
18. Spicka I., Moreau P., Martin T., et al.: Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in relapsed multiple myeloma patients with high-risk cytogenetics: ikema subgroup analysis. *Eur J Haematol*. 2022 Jul 24. doi: 10.1111/ejh.13835.

19. Revlimid, Charakterystyka produktu leczniczego: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_pl.pdf



21. https://www.sarclisahcp.com/assets/pdfs/SARCLISA_IKEMA_Trial_Brochure_MAT-US-2108481-v3.pdf