Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku Sarclisa (izatuksymab) w ramach programu lekowego:

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

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.46.2022

Data ukończenia: 15 grudnia 2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Sanofi-Aventis Sp. z o.o.).*

***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem (Sanofi-Aventis Sp. z o.o.). o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*

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

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

***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: (Sanofi-Aventis Sp. z o.o.).*

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

***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*

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

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

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

*Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnice przedsiębiorców (Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o. i Sanofi-Aventis Sp. z o.o.)*

***Zakres wyłączenia jawności:** dane Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o. i Sanofi-Aventis Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*

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

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

***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o. i Sanofi-Aventis Sp. z o.o.)*

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

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

***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).*

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

***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: osoba fizyczna*

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CR	odpowiedź całkowita
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DOR	czas trwania odpowiedzi
DRd	schemat daratumumab, lenalidomid, deksametazon
DVd	schemat: daratumumab, bortezomib, deksametazon
ECOG	skala oceny stanu sprawności
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IMWG	International Myeloma Working Group
IRd	schemat: iksazomib, lenalidomid, deksametazon
IRR	reakcje związane z infuzją
IZA	Izatuksymab
IzaKd	schemat: izatuksymab, karfilzomib, deksametazon
IzaPd	schemat: izatuksymab, pomalidomid, deksametazon
KAR	karfilzomib
Kd	schemat: karfilzomib, deksametazon

Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRd	schemat: karfilzomib, lenalidomid, deksametazon
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2021 poz. 1977 z późn. zm.)
MRD	minimalna choroba resztkowa
MSAG	Medical Scientific Advisory Group
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
ORR	ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie
OS	przeżycie całkowite
Pd	schemat pomalidomid, deksametazon
PFS	przeżycie bez progresji choroby
PKB	produkt krajowy brutto
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii klinicznej
PVd	schemat pomalidomid, bortezomib, deksametazon
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rd	schemat lenalidomid, deksametazon
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2014 poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2021 r., poz. 74)
RRMM	oporny/nawrotowy szpiczak mnogi
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
sCR	rygorystyczna odpowiedź całkowita
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TTP	czas do progresji
TTR	czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie

UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285, z późn. zm.)
VGPR	bardzo dobra odpowiedź częściowa
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów ... **3**
Spis treści ... **6**
1. Informacje o wniosku ... **8**
2. Przedmiot i historia zlecenia ... **9**
2.1. Korespondencja w sprawie ... 9
2.2. Kompletność dokumentacji ... 9
3. Problem decyzyjny ... **10**
3.1. Technologia wnioskowana ... 10
3.1.1. Informacje podstawowe ... 10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii ... 10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii ... 11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii ... 11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją ... 11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania ... 11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie ... 12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji ... 13
3.2. Problem zdrowotny ... 14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej ... 16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne ... 17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne ... 17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych ... 28
3.5. Refundowane technologie medyczne ... 29
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę ... 30
4. Ocena analizy klinicznej ... **34**
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy ... 34
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia ... 34
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania ... 36
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy ... 37
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy ... 38
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy ... 40
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy ... 44
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa ... 44
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy ... 44
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności ... 44
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa ... 51
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł ... 55
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ... 55

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne ... 55
4.3. Komentarz Agencji ... 56
5. Ocena analizy ekonomicznej ... 57
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 57
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy ... 57
5.1.2. Dane wejściowe do modelu ... 58
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 65
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej ... 65
5.2.2. Wyniki analizy progowej ... 68
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości ... 68
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 69
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy ... 71
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu ... 71
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej ... 72
5.3.4. Obliczenia własne Agencji ... 72
5.4. Komentarz Agencji ... 72
6. Ocena analizy wpływu na budżet ... 74
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy ... 74
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy ... 74
6.1.2. Dane wejściowe do modelu ... 74
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy ... 76
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy ... 77
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy ... 77
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości ... 78
6.3.3. Obliczenia własne Agencji ... 80
6.4. Komentarz Agencji ... 80
7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę ... 81
8. Uwagi do zapisów programu lekowego ... 82
9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych ... 83
10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach ... 85
11. Kluczowe informacje i wnioski ... 88
12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych ... 91
13. Źródła ... 92
14. Załączniki ... 96

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	19.09.2022 r. PLR.4500.1339.2022.21.PRU PLR.4500.1340.2022.20.PRU

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Sarclisa (izatuksymab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 5 ml, GTIN: 05909991427818;
  - Sarclisa (izatuksymab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 25 ml, GTIN: 05909991427832.
- Wnioskowane wskazanie:
  zgodne z zapisami programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD-10: C90.0)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- Sarclisa (izatuksymab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 5 ml, GTIN: 05909991427818: [redacted]
- Sarclisa (izatuksymab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 25 ml, GTIN: 05909991427832: [redacted]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny
Sanofi-Aventis Groupe
54 rue La Boétie
75008 Paris, Francja

Wnioskodawca
Sanofi-Aventis Sp. z o.o.
ul. Bonifraterska 17
00-203 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 19.09.2022 r., znak PLR.4500.1339.2022.21.PRU, PLR.4500.1340.2022.20.PRU (data wpływu do AOTMiT 19.09.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 r. poz. 463 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Sarclisa (izatuksymab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 5 ml, GTIN: 05909991427818;
- Sarclisa (izatuksymab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 25 ml, GTIN: 05909991427832;

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

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 12.10.2022 r., znak OT.4231.46.2022.KDe.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 31.10.2022 r.

Przekazane analizy również nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, w związku z czym dnia 3.11.2022 r., wysłano ponownie pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych znak OT.4231.46.2022.KDe.12. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 21.11.2022 r. pismem z dnia 21.11.2022 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Sarclisa (izatuksymab) w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, [redacted], Kraków, maj 2022 r.;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Sarclisa (izatuksymab) w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, [redacted], Kraków, maj 2022 r.;
- Analiza ekonomiczna dla leku Sarclisa (izatuksymab) w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, [redacted], Kraków, maj 2022 r.;
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Sarclisa (izatuksymab) w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, [redacted], Kraków, maj 2022 r.;
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Sarclisa (izatuksymab) w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, [redacted], Kraków, maj 2022 r.;
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Sarclisa (izatuksymab) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4231.46.2022.KDe.2;
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Sarclisa (izatuksymab) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4231.46.2022.KDe.12.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [ChPL Sarclisa, Zlecenie MZ]

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	• Sarclisa (izatuksymab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 5 ml, GTIN: 05909991427818 • Sarclisa (izatuksymab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 25 ml, GTIN: 05909991427832
Kod ATC	L01XC38 (leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne)
Substancja czynna	Izatuksymab (Iza)
Wnioskowane wskazanie	Zgodne z zapisami programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD-10: C90.0)”
Dawkowanie	Zalecane dawkowanie produktu leczniczego SARCLISA wynosi 10 mg/kg masy ciała, podawane we wlewie dożylnym w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem (schemat leczenia IzaKd): • cykl 1: dni 1, • 8, 15 i 22 (co tydzień); • cykl 2 i następne: dni 1, 15 (co 2 tygodnie). Każdy cykl leczenia jest okresem 28 dni. Leczenie można kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Należy ściśle przestrzegać schematu dawkowania. W przypadku pominięcia podania zaplanowanej dawki produktu leczniczego Sarclisa należy ją podać jak najszybciej i odpowiednio dostosować schemat dawkowania, z zachowaniem przerwy pomiędzy kolejnymi dawkami. <u>Dostosowanie dawki</u> Nie jest zalecane obniżanie dawki produktu leczniczego Sarclisa. Dostosowanie podawania produktu leczniczego jest konieczne, gdy u pacjentów wystąpią reakcje związane z wlewem. W przypadku innych produktów leczniczych podawanych łącznie z produktem leczniczym Sarclisa należy uwzględnić zalecenia odpowiedniej, aktualnej charakterystyki produktu leczniczego.
Droga podania	dożylnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Izatuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym IgG1, wiążącym się ze swoistym zewnątrzkomórkowym epitopem receptora CD38. CD38 jest glikoproteiną przezbłonową, która ulega w wysokim stopniu ekspresji na powierzchni komórek szpiczaka mnogiego. W warunkach in vitro izatuksymab działa na mechanizmy zależne od fragmentu Fc IgG, w tym na: cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał (ang. antibody dependent cell mediated cytotoxicity, ADCC), fagocytozę komórkową zależną od przeciwciał (ang. antibody dependent cellular phagocytosis, ADCP) i cytotoksyczność zależną od dopełniacza (ang. complement dependent cytotoxicity, CDC). Ponadto izatuksymab może spowodować śmierć komórek nowotworowych w wyniku indukcji apoptozy w mechanizmie niezależnym od fragmentu Fc. W warunkach in vitro izatuksymab blokuje aktywność enzymatyczną białka CD38, które katalizuje syntezę i hydrolizę cyklicznej ADP-rybozy (cADPR), związku mobilizującego wapń. Izatuksymab hamuje produkcję cADPR z zewnątrzkomórkowego dwunukleotydu nikotynamido-adeninowego (NAD) w komórkach szpiczaka mnogiego. W warunkach in vitro izatuksymab może aktywować komórki NK bez obecności docelowych komórek guza z ekspresją białka CD38.

Zgodnie z danymi Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA) oprócz ocenianej interwencji do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dopuszczona jest inna wielkość opakowań leku Sarclisa: koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 3 fiol. á 5 ml.

Źródło: ChPL Sarclisa, Zlecenie MZ

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 maja 2020 r. (EMA)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Sarclisa jest wskazany do stosowania: • 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
Status leku sierocego	nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek oznaczony symbolem czarnego trójkąta – konieczność dodatkowego monitorowania. Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie un jnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

Źródło: ChPL Sarclisa, strona EMA

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Sarclisa (izatuksymab) nie był dotąd przedmiotem oceny w AOTMiT we wnioskowanym schemacie (IzaKd) ani we wnioskowanym wskazaniu.

Natomiast izatuksymab stosowany w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem był dwukrotnie przedmiotem oceny w AOTMiT w 2021 r.:

- w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C90.0) z zastosowaniem izatuksymabu" (nr w BIP AOTMiT 131/2021[1]): pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości[2] oraz negatywną Rekomendację Prezesa Agencji[3];
- w ramach opracowania wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI) we wskazaniu rejestracyjnym, tj. w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa cykle leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów, u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu (Wykaz TLI 2011[4]): negatywna Opinia Rady Przejrzystości (Opinia RP nr 35/2021 z dnia 22.02.2021 r.[5]) – produkt ten nie został ostatecznie zakwalifikowany do wykazu, gdyż nie spełniał kryteriów przyjętych przez Radę Przejrzystości.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	• Sarclisa (izatuksymab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 5 ml, GTIN: 05909991427818: [redacted] • Sarclisa (izatuksymab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 25 ml, GTIN: 05909991427832: [redacted]

[1] https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7513-131-2021-zlc (data dostępu: 24.10.2022 r.)
[2] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/131/SRP/U_53_314_29112021_s_131_Sarclisa_isatuximabum_wref_zacz_REOPTR.pdf (data dostępu: 24.10.2022 r.)
[3] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/131/REK/2021_11_29_BP_rekomendacja_nr_131_2021_Sacrlisa_egz_do_wysylki_RTM_czarna_REOPTR.pdf (data dostępu: 24.10.2022 r.)
[4] https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/tli/7310-wykaz-tli (data dostępu: 24.10.2022 r.)
[5] https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/ORP.pdf (data dostępu: 24.10.2022 r.)

Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatny
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Zgodne z kryteriami selekcji do programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD-10: C90.0)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	
Określenie czasu leczenia w programie	
Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu	
Kryteria zakończenia udziału w programie	
Schemat dawkowania leków w programie	

Badania przy kwalifikacji	
Monitorowanie leczenia	

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Produkt leczniczy Sarclisa (izatuksymab) w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem (schemat IzaKd) ma być dostępny w ramach programu lekowego, co pozwoli na włączenie/wyłączenie z niego dokładnie określonej populacji, która potencjalnie może osiągnąć największą korzyść z jego stosowania oraz ogranicza możliwości jego nadużywania. Program lekowy umożliwia także systematyczne monitorowanie leczenia. Ze względu na kategorię dostępności refundacyjnej lek i świadczenia realizowane w ramach programu lekowego będą bezpłatne dla pacjenta. Wnioskodawca proponuje finansowanie leku w ramach istniejącej grupy limitowej, a zaproponowany przez wnioskodawcę RSS jest możliwy do wprowadzenia.

Przedłożone przez wnioskodawcę analizy są zgodnie w zakresie wskazania w proponowanym programie lekowym. Należy mieć na uwadze, iż ze względu na ograniczoną dostępność

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

3.2. Problem zdrowotny

Klasyfikacja ICD-10: C.90.0: szpiczak mnogi

Definicja

Szpiczak mnogi (szpiczak plazmocytowy, ang. plasma cell myeloma, PCM; multiple myeloma, MM) jest wieloetapowo przebiegającą chorobą nowotworową, charakteryzującą się niekontrolowaną, wieloogniskową proliferacją monoklonalnych plazmocytów w szpiku wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę bądź jej fragmenty i powodujących uszkodzenia narządowe.

Źródło: Szczeklik 2021

Oporny szpiczak jest określany jako choroba, która nie odpowiada na pierwotną lub kolejne terapie, bądź następuje progresja występująca w ciągu 60 dni od ostatniej terapii. Choroba nieodpowiadająca to zarówno niepowodzenie, jak i osiągnięcie minimalnej odpowiedzi lub też rozwój progresji choroby podczas terapii. Wyróżnia się dwa rodzaje opornego szpiczaka mnogiego: oporny i nawrotowy (ang. relapsed and refractory multiple myeloma, RRMM) oraz pierwotnie oporny. Szpiczak oporny i nawrotowy jest definiowany jako choroba, która nie odpowiada na terapię ratunkową lub postępuje w ciągu 60 dni od ostatniej terapii u pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź minimalną lub lepszą w jakimś momencie wcześniej, a następnie dochodzi u nich do postępu choroby. Szpiczak pierwotnie oporny to choroba nieodpowiadająca na leczenie u pacjentów, którzy nie osiągnęli odpowiedzi minimalnej lub lepszej za pomocą jakiejkolwiek terapii.

Nawrót szpiczaka to wcześniej leczona choroba, która postępuje i wymaga rozpoczęcia leczenia ratunkowego, ale nie spełnia kryteriów pierwotnie opornego szpiczaka ani nawrotowego i opornego szpiczaka.

Tabela 5. Odpowiedzi na leczenie wg IMWG

Odpowiedź	Kryteria wg IMWG
Minimalna odpowiedź	≥25 ale ≤49% redukcja białka M w surowicy i redukcja o 50-89% białka M w moczu podczas 24 h. Oprócz ww. kryterium wymaga się redukcji 25-49% plazmocytoma w tkankach miękkich, jeżeli są obecne w wartościach początkowych. Brak wzrostu w rozmiarze lub liczbie litycznych zmian kostnych (rozwój złamania kompresyjnego nie wyklucza odpowiedzi).
Progresja choroby	Wzrost ≥25% z najniższej wartości odpowiedzi w jednej lub więcej z następujących: • białka M w surowicy i/lub (absolutny wzrost wynosi ≥0,5 g/dl), • białka M w moczu i/lub (absolutny wzrost wynosi ≥200 mg/24 h), • tylko u pacjentów bez mierzalnego białka M w surowicy i moczu: stosunek stężenia klonalnych do nieklonalnych wolnych łańcuchów lekkich w surowicy (absolutny wzrost wynosi > 10 mg/dl), • odsetek plazmocytów w szpiku (absolutny odsetek wynosi ≥10%), • wyraźny rozwój nowych zmian kostnych lub plazmocytoma w tkankach miękkich albo udokumentowane powiększenie istniejących zmian kostnych lub plazmocytoma w tkankach miękkich, • rozwój hiperkalcemii (skorygowany wapń w surowicy >11,5 mg/dl lub 2,65 mmol/l) jednoznacznie związanej z proliferacją.
Nawrót	Kliniczny nawrót wymaga jednego lub więcej z następujących bezpośrednich wskaźników postępu choroby i/lub dysfunkcji końcowej narządów (cechy CRAB), które uważane są za związane z proliferacyjnym zaburzeniami plazmocytów: • rozwój nowych plazmocytoma w tkankach miękkich lub zmiany kostne w przeglądzie kostnym, obrazie rezonansu magnetycznego lub innym obrazie, • wyraźny wzrost rozmiaru istniejących plazmocytoma lub zmian kostnych. Udokumentowany wzrost jest definiowany jako 50% (ale min. o 1 cm) zwiększenie mierzonych kolejno sum produktów wzdłuż średnicy mierzalnych zmian chorobowych, • hiperkalcemia (> 11,5 mg/dl lub 2,65 mmol/l), • spadek hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol) lub o mniej niż 10 g/dl, • wzrost kreatyniny w surowicy o ≥2 mg/dl (≥ 177 mmol/l), • lepkość krwi (*hyperviscosity*).

Źródło: AWA Sarclisa (OT.4231.42.2021)

Etiologia i patogeneza

Szpiczak mnogi 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.

Źródło: AWA Sarclisa (OT.4231.42.2021)

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Objawy są powodowane przez rozrost komórek nowotworowych i wydzielane przez nie białka i cytokiny. Najczęstszym symptomem jest ból kostny (lędźwiowy 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 PCM, później do 50%), neuropatia obwodowa (zwykle ruchowo-czuciowa), zespół nadmiernej lepkości (u <10%), powiększenie wątroby, rzadko obwodowych węzłów chłonnych i śledziony, a także żółtaki na dłoniach i podeszwach stóp.

Charakterystyczne jest wystąpienie triady objawów: zwiększonego odsetka plazmocytów w szpiku, obecność białka M (monoklonalnego) w surowicy lub moczu i zmian osteolitycznych w kościach. Rzadko, w tzw. postaci niewydzielającej, szpiczak przebiega bez obecności białka M w surowicy i moczu.

Źródło: Szczeklik 2021, AWA Sarclisa (OT.4231.42.2021)

Epidemiologia

Szpiczak mnogi stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych i ok 14% nowotworów układu krwiotwórczego. Zapadalność roczna w Europie waha się od 4,5/100 000 do 6/100 000. 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.

Źródło: Szczeklik 2021

W Polsce zarejestrowano: 1 504 w 2013 r. i 1 413 w 2012 r. nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych (wg ICD-10: C90), jednak dane te są najprawdopodobniej zaniżone z powodu niedorejestrowania, na co wskazuje niski wskaźnik zachorowania/zgony (odpowiednio: 1,3 i 1,2). Brak jest danych epidemiologicznych dla nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego.

Źródło: AWA Sarclisa (OT.4231.42.2021)

Rokowanie

Leczenie umożliwia uzyskanie remisji, wydłużenie przeżycia wolnego od choroby oraz przeżycia całkowitego, jednakże szpiczak mnogi pozostaje nieuleczalną chorobą, w której ok. 1/3 pacjentów nie odpowiada na I linię leczenia, a ewentualny nawrót choroby występuje u praktycznie wszystkich pacjentów, którzy uzyskali wstępną odpowiedź. Wyniki leczenia każdego kolejnego nawrotu są gorsze.

Nawrót szpiczaka może rozwijać się powoli bez klinicznych oznak i objawów lub szybko z lub bez klinicznych komplikacji. Mediana czasu przeżycia chorych z objawową postępującą postacią choroby nie przekraczała dawniej 3-4 lat, ale ostatnio dzięki wprowadzeniu nowych leków wydłużyła się do 5-7 lat, zwłaszcza w grupie chorych młodszych. Mediana czasu przeżycia u pacjentów z nawrotem choroby wynosi tylko 1,5 roku, a przebieg kliniczny charakteryzuje się skróceniem trwania odpowiedzi wraz ze wzrostem liczby schematów terapii ratunkowych.

Źródło: Szczeklik 2021, AWA Sarclisa (OT.4231.42.2021)

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych NFZ liczba dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C90.0, u których zrealizowano świadczenia wyniosła odpowiednio: 10 448 pacjentów w 2018 r., 10 980 w 2019 r., 10 838 w 2020 r. i 11 097 w 2021 roku.

Natomiast liczba pacjentów leczonych w programie lekowym B.54 „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD10 C90.0)" wyniosła kolejno: 1 662 pacjentów w 2018 r., 2 2013 w 2019 r., 2 481 w 2020 r. i 2 692 pacjentów w 2021 roku.

Z kolei liczba dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C90.0 oraz

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

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

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

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

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

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

nd – nie dotyczy (substancja czynna nie podlegała refundacji w danym roku)
* przed rokiem 2021 program B.54 funkcjonował pod nazwą „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego"
** inhibitory proteasomów
*** z uwagi na to, że do końca 2021 roku bortezomib w ramach PL B.54 był podawany tylko w przypadku schematu DVd (daratumumab+ bortezomib + deksametazon) dla uproszczenia przyjęto, że liczba pacjentów stosujących daratumumab jest równa liczbie pacjentów stosujących bortezomib

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu według ankietowanego przez Agencję eksperta klinicznego.

Tabela 8. Liczebność wnioskowanej populacji według opinii eksperta klinicznego

Dorośli pacjenci ze szpiczakiem mnogim	[redacted]
Obecna liczba chorych w Polsce	„2 000”
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„1 730”
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	I rok – 150 II rok – 200
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	„szacunki własne”

W tabelach poniżej przedstawiono oszacowania ankietowanego przez Agencję eksperta klinicznego dotyczące odsetków pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym rozpoczynających kolejne linie leczenia.

Tabela 9. Odsetki pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym otrzymujących kolejną linię leczenia według opinii eksperta klinicznego

Linia leczenia	[redacted]
I linia	30%
II linia	30%
III linia	20%
IV linia	10%
V linia	5%
Kolejne linie	5%
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK): https://ptok.pl/;
- Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz): https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa;
- Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO): https://pto.med.pl/;
- Polska Unia Onkologii (PUO): http://www.puo.pl/;
- Instytut Hematologii i Transfuzjologii (IHT): http://nauka.ihit.waw.pl/;
- European Society for Medical Oncology (ESMO): https://www.esmo.org/;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN): https://www.nccn.org/home;

- American Society of Clinical Oncology (ASCO): https://beta.asco.org/;
- International Myeloma Working Group (IMWG): https://www.myeloma.org/;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): https://www.nice.org.uk/;
- National Cancer Institute (NIH): https://www.cancer.gov/;
- Medical Scientific Advisory Group (MSAG): https://myeloma.org.au/;
- Mayo Sratification: https://www.mayocliniclabs.com/

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 25.10.2022 r. Wykorzystano słowa kluczowe: szpiczak plazmocytowy/plasma cell myeloma, szpiczak mnogi/multiple myeloma. Wytyczne wyszukiwane były także w trakcie aktualizacji wyszukiwania wnioskodawcy. Na potrzeby niniejszego raportu uwzględniono wyłącznie najnowsze dokumenty, opublikowane w okresie ostatnich 3 lat. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 10 dokumentów z wytycznymi: polskimi z 2021 roku (PGSz) i z 2020 roku (PTOK), brytyjskimi z 2022 roku (NICE), europejskimi z 2021 roku (EHA-ESMO), amerykańskimi z 2019 roku (ASCO), z 2020 roku (Mayo-Stratification), z 2021 roku (IMWG, NCI) i z 2022 roku (NCCN) oraz australijskimi z 2022 roku (MSAG).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PGSz 2021 (Polska)	**Zalecenia dotyczące leczenia nawrotowych i opornych postaci szpiczaka** Wybór sposobu leczenia nawrotu lub progresji jest uwarunkowany szeregiem czynników takich jak stan biologiczny, wiek, choroby współistniejące, stosowane wcześniej leczenie w kontekście nie ty ko skuteczności, ale także toksyczności oraz preferencje pacjenta. Celem leczenia nawrotu szpiczaka jest podobnie jak przy rozpoznaniu uzyskanie kontroli nad aktywnością choroby, regresja objawów i poprawa jakości życia oraz wydłużenie życia. W przypadku pierwszej wznowy/progresji u chorych opornych na lenalidomid, w tym leczonych w ramach leczenia podtrzymującego preferowane jest stosowanie terapii: • PVd (pomalidomid, bortezom b, deksametazon) • DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon) • Kd (karfilzomib, deksametazon) • PanoVd (panobinostat, bortezomib, deksametazon) • U pacjentów, u których wcześniej nie stosowano bortezomibu lub stosowanie bortezomibu jest zasadne ze względu na długotrwały efekt, opcją jest rozważenie ponownej terapii z powtórną transplantacją autologiczną. Procedura ta jest rekomendowana chorym, u których pierwsza transplantacja prowadziła do długotrwałej odpowiedzi tj. trwającej co najmniej 2 lata. U chorych, u których stosowano leczenie podtrzymujące ten okres powinien być dłuższy. W przypadku pierwszej wznowy/progresji u chorych nieleczonych wcześniej lenalidomidem lub tych, którzy nie są oporni na lenalidomid, należy rozważyć: • DRd (daratumumab, lanalidomid, deksametazon) • KRd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon). W dalszej kolejności należy rozważyć: • IRd (ksazomib, lenalidomid, deksametazon) • EloRd (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon). W warunkach polskich terapia drugiej linii z racji braku finansowania powyższych leków obejmuje terapię dwulekową Rd. Leczenie Rd można zintensyfikować przez dodanie bortezomibu (RVd) lub cyklofosfamidu (RCd). U chorych ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia rekomenduje się: • Pd optymalnie w skojarzeniu trójlekowym: IzaPd (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon), EloPd (elotuzumab, pomalidomid, deksametazon) lub opcjonalnie PCd (pomalidomid, cyklofosfamid, deksametazon) lub PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon) • Kd (karfilzomib, deksametazon), Vd (bortezomib, deksametazon), DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon) • daratumumab w monoterapii • belantamab mafodotin • bendamustyna w skojarzeniu z talidomidem - (BTd – bendamustyna, talidomid, deksametazon/BTP– bendamustyna, talidomid, prednizon) lub bortezom bem (BBd- bendamustyna, bortezomib, deksametazon). • u chorych ze wskaźnikami wysokiego ryzyka, w dobrym stanie biologicznym, rozważa się przeszczepienie allogeniczne • DT-PACE jako krótkotrwałą kontrolę choroby z następową konsolidacją auto lub allotransplantacyjną

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• udział w badaniach klinicznych, w tym szczególnie obejmujących immunoterapię. [redacted] Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie wskazano
PTOK 2020 (Polska)	**Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego** Przy podejmowaniu decyzji o wyborze terapii należy uwzględnić wiele różnych parametrów, w tym wiek i stan kliniczny chorego, wywiad dotyczący chorób współistniejących i powikłań związanych z poprzednio stosowanymi lekami, rodzaj wcześniej stosowanych leków i schematów chemioterapii, głębokość i długość odpowiedzi po każdym z wcześniej stosowanych schematów oraz aktualną dostępność nowoczesnych terapii. Zalecenia dotyczące nawrotowej lub opornej choroby: • badanie kliniczne z nowym potencjalnie aktywnym lekiem lub schematem zalecane w każdej sytuacji; obecnie należy szczególnie rozważyć badania kliniczne oceniające **immunochemioterapię z zastosowaniem przeciwciała monoklonalnego anty-CD38**; • zastosowanie innego schematu terapeutycznego lub rozszerzenie stosowanego poprzednio schematu o dodatkowy lek/leki o innym mechanizmie działania (z założenia należy wykorzystywać najbardziej aktywne nowoczesne schematy leczenia w jak najwcześniejszych liniach terapii) zalecane zawsze, gdy odpowiedź na poprzednio stosowany schemat trwała krócej niż 6 miesięcy, i jako opcja, gdy odpowiedź utrzymywała się dłużej; • powtórzenie leczenia zgodnie z ostatnio stosowanym schematem możliwe do rozważenia, gdy odpowiedź utrzymywała się co najmniej 6 miesięcy; • kolejne leczenie HDMel (tandemowa terapia dużymi dawkami melfalanu) i auto-HSCT (przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych) zalecane, gdy remisja po poprzedniej takiej procedurze utrzymywała się co najmniej 12–18 miesięcy; • przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) z pełnym lub zredukowanym kondycjonowaniem do rozważenia u młodszych chorych z grupy wysokiego ryzyka i krótkotrwałą odpowiedzią na optymalną chemioterapię; • postępowanie paliatywne (radioterapia lub długotrwałe stosowanie małych dawek cyklofosfamidu z prednizonem) zalecane po wyczerpaniu innych opcji leczenia i/lub u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem pow kłań. W ostatnich ki ku latach opracowano wiele przełomowych terapii nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocytowego, opartych na: • inhibitorach proteasomu (karfilzomib, iksazomib) • lekach immunomodulujących (pomalidomid) • przeciwciałach monoklonalnych (daratumumab, elotuzumab) • inhibitorze deacetylazy histonów (panobinostat). Należy podkreślić, że wszystkie oceniane w dużych badaniach trzeciej fazy trójlekowe skojarzenia tych preparatów, oparte na podstawie Ld lub Vd, wykazały przewagę pod kątem PFS, a w części badań również OS, nad schematami Ld lub Vd. Na podstawie tych badań należy stwierdzić, że takie schematy, jak: • DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon) • DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon) • KRd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon) • IRd (ksazomib, lenalidomid, deksametazon) • ERd (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon) • PVd (pomalidomd, bortezom b, deksametazon), powinny być rozważane jako pierwszy wybór u chorych na nawrotowego/opornego PCM, jeżeli istnieje możliwość ich zastosowania (I, A). W wytycznych wskazano, iż bardzo aktywnymi formami leczenia, w tym również u ciężko przeleczonych pacjentów, okazały się nowe kombinacje dwulekowe, takie jak skojarzenie karfilzomibu z deksametazonem (Kd) lub pomalidomidu z deksametazonem (Pd). W kolejnych nawrotach istnieje możliwość zastosowania leczenia opartego na starszych lekach, między innymi bendamustynie. Możliwe jest skojarzenie z prednizonem (BP) lub schematy trójlekowe, z których najbardziej aktywny wydaje się BVd (bendamustyna, bortezomib, deksametazon).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Objawowy szpiczak plazmocytowy jest obecnie nowotworem nieuleczalnym u większości chorych. Opracowanie procedury leczenia za pomocą HDMel wspomaganego auto-HSCT, a w jeszcze większym stopniu wprowadzenie do terapii nowych grup leków, w tym immunomodulujących (talidomid, lenalidomid, pomalidomid), inh bitorów proteasomu (bortezomib, karfilzomib, iksazom b), a ostatnio przeciwciał monoklonalnych (daratumumab, elotuzumab), umożliwiają znaczną i postępującą poprawę rokowania w chorobie objawowej. W ostatniej dekadzie dzięki zastosowaniu nowych leków uzyskano co najmniej podwojenie mediany czasu życia chorych, która obecnie kształtuje się na poziomie 5–7 lat. [redacted] *<u>Jakość dowodów naukowych</u>:* *I – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doborem chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją; II – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru); III – Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych; IV – Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub opinii ekspertów.* *<u>Kategorie rekomendacji</u>:* *A – Wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej; B – Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej; C – Wskazania określane indywidualnie.*
NCCN 2022 (Stany Zjednoczone)	**<u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii wcześniej leczonego szpiczaka mnogiego</u>** <u>Rekomendowane schematy leczenia w przypadku wczesnych nawrotów (1–3 wcześniejsze terapie):</u> Jeśli nawrót trwa dłużej niż 6 miesięcy, można powtórzyć schemat leczenia podstawowego. • W przypadku pacjentów nadal wrażliwych na bortezomib i/lub lenalidomid odpowiedni może być dowolny ze schematów leczenia wymienionych poniżej: • Iksazomib/lenalidomid/deksametazon (kategoria 1) • Bortezom b/lenalidomid/deksametazon <u>W przypadku oporności na bortezom b:</u> • Daratumumab/lenalidomid/deksametazon (kategoria 1) • Daratumumab/karfilzomib/deksametazon (kategoria 1) • Karfilzom b/lenalidomid/deksametazon (kategoria 1) • **Izatuksymab-irfc/karfilzomib/deksametazon (kategoria 1)** • Karfilzom b/pomalidomid/deksametazon Po jednej wcześniejszej terapii obejmującej lenalidomid i inhibitory proteasomu • Daratumumab/pomalidomid/deksametazon (kategoria 1) Po dwóch wcześniejszych terapiach obejmujących lenalidomid i inh bitory proteasomu • Izatuksymab-irfc/pomalidomid/deksametazon (kategoria 1) Po dwóch wcześniejszych terapiach obejmujących leki immunomodulujące i inhibitory proteasomu oraz z progresją w ciągu 60 dni od zakończenia ostatniej terapii • Iksazomib/pomalidomid/deksametazon <u>W przypadku oporności na lenalidomid:</u> • Daratumumab/karfilzomib/deksametazon (kategoria 1) • Daratumumab/bortezom b/deksametazon (kategoria 1) • **Izatuksymab-irfc/karfilzomib/deksametazon (kategoria 1)** • Karfilzom b/pomalidomid/deksametazon Po jednej wcześniejszej terapii obejmującej lenalidomid i inhibitory proteasomu • Daratumumab/pomalidomid/deksametazon (kategoria 1) Po dwóch wcześniejszych terapiach obejmujących lenalidomid i inh bitory proteasomu • Isatuksymab-irfc/pomalidomid/deksametazon (kategoria 1) Po dwóch wcześniejszych terapiach obejmujących leki immunomodulujące i inhibitory proteasomu oraz z progresją

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	w ciągu 60 dni od zakończenia ostatniej terapii • Pomalidomid/bortezomib/deksametazon (kategoria 1) • Iksazomib/pomalidomid/deksametazon *Kategorie dowodów:* *1 – oparte na dowodach wysokiej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; 2A – oparte na dowodach niższej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; 2B – oparte na dowodach niższej jakości, konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; 3 – oparte na jakichkolwiek dowodach, poważne rozbieżności NCCN dotyczące tego, że technologia jest właściwa.*
NICE 2022 (Wielka Brytania)	**Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego** Rekomendowane schematy leczenia w II linii leczenia (u pacjentów kwalifikujących się do przeszczepienia): • Karfilzomib w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem jest zalecany w leczeniu szpiczaka mnogiego u dorosłych, tylko jeśli mieli wcześniej 1 terapię obejmującą bortezomib oraz firma dostarczy karfizomib zgodnie z umową handlową. • Bortezomib w monoterapii jest rekomendowany jako opcja leczenia w postępującym szpiczaku plazmocytowym, u pacjentów, którzy mają pierwszy nawrót po wcześniejszej terapii i nie kwalifikują się do przeszczepu komórek krwiotwórczych, spełniając następujące kryteria: odpowiedź na bortezomib jest mierzona za pomocą obecności białka M w surowicy po maksymalnie czterech cyklach leczenia, a leczenie jest kontynuowane tylko u osób, które mają pełną lub częściową odpowiedź (to znaczy zmniejszenie białka M w surowicy o 50% lub więcej lub, gdy pomiar obecności białka M w surowicy nie jest możliwy do oceny, należy zastosować odpowiednią alternatywę w postaci biochemicznej miary odpowiedzi) oraz gdy producent zmniejszy koszt bortezomibu dla osób, które po max 4 cyklach leczenia, mają mniej niż częściową odpowiedź (jak zdefiniowano powyżej). • **Izatuksymab z karfilzomibem i deksametazonem**: NICE nie jest w stanie wydać zalecenia dotyczącego izatuksymabu z karfilzomibem i deksametazonem w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego, ponieważ firma Sanofi nie przedstawiła dowodów. Decyzja zostanie podjęta, jeśli firma zdecyduje się złożyć wniosek. Rekomendowane schematy leczenia w II linii leczenia (u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia): • Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jest zalecany jako opcja leczenia nawrotowego szpiczaka mnogiego u dorosłych, którzy otrzymali uprzednio jeden schemat leczenia. • Karfilzomib w połączeniu z deksametazonem jest zalecany w leczeniu szpiczaka mnogiego u dorosłych, tylko jeśli mieli wcześniej 1 terapię oraz firma dostarczy lek zgodnie z umową handlową. • Karfilzomib w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem jest zalecany w leczeniu szpiczaka mnogiego u dorosłych, tylko jeśli mieli wcześniej 1 terapię obejmującą bortezomib oraz firma dostarczy lek zgodnie z umową handlową. • Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest rekomendowany w leczeniu szpiczaka plazmocytowego u dorosłych, którzy otrzymali uprzednio jeden schemat leczenia bortezomibem oraz firma dostarczy lek zgodnie z umową handlową. • Bortezomib w monoterapii jest rekomendowany jako opcja leczenia w postępującym szpiczaku plazmocytowym, u pacjentów, którzy mają pierwszy nawrót po wcześniejszej terapii i nie kwalifikują się do przeszczepu komórek krwiotwórczych, spełniając następujące kryteria: odpowiedź na bortezomib jest mierzona za pomocą obecności białka M w surowicy po maksymalnie czterech cyklach leczenia, a leczenie jest kontynuowane tylko u osób, które mają pełną lub częściową odpowiedź (to znaczy zmniejszenie białka M w surowicy o 50% lub więcej lub, gdy pomiar obecności białka M w surowicy nie jest możliwy do oceny, należy zastosować odpowiednią alternatywę w postaci biochemicznej miary odpowiedzi) oraz gdy producent zmniejszy koszt bortezomibu dla osób, które po max 4 cyklach leczenia, mają mniej niż częściową odpowiedź (jak zdefiniowano powyżej). • **Izatuksymab z karfilzomibem i deksametazonem**: NICE nie jest w stanie wydać zalecenia dotyczącego izatuksymabu z karfilzomibem i deksametazonem w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego, ponieważ firma Sanofi nie przedstawiła dowodów. Decyzja zostanie podjęta, jeśli firma zdecyduje się złożyć wniosek • Pomalidomid: NICE nie jest w stanie wydać zalecenia dotyczącego pomalidomidu (Imnovid) z bortezomibem i deksametazonu w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego u dorosłych, ponieważ Celgene nie złożył dowodu w sprawie. Decyzja zostanie podjęta, jeśli firma zdecyduje się złożyć wniosek • Daratumumab: NICE nie jest w stanie wydać zalecenia dotyczącego stosowania daratumumabu w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego u dorosłych, ponieważ Janssen-Cilag nie przedstawił żadnych dowodów. Firma

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	potwierdziła, że nie zamierza składać wniosku. • Elotuzumab: Ocena NICE dla elotuzumabu dla wcześniej leczonego szpiczaka mnogiego została zakończona, ponieważ nie otrzymano żadnych dowodów od Bristol-Myers Squibb. W związku z tym NICE nie była w stanie wydać zalecenia dotyczącego stosowania elotuzumabu w leczeniu wcześniej leczonego szpiczaka mnogiego. Decyzja zostanie podjęta, jeśli firma zdecyduje się złożyć wniosek Rekomendowane schematy leczenia w kolejnych liniach (>2) • Iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem jest zalecany do stosowania jako opcja leczenia szpiczaka mnogiego u dorosłych tylko wtedy, gdy pacjent miał już dwie lub trzy wcześniejsze linie leczenia. • Panobinostat w schemacie z bortezomibem i deksametazonem jest zalecany jako opcja leczenia szpiczaka mnogiego dorosłych pacjentów z nawrotem i/lub opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej dwa wcześniejsze schematy leczenia w tym bortezomib i środek immunomodulujący. • Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest rekomendowany w leczeniu szpiczaka plazmocytowego u dorosłych tylko wtedy, gdy pacjent miał już dwie lub więcej wcześniejszych linii leczenia. • Izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem jest zalecany jako opcja leczenia szpiczaka mnogiego dorosłych pacjentów z nawrotem i/lub opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze schematy leczenia w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu, i u których doszło do progresji choroby po trzech liniach leczenia • Daratumumab w monoterapii jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano poprzednią terapię obejmującą inhibitor proteasomu i leki immunomodulujące, i u których doszło do progresji choroby po trzech liniach leczenia • Pomalidomid w połączeniu z deksametazonem w niskiej dawce jest zalecany jako opcja leczenie szpiczaka mnogiego u dorosłych pacjentów przy trzecim lub kolejnym nawrocie; to znaczy po trzech poprzednich terapiach obejmujących zarówno lenalidomid, jak i bortezomib. • **Izatuksymab z karfilzomibem i deksametazonem**: NICE nie jest w stanie wydać zalecenia dotyczącego izatuksymabu z karfilzomibem i deksametazonem w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego, ponieważ firma Sanofi nie przedstawiła dowodów. Decyzja zostanie podjęta, jeśli firma zdecyduje się złożyć wniosek • Daratumumab z pomalidomidem i deksametazonem: NICE nie jest w stanie wydać zalecenia, ponieważ Janssen nie przedstawił dowodów. Decyzja zostanie podjęta, jeśli firma zdecyduje się złożyć wniosek • Selinexor z małą dawką deksametazonu: NICE nie jest w stanie wydać zalecenia, ponieważ firma Karyopharm Therapeutics nie przedstawiła dowodów. Decyzja zostanie podjęta, jeśli firma zdecyduje się złożyć wniosek • Bortezomib: NICE nie jest w stanie wydać zalecenia z powodu braku dowodów. Firma potwierdziła, że nie ma zamiaru złożyć podania. Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie wskazano
EHA-ESMO 2021 (Europa)	**Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego** Rekomendowane schematy leczenia w przypadku I nawrotu: • Terapia drugiego rzutu ASCT jest zalecana u pacjentów, którzy otrzymali podstawową terapię zawierającą ASCT, a następnie leczenie podtrzymujące lenalidomidem i u których początkowy okres remisji wynosił ≥36 miesięcy. • Pacjenci, którzy otrzymali terapię opartą na bortezom bie bez lenalinomidu lub daratumumabu, powinni otrzymać schemat leczenia oparty na Rd, taki jak: o KRd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon) (I, A) o DRd (daratumumam, lenalidomid, deksametazon) (I, A) o IRd (ksazom, lenalidomid, deksametazon) (I, A) o EloRd (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon) (I, A). Dla tych pacjentów DRd wykazał najlepszy PFS podczas gdy dotychczas jedynie KRd i EloRd wykazały korzyści w zakresie OS w porównaniu do Rd. • Pacjenci oporni na leczenie lenalidomidem mogą otrzymywać: o PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon) (I, A) o DKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon) (I, A) o **IzaKd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon) (I, A)**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• VenVd jest odpowiednią opcją dla pacjentów z t(11;14),wrażliwych na inh bitory proteasomu, u których leczenie lenalidomidem nie powiodło się (I, A). Rekomendowane schematy leczenia w III i kolejnych liniach leczenia: • U pacjentów, z nawrotem lub opornych na leczenie bortezomibem i lenalidomidem, zaleca się stosowanie: o DaraKd (daratumumab, karfilzom b, deksametazon) (I, A) o IsaPd (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon) (I, A) o **IzaKd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon) (I, A)** o EloPd (elotuzumab, pomalidomid, deksametazon) (II, B). • Pacjenci z t(11;14), oporni na lenalidomid i wrażliwi na PI mogą być leczeni VenVd (I, A). • U pacjentów w III linii leczenia zaleca się Sd lub belantamab mafodotin jako monoterapię (II, B). Poziomy dowodów: I — Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędu) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności II — Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością Siła rekomendacji: A — Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane B — Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane
IMWG 2021 (Stany Zjednoczone)	**Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego** Rekomendowane schematy leczenia w przypadku I nawrotu: • U chorych nie wykazujących oporności na lenalidomid rekomenduje się terapię (I, A): o DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon) o KRd (karfilzomib-27mg/m^2, lenalidomid, deksametazon) • Alternatywną formą terapii jest zastosowanie (I, B): o DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon) o Kd (karfilzomib-27mg/m^2, deksametazon) o DKd (daratumumab, karfilzom b, deksametazon) o **IzaKd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon)** o IRd (ksazom, lenalidomid, deksametazon) o Elo-Rd (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon) o PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon) o SVd (selineksor, bortezomib, deksametazon) • Jeśli terapia daratumumabem, izatuksymabem lub karfilzomibem nie jest możliwa rekomenduje się leczenie (I, B): o Rd (lenalidomid, deksametazon) o Vd (bortezomib, deksametazon) o VTd (bortezomib, talidomid, deksametazon) o VCd (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon) o VMP (bortezomib, melfalan, prednizon) • U chorych wykazujących oporność na lenalidomid preferowanym leczeniem jest zastosowanie (I, A): o PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon) o DKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon) o **IzaKd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon)** • Alternatywną formą terapii jest zastosowanie: o DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon), Kd (karfilzom b, deksametazon) (I, B) o KPd (karfilzomib, pomalidomid, deksametazon), DPd (daratumumab, pomalidomid, deksametazon) lub IPd (iksazomib, pomalidomid, deksametazon) (I, C). • Jeśli terapia daratumumabem, izatuksymabem, karfilzomibem lub pomalidomidem jest niemożliwa, rekomendowane jest leczenie (I, C): o VCd (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon) o Vd (bortezomib, deksametazon) o VMP (bortezomib, melfalan, prednizon) Rekomendowane schematy leczenia w przypadku kolejnych nawrotów: • W przypadku kolejnych nawrotów rekomenduje się leczenie: o Iza-Pd (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon) (I, A)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	○ Dkd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon) (I, A) ○ DPd (daratumumab, pomalidomid, deksametazon) (I, A) ○ **IzaKd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon) (I, A)** ○ Elo-Pd (elotuzumab, lenalidomid deksametazon) (I, B) ○ KPd (karfilzomib, pomalidomid, deksametazon) (I, B) • Jeśli zastosowanie daratumumabu, karfilzom bu lub elotuzumabu nie jest możliwe rekomenduje się: ○ PCd (pomalidomid, cyklofosfamid, deksametazon) ○ Pd (pomalidomid, deksametazon) • Alternatywne formy leczenia (4 linia): ○ selinexor ○ panobinostat z inhibitorem proteosomu ○ VdT-PACE (bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfatamid, etopozyd) ○ belantamab mafodotin Poziomy dowodów: I — Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędu) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności Siła rekomendacji: A — Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane B — Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane C — Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższające ryzyka lub wady (zdarzenia niepożądane, koszty itp.)
ASCO 2019 **(Stany Zjednoczone)**	**Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego** • Terapia powinna być dobrana indywidualnie, w zależności od np.: tolerancji pacjenta na wcześniejsze leczenie, ryzyko cytogenetyczne, obecność chorób współistniejących, preferencji pacjenta. Pacjentów z wysokim ryzykiem cytogenetycznym oraz pacjentów po wczesnym nawrocie choroby po transplantacji/leczeniu początkowym należy poddać natychmiastowemu leczeniu. (poziom dowodów: umiarkowany; korzyści przeważają nad szkodami; siła rekomendacji: umiarkowana). • Terapia trójlekowa powinna być zastosowana przy pierwszym nawrocie, chociaż należy rozważyć tolerancję pacjenta na zwiększoną toksyczność. Terapię trójlekową definiuje się jako schemat z dwoma nowymi lekami (leki immunomodulujące lub przeciwciała monoklonalne) Terapie trójlekowe dla pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu, zawierające bortezomib, lenalidomid i deksametazon, powinny być wzięte pod uwagę. Można również rozważyć daratumumab w połączeniu z bortezomibem, melfalanem i prednizonem. (silny; korzyści przeważają nad szkodami; silna). • Przy pierwszym nawrocie choroby należy wziąć pod uwagę wcześniejsze terapie. Na tym etapie leczenia rekomenduje się schematy oparte na przeciwciałach monoklonalnych w połączeniu z lekiem immunomodulującym i/lub inh bitorem proteasomu. Preferowane są schematy trójlekowe ze względu na tolerancję i choroby współistniejące (niski; korzyści przeważają nad szkodami; umiarkowana) • Leczenie nawrotowego szpiczaka plazmocytowego może być kontynuowane do momentu wystąpienia progresji choroby (umiarkowany; korzyści przeważają nad szkodami; umiarkowana). • Przy wyborze leczenia w pierwszej kolejności należy wziąć pod uwagę wcześniejsze terapie. Należy wziąć pod uwagę schemat oparty na przeciwciałach monoklonalnych w połączeniu z lekiem immunomodulującym i/lub PI. Preferowane są schematy trójlekowe ze względu na tolerancję i choroby współistniejące (niski; korzyści przeważają nad szkodami; umiarkowana) Poziom dowodów: Wysoki - pewność, że prawdziwy efekt jest zbliżony do oszacowanego; Umiarkowany - umiarkowana pewność co do oszacowanego efektu: rzeczywisty efekt prawdopodobnie będzie zbliżony do oszacowanego, ale istnieje możliwość, że znacząco się różni; Niski - ograniczona pewność co do oszacowanego efektu: rzeczywisty efekt może być znacząco różny; Bardzo niski – brak pewności co do oszacowanego efektu: prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie znacznie różnił się od oszacowanego. Siła rekomendacji: Silna, umiarkowana lub słaba: ocena ta odzwierciedla stopień, w jakim panel jest przekonany, że: pożądane efekty interwencji przeważają nad efektami niepożądanymi lub odwrotnie, w obrębie całej populacji pacjentów, dla których przeznaczone jest zalecenie. Czynn kami decydującymi o sile rekomendacji jest równowaga: korzyści i szkody, pewność dowodów, zaufanie do wartości i preferencji oraz wykorzystanie zasobów.
NCI 2021 **(Stany Zjednoczone)**	**Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego** Kombinacje lekowe lub leki w monoterapii mogą być podawane kolejno, w razie potrzeby. Celem jest unikanie objawów i negatywnych konsekwencji nawrotu choroby. Początek terapii może być opóźniony

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	w przypadku powolnej progresji choroby lub dobrego stanu sprawności. W leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego dostępne są następujące opcje leczenia: • przeciwciała monoklonalne: o daratumumab (wyn ki badań klinicznych dla połączeń DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon) (1iiDiii), DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon (1iiDiii), DKd (karfilzom b, lenalidomid, deksametazon) i daratumumabu w monoterapii (3iiiDiv)) Daratumumab jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko CD38, które można podawać samodzielnie, jednak zazwyczaj podaje się je w połączeniu z innymi lekami (schematy trójlekowe). Chociaż jest podawany w postaci wlewu dożylnego, preparat podskórny ma równoważną skuteczność i wiąże się z mniejszym ryzykiem zdarzeń niepożądanych. o elotuzumab (wyniki badań klinicznych dla połączeń EloPd, EloRd) (1iiA) • inhbitory proteasomu: o bortezomib (wyn ki badań klinicznych dla monoterapii i połączeń takich jak VMP i VTP) (1iiA) o karfilzomib (wyniki badań klinicznych dla połączeń KRd, Kd) (1iiDiii) o iksazomib (wyn ki badań klinicznych dla połączenia IxaRd) (1iDiii) • czynniki immunomodulujące: o pomalidomid (wyniki badań klinicznych dla połączeń EloPd, PVd, Pd) (1iiDiii) o lenalidomid (wyniki badań klinicznych dla połączenia Rd) (1iA) o talidomid (wyniki badań klinicznych dla połączenia MPT) (1iiA) • chemioterapia (połączenia MP, VAD, CyBorD) (1iiA, 3iiiDiv) • komórki CAR-T (3iiiDiv) • selineksor (wyniki badań klinicznych dla połączenia Sd) (3iiiDiv) • wenetoklaks (3iiiDiv) • inhbitory deacetylazy histonowej (połączenie PanoVd) • terapia ukierunkowana na BCMA (B-cell maturation antygen - antygen dojrzewania komórek B) (3iiiDiv) • kortykosteroidy (np. deksametazon) (1iiA) W wytycznych nie podano szczegółowej ścieżki terapeutycznej chorych na nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego. Przedstawiono jedynie dowody kliniczne dla poszczególnych leków. Poziomy dowodów: 1iA - randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne z OS jako punktem końcowym; 1iiA - Randomizowane, kontrolowane, niezaślepione badanie kliniczne z OS jako punktem końcowym; 1iDiii - randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne z przeżyciem bez progresji jako punktem końcowym; 1iiDiii - randomizowane, kontrolowane, niezaślepione badanie kliniczne z przeżyciem wolnym od progresji jako punkt końcowy; 3iiiDiv - seria przypadków, w której pacjenci nie byli włączani kolejno, oceniająca odpowiedź na leczenie
MSAG 2022 (Australia)	**Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego** Nie ma jednego standardowego schematu postępowania w przypadku nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, a wybór terapii powinien być indywidualny i uwzględniać rodzaj poprzedniej terapii i związaną z nią toksyczność, czas odpowiedzi na poprzednią terapię, tempo postępu choroby oraz ogólny stan chorego. W wytycznych wskazano, że główne terapie w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego w Australii obejmują schematy oparte na lekach immunomodulujących (talidomid, lenalidomid, pomalidomid), przeciwciałach monoklonalnych (daratumumab), inhibitorach proteasomu (bortezomib, karfilzomib), czynnikach a kilujących, antracyklinach i kortykosteroidach, podawanych w monoterapii bądź w różnych skojarzeniach i w różnej kolejności. Rekomendacje obejmują także plitidepsin oraz chemioterapię. Nie określono najlepszej sekwencji leczenia. o **Izatuksymab** jest wymieniany wśród produktów leczniczych najbardziej obiecujących, ale obecnie nie refundowanych przez australijskie PBS. Zwrócono uwagę, że Izatuksymab to kolejne mAb przeciwko CD38, które ma podobny mechanizm działania do daratumumabu. Izatuksymab w połączenie z pomalidomidem i deksametazonem (IzaPd) lub **karfilzomibem i deksametazonem (IzaKd**) są zatwierdzone przez TGA do leczenia pacjentów z nawrotowym szpiczakiem. PFS pacjentów w ramionach IzaPd i IzaKd były lepsze w porównaniu z: odpowiednio Pd (HR 0,59, p=0,001) i Kd (HR 0,53, p=0,0007), w badaniach ICARIA-MM i IKEMA Zalecenia: • W nawrotowym lub opornym szpiczaku plazmocytowym MSAG zaleca w pierwszej kolejności udział w badaniu klinicznym, jeśli jest dostępne.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• Należy zmienić klasę stosowanych leków, jeśli remisja po poprzedniej terapii była krótka lub wystąpiła znaczna toksyczność. • Jeśli nawrót choroby nastąpił po >12 miesiącach od zakończenia poprzedniej terapii, można ponownie podać ten sam schemat leczenia jednak należy spodziewać się gorszego czasu i jakości odpowiedzi (siła rekomendacji: C). • Drugie ASCT może być rozważone u chorych osiągających przynajmniej częściową odpowiedź na leczenie i trwałą remisję choroby (np. >9 miesięcy) po pierwszym ASCT (B, 2A). • Jeśli wszystkie nowoczesne leki i ich różne kombinacje zostały wyczerpane można rozważyć użycie cyklofosfamidu w umiarkowanych dawkach, bendamustyny, melfalanu w dawkach nie wywołujących mieloablacji lub kortykosteroidów w niskich dawkach w celu złagodzenia objawów choroby u pacjentów, którzy nie tolerują żadnych dalszych terapii. Poziom dowodów: 1A - dowody z metaanalizy randomizowanych badań kontrolnych; 1B - dowody z co najmniej jednego randomizowanego badania z grupą kontrolną; 2A - dowody z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania nierandomizowanego, w tym badań II fazy i badań kliniczno-kontrolnych; 2B - dowody z co najmniej jednego innego rodzaju dobrze zaprojektowanych badań quasi-eksperymentalnych, takich jak badania obserwacyjne; 3 - dowody z dobrze zaprojektowanych nieeksperymentalnych badań opisowych; 4 - dowody uzyskane z raportów lub opinii komisji ekspertów i/lub szanowanych autorytetów. Siła rekomendacji: A - zalecenie oparte na co najmniej jednym randomizowanym, kontrolowanym badaniu dobrej jakości, dotyczącym konkretnego zalecenia (poziom dowodów 1A i 1B); B - zalecenie oparte na dobrze przeprowadzonych badaniach, ale bez randomizowanego badania kontrolowanego na temat zalecenia (poziom dowodów 2A, 2B i 3); C - zalecenie oparte na opiniach lub raportach ekspertów (poziom dowodów 4).
Mayo Stratification 2020 (Stany Zjednoczone)	**Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego** • Przy pierwszym nawrocie, u pacjentów, którzy kwalifikują się do ASCT, a nigdy wcześniej nie mieli przeszczepu lub mieli przedłużoną remisję podczas pierwszego ASCT, powinno rozważyć się ASCT jako terapię ratunkową. • Jeśli nawrót nastąpi po 6 miesiącach od zaprzestania terapii, a początkowo zastosowany schemat leczenia był skuteczny, terapię można powtórzyć. • Przy pierwszym nawrocie u pacjentów bez oporności na lenalidomid, rekomendowanym schematem leczenia jest DRd. Alternatywnie zalecane są: KRd, IRd, ERd. • Przy pierwszym nawrocie u pacjentów opornych na leczenie lenalidomidem rekomendowanym leczeniem jest DVd. Alternatywnie stosuje się schematy oparte na pomalidomidzie: DPd, IzaPd, Kpd, EPd. • Pacjenci z zespołem słabości, z powolnym nawrotem mogą być leczeni schematem IRd (w formie doustnej). • Przy drugim i kolejnych nawrotach zaleca się zastosowanie schematu trójlekowego zawierającego przynajmniej dwa nowe leki, na które pacjent nie wykazuje oporności. • U pacjentów z kolejnymi nawrotami oraz u osób, u których dotychczasowa terapia jest nie skuteczna można zastosować: o VCd (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon) o schemat oparty na bendamustynie o dodanie panobinostatu do schematu leczenia zawierającego inhibitor proteasomów o daratumumab w schemacie czterolekowym o wielolekową chemioterapię o przeszczepienie allogeniczne, u młodych pacjentów ze wskaźnikami wysokiego ryzyka o wenetoklaks u pacjentów z t(11;14). • Schemat wielolekowy VDT-PACE (bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofostamid, etopozyd), zawierający antracykliny jest rekomendowanym schematem leczenia pacjentów z agresywnymi nawrotami z białaczką plazmatyczną lub pozaszpikową plazmacytomą. • U pacjentów z nawrotowym szpiczakiem mnogim nie określono odpowiednio czasu trwania terapii, a w przypadku niektórych schematów leczenia, opartych na podawaniu pozajelitowych inhibitorów proteasomu, uzasadnione może być przerwanie leczenia po osiągnięciu stabilnego plateau, w celu zminimalizowania ryzyka poważnej toksyczności. [redacted] Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie wskazano

Skróty: allo-HSCT (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) - przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; ASCO - American Society of Clinical Oncology; ASCT (ang. autologous stem cell transplantation) - autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych, auto-HSCT (ang. autologous hematopoietic stem cell transplantation) - przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych, BCMA (ang. B-cell maturation antygen) - antygen dojrzewania komórek B; CAR-T (ang. chimeric antigen receptor T-cell) - limfocyty T ze zmodyf kowanym antygenem receptora; Dara – daratumumab, DKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon), DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon), DVd (daratumumab, bortezom b, deksametazon), deksametazon), DT-PACE (talidomid, deksametazon, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd), DVd (daratumumab, bortezomib,

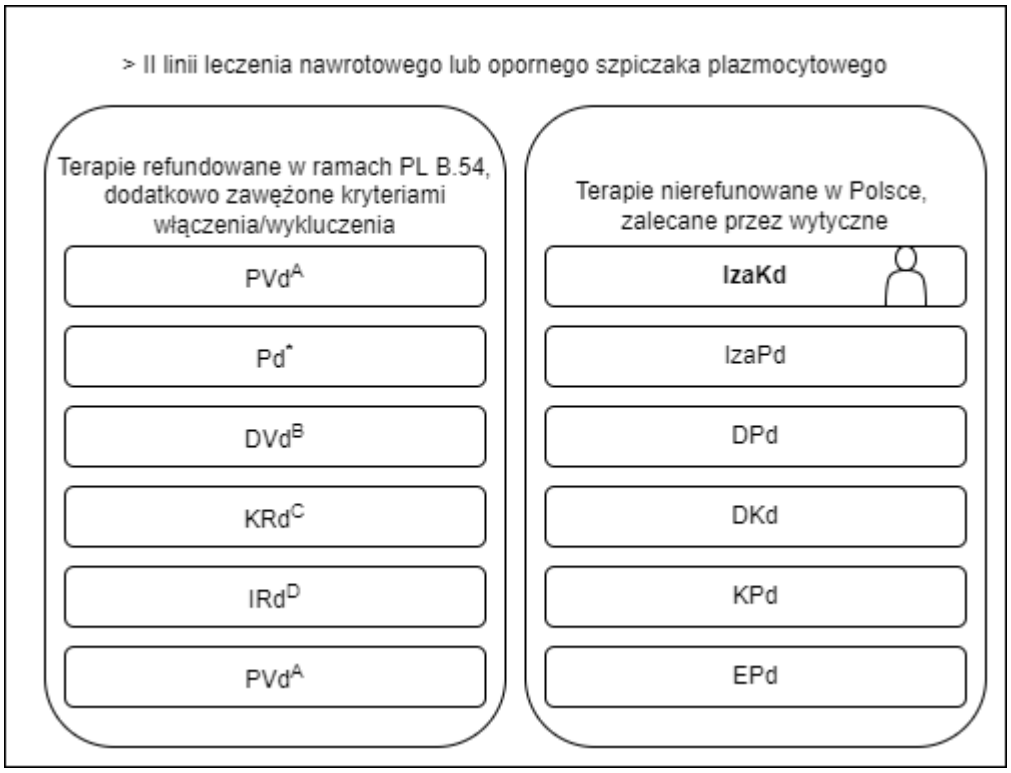
deksametazon), EHA-ESMO - The European Hematology Associaton European Society for Medical Oncology; EloPD (elotuzumab, pomalidomid, deksametazon), EloRd (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon), EMA (ang. European Medicines Agency) – Europejska Agencja Leków, HDMel (ang. high-dose melfalan) - tandemowa terapia dużymi dawkami melfalanu, IMId (ang. immunomodulatory drugs) – leki immunomodulujące, IMWG - International Myeloma Working Group; IPd (iksazom b, pomalidomid, deksametazon), IRd (iksazomib, lenalidomid, deksametazon), IzaKd (izatuksymab, karfilzom b, deksametazon), IzaPd (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon), Kd (karfilzomib, deksametazon), KPd (karfilzomib, pomalidomid, deksametazon), KRd (karfilzom b, lenalidomid, deksametazon), Ld (lenalidomid, deksametazon), MP (melfalan, prednizon), MPT (melfalan, prednizon, talidomid), MSAG - Medical Scientific Advisory Group; NCI - National Cancer Institute; OS (ang. overall survival) - ogólne przeżycie, PCd (pomalidomid, cyklofosfamid, deksametazon), PCM (ang. plasma cell myeloma) - szpiczak plazmocytowy, Pd (pomalidomid, deksametazon), PFS (ang. progression-free survival) - przeżycie wolne od progresji, PI (ang. proteasome inhibitor) inhibitor proteasomu, PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon), RCd (lenalidomid, cyklofosfamid, deksametazon), Rd (lenalidomid, deksametazon), RVd (lenalidomid, bortezom b, deksametazon), Sd (selinexor, dexamethasone), SVd (selinexor, bortezomib, deksametazon); Td (talidomid, deksametazon), VAd (winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon), VCd (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon), Vd (bortezomib, deksametazon), VdT-PACE (bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofostamid, etopozyd), VenVd (wenetoklaks, bortezomib, deksametazon), VMP (bortezomib, melfalan, prednizon)

Odnalezione wytyczne dotyczące postępowania w leczeniu nawrotowego/opornego na leczenie szpiczaka plazmocytowego nie prezentują jednolitego standardu postepowania. Wszystkie wytyczne wskazują, iż wybór sposobu leczenia uwarunkowany jest szeregiem czynników i wymaga indywidualnego podejścia do pacjenta.

Zarówno wytyczne polskie, jak i zagraniczne podkreślają skuteczność stosowania schematów trójlekowych. Najczęściej wśród terapii zalecanych przez wytyczne w nawrotowym/opornym szpiczaku w przypadku pierwszej wznowy/progresji choroby wymieniane są schematy: PVd, DVd, DRd, KRd, IRd, DKd, IzaPd, IzaKd, IPd oraz ERd. Rekomendacje PGSz 2021, EHA-ESMO 2021, IMWG 2021 oraz Mayo Stratification 2020 w przypadku pierwszej wznowy/progresji choroby uwzględniają dobór terapii w zależności od występowania oporności na lenalidomid, podawany wśród pacjentów w pierwszej linii leczenia. U chorych w kolejnych nawrotach choroby rekomenduje się terapie trójlekowe stosowane w przypadku pierwszego nawrotu oraz terapie: belantamabem mafodotin (PGSz 2021, EHA-ESMO 2021, IMWG 2021), bendamustyną (PGSz 2021, PTOK 2020, Mayo Sratification 2020), panobinostatem (IMWG 2021, Mayo Sratification 2020), selineksorem (EHA-ESMO 2021, IMWG 2021, NCI 2021), wenotoklaksem (EHA-ESMO 2021, NCI 2021, Mayo Sratification 2020), schematem PCd (IMWG 2021) oraz schematem Vdt-PACE (IMWG 2021, PGSz 2021).

Wytyczne rekomendują schemat IzaKd (skojarzenie izatuksymabu z karfilzomibem i deksametazonem), zarówno w leczeniu pierwszej wznowy/progresji u chorych na szpiczaka plazmocytowego (NCCN 2022, EHA-ESMO 2021, IMWG 2021), jak również w przypadku wznowy/progresji po dwóch liniach leczenia (EHA-ESMO 2021, IMWG 2021).

Na poniższym diagramie zaprezentowano ścieżkę postępowania u pacjentów dorosłych w ramach >II linii leczenia nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego opracowaną na podstawie wytycznych klinicznych oraz aktualnego obwieszczenia MZ7 dot. finansowanych terapii w programie lekowym B.54. Na diagramie znajdują się terapie, które są refundowane w Polsce na dzień 1 listopada 2022 r. Przedstawiono również umiejscowienie wnioskowanej terapii.



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

Skróty: PVd – pomalidomd + bortezomib + deksametazon, Pd – pomalidomid + deksametazon, DVd – daratumumab + bortezomib + deksametazon, KRd – karfilzomib + lenalidomid + deksametazon, IRd – iksazomib + lenalidomid + deksametazon, Kd – karfilzomib + deksametazon, EPd – elotuzumab + pomalidomid + deksametazon, DPd – daratumumab + pomalidomid + deksametazon, KPd – karfilzomib + pomalidomid + deksametazon, DKd – daratumumab + karfilzomib + deksametazon, IzaKd – izatuksymab + karfilzom b + deksametazon, IzaPd – izatuksymab + pomalidomid + deksametazon, PVd – pomalidomid + bortezomib + deksametazon

* pacjenci, u których stosowano uprzednio co najmniej 2 schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.
[A] pacjenci po co najwyżej 3 schematach leczenia, w tym schemacie zawierającym lenalidomid, u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu.
[B] pacjenci w stanie sprawności ECOG 0-2, po 2 lub 3 poprzedzających liniach leczenia, obejmujących bortezomib i lenalidomid
[C] po 1, 2 lub 3 poprzedzające protokoły leczenia; w którymkolwiek z poprzedzających protokołów leczenia zastosowano bortezomib i/lub lek immunomodulujący (talidomid lub lenalidomid lub pomalidomid), nie uzyskano remisji częściowej po 4 cyklach wg protokołu zawie rającego bortezomib lub stwierdzono progresję choroby po co najmniej 3 cyklach leczenia lenalidomidem i deksametazonem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta protokół leczenia, pacjent kwalif kuje się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i przeszczepieniem komórek krwiotwórczych. Terapia ta ma zastosowanie u pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych i ma na celu indukcję odpowiedzi – karfilzom b może być stosowany do maksymalnie 8 cykli, a więc nie jest to terapia długoterminowa.
[D] pacjenci spełniający kryteria do leczenia lenalidomidem w połączeniu z deksametazonem, u których występują aberracje cytogenetyczne z grupy wysokiego ryzyka, tj.: del(17p) albo t (4;14) albo t (14;16); oraz u których stosowano co najmniej 2 protokoły leczenia, stwierdzono brak oporności na lenalidomid i posiadają stan sprawności ECOG 0-2.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych oraz 1 organizacji pacjenckiej. Otrzymano 1 odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Ekspert	[redacted]
Aktualnie stosowane technologie medyczne we wnioskowanym wskazaniu	„Bardzo liczne. Wykaz aktualnie stosowanych opcji dostępny na stronie Polskiej Grupy Szpiczakowej: https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa/news/id/5633-algorytmy-leczenia-szpiczaka-plazmocytowego”

Ponadto, [redacted] wskazał, iż problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia obejmują: względnie niską aktywność oraz działania niepożądane („polineuropatia, nerki, powikłania zakrzepowo-zatorowe”). Natomiast „możliwe szybkie wdrażanie zaawansowanych terapii innowacyjnych – przeciwciała dwuspecyficzne, limfocyty chimerowe, przeciwciała sprzężone z toksyną” mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20.10.2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 111), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w programie lekowym B.54. „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C90.0)”:
  - lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd);
  - lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat RVd);
  - pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Pd);
  - pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat PVd);
  - daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat DVd);
  - karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Kd);
  - karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat KRd);
  - iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat IRd);
- w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C90.0:
  - bleomycyna,
  - karboplatyna,
  - cisplatyna,
  - cyklofosfamid,
  - cytarabina,
  - dakarbazyna,
  - doksorucybina,
  - pegylowana liposomalna doksorubicyna,
  - epirubicyna,
  - etopozyd,
  - ifosfamid,
  - melfalan,
  - winkrystyna,
  - hydrochlorek bendamustyny (w drugiej i kolejnych liniach leczenia),
  - pleryksafor,

  - bortezomib;
- ramach katalogu A – leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym:
  - deksametazon we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniach pozarejestracyjnych objętych refundacją, tj. w nowotworach złośliwych w ramach leczenia wspomagającego i premedykacji,
  - melfalan, prednizon i cyklofosfamid w nowotworach złośliwych,
  - prednizolon we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji;
- w ramach katalogu świadczeń dodatkowych (leczenie szpitalne – chemioterapia) – substancja czynna zawarta w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium Polski:
  - talidomid[6].

Z danych uzyskanych od NFZ wynika, iż w latach 2018-2021 w ramach programu lekowego B.54 ze środków publicznych finansowane były: lenalidomid, pomalidomid, daratumumab, bortezomib, karfilzomib oraz iksazomib (patrz też rozdz. 3.3. niniejszej AWA).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (Kd) – komparator główny; Komparatory dodatkowe: • **daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd)** • **pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (PVd)**	**Kd** • „Schemat wymieniany w polskich wytycznych PGSz 2021 jako preferowana opcja leczenia dla pacjentów RRMM opornych na lenalidomid stosowany w pierwszej linii (2 linia leczenia). PGSz 2021 rekomenduje również zastosowanie schematu u chorych ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia (≥3 linia leczenia) – dotyczy dawkowania Kd zgodnego z ChPL (2 razy w tyg.). • Obecny we wszystkich aktualnych wytycznych zagranicznych. W wytycznych NCCN 2022 wymieniany jako inna rekomendowana opcja leczenia wczesnych nawrotów (po 1-3 wcześniejszych terapiach) – dla karfilizom bu podawanego 2 razy w tyg. oraz jako terapia leczenia użyteczna w pewnych okolicznościach – dla karfilzomibu podawanego raz w tygodniu. Wytyczne NICE 2021 oraz EHA-ESMO 2021 zalecają zastosowanie schematu Kd w 2 linii leczenia RRMM. • Wytyczne EHA-ESMO z 2021 r. oraz wytyczne IMWG z 2016 r. wymieniają również karfilzom b jako kolejną opcję dla pacjentów z RRMM i • Wskazanie do stosowania zawarte w ChPL dla Kd obejmuje dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia. Jest to populacja zgodna z populacją rejestracyjną EMA dla IzaKd oraz szersza względem populacji z badania IKEMA (IzaKd). • Lek refundowany od 1 maja 2021 r. w ramach programu lekowego B.54 u pacjentów, u których stosowano 1, ale nie więcej niż 3 wcześniejsze protokoły (linie) leczenia (refundacja schematu w zmniejszonym dawkowaniu zgodnie z badaniem ARROW). • Populacja pacjentów, u których w polskiej praktyce klinicznej refundowany jest schemat Kd jest zgodna z populacją uwzględnioną w badaniu rejestracyjnym dla schematu IzaKd (IKEMA). • Dostępne są dowody h2h na temat skuteczności klinicznej dla porównania IzaKd vs Kd (dawkowanie zgodne z ChPL) w postaci badania klinicznego IKEMA (randomizowane badanie fazy III). •	Wybór zaakceptowano (szczegółowe uzasadnienie oceny analityków przedstawiono pod tabelą)

[6] Refundowany zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ z dnia 5 września 2022 roku (112/2022/DGL) w ramach katalogu świadczeń dodatkowych (leczenie szpitalne – chemioterapia), jako substancja czynna zawarta w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium Polski.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
	DVd (postać dożylna oraz podskórna) • „Wskazywany we wszystkich wytycznych zagranicznych (NCCN 2022, NICE 2021, EHA-ESMO 2021, IMWG 2021), najczęściej jako preferowany schemat leczenia wczesnych nawrotów tj. NCCN 2022: po 1-3 wcześniejszych terapiach MM; NICE 2021: opcja leczenia nawrotowego szpiczaka plazmocytowego u osób, które otrzymały jedną wcześniejszą terapię; EHO-ESMO 2021 oraz IMWG 2021 dla pacjentów po pierwszym nawrocie (2 linia leczenia). • Wg PGsz 2021 schemat DVd jest zalecany w przypadku pierwszej wznowy/progresji u chorych opornych na lenalidomid oraz u chorych ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia. • Refundowany w ramach programu lekowego B.54 w populacji pacjentów, u których zastosowano jedną linię leczenia, obejmującą bortezomib oraz przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i celowe jest ponowne leczenie bortezomibem zgodnie z zaleceniami klinicznymi pod warunkiem niewystępowania polineuropatii obwodowej lub bólu neuropatycznego ≥2 stopnia lub u których zastosowano 2 lub 3 poprzedzające linie leczenia, obejmujące bortezom b i lenalidomid (od 1 marca dostępny w dwóch postaciach podania: infuzji dożylnej oraz iniekcji podskórnych). Wskazanie refundacyjne dla DVd obejmuje zatem populację, w której może być zastosowana oceniana interwencja. • Wskazanie do stosowania zawarte w ChPL dla DVd obejmuje pacjentów z RRMM, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię – co ma przełożenie w badaniu klinicznym CASTOR. Jest to populacja zgodna z populacją rejestracyjną EMA dla IzaKd oraz szersza względem populacji uwzględnionej w badaniu IKEMA. • DAR podobnie jak oceniana interwencja jest przeciwciałem monoklonalnym anty-CD38 – są to zatem leki należące do tej samej grupy terapeutycznej, a w przypadku postaci dożylnej, również o takiej samej drodze podania. • • Porównywalna liczba leków w schemacie (terapia trójlekowa). • **PVd** • „Rekomendowany w polskich wytycznych PGSz 2021 jako terapia preferowana w przypadku pierwszej wznowy/progresji u chorych opornych na lenalidomid oraz u chorych ze wznową/progresją po co najmniej dwóch liniach leczenia. • Obecny w większości wytycznych (NCCN 2022, EHA-ESMO 2021, IMWG 2021). W wytycznych EHA-ESMO 2021 oraz IMWG 2021 zalecany u pacjentów po pierwszym nawrocie, którzy są przede wszystkim oporni na lenalidomid, z kolei NCCN 2022 wymienia schemat wśród terapii preferowanych w leczeniu pacjentów, którzy otrzymywali co najmniej dwie inne opcje terapeutyczne, w tym z udziałem czynnika immunomodulującego i inh bitora proteasomu, u których wystąpiła progresja w ciągu ≤60 dni po zakończeniu jednej z terapii. • Wskazanie do stosowania zawarte w ChPL dla PVd obejmuje dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia zawierający lenalidomid – populacja zbliżona do wskazania rejestracyjnego dla IzaKd (zapisy precyzują, że schematem stosowanym wcześniej ma być lenalidomid, brak takiego zapisu w ChPL ocenianej interwencji) oraz szersza niż w badaniu IKEMA. • Od 1 marca 2022 r. refundowany w ramach programu lekowego B.54 w populacji pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, w wieku 18 lat i powyżej, u których stosowano uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid, u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu. Schemat PVd jest dedykowany podobnej grupie pacjentów (druga, trzecia oraz czwarta linia leczenia), • • Porównywalna liczba leków w schemacie (terapia trójlekowa).	

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
	• [redacted] „Wybrane komparatory są aktualnie refundowane w Polsce w ramach programu lekowego B.54, obecne w aktualnych polskich oraz zagranicznych wytycznych [redacted] jak również mające zarejestrowane wskazanie w leczeniu nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytowego. [redacted]	

Zgodnie z aktualnie obowiązującym obwieszczeniem MZ z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r., w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD-10: C90.0)", w ramach II-IV linii leczenia refundowane są, poza schematami wskazanymi przez wnioskodawcę jako komparatory (tj. Kd, DVd, PVd) schematy:, Pd, Rd, KRd, IRd. Ponadto, ze środków publicznych finansowany w leczeniu RRMM jest schemat Vd (bortezomib + deksametazon) (patrz też rozdz. 3.5. niniejszej AWA).

W ramach przekazanych uzupełnień i ponownych uzupełnień ws. wymagań minimalnych, wnioskodawca przedstawił dodatkowe uzasadnienie wykluczenia schematów Pd, Rd, KRd, IRd i Vd jako potencjalnych komparatorów dla wnioskowanej technologii. Jednakże wątpliwości analityków Agencji budzi nieuwzględnienie jako komparatorów dla IzaKd schematów Rd i Pd.

Wnioskodawca wskazał, iż „Schematy dwulekowe (Rd, Vd) zgodnie z rekomendacjami klinicznymi (PTOK 2020, NCCN 2022, ESMO 2021, ASCO 2019) nie są preferowaną opcją terapeutyczną u pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym. W wytycznych wskazano, że ze względu na wykazaną przewagę schematów trójlekowych nad schematami dwulekowymi, to one powinny być rozważane jako pierwszy wybór u pacjentów, jeżeli istnieje możliwość ich zastosowania". Warto jednak zwrócić uwagę, że wnioskodawca jako główny komparator dla wnioskowanej technologii wskazał schemat dwulekowy (Kd), a schematy trójlekowe (tj. DVd i PVd) są w analizach wnioskodawcy komparatorami dodatkowymi.

Rd

W ramach analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy założono, iż wnioskowana technologia przejmie część rynku schematu Rd, co wpływa na niezgodność komparatorów w analizach wnioskodawcy.

Nieuwzględnienie schematu Rd jako komparatora wnioskodawca argumentował odwołując się między innymi do statusu refundacyjnego. W ramach uzupełnienia wnioskodawca wskazał, iż „Od 1 marca 2021 r. lenalidomid (w tym schemat: Rd) został objęty refundacją w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym (1 linia leczenia). A zatem, aktualna polska praktyka kliniczna umożliwiła pacjentom dostęp do leczenia RD w ramach 1. linii leczenia. Dodatkowo, od 1 maja 2022 r. w ramach programów lekowych i chemioterapii wprowadzony został pierwszy odpowiednik w ramach substancji czynnej lenalidomid, co pogłębiło zaistniałe zmiany w praktyce klinicznej leczenia szpiczaka plazmocytowego w Polsce – przesunięcie zastosowania lenalidomidu do pierwszej linii leczenia".

Należy mieć jednak na uwadze, iż możliwość stosowania lenalidomidu w ramach 1 linii leczenia nie wyklucza możliwości stosowania go w kolejnych liniach leczenia, co w programie lekowym B.54 odzwierciedlone jest zapisem:

„Kryteria kwalifikacji – pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym

Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym 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 pierwszej linii leczenia stosowano bortezomib".

Powyższy zapis jednoznacznie wskazuje, iż stosowanie lenalidomidu w leczeniu szpiczaka mnogiego nie jest ograniczony do 1. linii leczenia.

Ponadto, wnioskodawca odniósł się do możliwości stosowania lenalidomidu u pacjentów

Wnioskodawca wskazał także, iż schemat Rd „Stanowi podstawowy lek pierwszoliniowy według wytycznych klinicznych: polskich (PGSz 2021) oraz zagranicznych. Schemat dwulekowy Rd nie jest preferowaną opcją terapeutyczną u pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym (PTOK, NCCN, ESMO, ASCO, IMWG)". Niemniej jednak, ze względu na możliwość stosowania w kolejnych liniach leczenia zgodnie z programem lekowym B.54 mógłby dla części pacjentów stanowić alternatywę dla wnioskowanego schematu IzaKd.

Pd

Wnioskodawca wskazał, iż schemat Pd nie jest komparatorem we wnioskowanym wskazaniu, ponieważ „Refundowany jest 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 wnioskowanej populacji dla IzaKd)". Należy jednak zauważyć, iż zgodnie z treścią wnioskowanego programu lekowego, schemat IzaKd ma być stosowany m.in. w ramach III i IV linii leczenia, a zatem również u pacjentów „mocno przeleczonych". W odniesieniu do IzaKd w proponowanym programie lekowym nie ma zapisu o konieczności wystąpienia progresji choroby w trakcie ostatniego leczenia, jednak warto zwrócić uwagę, że wdrożenie kolejnej linii leczenia zwykle nie następuje w przypadku, gdy dana terapia jest skuteczna, a jej toksyczność akceptowalna – kolejna linia leczenia jest wdrażana m.in. w przypadku braku pożądanej skuteczności, nieakceptowalnej toksyczności, a także stwierdzenia progresji choroby. W związku z powyższym, w subpopulacji pacjentów kwalifikujących się do rozpoczęcia III lub IV linii leczenia, u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby, jako komparator dla wnioskowanej technologii można rozważyć zastosowanie schematu Pd.

Należy również podkreślić, iż warto przeprowadzić porównanie wnioskowanej technologii z możliwie szerokim spektrum komparatorów.

Warto także zwrócić uwagę, iż w 2022 r. ocenie AOTMiT podlegał produkt leczniczy Empliciti (elotuzumab), tj. elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (schemat EPd) we wskazaniu leczenie nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytowego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia (AWA Empliciti (elotuzumab) nr OT.4231.28.2022 (BIP AOTMiT 44/20229)). Schemat EPd w przyszłości mógłby potencjalnie stanowić dodatkowy komparator komparator dodatkowy dla leku Sarclisa. Należy zauważyć, że zgodnie z ChPL Empliciti:

Lek Empliciti uzyskał pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości i negatywną opinię Prezesa Agencji.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej (AKL) wnioskodawcy była „ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Sarclisa (substancja czynna: izatuksymab) stosowanego w skojarzeniu z karfilzomibem oraz deksametazonem (IzaKd) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym,

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	„Pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym w wieku 18 lat i powyżej, u których:	„Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia”	Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym, kryteria kwalifikacji do programu obejmują , co nie zostało ujęte w kryteriach włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. W ramach przekazanych uzupełnień ws. wymagań minimalnych, wnioskodawca wskazał: „Zarówno predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu opisane w AKL (…), 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”, w którym uwzględniono szczegółowe kryteria w tym, Należy również zauważyć, iż włączone do przeglądu badanie IKEMA jest zgodne w zakresie podnoszonego przez AOTMiT parametru”.
Interwencja	„Produkt leczniczy Sarclisa (20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji): stosowany w schemacie IzaKd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon); schemat dawkowania zgodny z ChPL”	„Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia”	Brak uwag.
Komparatory	<u>Komparator główny</u>: • Karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (Kd); schemat dawkowania oraz sposób podania zgodnie z ChPL dla Kyprolis (10 mg, 30 mg, 60 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji) lub zapisami programu lekowego B.54 <u>Komparatory dodatkowe</u>[7]: • Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd i.v. oraz DVd s.c.); schemat dawkowania oraz sposób podania zgodnie z ChPL dla Darzalex (20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu	„Inne niż zdefiniowana w kryteriach włączenia”	Patrz rozdz. 3.6. niniejszej AWA.

[7] Wnioskodawca wskazał, iż: „W sytuacji braku badań dla dawkowania w pełni zgodnego z ChPL/PL B.54, dopuszczono możliwość włączenia badań z odmiennym dawkowaniem w zakresie częstotliwości jego podawania”.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	do infuzji; 1800 mg roztwór do wstrzykiwań) oraz zapisami programu lekowego B.54 • Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (PVd); schemat dawkowania oraz sposób podania zgodnie z ChPL dla Imnovid (4 mg kapsułki twarde) oraz zapisami programu lekowego B.54”		
Punkty końcowe	„Skuteczność kliniczna: • Przeżycie całkowite (OS); • Przeżycie bez progresji choroby (PFS); • Czas do progresji (TTP); • Czas do następnego leczenia (TNT); • Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) • Czas trwania odpowiedzi (DOR); • Odsetek odpowiedzi na leczenie: - Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR); - Odpowiedź całkowita (CR); - Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR); - Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR); - VGPR lub lepiej (≥VGPR); - Odpowiedź częściowa (PR); - Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej (MRD(-)); - Stabilizacja choroby; - Progresja choroby; - Inne. • Jakość życia (EORTC QLQ-C30; EORTC QOL-MY20; EQ-5D-5L). Bezpieczeństwo: • Zgony; • Utraty pacjentów z badania/ leczenia; • Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, poważne, związane z leczeniem); • Poszczególne hematologiczne oraz niehematologiczne zdarzenia niepożądane (w tym stopnia 3-4); • Reakcje związane z infuzją (IRR); • Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu • Inne kategorie zdarzeń niepożądanych raportowane w badaniach; • Czas obserwacji; • Liczba cykli leczenia”	„Inne niż zdefiniowana w kryteriach włączenia”	Brak uwag.
Typ badań	• „Do analizy głównej zostaną włączone badania wysokiej wiarygodności, czyli randomizowane badania kontrolowane (RCT); • W ramach przeglądu badań wtórnych zostaną uwzględnione opublikowane przeglądy systematyczne; • W ramach analiz dodatkowych (analiza efektywności praktycznej i dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa) uwzględniane będą prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne”	„Inny niż zdefiniowana w kryteriach włączenia”	Włączanie do analizy głównej wyłącznie badań RCT, a nie dostępnych badań o najwyższej wiarygodności, mogło powodować wykluczenie badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z poszczególnymi schematami, wskazanymi jako komparatory.
Inne kryteria	• „Publ kacje w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym);	„Inne niż zdefiniowana w kryteriach włączenia”	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	• Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej[8]”		

Dodatkowo, wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie dla schematu Kd stosowanego w dawkowaniu zgodnym z dawkowaniem w aktualnym programie lekowym B.54, a także wyszukiwanie badań dla komparatorów: DVd i PVd. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 1.3. oraz 13. AKL wnioskodawcy.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Autorzy przeglądu systematycznego wnioskodawcy w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych przeszukali następujące bazy informacji medycznych: Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library (via Ovid, „z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz”), a także rejestry badań klinicznych: http://www.clinicaltrials.gov i http://www.clinicaltrialsregister.eu.

„W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych). Dodatkowo, dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych. Przeszukano też rejestry badań klinicznych.”

Wyszukiwanie przeprowadzono 10 marca 2022 r.

W opinii analityków Agencji, po przekazanych dodatkowych wyjaśnieniach dotyczących opisu metodyki obejmującym strategie wyszukiwania w ramach odpowiedzi na niespełnienie wymagań minimalnych, wyszukiwanie wnioskodawcy przeprowadzono w sposób prawidłowy w zakresie wykorzystanych baz bibliograficznych, doboru haseł i czułości.

Selekcję badań przeprowadzono dwuetapowo, w pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia, a następnie analizowano pełne teksty publikacji. Selekcję badań przeprowadziły dwie pracujące niezależnie osoby, które niezgodności opinii uzgadniały w drodze konsensusu lub przy udziale osoby trzeciej, co jest zgodne z polskimi wytycznymi HTA. Wnioskodawca wskazał, iż „na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami”.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne i aktualizujące (data wyszukiwania: 1.10.2022 r.) w bazach Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji oraz przedmiotowej jednostki chorobowej. W jego wyniku, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli 7 abstraktów konferencyjnych do badania IKEMA (włączonego do przeglądu wnioskodawcy.

W ramach odpowiedzi na niespełnienie wymagań minimalnych, wnioskodawca uwzględnił 1 publikację odnalezioną w ramach wyszukiwania aktualizująco-weryfikującego Agencji (abstrakt konferencyjny Moreau 2022). Dla pozostałych odnalezionych przez analityków Agencji publikacji, wnioskodawca przedstawił uzasadnienie wykluczenia ich z przeglądu.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących IzaKd z komparatorami wskazanymi jako komparatory dodatkowe: DVd i PVd, we wnioskowanym wskazaniu. Wnioskodawca wskazał, iż „W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej dla analizowanych interwencji (IzaKd vs DVd) przez wspólną grupę referencyjną” oraz „Nie odnaleziono (…) prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej dla analizowanych interwencji (IzaKd vs PVd) przez wspólną grupę referencyjną”. W związku z tym wyniki dla porównań IzaKd vs DVd i IzaKd vs PVd przedstawiono w postaci zestawienia danych.

[8] Wnioskodawca doprecyzował: „Analiza główna: 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; w ramach analiz dodatkowych (poszerzona ocena bezpieczeństwa, efektywność praktyczna) w uzasadnionych przypadkach możliwe jest uwzględnienie badań w postaci abstraktu lub posteru konferencyjnego”.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją, w którym bezpośrednio porównano wnioskowaną technologię ze schematem Kd:

- IKEMA – badanie RCT, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo IzaKd vs Kd w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy otrzymali wcześniej od 1-3 linii leczenia (opisane w publikacjach: Moreau 2020 (publikacja główna), Moreau 2021, Capra 2021, EMA 2021).

  Ponadto, do przeglądu wnioskodawcy włączono niepublikowane dane do badania IKEMA:

Ponadto, do AKL wnioskodawcy włączono 3 badania dla komparatorów:

- dla schematu DVd badania, w którym oceniono efektywność kliniczną DVd i.v. względem Vd w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy stosowali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia:
  - CASTOR (Palumbo 2016, Spencer 2018, Mateos 2020a, Mateos 2020b, Weisel 2020, Hungria 2021, Avet-Loiseau 2021 oraz abstrakty Weisel 2019b, Weisel 2019c);
  - LEPUS (Lu 2021) – badanie przeprowadzone na populacji chińskiej.
- dla schematu PVd: badanie OPTIMA (Richardson 2019, Weisel 2020, Dimopoulos 2021, Richardson 2022; dane w rejestrze ClinicalTrials.gov oraz materiały konferencyjne Schjesvold 2020), w którym oceniono efektywność kliniczną schematu PVd vs Vd w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali jeden do trzech schematów leczenia (w tym dwa lub więcej cykli leczenia lenalidomidem), i u których nastąpiła progresja choroby podczas stosowania lub po ostatnim schemacie leczenia.

Włączono także badanie ARROW (Dimopoulos 2020, Moreau 2018, Moreau 2019, Dimopoulos 2019, Takezako 2021, dane z rejestru ClinicalTrials.gov), w ramach którego oceniano „efektywność kliniczną schematu Kd stosowanego raz w tygodniu (KAR w dawce 70 mg/m^2; dawkowanie zgodnie z programem lekowym B.54) vs Kd stosowanego dwa razy w tygodniu (KAR w dawce 27 mg/m^2) w populacji pacjentów z RRMM, którzy stosowali uprzednio od 2 lub 3 linie leczenia składające się z inhibitora proteasomów i leku immunomodulującego oraz z opornością na ostatnio stosowaną terapię (w tym bortezomibem lub iksazomibem)".

Do analizy wnioskodawcy włączono także 5 przeglądów systematycznych:

- Botta 2021 – przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, w którym oceniano skuteczność kliniczną różnych schematów (w tym: IzaKdD, DVd, PVd, Vd, Kd) leczenia nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytowego u pacjentów wcześniej leczonych lenalidomidem;
- Dimopoulos 2022 – przegląd systematyczny, w którym oceniano skuteczność dostępnych i zatwierdzonych opcji leczenia (w tym: izatuksymab, karfilzomib, pomalidomid, daratumumab, iksazomib) pacjentów z opornym i nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, którzy wcześniej byli leczeni lenalidomidem i bortezomibem oraz przeciwciałami monoklonalnymi anty-CD38;
- Frampton 2021 – przegląd systematyczny oceniający skuteczność i bezpieczeństwo stosowania schematów IzaKd i IzaPd w leczeniu pacjentów z nawrotowym i/lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia (dot. pacjentów otrzymujących IzaKd);
- Maples 2021 – przegląd systematyczny oceniający efektywność kliniczną terapii z udziałem przeciwciał monoklonalnych (w tym: izatuksymab, daratumumab) stosowanych w leczeniu szpiczaka plazmacytowego;
- van de Donk 2021 – przegląd systematyczny, w którym oceniano różne sposoby leczenia szpiczaka plazmocytowego oraz innych zaburzeń plazmocytowych (w tym: schemat IzaKd).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 14. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
IKEMA NCT03275285 (Moreau 2021) *Źródło finansowania:* *Sanofi*	Wieloośrodkowe (69 ośrodków), międzynarodowe (16 krajów, w tym Czechy, Francja, Grecja, Hiszpania, Rosja, Węgry, Wielka Brytania, Włochy), otwarte, badanie III fazy z randomizacją (RCT), w układzie grup równoległych (badanie dwuramienne): • zaślepienie: brak zaślepienia pacjentów i personelu, zaślepienie osób analizujących wyniki; • typ hipotezy: *superiority*; • okres obserwacji: 20,7 mies. • interwencje: - IzaKd,(schemat: izatuksymab + karfilzomib + deksametazon); - Kd (schemat: karfilzomib + deksametazon). Izatuksymab (i.v.) 10 mg/kg co tydz. W pierwszym cyklu, a następnie co dwa tyg., Karfilzom b (i.v.) 20 mg/m^2 pc w dn. 1. i 2.; w dawce 56 mg/m^2 w dniach 8., 9., 15. i 16. w cyklu 1 oraz 56 mg/m^2 w dn. 1., 2., 8., 9., 15. i 16. w kolejnych cyklach, Deksametazon 20 mg (p.o. / i.v.)* w dniach: 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22., 23. każdego 28-dniowego cyklu (dożylnie w dniach podawania izatuksymabu i (lub) wlewów karfilzomibu oraz doustnie w pozostałe dni).	Kryteria włączenia: • wiek ≥ 18 lat; • nawrotowy lub oporny szpiczak mnogi; • 1-3 wcześniej stosowane linie leczenia; • mierzalna choroba definiowana jako obecność: elektroforeza białek surowicy (białko M w surowicy ≥ 0,5 g/dl) lub elektroforeza białek moczu (białko M w moczu ≥ 200 mg/ 24 godziny). Kryteria wykluczenia (wybrane): • stan sprawności wg ECOG > 2; • pacjenci z eGFR poniżej 15 mL/min/1,73m^2; • frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) poniżej 40%. Liczba pacjentów IzaKd: 177, w tym: Kd: 122, w tym:	Pierwszorzędowy: • przeżycie wolne od progresji (PFS). Pozostałe (wybrane): • przeżycie całkowite (OS), • odpowiedź na leczenie: - ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR), - odpowiedź całkowita (CR), - bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR), - odpowiedź częściowa (PR), • negatywizacja minimlanej choroby resztkowej (MRD(-))[9], • progresja choroby, • odpowiedź nerkowa, • czas do progresji choroby (TTP), • czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR), • czas trwania odpowiedzi (DOR), • jakość życia wg EORTC QLQ-C30, • profil bezpieczeństwa.
Badania dla komparatorów			
CASTOR NCT02136134 (Palumbo 2016) *Źródło finansowania:* *Janssen Research and Development*	Wieloośrodkowe (115 ośrodków, w tym, 5 polskich), międzynarodowe (16 krajów, w tym Czechy, Hiszpania, Holandia, Niemcy, Polska, Rosja, Szwecja, Ukraina, Węgry), otwarte, badanie III fazy z randomizacją (RCT), w układzie grup równoległych (badanie dwuramienne): • zaślepienie: brak; • typu hipoteza: *superiority*; • okres obserwacji: 3 lata; • interwencje: - DVd (schemat: daratumumab + bortezom b + deksametazon); - Vd (schemat: bortezom b + deksametazon). Daratumumab: 16 mg/kg i.v. co tydz. (w dniu 1, 8 i 15) podczas I -3 cyklu, a następnie co trzy tyg. (dzień 1) w cyklu 4-8, następnie co 4 tyg. w	Kryteria włączenia: • wiek ≥ 18 lat; • chorzy ze szpiczakiem leczeni wcześniej ≥ linią leczenia, mający co najmniej częściową odpowiedź na jedną lub więcej wcześniejszych terapii i udokumentowaną postępującą chorobę zgodnie z kryteriami IMWG podczas lub po zakończeniu ostatniego schematu leczenia; • stopień sprawności wg ECOG 0, 1 lub 2; • choroba mierzalna na wizycie przesiewowej. Kryteria wykluczenia (wybrane): • liczba neutrofilii ≤ 1 000/mm^3; • poziom hemoglobiny ≤7,5 /dl; • liczba płytek krwi ≤75 000/mm^3;	Pierwszorzędowy: • PFS. Pozostałe (wybrane): • OS, • TTP, • ORR, • TTR, • VGPR, • czas do kolejnej terapii, • profil bezpieczeństwa.

[9] Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej MRD(-) definiowana była w badaniu IKEMA jako: „jako odsetek pacjentów z ujemnym MRD, u których zastosowano co najmniej jedną dawkę leku.
Ocenę przeprowadzono z użyciem technologii sekwencjonowania nowej generacji (ang. next generation sequencing; NGS) z wykorzystaniem aparatu Adaptive clonoSEQ z czułością na poziomie 10^{-5}.
Ocenę MRD(-) w oparciu o próbki szpiku kostnego przeprowadzono w przypadku pacjentów, u których stwierdzono bardzo dobrą częściową odpowiedź na leczenie lub lepiej.”

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	kolejnych cyklach, aż do momentu wycofania zgody na udział w badaniu, wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Bortezomib: 1,3 mg/m^2 w dniach 1, 4, 8 i 11 każdego cyklu (cykle 1-8). Deksametazon: 20 mg, doustnie lub i.v. w dniach 1, 2, 4, 5, 8, 9,11 i 12 każdego cyklu (całkowita dawka przypadająca na cykl wynosi 160 mg).	• klirens kreatyniny < 20 ml/min/1,73m^2; • poziom aminotransferazy alaninowej lub aminotransferazy asparaginowa 2,5-krotnie powyżej górnej granicy normy; • poziom bilirubiny 1,5-krotnie powyżej górnej granicy normy. Liczba pacjentów • DVd: 251 • Vd: 247	
LEPUS NCT03234972 (Lu 2021) *Źródło finansowania: Janssen Global Services LLC*	Wieloośrodkowe (27 ośrodków w Chinach i na Tajwanie), otwarte, badanie III fazy z randomizacją (RCT), w układzie grup równoległych (badanie dwuramienne): • zaślepienie: brak; • typ hipotezy: *superiority*; • okres obserwacji: 8,2 mies. (mediana); • interwencje: - DVd (schemat: daratumumab + bortezom b + deksametazon); - Vd (schemat: bortezom b + deksametazon). Daratumaumab : 16 mg/kg i.v. co tydz. w cyklach 1 -3, a następnie co trzy tyg. w cyklach 4-8, następnie co 4 tyg. w kolejnych cyklach do wystąpienia progresji choroby; Bortezomib: 1,3 mg/m^2 w dniach 1, 4, 8 i 11 każdego cyklu. Deksametazon: 20 mg, doustnie lub i.v. w dniach 1, 2, 4, 5, 8, 9,11 i 12 każdego cyklu.	Kryteria włączenia: • wiek ≥ 18 lat; • nawrotowy lub oporny szpiczak mnogi; • zastosowanie uprzednio ≥ 1 linii leczenia; • stopień sprawności ECOG ≤ 2; • choroba mierzalna; • pacjenci z co najmniej częściową odpowiedzią na stosowany uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia; • progresja choroby zgodnie z kryteriami IMWG podczas lub po stosowanym jako ostatni schemacie leczenia. Kryteria wykluczenia (wybrane): • istotne klinicznie choroby serca lub inne choroby współistniejące lub stosowanie leków mogących wpłynąć lub zaburzyć wyniki badania; • stosowana uprzednio terapia zawierająca przeciwciała monoklonalnego anty-CD38; • przeszczep komórek macierzystych w ciągu 12 tygodni przed randomizacją lub przeszczep allogeniczny; • planowany przeszczep komórek macierzystych przed progresją choroby; • przewlekła obturacyjna choroba płuc z FEV1 < 50%. Liczba pacjentów • DVd: 141; • Vd: 70.	Pierwszorzędowy: • PFS. Pozostałe (wybrane): • OS, • ORR, • VGPR, • TTP, • TTR, • DOR, • profil bezpieczeństwa.
OPTIMISMM NCT01734928 (Richardson 2019) *Źródło finansowania: Celgene*	Wieloośrodkowe (279 ośrodków), międzynarodowe (21 krajów, w tym: Austria, Dania, Finlandia, Francja, Grecja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Niemcy, Norwegia, Polska, Portugalia, Rosja, Szwecja, Wie ka Brytania, Włochy) otwarte badanie III fazy z randomizacją (RCT), w układzie grup równoległych (badanie dwuramienne): • zaślepienie: brak; • typ hipotezy: superiority; • okres obserwacji: 15,9 mies. (mediana) • interwencje: - PVd (schemat: pomalidomid + bortezom b + deksametazon); - Vd (schemat: bortezom b + deksametazon).	Kryteria włączenia: • wiek ≥ 18 lat; • nawrotowy lub oporny szpiczak plazmocytowy; • mierzalna choroba definiowana jako obecność: elektroforeza białek surowicy (białko M w surowicy ≥ 0,5 g/dl) lub elektroforeza białek moczu (białko M w moczu ≥ 200 mg/ 24 godziny); • stopień sprawności wg ECOG 0, 1 lub 2; • chorzy, którzy otrzymali uprzednio 1-3 schematy leczenia szpiczaka plazmocytowego, w tym leczenie schematem zawierającym lenalidomid przez ≥ 2 kolejne cykle oraz udokumentowaną progresją choroby po ostatnim schemacie leczenia. Kryteria wykluczenia (wybrane): • chorzy z ciężkim zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) wymagający dializy;	Pierwszorzędowy: • PFS. Pozostałe (wybrane): • OS, • ORR, • DOR, • TTR, • przeżycie wolne od progresji po leczeniu następnej linii, • jakość życia (EORTC QLQ-C30, QLQ-MY20, EQ-5D-3L), • profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	Pomalidomid (p.o.) doustnie w dawce 4 mg w dniach od 1 do 14 w każdym cyklu 21-dniowym; Bortezomib (i.v.) w dawce 1,3 mg/m^2 pow. ciała podawano dożylnie w 1, 4, 8 i 11 dniu w cyklach od 1 do 8 oraz w 1 i 8 dniu w cyklu 9 i kolejnych. Deksametazon podawano doustnie w dawce 20 mg (p.o.) w przypadku pacjentów w wieku ≤ 75 lat lub 10 mg w przypadku pacjentów w wieku > 75 lat, w dniach: 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11 i 12 w cyklach od 1 do 8 i w dniach: 1., 2., 8., 9. w cyklu 9 i kolejnych.	• klinicznie istotny, nieprawidłowy wynik EKG podczas badania przesiewowego, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia lub niestabilna lub słabo kontrolowana dławica piersiowa; • jedna z następujących nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych: całkowita liczba neutrofilii < 1 000/µl, poziom hemoglobiny < 87 g/dl; liczba płytek krwi < 75 000/µl; stężenie wapnia w surowicy > 13,5 mg/dl, poziom aminotransferazy alaninowej lub aminotransferazy asparaginowa 3-krotnie powyżej górnej granicy normy; poziom bilirubiny 1,5-krotnie powyżej górnej granicy normy. Liczba pacjentów • PVd: 282, w tym: [redacted] • Vd: 278, w tym: [redacted]	

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziałach 13.6.1. –13.6.3. AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 13.6.4. AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W analizie klinicznej wnioskodawcy badania randomizowane oceniono w skali zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego zaproponowaną przez Cochrane Collaboration (patrz rozdz. 1.6. oraz 13.11. AKL wnioskodawcy). Wiarygodność badań jednoramiennych oceniono wg skali NICE, natomiast do oceny wiarygodności odnalezionych przeglądów systematycznych wykorzystano skalę AMSTAR 2.

Wyniki oceny jakości badań wg wnioskodawcy, zweryfikowanej przez analityków Agencji zostały przedstawione w poniżej tabeli.

Tabela 15. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Handbook

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i uczestników	Zaślepienie oceny efektów leczenia	Kompletność danych	Raportowanie selektywne	Ogólne ryzyko
IKEMA	niskie	niskie	wysokie	niskie	niskie	niskie	niskie
CASTOR	niskie	niskie	wysokie	niejasne	niskie	niskie	niskie
LEPUS	niskie	niskie	wysokie	niejasne	niskie	niskie	niskie
OPTIMISMM	niskie	niskie	wysokie	niejasne	niskie	niskie	niskie

Wnioskodawca ryzyko błędów dla większości domen w badaniach RCT cenił na niskie, jedynie z wyjątkiem ryzyka błędu wynikającego z brakiem zaślepienia badaczy i uczestników określił na niejasne. Analitycy Agencji ryzyko to ocenili jako wysokie, dodatkowo zdaniem analityków Agencji ryzyko błędów w zakresie zaślepienia oceny efektów leczenia w badaniach CASTOR, LEPUS i OPTIMISMM należy uznać za niejasne (ze względu na brak zaślepienia osób analizujących / oceniających wyniki badań).

Wszystkie włączone do AKL przeglądy systematyczne oceniono jako krytycznie niskiej jakości (patrz rozdz. 13.11.3. AKL wnioskodawcy).

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Brak badań head-to-head bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Sarclisa podawanego w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem (schemat IzaKD)

z wybranym komparatorem dodatkowym – schematem DVD (postać dożylna oraz podskórna), PVD oraz KD wg dawkowania zgodnego z PL B.54 (karfilzomib 70 mg/m^2 raz w tyg.; Kd70).”

- „Brak badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną (KD według dawkowania zgodnego z ChPL; karfilzomib w dawce 56 mg/m^2 dwa razy w tyg.) z wybranymi komparatorami dodatkowymi tj. schematem DVD (postać dożylna oraz podskórna), PVD oraz Kd70”;
- „Porównanie schematów IzaKD vs DVD (postać dożylna) oraz IzaKD vs PVD w oparciu o proste zestawienie danych bez dopasowania (ang. naïve comparison) przy zastosowaniu metodologii unadjusted comparison”;
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- „Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń statystycznych określających istotność statystyczną przedstawionych wyników w oparciu o jakościowe zestawienie danych IzaKD vs DVD i.v. oraz IzaKD vs PVD (unadjusted comparison)”;
- „Ze względu na stwierdzoną heterogeniczność, brak możliwości jakościowego zestawienia danych dla IzaKD vs Kd70 (wg dawkownia zgodnego z programem lekowym B.54). (…)”;
- „Z uwagi na brak badań dla DVD w postaci podskórnej (DVD s.c.) w [redacted] brak możliwości jakościowego zestawienia danych dla porównania IzaKD vs DVD s.c. Należy jednak zauważyć, iż AOTMiT w oparciu o wyniki badania COLUMBA wskazuje, że terapia z zastosowaniem formy podskórnej nie różni się od terapii z zastosowaniem formy dożylnej w zakresie skuteczności leczenia. Ponadto w przedłożonych do AOTMiT analizach wykazano, że forma podskórna wykazuje zbliżony profil farmakokinetyczny do dożylnej formy daratumumabu; uzyskane dane dotyczące biodostępności są zbliżone, stąd obie formy podania leku (zgodnie z obowiązującymi kryteriami EMA) można traktować biorównoważnie. Wobec powyższych należy uznać, że zastąpienie daratumumabu i.v. formą podskórną leku nie wpłynie na skuteczność stosowanego leczenia w schemacie DVD, a wyniki badań RCT bezpośrednio porównujących DVD z komparatorami (uwzględnione w zestawieniu danych dla IzaKD) są reprezentatywne zarówno dla postaci podskórnej, jak i dożylnej leku”;

- „Autorzy analizy klinicznej podjęli decyzję o niewłączeniu do analizy głównej publikacji dostępnych jedynie w formie doniesień konferencyjnych (postery, abstrakty, plakaty itp.) jak również publikacji typu list, komentarz. Brak uwzględnienia wskazanych rodzajów publikacji wynika z faktu, że wartość dowodowa danych pochodzących m.in. z abstraktów konferencyjnych, posterów itd. jest z definicji niska i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych; ponadto niemożliwa jest do przeprowadzenia pełna ocena wiarygodności tego typu doniesień (często ze względu na brak wystarczających danych). Istotnym jest jednak fakt, że na etapie systematycznego wyszukiwania odnalezione abstrakty konferencyjne/ postery/ listy/ komentarze weryfikowano pod kątem identyfikacji nowych danych”;
- [redacted]

- „Odmienny sposób oceny punktów końcowych lub różnice w definicjach:”
    - „PFS oraz odpowiedź na leczenie (ORR, CR, ≥VGPR) w badaniach włączonych do zestawienia danych (IzaKD vs DVD i.v.): W badaniu CASTOR oceny progresji choroby oraz wskaźnika odpowiedzi na leczenia (ORR) dokonywał badacz (ang. Investigator Assessed), co może mieć potencjalny wpływ na heterogeniczność uzyskanych wyników. Natomiast w badaniu IKEMA ocenę progresji choroby oraz ORR dokonywała Niezależna Komisja Oceny Odpowiedzi (ang. Independent Response Review Committee, IRC), co wpływa na spójność i homogenność wyników. W publikacji LEPUS nie przedstawiono natomiast informacji odnośnie faktu, kto przeprowadzał ocenę PFS w oparciu o kryteria zdefiniowane w ramach IMWG.

      Ponadto, w przypadku IzaKD analizowno liczby oraz odsetki pacjentów, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie, natomiast w ramach zbiorczej analizy danych pochodzących z badań CASTOR i LEPUS analizowano częstość występowania co najmniej całkowitej odpowiedzi na leczenie (≥CR). Autorzy nie przedstawili definicji co najmniej całkowitej odpowiedzi na leczenie. W związku z powyższym wnioskowanie w oparciu o wyniki dla niniejszego punktu końcowego (CR) należy traktować z należytą ostrożnością”;
    - „Definicji zdarzeń niepożądanych w badaniach włączonych do zestawienia danych (IzaKD vs DVD): w przypadku wyników dla ocenianej interwencji (IzaKD) dostępne były dane dotyczące hematologicznych zdarzeń niepożądanych (populacja ITT) występujących w ≥3 stopnia (tj. obejmujące 3, 4 oraz 5 stopień), natomiast w przypadku danych dla komparatora (DVD i.v.) zidentyfikowano dane dla TEAEs występujące w 3-4 stopniu nasilenia. A zatem, wyższa częstość obserwowanych TEAEs po stronie IzaKD może być również podyktowana wskazaną różnicą raportowanych stopni nasilenia”;
    -
    - „Definicji zdarzeń niepożądanych w badaniach włączonych do zestawienia danych (IzaKD vs PVD): w przypadku wyników dla IzaKD dostępne były dane dotyczące niehemtologicznych zdarzeń niepożądanych Powyższe rozbieżności w definicjach oraz sposobie raportowania zestawionych ze sobą danych może mieć wpływ na otrzymane wyniki”;
- „Brak możliwości zestawienia danych IzaKD vs DVD i.v. dla oceny bezpieczeństwa w ramach wnioskowanej populacji tj. IKEMA oraz CASTOR i LEPUS dla: (1) możliwie najdłuższego i zbliżonego pomiędzy badaniami okresu obserwacji (IKEMA: 20,7 mies. vs CASTOR: 19,4 mies.) – analiza główna. Dodatkowo, w załączniku 13.8 przedstawiono analizę wrażliwości z uwzględnieniem wszystkich badań tj.: 20,7 mies. (IKEMA) vs 7,4 mies. (CASTOR) i 8,2 mies. (LEPUS)”;

- „Różnice w charakterystyce populacji: wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie oraz oceny bezpieczeństwa po stronie komparatora PVD
- „Odnotowano nieznaczne rozbieżności w dawkowaniu daratumumab (postać dożylna) w oparciu o Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) dla Darzalex oraz zapisy programu lekowego B.54 (PL), względem dawkowania w badaniach CASTOR oraz LEPUS. W oparciu o ChPL i PL daratumumab w dawce 16 mg/kg masy ciała jest podawany we wlewie dożylnym raz w tygodniu w tygodniach 1-9 (w sumie 9 dawek), co trzy tygodnie w tygodniach 10-24 (w sumie 5 dawek) oraz co 4 tygodnie od 25 tygodnia leczenia do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Natomiast dawkowanie w badaniach CASTOR i LEPUS nieznacznie się różni. DVD i.v. (16 mg/kg masy ciała) był podawany dożylnie raz na tydzień (dni 1, 8, 15) w cyklach 1-3, raz na 3 tyg. (dzień 1) w cyklach 4-8 i raz na 4 tyg. w kolejnych cyklach, dopóki pacjent nie wycofał zgody, nastąpiła progresja choroby lub wystąpiły niedopuszczalne efekty toksyczne. Cykle 1-8: 21-dniowe; cykle 9+: 28-dniowe. Długość cyklu od 1 do 24 tyg. leczenia wynosi 3 tygodnie, a od 25 tyg. leczenia wynosi 4 tygodnie”;
- „Nie zidentyfikowano wyników dla badań (postmarketingowych, obserwacyjnych, rejestrów) z zakresu efektywności praktycznej (ang. real world data, RWD) dla izatuksymabu podawanego w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem Nie odnaleziono także doniesień z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania schematu IzaKD w warunkach praktycznych pacjentów z nawrotowym /opornym szpiczakiem mnogim, co wynika zapewne z faktu, iż produkt leczniczy Sarclisa został rok temu dopuszczony do obrotu – 19 kwietnia 2021 r. schemat IzaKD otrzymał na pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej, a 31 marca 2021 r. w Stanach Zjednoczonych. Należy jednak podkreślić, iż aktualnie prowadzone jest prospektywne badanie obserwacyjne IONA-MM (NCT04458831), w którym oceniane jest zastosowanie izatuksymabu w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w populacji dorosłych pacjentów z RRMM, którzy otrzymali wcześniej, co najmniej jedną linię leczenia. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w zidentyfikowanych abstraktach konferencyjnych (Tekle 2020, Knauf 2021) oraz na stronie rejestru badań klinicznych, aktualnie trwa proces rekrutacji pacjentów, a szacowana data zakończenia badania to październik 2025 roku”;
- „Ocenę efektywności klinicznej IzaKD vs KD (dawkowanie zgodne z ChPL) przeprowadzono w oparciu o dane pochodzące z badania IKEMA, stanowiącego obecnie próbę kliniczną w toku (ang. ongoing). Uwzględnione w niniejszym przeglądzie dane zostały przedstawione dla analizy interim z datą odcięcia (ang. cut-off) na 07.02.2020 r. oraz medianą obserwacji wynoszącą 20,7 miesiąca”;
- „Analiza przeżycia w badaniu IKEMA została przeprowadzona z użyciem danych niedojrzałych. Mediany przeżycia całkowitego w obu analizowanych grupach terapeutycznych dla analizowanej daty odcięcia danych (07.02.2020 r.) nie zostały osiągnięte. W związku z tym, powyższe wnioskowanie powinno zostać potwierdzone po osiągnięciu dojrzałości danych”;
-
- „Autorzy badania IKEMA przeprowadzili losową alokację pacjentów do poszczególnych grup terapeutycznych w stosunku 3:2, co skutkuje dysproporcją w wielkości porównywanych grup terapeutycznych (IzaKD vs KD).
-

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- część wyników z badania IKEMA wnioskodawca zaczerpnął z danych niepublikowanych. W ramach przekazanych uzupełnień ws. wymagań minimalnych

wnioskodawca udostępnił dokument z danymi niejawnymi, jednakże dotyczył on innej interwencji niż wnioskowana, tj. schematu IzaPd zamiast schematu IzaKd. W związku z powyższym, analitycy Agencji nie mieli możliwości weryfikacji tych wyników z materiałami źródłowymi;

- w badaniu IKEMA populację ogólną stanowili pacjenci z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano 1-3 linie leczenia (parz też rozdz. 4.1.3.1. niniejszej AWA) i dla takiej populacji przeprowadzono randomizację. Natomiast dla wyników przedstawionych dla randomizacja mogła zostać utracona;
- badanie IKEMA jest badaniem jeszcze trwającym (zgodnie z informacjami na stronie clinicaltrials.gov szacowany termin zakończenia badania IKEMA to: 7.02.2023 r.), w związku z tym aktualnie dostępne wyniki nie są ostateczne.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Nie wskazano.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- w AKL wnioskodawcy w tabeli nr 19. błędnie wskazano, iż oszacowany parametr to NNH, zamiast NNT;
- dla porównań wnioskowanej technologii względem schematów DVd i PVd, w ramach których wnioskodawca przedstawił zestawienie wyników, dla poszczególnych punktów końcowych wnioskodawca oszacował iloraz hazardów (ang. hazard ratio, HR) lub iloraz szans (ang. odds ratio, OR). Należy jednak podkreślić, iż oszacowane wartości OR i HR nie dotyczyły porównań IzaKd vs DVd i IzaKd vs PVd, a porównań z badań pierwotnych, tj. porównywanych technologii w badaniu IKEMA: IzaKd vs Kd, w badaniach CASTOR i LEPUS: DVd vs Vd, a w badaniu OPTIMISMM: PVd vs Vd. Oszacowania dokonane względem różnych komparatorów (nie poprzez wspólny komparator) nie dają podstaw do twierdzenia o lepszej / gorszej skuteczności czy bezpieczeństwie danej technologii nad wskazanym komparatorem (w tym przypadku schematu IzaKd nad schematami DVd i PVd).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wszystkie poniższe dane sprawdzono z publikacjami źródłowymi, a ich wyniki zostały zweryfikowane przez analityka Agencji. W przypadku rozbieżności podawano wynik oszacowany przez analityka Agencji.

Wyniki, dla których między porównywanymi technologiami wykazano różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

W niniejszej AWA przedstawiono wyniki dla wnioskowanej populacji, tj. pacjentów z RRMM Wyniki dla populacji ogólnej z RRMM znajdują się w rozdz. 7. AKL wnioskodawcy.

Wnioskodawca wskazał, iż w badaniu IKEMA

<u>Porównanie bezpośrednie: IzaKd vs Kd</u>

<u>Przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS)</u>

Zgodnie z protokołem badania IKEMA, ocenę OS przeprowadzono podczas 3 letniego okresu obserwacji, po przeprowadzeniu uprzednio pozytywnej oceny dotyczącej przeżycia całkowitego w ramach analizy okresowej (ang. interim). W czasie przeprowadzania analizy okresowej dane dla OS były niedojrzałe (ang. not mature).

Szczegóły przedstawiono w tabeli i na rycinie poniżej.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności: OS – porównanie IzaKd vs Kd, [badanie IKEMA

Punkt końcowy		IzaKd	Kd	HR (95% CI)

[#] dane niezweryfikowane przez analityków Agencji (brak dostępu do niepublikowanych materiałów)

Ryc. 2. OS w populacji pacjentów z RRMM

[#] dane niezweryfikowane przez analityków Agencji (brak dostępu do niepublikowanych materiałów)

Przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival, PFS)

Wyniki badania IKEMA wskazują, iż

Szczegóły przedstawiono w tabelach i na wykresie poniżej.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności: PFS – porównanie IzaKd vs Kd, [badanie IKEMA ( )]

Punkt końcowy		IzaKd	Kd	HR (95% CI)

Skróty: NO – nie osiągnięto; bd – brak danych

[#] dane niezweryf kowane przez analityków Agencji (brak dostępu do niepublikowanych materiałów)

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności: prawdopodobieństwo PFS – porównanie IzaKd vs Kd, [badanie IKEMA (

Punkt końcowy	IzaKd	Kd

[#] dane niezweryf kowane przez analityków Agencji (brak dostępu do niepublikowanych materiałów)

Ryc. 3. PFS w populacji pacjentów z RRMM

Odpowiedź na leczenie

W ramach oceny odpowiedzi na leczenie, w badaniu IKEMA oceniano: ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR), rygorystyczną odpowiedź na leczenie (sCR), odpowiedź całkowitą (CR) oraz bardzo dobrą odpowiedź częściową lub lepszą zgodnie z kryteriami IMWG (≥ VGPR).

Szczegóły przedstawiono w tabeli oraz na wykresie poniżej.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności: odpowiedź na leczenie – porównanie IzaKd vs Kd,

Punkt końcowy	n (%)		OR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	IzaKd	Kd			

Ryc. 4. Odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów z RRMM

Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej (ang. minimal residual disease (MRD-) negativity)

W badaniu IKEMA analizowano odsetki pacjentów z MRD(–), u których wystąpiła bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepiej (≥ VGPR). Obliczono iloraz szans wystąpienia tego punktu końcowego dla progu wrażliwości wynoszącego 10^{-5}.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności: negatywizacja minimalnej choroby resztkowej – porównanie IzaKd vs Kd,

Punkt końcowy	n (%)		OR (95% CI)	Wartość p
	IzaKd	Kd		

Szczegóły przedstawiono w tabeli i na wykresie poniżej.

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności:

Punkt końcowy	n/N (%)		OR (95% CI)	Wartość p
	IzaKd	Kd		

Ryc. 5.

Szczegóły przedstawiono w tabeli oraz na wykresach poniżej.

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności: – porównanie IzaKd vs Kd, [badanie IKEMA ( )]

Punkt końcowy	Mediana (95% CI0 [mies.]	
	IzaKd	Kd

Skróty: NO – nie osiągnięto

Ryc. 6.

Ryc. 7.

Zestawienie wyników, porównanie: IzaKd vs DVd

W niniejszej AWA zestawienie wyników dla porównania schematów IzaKd i DVd przedstawiono dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji, wyniki dla krótszego okresu obserwacji dla DVd z badania CASTOR znajdują się w rozdz. 5.4. AKL wnioskodawcy.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności:

Punkt końcowy		IzaKd	DVd (i.v.)		
		badanie IKEMA	badanie CASTOR	badanie LEPUS	Analiza łączna: CASTOR i LEPUS

Skróty: NO – nie osiągnięto; bd – brak danych

Zestawienie wyników, porównanie: IzaKd vs PVd

Wnioskodawca wskazał, iż

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności:

Punkt końcowy		IzaKd	PVd
		badanie IKEMA	badanie OPTIMISMM

Skróty: NO – nie osiągnięto; bd – brak danych
* Obliczenia wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki analizy bezpieczeństwa w niniejszej AWA przedstawiono dla wnioskowanej populacji, tj. Wyniki dla populacji ogólnej z RRMM znajdują się w rozdz. 7. AKL wnioskodawcy. Ponadto, wnioskodawca przedstawił dodatkowe wyniki analizy bezpieczeństwa dla izatuksymabu stosowanego w odmiennych schematach niż wnioskowany: izatuksymab stosowany z karfilzomibem (IzaK) oraz izatuksymab stosowany w monoterapii. Szczegółowy opis i wyniki znajdują się w rozdz. 9.5. i 9.6. AKL wnioskodawcy.

Porównanie bezpośrednie: IzaKd vs Kd

W badaniu IKEMA, mediana leczenia wyniosła w grupie IzaKd a w grupie Kd: Mediana ilości cykli wyniosła odpowiednio: w grupie IzaKd: i w grupie Kd:

W obu porównywanych grupach, tj. IzaKd vs Kd, raportowano

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Wyniki analizy bezpieczeństwa: porównanie IzaKd vs Kd, [redacted]

Punkt końcowy		n (%)		OR (95% CI)	Wartość p	NNT/NNH (95% CI)
		IzaKd [redacted]	Kd [redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* Obliczenia wnioskodawcy, zweryf kowane przez analityka Agencji

Do najczęściej (tj. ≥ 15% pacjentów) u raportowanych TEAE wśród chorych otrzymujących terapię IzaKd w badaniu IKEMA należały: [redacted]

[redacted]

[redacted]

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Wyniki analizy bezpieczeństwa: poszczególne TEAE występujące u ≥ 15% pacjentów; porównanie IzaKd vs Kd, [redacted]

Punkt końcowy		n (%)		OR (95% CI)	Wartość p	NNT/NNH (95% CI)
		IzaKd [redacted]	Kd [redacted]			
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Punkt końcowy		n (%)		OR (95% CI)	Wartość p	NNT/NNH (95% CI)
		IzaKd	Kd			

* Obliczenia wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

Zestawienie wyników, porównanie: IzaKd vs DVd

Wnioskodawca wskazał, iż

Dodatkowo, wnioskodawca przeprowadził zestawienie danych dla IzaKd oraz krótszego okresu obserwacji dla schematu DVd (7,4 mies. (badanie CASTOR) oraz 8,2 mies. (badanie LEPUS)) – szczegóły przedstawiono w rozdz. 13.8. AKL wnioskodawcy.

W obu analizowanych grupach, tj. IzaKd i DVd, obserwowano zbliżone odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie zgonu podczas leczenia (odpowiednio: IzaKd: 3%, DVd: 2%).

W grupie IzaKd ogółem doszło do przerwania leczenia u 48% pacjentów, u 29% przerwanie leczenia spowodowane było progresją choroby, a 9% przerwało leczenie z powodu TEAE. Wśród pacjentów otrzymujących terapię DVd ogółem 30% pacjentów przerwało leczenie, przerwanie leczenia z powodu progresji stwierdzono u 19%, a z powodu TEAE: u 8% pacjentów leczonych DVd.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Wyniki analizy bezpieczeństwa: zestawienie wyników: IzaKd vs DVd,

Punkt końcowy		IzaKd N=177	DVd (i.v.) N=243

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Wyniki analizy bezpieczeństwa: zestawienie wyników: poszczególne TEAE, IzaKd vs DVd, [redacted]

Punkt końcowy		IzaKd N=177	DVd (i.v.) N=243
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]

Wnioskodawca dodatkowo oszacowań wartość OR (95% CI) dla poszczególnych TEAE w badaniach IKEMA i CASTOR (dotyczące porównania: IzaKd vs Kd (IKEMA) lub DVd vs Vd (CASTOR)) – szczegółowe wyniki znajdują się w rozdz. 5.5.1.3., 5.5.1.4. AKL wnioskodawcy.

Zestawienie wyników, porównanie: IzaKd vs PVd

[redacted]

[redacted]

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Wyniki analizy bezpieczeństwa: zestawienie wyników: IzaKd vs PVd,

Punkt końcowy		IzaKd	DVd (i.v.)

* Obliczenia wnioskodawcy, zweryf kowane przez analityka Agencji

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Wyniki analizy bezpieczeństwa: zestawienie wyników: poszczególne TEAE, IzaKd vs DVd,

Punkt końcowy	IzaKd		PVd

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odnaleziono żadnych nowych badań pierwotnych dotyczących ocenianej technologii. Odnalezione opracowania wtórne omówiono w rozdziale 4.3. niniejszej AWA.

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

Dodatkowe informacje na podstawie danych URPL / EMA / FDA / WHO-UMC / MHRA

W analizie klinicznej wnioskodawcy wskazano, iż przeprowadzono wyszukanie dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania Iza na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency, EMA) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA), WHO-UMC, Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA), a także na stronie http://www.vigiaccess.org/, na której publikowane są zestawienia „działań niepożądanych raportowanych w ramach *WHO Programme for International Drug Monitoring* podczas stosowania zarejestrowanych leków".

Na stronie EMA wnioskodawca odnalazł Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Sarclisa z 2022 r., na stronie FDA odnaleziono „okresowe sprawozdanie dotyczące wystąpienia potencjalnych sygnałów ciężkiego ryzyka lub nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa zidentyfikowanych przez system zgłaszania zdarzeń

niepożądanych FAERS (za okres od kwietnia do czerwca 2021)". Szczegóły przedstawiono w rozdz. 9.4. APD wnioskodawcy.

Analitycy Agencji 8.12.2022 r. przeprowadzili weryfikująco-aktualizujące wyszukiwanie na stronach URPL i EMA. Nie odnaleziono nowych komunikatów dotyczących stosowania Iza.

Profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Sarclisa (ostatnia aktualizacja: 28.07.2022 r.)

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Sarclisa, do bardzo często występujących działań niepożądanych (≥ 1/10) występujących po leczeniu izatuksymabem skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem należą:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zapalenie płuc (obejmujące następujące terminy: atypowe zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez Pneumocystis jirovecii, zapalenie płuc, grypowe zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez Legionella, paciorkowcowe zapalenie płuc, wirusowe zapalenie płuc i posocznicza płucna), zakażenie górnych dróg oddechowych (bez stopnia 4 lub 5), zapalenie oskrzeli (bez stopnia 4 lub 5);
- zaburzenia naczyniowe: nadciśnienie (bez stopnia 4 lub 5);
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: duszność (bez stopnia 4 lub 5), kaszel (bez stopnia 4 lub 5);
- zaburzenia żołądka i jelit: biegunka (bez stopnia 4 lub 5), wymioty (bez stopnia 4 lub 5);
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: zmęczenie (bez stopnia 4 lub 5);
- urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach: reakcje związane z wlewem (bez stopnia 4 lub 5).

4.3. Komentarz Agencji

W analizie klinicznej wnioskodawcy porównanie bezpośrednie IzaKd względem schematu Kd we wnioskowanej populacji wskazywało na istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii w zakresie: OS, PFS, ORR i ≥ VGPR, a w zakresie bezpieczeństwa: istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii w zakresie przerwania terapii z powodu TEAE, zakończenia leczenia z powodu TEAE oraz istotne statystycznie różnice na niekorzyść IzaKd: w zakresie częstości występowania reakcji w miejscu infuzji.

Dla porównania wnioskowanej technologii z pozostałymi komparatorami (tj. DVd i PVd) przeprowadzono zestawienie wyników skuteczności i bezpieczeństwa.

Przedmiotowa analiza cechuje się kilkoma ograniczeniami, m.in. została oparta na badaniach otwartych, brak jest badań umożliwiających bezpośrednie lub pośrednie porównanie technologii wnioskowanej z obranymi komparatorami dodatkowymi.

Do pozostałych ograniczeń należą: brak badań dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej dla schematu IzaKd.

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono także przeglądy systematyczne Botta 2021, Dimopoulos 2022, Frampton 2021, Maples 2021 i van de Donk 2021. Wnioski z odnalezionych przeglądów były zbieżne z wynikami AKL wnioskodawcy, tj. wskazywano na różnice istotne statystycznie w zakresie skuteczności na korzyść IzaKd względem DVd i PVd

Autorzy przeglądu Frampton 2021 wskazali że pomimo braku dojrzałych danych dla OS, dostępne wyniki wskazują, że schemat IzaKd stanowi ważną (dodatkową) opcję leczenia pacjentów z nawrotowym / opornym szpiczakiem plazmocytowym, a autorzy przeglądu Maples 2021 podkreślają, że terapie z udziałem przeciwciał monoklonalnych są ważnym elementem leczenia RRMM.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była „ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Sarclisa (izatuksymab), stosowanym w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim (RRMM [redacted]".

W ramach komparatorów wnioskodawca uwzględnił schematy: Kd (karfilzomib, deksametazon), DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon), PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon).

Dla porównania IzaKd vs Kd wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów użyteczności (CUA) natomiast dla porównań IzaKd vs DVd oraz IzaKd vs PVd, ze względu na znaczny stopień heterogeniczności pod względem analizowanej populacji, przeprowadzono analizę konsekwencji kosztów (CCA). Analizę ekonomiczną wykonano z perspektywy płatnika publicznego. Pominięcie perspektywy wspólnej wnioskodawca argumentował faktem, iż w ramach programu lekowego nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców, a koszt terapii, podania leków czy monitorowania pokrywa płatnik publiczny.

Model został skonstruowany w ramach oprogramowania Microsoft Office Excel. Wnioskodawca przyjął 35-letni horyzont czasowy, który ma odpowiadać horyzontowi dożywotniemu. W modelu zaimplementowano 1-tygodniowe cykle, w związku z czym wnioskodawca odstąpił od zastosowania korekty połowy cyklu. W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. W ramach analizy wrażliwości rozważono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.

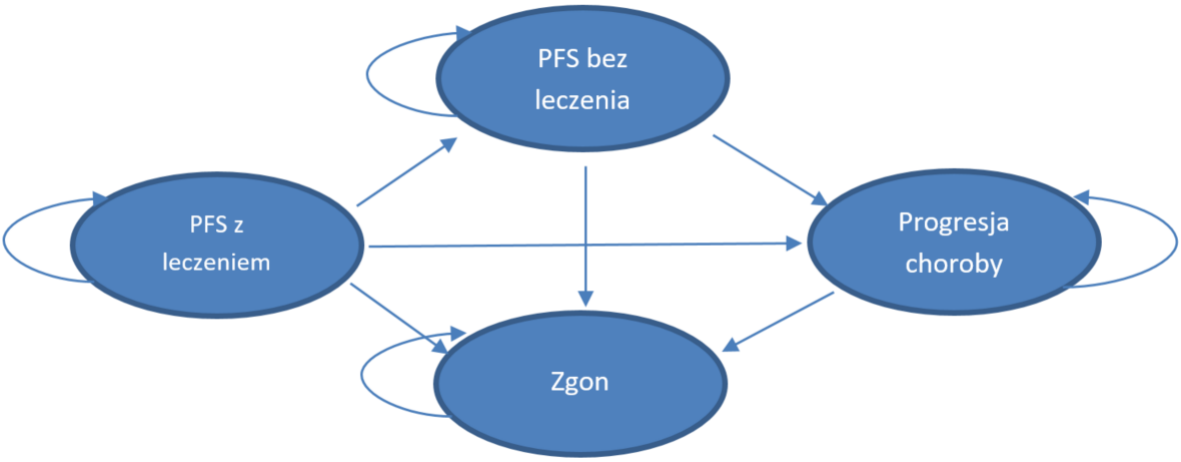
W modelu uwzględniono cztery stany zdrowotne:

- „Przeżycie bez progresji, na leczeniu" (ang. Progression-free survival on treatment) – stan wyjściowy,
- „Przeżycie bez progresji, bez leczenia" (ang. Progression-free survival off treatment) – pacjenci pozostają w tym stanie do wystąpienia progresji lub zgonu (nie jest możliwe przejście z powrotem do stanu „przeżycie bez progresji, na leczeniu"),
- „Progresja choroby" (ang. Post-progression disease) – nie jest możliwe przejście z powrotem do stanu bez progresji,
- „Zgon" (ang. Dead).

„Odsetek pacjentów przebywających w danym momencie w stanie „Przeżycie bez progresji, na leczeniu" został wyznaczony wprost z krzywych przeżycia bez progresji na leczeniu (PFS on-treatment). Odsetek pacjentów przebywających w danym momencie w stanie „Przeżycie bez progresji, bez leczenia" został wyznaczony jako różnica pomiędzy odsetkiem pacjentów bez progresji (na podstawie krzywej PFS) oraz odsetkiem pacjentów bez progresji otrzymujących leczenie (na podstawie krzywej PFS on-treatment). Odsetek pacjentów przebywających w danym punkcie czasowym w stanie „Zgon" został wyznaczony bezpośrednio w oparciu o krzywe przeżycia całkowitego (OS). Odsetek pacjentów przebywających w danym momencie w stanie „Progresja choroby" został wyznaczony jako różnica pomiędzy odsetkiem pacjentów żyjących ogółem, a odsetkiem pacjentów żyjących, bez progresji choroby w danym punkcie czasowym".

Dodatkowo wnioskodawca założył, że prawdopodobieństwo śmierci w dowolnym cyklu wynikające z rozkładu opisującego przeżycie całkowite nie może być mniejsze, niż w populacji ogólnej.

Schemat struktury modelu oraz zasady przechodzenia między poszczególnymi stanami przedstawiono na poniższym rysunku.



Rys. 1. Struktura modelu wnioskodawcy

Dla poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu wnioskodawcy odsetki pacjentów, przebywających w danym momencie w danym stanie, wyznaczono na podstawie:

- „Przeżycie bez progresji, na leczeniu": wprost z krzywych przeżycia bez progresji na leczeniu (PFS on-treatment)'
- „Przeżycie bez progresji, bez leczenia": „został wyznaczony jako różnica pomiędzy odsetkiem pacjentów bez progresji (na podstawie krzywej PFS) oraz odsetkiem pacjentów bez progresji otrzymujących leczenie (na podstawie krzywej PFS on-treatment)";
- „Progresja choroby": „został wyznaczony jako różnica pomiędzy odsetkiem pacjentów żyjących ogółem, a odsetkiem pacjentów żyjących, bez progresji choroby w danym punkcie czasowym";
- „Zgon": „bezpośrednio w oparciu o krzywe przeżycia całkowitego (OS)".

„Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych przeprowadzono w kalkulatorze MS Excel. Dla komparatorów (DVd oraz PVd) zestawienie obejmuje wyłącznie czas bez progresji choroby, gdyż w ramach analizy klinicznej nie zidentyfikowano danych o przeżyciu całkowitym dla obu interwencji. Efekty zdrowotne przedstawiono w postaci lat życia (LYG) oraz lat życia skorygowanych o jakość (QALY)".

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

CUA IzaKd vs Kd

Skuteczność kliniczna

„Dane dotyczące skuteczności klinicznej wnioskodawca zaczerpnął z badania IKEMA, w którym dokonano bezpośredniego porównania schematów IzaKd oraz Kd. Wyniki próby klinicznej dla

OS

„W celu oszacowania przeżycia całkowitego przeprowadzono standardowe dopasowywanie krzywych parametrycznych TTD z wykorzystaniem danych z badania IKEMA w celu modelowania i ekstrapolacji przeżycia w dłuższym okresie. Mając na uwadze niedojrzałe dane dla przeżycia całkowitego, przyjęto rozkład z trzecim w kolejności dopasowaniem, z najbardziej konserwatywną prognozą przeżycia w stosunku do pozostałych rozkładów (z wyjątkiem rozkładu Gompertza, zakładającego mało wiarygodne szybkie tempo zgonów, skutkujące osiągnieciem 100% zdarzeń już po 6. roku od rozpoczęcia leczenia)".

Rys. 2. Porównanie parametrycznych krzywych przeżycia przyjętych dla OS IzaKd w długim okresie czasu

PFS

„W celu oszacowania przeżycia wolnego od progresji choroby przeprowadzono standardowe dopasowywanie krzywych parametrycznych PFS z wykorzystaniem danych z badania IKEMA w celu modelowania i ekstrapolacji przeżycia w dłuższym okresie. Poniżej zaprezentowano wizualizację krzywych PFS przyjętych do analizy podstawowej (rozkład wykładniczy, najlepiej dopasowany zgodnie z kryterium BIC)".

Rys. 3. Parametryczne krzywe przeżycia przyjęte dla PFS w modelu (rozkład wykładniczy)

Uwzględnione koszty

W związku z potencjalną dostępnością produktów generycznych w przyszłości wnioskodawca w swoich oszacowaniach założył spadek cen leków na podstawie charakterystyki kształtowania się cen bortezomibu i lenalidomidu. Ponadto wnioskodawca wskazał na redukcję ceny leku o minimum 25%, która wynika bezpośrednio z zapisów art. 13. ust 2. Ustawy o refundacji (dot. wygaśnięcia okresu wyłączności rynkowej).

„W analizie ekonomicznej (**komentarz analityka Agencji**: w ramach analizy podstawowej AE wnioskodawcy) w porównaniu IzaKd vs Kd uwzględniono redukcję kosztów karfilzomibu, w porównaniu IzaKd vs DVd uwzględniono redukcję kosztów karfilzomibu i daratumumabu, a w porównaniu IzaKd vs PVd uwzględniono redukcję kosztów karfilzomibu i pomalidomidu (tj. innowacyjnych substancji czynnych finansowanych w ramach programu lekowego B.54 i będących składowymi interwencji i komparatorów)".

Należy mieć jednak na uwadze, iż oszacowania analizy podstawowej (zarówno CUA i CCA) powinny odnosić się do sytuacji aktualnej, nie ma bowiem pewności czy i kiedy na rynek zostaną wprowadzone leki generyczne dla danej substancji czynnej. Dla zachowania spójności z innymi AWA, wyniki bez uwzględnienia spadku cen w niniejszej AWA zostały przedstawione jako **analiza podstawowa**, natomiast wyniki uwzględniające spadek cen związany z wprowadzeniem leków generycznych jako **analiza wrażliwości**.

W AE wnioskodawca uwzględnił następujące koszty:

- substancji czynnych (interwencja, komparatory, schematy stosowane po progresji choroby),
- hospitalizacji związanych z podaniem leków,
- wizyt ambulatoryjnych związanych z podaniem leków,
- monitorowania terapii,
- leczenia zdarzeń niepożądanych,
- przetoczeń (płytki krwi i krwinki czerwone),
- podania czynnika wzrostu kolonii granulocytów,
- opieki paliatywnej.

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie ekonomicznej użyteczności oszacowano bezpośrednio na podstawie wyników badania IKEMA (dane nieopublikowane), co umożliwiło uwzględnić wpływ efektów związanych z leczeniem IzaKd oraz Kd na jakość życia pacjentów. Dodatkowo przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie użyteczności w szpiczaku mnogim, którego założenia i wyniki zostały przedstawione w Załączniku w rozdz 2.4 AE wnioskodawcy.

W celu oszacowania wartości użyteczności wykorzystano informacje o wartościach EQ-5D-5L pochodzących z badania IKEMA. Użyteczności zostały podzielone ze względu na stan zdrowia (z uwzględnieniem włączenia lub wyłączenia terapii).

Tabela 31. Wartości użyteczności EQ-5D-5L dla stanów zdrowia

Stan	Wartość użyteczności	SE	95% CI
Przeżycie bez progresji choroby			
Przeżycie bez progresji choroby, bez leczenia aktywnego			
Progresja choroby			

CCA: IzaKd vs DVd oraz IzaKd vs PVd

Koszty przedstawiono w podziale na:

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

Dla interwencji (IzaKd) zaprezentowano także całkowite koszty (obejmujące również koszty po progresji choroby, opieki paliatywnej oraz koszty przed progresją po zakończeniu leczenia) i całkowite efekty zdrowotne (obejmujące stan zdrowotny „Progresja choroby").

Wyniki zestawienia kosztów i konsekwencji zdrowotnych przedstawiono w wariantach uwzględniających:

- dyskontowanie bądź brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych,
- instrument podziału ryzyka bądź brak takiego instrumentu dla kosztu izatuksymabu.

„Wyniki dla ramienia interwencji zaczerpnięto bezpośrednio z modelu ekonomicznego porównującego IzaKd z Kd. W kalkulacjach dla ramion komparatorów wykorzystano następujące parametry wspólne, występujące w modelu ekonomicznym: wielkości stóp dyskontowych, masa i powierzchnia ciała pacjentów oraz użyteczność przed progresją choroby".

Tabela 32. Wybrane koszty i założenia w analizie podstawowej – podsumowanie*

<table>
<tr><th colspan="2">Parametr</th><th>Wartość / założenie</th><th>Źródło</th></tr>
<tr><td rowspan="4">Charakterystyka pacjentów – średnia</td><td>wiek</td><td></td><td rowspan="4">IKEMA</td></tr>
<tr><td>masa ciała</td><td></td></tr>
<tr><td>powierzchnia ciała</td><td></td></tr>
<tr><td>odsetek mężczyzn</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">Wartości użyteczności</td><td>Tabela 33. Wartości użyteczności (
<table><tr><th>Stan zdrowotny</th><th>Analiza podstawowa</th><th>Analiza wrażliwości</th></tr><tr><td>Przeżycie bez progresji choroby (95% CI)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Przeżycie bez progresji choroby, bez leczenia aktywnego (95% CI)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Progresja choroby (95% CI)</td><td></td><td></td></tr></table>W ramach analizy wrażliwości testowano warianty, w których przyjęto minimalne i maksymalne wartości użyteczności, wyznaczone przez 95% przedziały ufności, a także użyteczności wyznaczone za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L oraz występujące w dokumentach NICE oceniających inne leki stosowane w szpiczaku plazmocytowym. Rozpatrywano także przyjęcie równych użyteczności w stanach bez progresji choroby: na leczeniu oraz bez leczenia aktywnego.</td><td>IKEMA
Janssen 2018
NICE TA 457
NICE TA 573
Golicki 2017</td></tr>
<tr><td colspan="2">Czas do przerwania leczenia (TTD)</td><td>
„W modelu ekonomicznym w pierwszym cyklu następującym po 6. (IzaKd) bądź 4. (Kd) cyklu leczenia odsetek pacjentów pozostających na leczeniu (wyznaczony przez krzywą time to treatment discontinuation, TTD) skorygowano odsetkiem pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie".</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="4">Koszty</td></tr>
<tr><td rowspan="2">IZA</td><td>cena hurtowa brutto z RSS / bez RSS [PLN]</td><td>dawka 100 mg:
dawka 500 mg:</td><td>założenie wnioskodawcy</td></tr>
<tr><td>koszty podania</td><td>hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu
wartość punktowa: 486,72
koszt za punkt: 1,00 PLN</td><td>Zarządzenie Nr 16/2022/DGL</td></tr>
<tr><td>KAR</td><td>koszty</td><td>Koszt za 1 mg – 57,56 PLN</td><td>Postępowania przetargowe w szpitalach</td></tr>
</table>

Parametr		Wartość / założenie	Źródło
	koszty podania	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu wartość punktowa: 486,72 koszt za punkt: 1,00 PLN	Zarządzenie Nr 16/2022/DGL
DARA	koszty	Koszt za 1 mg: SC 8,31 PLN IV 10,61 PLN	Postępowania przetargowe w szpitalach
	koszty podania	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu wartość punktowa: 486,72 koszt za punkt: 1,00 PLN	Zarządzenie Nr 16/2022/DGL
POM	koszty	Koszt za 1 mg – 218,34 PLN	Sprawozdanie z działalności NFZ (2021) komunikaty DGL NFZ dla roku 2021
	koszty podania	wydanie leku co 4 tygodnie w ramach przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu wartość punktowa: 108,16 koszt za punkt: 1,00 PLN	Zarządzenie Nr 16/2022/DGL
BOR	koszty	Koszt za 1 mg – 45,98 PLN	Komun kat DGL
	koszty podania	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu wartość punktowa: 486,72 koszt za punkt: 1,00 PLN	Zarządzenie Nr 16/2022/DGL
DEK	koszty	Koszt za 1 mg – 0,64 PLN	Sprawozdanie z działalności NFZ za rok 2021
	koszty podania	przyjmowanie samodzielne 0, 00 zł	Założenie wnioskodawcy
LEN	koszty	Koszt za 1 mg – 9,74 PLN	Obwieszczenie Ministra Zdrowia
	dawkowanie	25 mg/d stosowany przez max 10 cykli (cykl trwający 21 dni) Liczba podań na cykl: 21	ChPL Remlivid
	koszty podania	wydanie leku co 4 tygodnie w ramach przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu wartość punktowa: 108,16 koszt za punkt: 1,00 PLN	Zarządzenie Nr 16/2022/DGL
CYK	koszty	Koszt za 1 mg – 0,06 PLN	Obwieszczenie Ministra Zdrowia
	dawkowanie	400 mg/m^2 przez max 2 cykle (cykl trwający 28 dni) Liczba podań na cykl: 1 (4 dni ciągłej hospitalizacji)	DT PACE
	koszty podania	wlew dożylny przez cztery dni; koszt jednostkowy 1 671 PLN (trzy dni rozliczeniowe hospitalizacji onkologicznej u dorosłych)	Zarządzenie nr 44/2022/DGL Prezesa NFZ
WIN	koszty	Koszt za 1 mg – 26,08 PLN	Obwieszczenie Ministra Zdrowia
	dawkowanie	1,2 mg/m^2 przez max 3 cykle (cykl trwający 28 dni) Liczba podań na cykl: 1	Założenie wnioskodawcy
	koszty podania	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków wartość punktowa: 390,00 koszt za punkt: 1,00 PLN	Zarządzenie nr 44/2022/DGL Prezesa NFZ
DOK	koszty	Koszt za 1 mg – 0,64 PLN	Komun kat DGL
	dawkowanie	10 mg/m^2 przez max 2 cykle (cykl trwający 28 dni) Liczba podań na cykl: 1 (4 dni ciągłej hospitalizacji)	DT PACE
	koszty podania	wlew dożylny przez cztery dni; koszt jednostkowy 1 671 PLN (trzy dni rozliczeniowe hospitalizacji onkologicznej u dorosłych)	Zarządzenie nr 44/2022/DGL Prezesa NFZ

<table>
<tr><th colspan="2">Parametr</th><th>Wartość / założenie</th><th>Źródło</th></tr>
<tr><td rowspan="3">TAL</td><td>koszty</td><td>Koszt za 1 mg – 0,08 PLN</td><td>Zarządzenie nr 72/2021/DGL Prezesa NFZ</td></tr>
<tr><td>dawkowanie</td><td>100 mg/d stosowany przez max 5 cykli (cykl trwający 28 dni)
Liczba podań na cykl: 28</td><td>Założenie wnioskodawcy</td></tr>
<tr><td>koszty podania</td><td>wydanie leku co 4 tygodnie w ramach podstawowej porady ambulatoryjnej dotyczącej chemioterapii
wartość punktowa: 181,00
koszt za punkt: 1,00 PLN</td><td>Zarządzenie nr 44/2022/DGL Prezesa NFZ</td></tr>
<tr><td colspan="2">RDI</td><td>Tabela 34. Średnia względna intensywność dawki przyjęta w modelu
<table>
<tr><th>Schemat leczenia</th><th>Substancja czynna</th><th>RDI</th></tr>
<tr><td rowspan="3">IzaKd</td><td>izatuksymab</td><td></td></tr>
<tr><td>karfilzomib</td><td></td></tr>
<tr><td>deksametazon</td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="2">Kd</td><td>karfilzomib</td><td></td></tr>
<tr><td>deksametazon</td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="3">DVd</td><td>daratumumab</td><td>99,20%</td></tr>
<tr><td>bortezomib</td><td>86,50%</td></tr>
<tr><td>deksametazon</td><td>98,20%</td></tr>
<tr><td rowspan="3">PVd</td><td>pomalidomid</td><td>85,00%</td></tr>
<tr><td>bortezomib</td><td>80,00%</td></tr>
<tr><td>deksametazon</td><td>80,00%</td></tr>
</table></td><td>IKEMA
CASTOR
OPTIMISMM</td></tr>
<tr><td colspan="2">Koszty monitorowania i diagnostyki</td><td>Tabela 35. Koszt monitorowania i diagnostyki
<table>
<tr><th>Nazwa świadczenia</th><th>Koszt jednostkowy (ryczałt roczny) [punkty]</th><th>Koszt miesięczny [PLN]*</th></tr>
<tr><td>Diagnostyka w programie leczenia chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ryczałt roczny)</td><td>3 350[2]</td><td>279,17 (3 350/12)</td></tr>
<tr><td>Okresowa ocena skuteczności chemioterapii</td><td>270,40</td><td>270,40</td></tr>
<tr><td>Świadczenie specjalistyczne W13 (raz na trzy miesiące)</td><td>133[3]</td><td>44,33 (133/3)</td></tr>
</table>
* przyjęto cenę punktu wynoszącą 1,00 PLN.</td><td>Zarządzenie Nr 16/2022/DGL</td></tr>
<tr><td colspan="2">Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych</td><td>Tabela 36. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (3. i 4. Stopnia)
<table>
<tr><th>Zdarzenie niepożądane</th><th>Koszt hospitalizacji [PLN]</th></tr>
<tr><td>Nadcisnienie</td><td>3 825,00</td></tr>
<tr><td>Bezsenność</td><td>3 825,00</td></tr>
<tr><td>Zapalenie płuc</td><td>3 825,00</td></tr>
<tr><td>Trombocytopenia</td><td>3 825,00</td></tr>
<tr><td>Neutropenia</td><td>3 825,00</td></tr>
<tr><td>Anemia</td><td>3 825,00</td></tr>
<tr><td>Zmęczenie</td><td>0,00</td></tr>
<tr><td>Biegunka</td><td>3 825,00</td></tr>
</table></td><td>Zarządzenie nr 41/2022/DSOZ Prezesa NFZ
Założenie wnioskodawcy</td></tr>
</table>

Parametr	Wartość / założenie		Źródło
	Infekcje górnych dróg oddechowych	3 825,00	
	Ból głowy	3 825,00	
	Astenia	3 825,00	
Średni koszt opieki paliatywnej	5 623,79 PLN (na pacjenta)		Założenie wnioskodawcy

* w niniejszej tabeli „cykl" odnosi się do cyklu dawkowania i wynosi 3 tyg.

Tabela 37. Dawkowanie oraz sposób podawania leków w ramach schematów IzaKd, Kd, DVd oraz Pd

Schemat leczenia		Średnia dawka /podanie	Droga podania leku	Długość cyklu [tygodnie]	Liczba podań /cykl leczenia	Dawka jednostkowa [mg]	Źródło
IzaKd	**Izatuksymab:1. cykl**	10,0 mg/kg	i.v.	4	4		IKEMA; ChPL Sarclisa
	Izatuksymab: kolejne cykle	10,0 mg/kg	i.v.	4	2		
	Karfilzomib (cykl 1)	20 mg/m^2	i.v.	4	2		
	Karfilzomib (cykl 1)	56 mg/m^2	i.v.	4	4		
	Karfilzomib (kolejne cykle)	56 mg/m^2	i.v.	4	6		
	Deksametazon	20,0 mg	p.o.	4	8	20,00	
Kd	**Karfilzomib (cykl 1)**	20 mg/m^2	i.v.	4	2		IKEMA
	Karfilzomib (cykl 1)	56 mg/m^2	i.v.	4	4		
	Karfilzomib (kolejne cykle)	56 mg/m^2	i.v.	4	6		
	Deksametazon	20,0 mg	p.o.	4	8	20,00	
Kd – analiza wrażliwości	**Karfilzomib (cykl 1)**	20 mg/m^2	i.v.	4	1		ARROW; program lekowy B.54
	Karfilzomib (cykl 1)	70 mg/m^2	i.v.	4	2		
	Karfilzomib (kolejne cykle)	70 mg/m^2	i.v.	4	3		
	Deksametazon (cykle 1-8)	40,0 mg	p.o.	4	4	40,00	
	Deksametazon (kolejne cykle)	40,0 mg	p.o.	4	3	40,00	
DVd	**Daratumumab (cykle 1-3)**	1 800 mg	s.c.	3	3	1 800,00	CASTOR; program lekowy B.54
	Daratumumab (cykle 4-8)	1 800 mg	s.c.	3	1	1 800,00	
	Daratumumab (cykle 9+)	1 800 mg	s.c.	4	1	1 800,00	

Schemat leczenia		Średnia dawka /podanie	Droga podania leku	Długość cyklu [tygodnie]	Liczba podań /cykl leczenia	Dawka jednostkowa [mg]	Źródło
	Bortezomib (cykle 1-8)	1,3 mg/m^2	i.v./s.c.	3	4		
	Deksametazon (cykle 1-8)	20,0 mg	p.o.	3	8	20,0	
PVd	**Pomalidomid**	4,0 mg	p.o.	3	14	4,00	OPTIMISMM; program lekowy B.54
	Bortezomib	1,3 mg/m^2	i.v./s.c.	3	4		
	Bortezomib	1,3 mg/m^2	i.v./s.c.	3	2		
	Deksametazon	20,0 mg	p.o.	3	8	20,0	
	Deksametazon	20,0 mg	p.o.	3	4	20,0	

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

CUA IzaKd vs Kd

Poniżej przedstawiono wyniki, w których nie uwzględniono spadku cen w związanych z wprowadzeniem leków generycznych (przedstawione w AW w ramach analizy wrażliwości).

Tabela 38. Wyniki analizy podstawowej: porównanie IzaKd vs Kd

Parametr	z RSS / bez RSS	
	IzaKd	Kd
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [PLN/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie schematu IzaKd w miejsce schematu Kd jest . Oszacowany ICUR dla porównania IzaKd vs Kd wyniósł

CCA IzaKd vs DVd oraz IzaKd vs PVd

Poniżej przedstawiono zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla schematów IzaKd, DVd oraz PVd, należy mieć jednak na uwadze, iż poniższe zestawienie wiąże się z dużą niepewnością (szczegóły przedstawiono w rozdz. 5.3.2. niniejszej AWA).

Tabela 39. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla schematów IzaKd, DVd oraz PVd

Horyzont	IzaKd				DVd				PVd			
	LY		QALY		LY		QALY		LY		QALY	
	Przed progresją	ogółem	Przed progresją	ogółem	Przed progresją	ogółem	Przed progresją	ogółem	Przed progresją	ogółem	Przed progresją	ogółem
1 rok												
2 lata												
3 lata												
5 lat												
10 lat												
dożywotni												

Poniżej przedstawiono wyniki z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia spadku cen w związanych z wprowadzeniem leków generycznych w schematach DVd oraz PVd (przedstawione w AW w ramach analizy wrażliwości). Należy mieć jednak na uwadze, iż model wnioskodawcy nie umożliwiał przedstawienie kosztów schematu IzaKd bez uwzględnienia spadku cen dla karfilzomibu, z tego względu w zestawieniu wykorzystano także koszty generowane w modelu CUA. Poniższe zestawienie wiąże się z dużą niepewnością i bardzo ograniczoną możliwością wnioskowania.

Tabela 40. Zestawienie kosztów dla schematów IzaKd, DVd oraz PVd z RSS (bez RSS) [PLN]

Horyzont	IzaKd z RSS (bez RSS)			DVd		PVd	
	CCA*		CUA**				
	Przed progresją	ogółem	ogółem	Przed progresją		Przed progresją	
	Spadek cen		Brak spadku cen	Spadek cen	Brak spadku cen	Spadek cen	Brak spadku cen
1 rok							
2 lata							
3 lata							

5 lat							
10 lat							
dożywotni							

** CCA – wyniki przedstawione zgodnie z CCA wnioskodawcy, z uwzględnieniem spadku ceny karfilzomibu*
*** CUA – wyniki przedstawiono z wykorzystaniem modelu CUA bez uwzględnienia spadku cenu karfilzomibu*

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy (w ramach AW oraz na podstawie danych z CUA dla IzaKd) stosowanie schematu IzaKd

- IzaKd
  - spadek cen, populacja przed progresją z RSS (bez RSS);
  - brak spadku cen, populacja ogółem z RSS (bez RSS);
- DVd
  - spadek cen, populacja przed progresją ;
  - brak spadku cen populacja przed progresją ;
- PVd
  - spadek cen populacja przed progresją ;
  - brak spadku cen populacja przed progresją ;

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Poniżej przedstawiono wyniki analizy progowej przeprowadzonej przez wnioskodawcę, w ramach której przyjęto założenie o spadku cen leków związanym z wprowadzeniem generyków. W ramach dostarczonego modelu, próba nieuwzględnienia spadku cen .

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, jest równy wysokości progu[10], o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

- dla opakowania Sarclisa 100 mg/5 ml:
- dla opakowania Sarclisa 500 mg/25 ml: .

Oszacowane wartości progowe są wyższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji,** ponieważ analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badania kliniczne, dowodzące wyższości izatuksymabu w odniesieniu do terapii Kd zgodnie z wynikami badania IKEMA.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

CUA: IzaKd vs Kd

Poniżej przedstawiono wyniki, w których uwzględniono spadek cen w związanych z wprowadzeniem leków generycznych (przedstawione w AE wnioskodawcy w ramach analizy podstawowej).

DSA

PSA

Tabela 41. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – rozrzut wyników, porównanie IzaKd vs Kd, wariant bez uwzględnienia spadku cen leków

Parametr		Wartość z RSS (bez RSS)
Odsetek symulacji	Terapia bardziej efektywna i droższa	
	Terapia dominująca	
	Terapia mniej efektywna i tańsza	
	Terapia zdominowana	
Prawdopodobieństwo, że IzaKd jest terapią kosztowo-efektywną dla WTP = 175 926 PLN/QALY		

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizą probabilistyczną prawdopodobieństwo opłacalności terapii IzaKd w porównaniu z Kd wynosi .

[10] aktualna wartość progu wynosi 175 926 PLN/QALY

Rys. 4. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (porównanie IzaKd vs Kd, wariant bez uwzględnienia spadku cen leków, z uwzględnieniem RSS)

Po uruchomieniu PSA, model wnioskodawcy generował identyczny wykres jak w przypadku uwzględnienia RSS.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 42. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	**TAK**	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	**TAK**	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	**TAK**	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	**?**	Analitycy Agencji zaakceptowali wybór wnioskodawcy dotyczący komparatorów, jednak w opinii analityków wątpliwości budzi nieuwzględnienie jako komparatorów schematów Pd oraz Rd (patrz rozdział 3.6 niniejszej AWA)
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	**TAK**	Wnioskodawca przeprowadził CUA dla porównania IzaKd vs Kd, a także przedstawił też zestawienie konsekwencji-kosztów w przypadku porównań z pozostałymi komparatorami, z uwagi na brak porównania bezpośredniego i brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	**TAK**	Przyjęto perspektywę NFZ, co uzasadniono brakiem współpłacenia pacjenta w ramach leczenia w programie lekowym.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	**TAK**	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	**TAK**	Przyjęto dożywotni horyzont czasowy (35 lat), ponadto testowano alternatywne warianty horyzontu.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	**TAK**	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	**TAK**	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	**TAK**	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	**TAK**	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	**TAK**	Przeprowadzono analizy wrażliwości deterministyczną i probabilistyczną.

„?" w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK" i „NIE" równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (na podst. rozdz. 1.11. AE wnioskodawcy):

- „Ponieważ obserwacja pacjentów włączonych do próby klinicznej IKEMA nie została zakończona, konieczne było prognozowanie krzywych PFS, PFS na leczeniu, TTD i OS poprzez dopasowanie parametrycznych rozkładów przeżycia do danych źródłowych, aby wyznaczyć przeżycie w dłuższym okresie czasu. ".
- „Dawkowanie schematu Kd w próbie klinicznej IKEMA jest inne niż stosowane w programie lekowym B.54 (na podstawie badania ARROW). Wynik analizy ekonomicznej pozostaje zawyżony na niekorzyść interwencji, gdyż koszty leczenia schematem Kd zgodnie z protokołem badania ARROW są o około 1/3 niższe w porównaniu do protokołu stosowanego w badaniu IKEMA. W ramach wariantu alternatywnego dla obu schematów (IzaKd oraz Kd) przyjęto dawkowanie karfilzomibu zgodne zobowiązującym w programie lekowym […]".
- „Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach analizy efektywności klinicznej, nie jest możliwe wiarygodne porównanie bezpośrednie oraz pośrednie (z wykorzystaniem wspólnego komparatora) schematu IzaKd z DVd oraz PVd. W związku z powyższym wykonane porównanie ma charakter naiwny (zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych), a uzyskane wyniki cechuje znaczny stopień niepewności".
- „".
- „".
- terapia daratumumabem z zastosowaniem formy podskórnej nie różni się od terapii z zastosowaniem formy dożylnej w zakresie skuteczności leczenia, a wyniki badań klinicznych dla DVd (uwzględnionych w zestawieniu danych z IzaKd) są reprezentatywne zarówno dla postaci podskórnej, jak i dożylnej daratumumabu".
- „".
- „Dla schematów DVd i PVd nie były dostępne również krzywe *time to treatment discontiuation.* W związku z powyższym dla obu terapii przyjęto, że odsetki pacjentów pozostających na leczeniu zostaną

wyznaczone w oparciu o wyestymowaną parametryczną krzywą przeżycia wolnego od progresji choroby".

- „Przedstawione powyżej ograniczenia powodują, że wyniki porównań IzaKd vs DVd oraz IzaKd vs PVd posiadają niską wiarygodność i opierając się na nich niemożliwe jest wskazanie przewagi klinicznej któregoś z analizowanych schematów, jak również wyciąganie wniosków dotyczących efektywności kosztowej schematu IzaKd".
- „Zgodnie z zapisami istniejącego programu dla Kd, jednym z kryteriów zakończenia udziału w programie jest brak co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 oraz 4 cyklach leczenia. ".
- „Ograniczenie podejścia przyjętego w analizie jest związane z tym, że punkt końcowy *overall response rate* obejmuje wszystkich pacjentów z odnotowaną co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie, co oznacza, że dla punktu czasowego po 6 cyklach leczenia wielkość odsetka *responders* może istotnie różnić się od przyjętego w kalkulacjach. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym 100% pacjentów (bez progresji choroby) kontynuuje terapię po 6 (IzaKd) lub 4 (Kd) cyklu leczenia, zgodnie z przebiegiem krzywej TTD z badania IKEMA".

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Zdaniem analityków Agencji dla porównania IzaKd vs Kd wykonano prawidłowy typ analizy (CUA), jak również ze względu na zakres dostępnych danych dla porównań IzaKd vs DVd oraz IzaKd vs PVd (CCA).

Wątpliwości analityków Agencji budzi dobór komparatorów, w szczególności nieuwzględnienie schematów Pd oraz Rd. Dodatkowo jako potencjalny komparator można rozważać produkt leczniczy Empliciti będący przedmiotem oceny Agencji [nr 44/2022 w BIP AOTM] (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.6. niniejszej AWA).

Dostarczony przez wnioskodawcę model nie umożliwiał przeprowadzenia oszacowań w CCA nieuwzględniających spadku cen związanych z potencjalnym wprowadzeniem leków generycznych. Ponadto nie było możliwe nieuwzględnienie spadku cen w ramach przeprowadzenia analizy progowej.

Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres danych wejściowych do modelu. Omówiono większość włączanych do modelu danych i ich źródeł (więcej informacji w rozdz. 5.3.2 niniejszej AWA).

Wątpliwości budzi uwzględnienie w scenariuszu podstawowym spadku cen w związku z potencjalną dostępnością produktów generycznych w przyszłości, oszacowanego na podstawie charakterystyki kształtowania się cen leków w programie lekowym B.54. Możliwość przetestowania wariantu bez uwzględniania spadku cen zmniejsza niepewność związaną z ww założeniem.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Założenia oraz wartości parametrów testowanych w ramach deterministycznej analizy wrażliwości, zostały ustalone na podstawie: wytycznych Agencji, arbitralnych założeń wnioskodawcy oraz danych literaturowych. Wykorzystane użyteczności oszacowano na podstawie niepublikowanych danych z badanie IKEMA, w analizie wrażliwości testowano alternatywne wartości użyteczności.

Koszt dla komparatorów zaczerpnięto z danych dotyczących refundacji oraz obwieszczenia MZ (aktualnego na dzień złożenia wniosku). Alternatywne parametry kosztowe w tym brak redukcji kosztu jednostkowego karfilzomibu oraz alternatywne wartości kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych testowano w ramach analizy wrażliwości.

Wnioskodawca w swoich analizach przedstawił zestawienie kosztów, natomiast w zakresie konsekwencji zdrowotnych przedstawione zestawienia związane są ze znacznymi ograniczeniami. „Porównanie IzaKd vs DVd ma charakter naiwny, badania włączone po stronie komparatora w stosunku do badania IKEMA posiadają

znaczny stopień heterogeniczności pod względem analizowanej populacji oraz , nie zidentyfikowano także danych o przeżyciu całkowitym dla schematu DVd".

Należy mieć na uwadze, iż zgodnie z wytycznymi AOTMiT „Analiza konsekwencji kosztów oznacza tabelaryczne przedstawienie wartości średnich wraz z miarą rozrzutu dla: konsekwencji/wyników zdrowotnych; składowych kosztów zdefiniowanych w analizie (w podziale na poszczególne kategorie kosztowe: koszt leku, koszt podania leku, koszt opieki itd.). Analiza konsekwencji kosztów nie powinna ograniczać się do konsekwencji zdrowotnych przedstawionych tylko w postaci wyniku zdrowotnego wyrażonego w jednostkach naturalnych uwzględnionych w badaniach klinicznych, lecz powinna uwzględniać QALY, LY i inne istotne w danym kontekście wyniki zdrowotne (np. lata życia wolne od przeszczepu, lata życia wolne od progresji). W przypadku oceny wyników zdrowotnych za pomocą QALY lub LY należy również przedstawić wartości współczynników CUR/CER".

W związku z bardzo ograniczonym zakresem dostępnych danych dotyczących konsekwencji zdrowotnych wnioskodawca przedstawił wyłącznie wyniki QALY obejmujące pacjentów w stanie przed progresją choroby.

Należy mieć na uwadze, iż takie przedstawienie wyników wiąże się z bardzo ograniczoną możliwością wnioskowania, na co również wskazywał wnioskodawca „Wyniki zestawienia […] posiadają niską wiarygodność i opierając się na nich niemożliwe jest wykazanie przewagi klinicznej któregoś z analizowanych schematów, jak również wyciąganie wniosków dotyczących efektywności kosztowej schematu izatuksymab+karfilzomib+deksametazon".

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, która została dodatkowo przeprowadzona ponownie po dostosowaniu modelu do warunków polskich.

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca wskazał, że walidacja zewnętrzna nie została przeprowadzona z uwagi na brak innych długookresowych prób klinicznych dla schematu IzaKd.

Walidacja konwergencji

Wnioskodawca nie odnalazł opublikowanych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania terapii IzaKd, „zatem porównanie wyników z rezultatami innych opublikowanych analiz ekonomicznych nie było możliwe".

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Wnioskodawca w ramach analizy podstawowej założył spadek cen wybranych leków w związku z potencjalną dostępnością produktów generycznych w przyszłości, oszacowanego na podstawie charakterystyki kształtowania się cen leków w programie lekowym B.54. W ramach niniejszej AWA wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy przedstawiono jako analizę wrażliwości, natomiast **wyniki nieuwzględniające spadku** cen przedstawiono jako **analizę podstawową** (szczegóły w rozdz. 5.1.2. niniejszej AWA).

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała innych ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie schematu IzaKd w miejsce schematu Kd jest .

Wyniki zestawienia kosztów i konsekwencji dla schematów IzaKd, DVd oraz PVd wskazywały, Jednocześnie stosowanie schematu IzaKd wiązało się z

Głównymi ograniczeniami AE wnioskodawcy były przyjęcie założenia o spadku cen wybranych produktów leczniczych (w zawiązku z potencjalnym wprowadzeniem leków generycznych w przyszłości) w ramach analizy podstawowej, brak badań bezpośrednio porównujących schemat IzaKd z DVd, a także IzaKd z PVd oraz brak danych o przeżyciu całkowitym dla populacji dla schematów DVd i PVd.

Na ww. ograniczenia dotyczące porównań ze schematami DVd oraz PVd zwrócił także uwagę wnioskodawca: „Przedstawione powyżej ograniczenia powodują, że wyniki porównań IzaKd vs DVd oraz IzaKd vs PVd posiadają niską wiarygodność i opierając się na nich niemożliwe jest wskazanie przewagi klinicznej któregoś z analizowanych schematów, jak również wyciąganie wniosków dotyczących efektywności kosztowej schematu IzaKd".

Z uwagi na fakt, iż oceniany w Agencji lek Empliciti (elotuzumab) może w przyszłości stanowić potencjalny, dodatkowy komparator dla leku Sarclisa, ze względu na , poniżej zaprezentowano wyniki analizy weryfikacyjnej Agencji dla leku Empliciti, w zakresie analizy ekonomicznej (AWA OT.4231.28.2022) dla porównania EPd z Pd (analiza kosztów-użyteczności), DVd i Kd (analiza minimalizacji kosztów) w horyzoncie dożywotnim tj. 20 lat. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy dla leku Empliciti (elotuzumab) Jednakże należy zauważyć, że zdaniem analityków Agencji obrana przez wnioskodawcę dla leku Empliciti technika analityczna dla porównania schematu EPd ze schematem Kd i DVd tj. analiza minimalizacji kosztów jest niezasadna, gdyż analizę podstawową dla ww. porównań powinna stanowić analiza kosztów konsekwencji – z uwagi na brak możliwości przeprowadzenia porównań nie można wnioskować o wyższości któregokolwiek ze schematu. Dodatkowo w ramach analizy nie uwzględniono schematu PVd. Ponadto koszt Pd przyjęty w AE Sarclisa jest koszt Pd przyjęty w AE Empliciti. Koszt pomalidomidu przyjęty w AE Sarclisa . W AWA Empliciti

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem AWB wnioskodawcy było oszacowanie skutków finansowych dla budżetu NFZ związanych z wprowadzeniem refundacji produktu leczniczego Sarclisa u pacjentów spełniających kryteria wnioskowanego programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD-10: C90.0)".

Analizy zostały przeprowadzone z perspektywy NFZ (pominięto perspektywę wspólną ze względu na brak współpłacenia ze strony świadczeniobiorców, a koszt terapii, podania leków czy monitorowania pokrywa płatnik publiczny) w 3-letnim horyzoncie czasowym.

„W analizie wpływu na budżet oszacowano koszty generowane przez dwa scenariusze sytuacyjne:

- scenariusz „istniejący", w którym produkt leczniczy Sarclisa stosowany we wnioskowanym wskazaniu nie podlega refundacji. W horyzoncie czasowym analizy przyjęto, iż zostanie zachowana obecna praktyka kliniczna, którą oszacowano na podstawie wyników badania ankietowego (schematy: Kd, DVd, Pd, PVd, Rd, KRd, IRd oraz pozostałe ,
- scenariusz „nowy", w którym produkt leczniczy Sarclisa będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, Wnioskowany produkt leczniczy będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach programu lekowego i utworzy nową, odrębną grupę limitową". W ramach zakładanego przejmowania rynku wnioskodawca założył przewidywane docelowe udziały

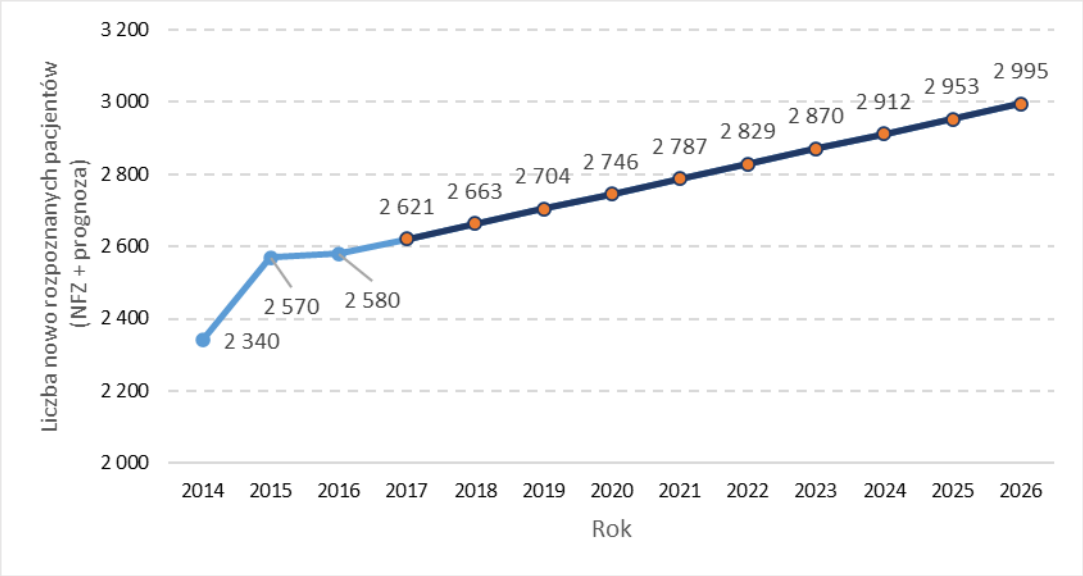
Wnioskodawca przeprowadził oszacowania w 4 wariantach (podstawowym, minimalnym, maksymalnym oraz dodatkowo alternatywnym wariantem uwzględniającym inny schemat dawkowania KAR). Obliczenia analizy przeprowadzono w programie Microsoft Office Excel.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Wnioskodawca przeprowadził oszacowanie populacji docelowej wychodząc od liczby nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego w kolejnych latach, korygując następnie prognozowane dla lat 2024-2026 wartości odsetkiem pacjentów, którzy otrzymają leczenie aktywne oraz odsetkami leczonych w kolejnych liniach terapii.

Liczbę zachorowań na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2019 przyjęto na podstawie raportów Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) oraz raportu grupy roboczej przy NFZ (NFZ 2019).

„Ponieważ w porównaniu z przedstawionymi (…) danymi z realizacji świadczeń NFZ dane KRN wydają się być istotnie zaniżone, do oszacowania prognozowanej liczby zachorowań w latach 2017-2026 posłużono się danymi z raportu NFZ. Dane te obejmują relatywnie krótki odcinek czasu, dlatego do ich ekstrapolacji zastosowano linię trendu, której współczynnik kierunkowy obliczono na podstawie danych KRN (lata 1999-2019; w jednym z wariantów analizy wrażliwości jako podstawę do obliczeń przyjęto krótszy okres obejmujący 10 ostatnich dostępnych lat z danymi tj. lata 2010-2019)".



Rys. 5. Zapadalność na szpiczaka mnogiego w latach 2014-2016 oraz prognoza na lata 2020-2026

Odsetek osób leczonych chemioterapią spośród nowo rozpoznanych pacjentów zgodnie z wynikami raportu grupy roboczej przy Narodowym Funduszu Zdrowia wyniósł:

- 55% w 2014 roku, biorąc pod uwagę leczenie otrzymane w latach 2014-2016,
- 57% w 2015 roku, biorąc pod uwagę leczenie otrzymane w latach 2015-2017,
- **60% w 2016 roku**, biorąc pod uwagę leczenie otrzymane w latach 2016-2018.

Do dalszych oszacowań wnioskodawca przyjął maksymalną wartość z ww. raportu tj. 60%.

Prognozowaną liczbę nowych pacjentów z rozpoznaniem "Szpiczak mnogi" w latach 2017-2026 skorygowano odsetkiem chorych otrzymujących leczenie aktywne (60%), następnie na podstawie danych uzyskanych od ekspertów klinicznych, ankietowanych przez wnioskodawcę, oszacowano odsetki pacjentów otrzymujących kolejne linie leczenia (szczegóły w Tab 7. w AWB wnioskodawcy).

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszty substancji czynnych,
- koszty podania leków,
- koszty monitorowania terapii,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowe dane przedstawiono w rozdz. 5.1.2 niniejszej AWA

Udziały zostały oszacowane przez wnioskodawcę na podstawie przeprowadzonego wśród 5 ekspertów klinicznych badania ankietowego. Uwzględnione w AWB wnioskodawcy udziały IzaKd przedstawiono w tabeli poniżej (szczegółowe dane dotyczące udziałów przedstawiono w AWB wnioskodawcy w rozdz. 1.6.1 oraz 1.6.2.).

Tabela 43. Prognozowane udziały schematu IzaKd

Scenariusz	Udziały w rynku		
Analiza podstawowa			
Minimalny poziom udziałów w rynku			

Scenariusz	Udziały w rynku		
Maksymalny poziom udziałów w rynku			

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku			
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym			

Poniżej przedstawiono wyniki, w których nie uwzględniono spadku cen w związanych z wprowadzeniem leków generycznych (przedstawione w AW w ramach analizy wrażliwości).

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [mln PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS)			Perspektywa NFZ (bez RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący						
Koszty IzaKd						
Koszty IZA						
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne						
Scenariusz nowy						
Koszty IzaKd						
Koszty IZA						
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne						
Koszty inkrementalne						
Koszty IzaKd						
Koszty IZA						
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne						

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 46. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	**TAK**	Założenia wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji docelowej zostały oszacowane na podstawie polskich danych i opinii ekspertów.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	**TAK**	Uwzględniono 3-letni horyzont czasowy.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	**NIE**	Wnioskodawca w wariancie podstawowym założył spadek cen leków w związku z prawdopodobnym wprowadzeniem na rynek leków generycznych. Oszacowania powinny odnosić się do sytuacji aktualnej, nie ma bowiem pewności czy i kiedy na rynek zostaną wprowadzone leki generyczne dla danej substancji czynnej. Dla wariantu maksymalnego model nie umożliwiał przeprowadzenia oszacowań bez uwzględnienia spadku ww. kosztów, co może stanowić ograniczenie.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	**TAK**	Wnioskodawca konsultował założenia z ekspertami klinicznymi, alternatywne warianty testowano w analizie wrażliwości.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	**NIE**	W ramach zmian w strukturze analizowanego rynku leków uwzględniono szerszy zakres komparatorów niż w AKL oraz AE. W szczególności wątpliwości wobec schematów Rd oraz Pd przedstawiono w rozdz. 3.6 niniejszej AWA.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	**?**	IZA nie jest obecnie refundowany. Oszacowania oparto na opiniach ankietowanych przez wnioskodawcę ekspertów, nie można jednoznacznie stwierdzić, w jaki sposób będzie się kształtowała przyszła sprzedaż IZA.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	**NIE**	Przedstawiona we wniosku szacowana wielkość dostaw może być niewystarczająca do zaspokojenia zakładanego zużycia.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	**TAK**	Lek miałby być dostępny bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	**TAK**	Wnioskowana substancja miałaby być dostępna w ramach nowej grupy limitowej.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	**TAK**	Przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych (minimalnego i maksymalnego) oraz przeprowadzono analizę wrażliwości (testowano alternatywne wartości wybranych parametrów).

„?" w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK" i „NIE" równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (na podst. rozdz. 1.11. AWB wnioskodawcy):

- „Relatywnie duża liczba parametrów analizy została oszacowana na podstawie opinii ekspertów klinicznych. Podejście takie było jednak konieczne, ".

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

Należy zwrócić uwagę na niepewność związaną z przyjętymi kosztami leków. Wnioskodawca przyjął, że ceny leków, dla których dostępne będą generyki będą kształtować się analogicznie do cen innych leków w programie lekowym B.54 dla których są już dostępne leki generyczne. Z uwagi na zapisy ustawy o refundacji (art. 13. ust. 2. ustawy o refundacji) zgodnie, z którymi po wygaśnięciu okresu wyłączności rynkowej leku urzędowa cena zbytu nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu określonej w poprzedniej decyzji administracyjnej o objęciu refundacją, wariant uwzględniający 25% obniżkę ceny dla leków, których okres wyłączności rynkowej dobiega końca (dla: karfilzomibu, daratumumabu, lenalidomidu i pomalidomidu), jest wariantem prawdopodobnym. Jednak ze względu na odstąpiono od przeprowadzania obliczeń własnych. Dodatkowym ograniczeniem AWB, jest brak możliwości oszacowania wyników w scenariuszu maksymalnym, przy nieuwzględnianiu spadku cen związanych z wprowadzeniem leków generycznych.

Przejmowanie rynku przez schemat IzaKd wnioskodawca oszacował na podstawie ankietowanych przez siebie opinii ekspertów, zgodnie ze stanem aktualnym na dzień złożenia wniosku. Ponadto, mając na uwadze możliwość wprowadzenia do refundacji kolejnego leku (produkt leczniczy Emplicity (elotuzumab) do programu lekowego B.54 możliwość określenie najbardziej prawdopodobnych udziałów w rynku schematu IzaKd jest ograniczona.

Założony przez wnioskodawcę poziom odpłatności oraz włączenie wnioskowanej technologii do nowej grupy limitowej są prawidłowe.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 47. Uwzględniona redukcja cen w modelu AWB wnioskodawcy

Lek	Rok I	Rok II	Rok III
Karfilzomib, IV			
Daratumumab, IV			
Daratumumab, SC			
Lenalidomid, oral			
Pomalidomid, oral			

Poniżej przedstawiono wyniki, w których uwzględniono spadek cen związany z wprowadzeniem leków generycznych (przedstawione w AW w ramach analizy wrażliwości).

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy z uwzględnieniem spadku cen związanego z wprowadzeniem leków generycznych [mln PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS)			Perspektywa NFZ (bez RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący						
Koszty IzaKd						
Koszty IZA						
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne						
Scenariusz nowy						
Koszty IzaKd						
Koszty IZA						
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne						
Koszty inkrementalne						
Koszty IzaKd						

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS)			Perspektywa NFZ (bez RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Koszty IZA						
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne						

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane

Warianty minimalny i maksymalny wnioskodawca określił jako kombinację scenariuszy, w których przyjęto alternatywne wartości wybranych parametrów. Szczegółowe założenia wariantu minimalnego i maksymalnego przedstawiono w tab. 37. AWB wnioskodawcy.

Tabela 49. Wyniki AWB wnioskodawcy – scenariusze minimalny i maksymalny z uwzględnieniem spadku cen związanego z pojawieniem się generyków, wyniki inkrementalne z RSS (bez RSS)

Kategoria kosztów	Wydatki płatnika publicznego [mln PLN] z RSS (bez RSS)		
	I rok	II rok	III rok
Wariant podstawowy			
Wariant minimalny			
Wariant maksymalny			

Żaden z testowanych wariantów/parametrów w ramach analizy wrażliwości w AWB wnioskodawcy nie spowodował zmiany wnioskowania z AWB –

Ponadto, wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, w ramach której przetestowano alternatywny wariant dawkowania karfilzomibu (zgodnie z wnioskowanym programem lekowym karfilzomib w schemacie IzaKd podawany jest dwa razy w tygodniu w dawce 56 mg/m^2 (z wyjątkiem pierwszych dwóch podań leku w dawce 20 mg/m^2), natomiast w obowiązującym programie lekowym B.54 karfilzomib w schemacie Kd refundowany jest w odmiennym dawkowaniu: 70 mg/m^2 raz w tygodniu, z wyjątkiem pierwszego podania w dawce 20 mg/m^2).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki wariantu alternatywnego analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem wnioskowanego instrumentu dzielenia ryzyka (uwzględniający spadek cen związany z pojawieniem się generyków).

Tabela 50. Wpływ refundacji produktu leczniczego Sarclisa na budżet NFZ – wariant alternatywny z uwzględnieniem spadku cen związanego z pojawieniem się generyków z RSS (bez RSS)

Kategoria kosztów	Wydatki płatnika publicznego [mln PLN] z RSS (bez RSS)		
	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący			
Scenariusz nowy			
Koszt inkrementalny			
Całkowite wydatki płatnika publicznego na izatuksymab			

Kategoria kosztów	Wydatki płatnika publicznego [mln PLN] z RSS (bez RSS)		
	I rok	II rok	III rok
Całkowite wydatki płatnika publicznego na schemat IzaKd			

Wyniki analizowanego wariantu wskazywały

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Jednym z głównych ograniczeń AWB wnioskodawcy jest oszacowanie liczebności populacji docelowej, które ze względu na zakres dostępnych danych wnioskodawca oparł na opinii ankietowanych przez wnioskodawcę ekspertów. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, iż założenia dotyczące przejmowania rynku obarczone są niepewnością, gdyż podobnie jak w przypadku oszacowań populacyjnych wnioskodawca posłużył się wyłącznie danymi z opinii ekspertów.

Ponadto, wątpliwości Analityków Agencji budzi założenie spadku cen leków w związku z prawdopodobnym wprowadzeniem na rynek leków generycznych. powinny odnosić się do sytuacji aktualnej, nie ma bowiem pewności czy i kiedy na rynek zostaną wprowadzone leki generyczne dla danej substancji czynnej. Należy mieć jednak na uwadze, .

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane

Warto też zwrócić uwagę, iż w 2022 r w Agencji oceniano wniosek refundacyjny dla leku Empliciti, który w przyszłości może stanowić potencjalny komparator dla części wnioskowanej populacji dla schematu IzaKd, co zwiększa niepewność dotyczącą przyszłego kształtowania się rynku.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

„W analizie przedstawiono rozwiązanie oszczędnościowe, którego wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości, co najmniej odpowiadającej wykazanemu wzrostowi kosztów płatnika związanych z refundacją produktu Sarclisa”.

W ramach racjonalizacji wydatków wnioskodawca zaproponował wygenerowanie oszczędności poprzez wprowadzenie do refundacji pierwszego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu w związku z wygaśnięciem ochrony patentowej leku oryginalnego i/lub aktualną rejestracją odpowiedników w EMA, przy czym założono konserwatywnie minimalny poziom 25% oszczędności wynikające z redukcji łącznej rocznej kwoty refundacji przeznaczonej na lek oryginalny.

„Przedstawione w niniejszej analizie racjonalizacyjnej rozwiązanie oszczędnościowe zastosowane prowadzą do wygenerowania oszczędności w wysokości około 132,66 mln PLN rocznie. Uzyskana kwota oszczędności przewyższa wykazany w analizie BIA najwyższy szacowany wzrost kosztów NFZ związany z finansowaniem ze środków publicznych produktu Sarclisa [redacted]”.

Szczegółowe informacje, w tym dotyczące w rozpatrywanych grup limitowych, których miały dotyczyć ww. zmiany przedstawiono w AR wnioskodawcy.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Zapisy przedstawione w proponowanym programie lekowym dotyczą stosowania izatuksymabu w schemacie IzaKd w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w związku z czym proponuje się ujednolicenie zapisów z istniejącym programem lekowym B.54.

Ponadto proponuje się dodanie oceny jakości życia pacjentów przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie, by uzyskać rzeczywiste dane z polskiej praktyki klinicznej.

Ekspert ankietowany przez Agencję, [redacted] nie zgłosił żadnych uwag do wnioskowanego programu lekowego.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Sarclisa (izatuksymab) w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – http://www.nice.org.uk/
- Szkocja – http://www.scottishmedicines.org.uk/
- Walia – http://www.awmsg.org/
- Irlandia – http://www.ncpe.ie/
- Kanada – http://www.cadth.ca/ oraz http://www.pcodr.ca
- Francja – http://www.has-sante.fr/
- Holandia – http://www.zorginstituutnederland.nl/
- Niemcy – https://www.g-ba.de/ oraz https://www.iqwig.de/
- Australia – http://www.health.gov.au
- Nowa Zelandia – http://www.pharmac.health.nz

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 23.11.2022 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego sarclisa, IsaKd, isatuximab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne, w tym 1 warunkowa (m.in. redukcja ceny) oraz 1 rekomendację negatywną. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na korzyść kliniczną w porównaniu ze schematem dwulekowym, natomiast w rekomendacji negatywnej wskazano na brak złożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 51. Rekomendacje refundacyjne dla Sarclisa (izatuksymab) w schemacie IzaKd

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2022	nawrotowy lub oporny szpiczak mnogi u dorosłych pacjentów	**Rekomendacja: pozytywna warunkowa** Schemat IzaKd jest rekomendowany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej 1-3 linie leczenia, pod warunkiem: • Uzyskania efektywności kosztowej (redukcji ceny); • Sarclisa powinna być refundowana tylko wtedy, gdy jest przepisywana przez lekarzy posiadających wiedzę i doświadczenie w leczeniu MM Uzasadnienie: • Dowody z badania klinicznego sugerowały, że lek Sarclisa opóźniał progresję szpiczaka mnogiego, dodany do powszechnie stosowanego schematu 2 innych leków. • Sarclisa spełnia potrzeby pacjentów w zakresie poprawy kontroli choroby poprzez uzyskanie dłuższej remisji i dzięki możliwym do opanowania efektom ubocznym. • W oparciu o dokonaną przez CADTH ocenę dowodów ekonomicznych dotyczących zdrowia, Sarclisa nie stanowi dobrej wartości dla systemu opieki zdrowotnej po publicznej cenie katalogowej.
HAS 2022	nawrotowy lub oporny szpiczak mnogi u dorosłych pacjentów	**Rekomendacja: pozytywna** • Schemat IzaKd jest rekomendowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia. Uzasadnienie: • Korzyść kliniczna, Poprawa terapeutyczna w porównaniu z Kd
G-BA 2021	nawrotowy lub oporny szpiczak mnogi u dorosłych pacjentów	**Rekomendacja: pozytywna** • Schemat IzaKd jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia. Jednak, G-BA stwierdza, że nie ma dowodów na dodatkowe korzyści ze stosowania izatuksymabu w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem w porównaniu ze skojarzeniem karfilzomibu z deksametazonem.
SMC 2021	nawrotowy lub oporny szpiczak mnogi u dorosłych pacjentów	**Rekomendacja: negatywna** Ze względu na brak złożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny, schemat IzaKd w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim nie jest zalecany do stosowania w obrębie NHS Scotland

Należy zauważyć, iż AWSMG (AWSMG 2021) odstąpił od przeprowadzenia oceny ze względu na rekomendację wydaną przez NICE (NICE 2021). Natomiast na stronie NICE (NICE 2021) wskazano, iż, NICE nie jest w stanie wydać rekomendacji dotyczącej stosowania w ramach NHS IzaKd w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego. Wynika to z faktu, iż podmiot odpowiedzialny odstąpił od przedłożenia wniosku refundacyjnego

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 52. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	• Sarclisa (izatuksymab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 5 ml, GTIN: 05909991427818 • Sarclisa (izatuksymab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 25 ml, GTIN: 05909991427832		
	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			
Bułgaria			
Chorwacja			
Cypr			
Czechy			
Dania			
Estonia			
Finlandia			
Francja			
Grecja			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein			
Litwa			
Luksemburg			

Państwo	• **Sarclisa (izatuksymab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 5 ml, GTIN: 05909991427818** • **Sarclisa (izatuksymab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 25 ml, GTIN: 05909991427832**		
	Poziom refundacji	**Warunki i ograniczenia refundacji**	**Instrumenty dzielenia ryzyka**
Łotwa			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
Portugalia			
Rumunia			
Słowacja			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
Węgry			
Włochy			

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Sarclisa (izatuksymab) (w dawkach: 5 ml i 25 ml) jest finansowany

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 19.09.2022 r., znak PLR.4500.1339.2022.21.PRU, PLR.4500.1340.2022.20.PRU, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 r. poz. 463 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych: Sarclisa (izatuksymab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 5 ml, GTIN: 05909991427818 oraz Sarclisa (izatuksymab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 25 ml, GTIN: 05909991427832; w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD-10: C90.0)".

Oceniany lek miałby się znaleźć w nowej grupie limitowej. Zaproponowano dla niego RSS.

Problem zdrowotny

Szpiczak mnogi (szpiczak plazmocytowy, PCM) jest wieloetapowo przebiegającą chorobą nowotworową, charakteryzującą się niekontrolowaną, wieloogniskową proliferacją monoklonalnych plazmocytów w szpiku wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę bądź jej fragmenty i powodujących uszkodzenia narządowe.

Objawy są powodowane przez rozrost komórek nowotworowych i wydzielane przez nie białka i cytokiny. Najczęstszym symptomem jest ból kostny (lędźwiowy 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 PCM, później do 50%), neuropatia obwodowa (zwykle ruchowo-czuciowa), zespół nadmiernej lepkości (u <10%), powiększenie wątroby, rzadko obwodowych węzłów chłonnych i śledziony, a także żółtaki na dłoniach i podeszwach stóp.

Szpiczak mnogi stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych i ok 14% nowotworów układu krwiotwórczego. Zapadalność roczna w Europie waha się od 4,5/100 000 do 6/100 000. 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 zarejestrowano: 1 504 w 2013 r. i 1 413 w 2012 r. nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych (wg ICD-10: C90), jednak dane te są najprawdopodobniej zaniżone z powodu niedorejestrowania, na co wskazuje niski wskaźnik zachorowania/zgony (odpowiednio: 1,3 i 1,2). Brak jest danych epidemiologicznych dla nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego.

Szpiczak mnogi pozostaje nieuleczalną chorobą, w której ok. 1/3 pacjentów nie odpowiada na I linię leczenia, a ewentualny nawrót choroby występuje u praktycznie wszystkich pacjentów, którzy uzyskali wstępną odpowiedź. Mediana czasu przeżycia chorych z objawową postępującą postacią choroby wynosi około 5-7 lat. Mediana czasu przeżycia u pacjentów z nawrotem choroby wynosi tylko 1,5 roku.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparatory wybrał schematy: karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Kd), daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat DVd) oraz pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat PVd), które są aktualnie stosowane i refundowane w ramach obowiązującego programu lekowego B.54.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Porównania bezpośrednie IzaKd vs Kd wskazywały na istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej interwencji w zakresie: OS, PFS, ORR i ≥ VGPR, a także w zakresie przerwania terapii z powodu TEAE i zakończenia leczenia z powodu TEAE. Wykazano także istotne statystycznie różnice na niekorzyść IzaKd względem Kd w zakresie częstości występowania reakcji w miejscu infuzji. Dla pozostałych ocenianych we wnioskowanej populacji pacjentów [redacted] punktów końcowych [redacted] nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

Zestawienie wyników KRd z DVd wykazało, iż [redacted]

Zestawienie wyników KRd z PVd wykazało, iż

Analiza bezpieczeństwa

W obu porównywanych grupach, tj. IzaKd vs Kd, raportowano

Zestawienie wyników IzaKd vs DVd wykazało: w obu analizowanych grupach, tj. IzaKd i DVd, obserwowano zbliżone odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie zgonu podczas leczenia (odpowiednio: IzaKd: 3%, DVd: 2%). W grupie IzaKd ogółem doszło do przerwania leczenia u 48% pacjentów, u 29% przerwanie leczenia spowodowane było progresją choroby, a 9% przerwało leczenie z powodu TEAE. Wśród pacjentów otrzymujących terapię DVd ogółem 30% pacjentów przerwało leczenie, przerwanie leczenia z powodu progresji stwierdzono u 19%, a z powodu TEAE: u 8% pacjentów leczonych DVd.

Zestawienie wyników IzaKd vs PVd wykazało:

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Sarclisa, do bardzo często występujących działań niepożądanych (≥ 1/10) występujących po leczeniu izatuksymabem skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem należą: zapalenie płuc (obejmujące następujące terminy: atypowe zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez Pneumocystis jirovecii, zapalenie płuc, grypowe zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez Legionella, paciorkowcowe zapalenie płuc, wirusowe zapalenie płuc i posocznicza płucna), zakażenie górnych dróg oddechowych (bez stopnia 4 lub 5), zapalenie oskrzeli (bez stopnia 4 lub 5); nadciśnienie (bez stopnia 4 lub 5); duszność (bez stopnia 4 lub 5), kaszel (bez stopnia 4 lub 5); biegunka (bez stopnia 4 lub 5), wymioty (bez stopnia 4 lub 5); zmęczenie (bez stopnia 4 lub 5) oraz reakcje związane z wlewem (bez stopnia 4 lub 5).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie schematu IzaKd w miejsce schematu Kd jest . Oszacowany ICUR dla porównania IzaKd vs Kd wyniósł

Wyniki zestawienia kosztów i konsekwencji dla schematów IzaKd, DVd oraz PVd wskazywały, Jednocześnie stosowanie schematu IzaKd wiązało się z

Należy mieć na uwadze, iż zestawienie wyników przedstawione w ramach CCA wnioskodawcy wiąże się z bardzo ograniczoną możliwością wnioskowania.

Oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku wynosi:

- dla opakowania Sarclisa 100 mg/5 ml:

- dla opakowania Sarclisa 500 mg/25 ml: .

Oszacowane wartości progowe są wyższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji,** ponieważ analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badania kliniczne, dowodzące wyższości izatuksymabu w odniesieniu do terapii Kd zgodnie z wynikami badania IKEMA.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane

Ponadto, wątpliwości Analityków Agencji budzi założenie spadku cen leków w związku z prawdopodobnym wprowadzeniem na rynek leków generycznych. powinny odnosić się do sytuacji aktualnej, nie ma bowiem pewności czy i kiedy na rynek zostaną wprowadzone leki generyczne dla danej substancji czynnej. Należy mieć jednak na uwadze, .

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zapisy przedstawione w proponowanym programie lekowym dotyczą stosowania izatuksymabu w schemacie IzaKd w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, w związku z czym proponuje się ujednolicenie zapisów z istniejącym programem lekowym B.54.

Ponadto proponuje się dodanie oceny jakości życia pacjentów przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie, by uzyskać rzeczywiste dane z polskiej praktyki klinicznej.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne w tym 1 warunkowa (m.in. redukcja ceny). W rekomendacji kanadyjskiej oraz francuskiej wskazano w uzasadnieniu na dodatkową korzyść kliniczną, natomiast w niemieckiej G-BA stwierdza, iż nie ma dowodów na dodatkowe korzyści ze stosowania izatuksymabu w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem w porównaniu ze skojarzeniem karfilzomibu z deksametazonem ach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na korzyść kliniczną w porównaniu ze schematem dwulekowym.

Dodatkowo SMC opublikowało negatywną rekomendację w związku z brakiem złożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny.

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 53. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Jako komparatory wnioskodawca wskazał schematy Kd, DVd i PVd, natomiast w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego B.54, ze środków publicznych finansowane są także schematy: a) Rd, który może być komparatorem dla wnioskowanej technologii [redacted] b) Pd, który może być komparatorem dla wnioskowanej technologii [redacted]; a w ramach chemioterapii: schemat VD. W ramach przedstawionych uzupełnień, wskazano na przewagę terapii trójlekowych nad dwulekowymi, w związku z czym tym bardziej wydaje się zasadne, iż schemat IzaKD może przejmować rynek terapii dwulekowych (np. Rd, VD). Ww. schematy dwulekowe są terapiami aktualnie refundowanymi, więc należy uznać je za komparatory. Ponadto, należy zauważyć, iż w rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych wskazano, iż technologią opcjonalną jest procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Nie zachodzi zatem konieczność stosowania danej technologii w szerokiej praktyce klinicznej, a wystarczająca jest jedynie możliwość jej zastosowania.	**?**	Patrz rozdz. 3.6. niniejszej AWA.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Avet-Loiseau 2021	Avet-Loiseau H., et al. (2021) Evaluation of Sustained Minimal Residual Disease Negativity With Daratumumab-Combination Regimens in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma: Analysis of POLLUX and CASTOR. J Clin Oncol. 2021. 39(10):1139-1149. doi: 10.1200/JCO.20.01814.
Botta 2021	Botta, C., et al.: Treatment of Lenalidomide Exposed or Refractory Multiple Myeloma: Network Meta-Analysis of Lenalidomide-Sparing Regimens. Front Oncol. 2021. 11; 643490; doi: 10.3389/fonc.2021.643490.
Dimopoulos 2019	Dimopoulos MA, et al.: Outcomes for Asian patients with multiple myeloma receiving once- or twice-weekly carfilzomib-based therapy: a subgroup analysis of the randomized phase 3 ENDEAVOR and A.R.R.O.W. Trials. Int J Hematol. 2019 Oct;110(4):466-473. doi: 10.1007/s12185-019-02704-z.
Dimopoulos 2020	Dimopoulos MA, et al.: Once- versus twice-weekly carfilzomib in relapsed and refractory multiple myeloma by select patient characteristics: phase 3 A.R.R.O.W. study subgroup analysis. Blood Cancer J. 2020 Mar 9;10(3):35. doi: 10.1038/s41408-020-0300-y.
Dimopoulos 2021	Dimopoulos M, et al.:Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): outcomes by prior treatment at first relapse. Leukemia. 2021 Jun;35(6):1722-1731. doi: 10.1038/s41375-020-01021-3.
Dimopoulos 2022	Dimopoulos MA, Richardson P, Lonial S. Treatment Options for Patients With Heavily Pretreated Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2022 Jan 19:S2152-2650(22)00015-5. doi: 10.1016/j.clml.2022.01.011.
EMA 2021	International non-proprietary name: isatuximab (https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/sarclisa-h-c-004977-ii-0003-epar-assessment-report-variation_en.pdf); EMA Assessment report; Procedure No. EMEA/H/C/004977/II/0003)
Frampton 2021	Frampton, J. E. Isatuximab: A Review of Its Use in Multiple Myeloma. Target Oncol. 2021, Sep; 16(5):675-686; doi: 10.1007/s11523-021-00827-0.
Hungria 2021	Hungria, V., et al.: Health-related quality of life maintained over time in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with daratumumab in combination with bortezomib and dexamethasone: results from the phase III CASTOR trial. Br J Haematol. 2021. 193(3):561-569.
Lu 2021	Lu, J., et al.: Daratumumab, bortezomib, dexamethasone (D-Vd) versus bortezomib and dexamethasone (Vd) in relapsed or refractory (RR) multiple myeloma (MM): Pooled subgroup analysis of Lepus and Castor. Blood. 2020. 136(SUPPL 1) (38-41 (abstrakt), https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper136108.html; Poster presented at: 62nd American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting & Exposition; December 5-8, 2020; Virtual. Online data: https://www.janssenmd.com/printpdf/darzalex/dosage-administration/concomitant-use/use-of-darzalex-darzalex-faspro-in-combination-with-bortezomib-and-dexamethasone-in-multiple-myeloma?pdf-version.
Maples 2021	Maples KT, Johnson C, Lonial S. Antibody treatment in multiple myeloma. Clin Adv Hematol Oncol. 2021 Mar; 19(3): 166-174.
Mateos 2020a	Mateos MV, et al;. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR. Clin Lymphoma Myeloma Leuk . 2020 Aug; 20(8):509-518. doi: 10.1016/j.clml.2019.09.623.
Mateos 2020b	Mateos MV, et. al. Daratumumab-based regimens are highly effective and well tolerated in relapsed or refractory multiple myeloma regardless of patient age: subgroup analysis of the phase 3 CASTOR and POLLUX studies. Haematologica. 2020 Jan 31;105(2):468-477.
Moreau 2018	Moreau P, et al.: Once weekly versus twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomised, phase 3 study. Lancet Oncol. 2018 Jul;19(7):953-964. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30354-1. Epub 2018 Jun 1. Erratum in: Lancet Oncol. 2018 Aug;19(8):e382.
Moreau 2019	Moreau P, et al.: Convenience, satisfaction, health-related quality of life of once-weekly 70 mg/m2 vs. twice-weekly 27 mg/m2 carfilzomib (randomized A.R.R.O.W. study). Leukemia. 2019 Dec;33(12):2934-2946. doi: 10.1038/s41375-019-0480-2.

Moreau 2020	Moreau P, et al.: Isatuximab plus carfilzomib/dexamethasone versus carfilzomib/dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: IKEMA Phase III study design. Future Oncol. 2020 Jan;16(2):4347-4358.
Moreau 2021	Moreau P, et al.: IKEMA study group. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet. 2021 Jun 19; 397(10292): 2361-2371.
Palumbo 2016	Palumbo A, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2016 Aug25;375(8):754-66. doi: 10.1056/NEJMoa1606038. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2016 Aug 25;375(8):754-66.
Richardson 2019	Richardson PG, et al.: OPTIMISMM trial investigators. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019 Jun;20(6):781-794. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30152-4.
Richardson 2022	Richardson PG, et al.: Dimopoulos M. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone at first relapse in lenalidomide-pretreated myeloma: A subanalysis of OPTIMISMM by clinical characteristics. Eur J Haematol. 2022 Jan;108(1):73-83. doi: 10.1111/ejh.13706.
Schjesvold 2020	Schjesvold, F., et al.: Pomalidomide, bortezomib, dexamethasone after 1 prior line of therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma and renal impairment: Optimismm subanalysis. HemaSphere. 2020. 4 (Supplement 1),465-466.
Spencer 2018	Spencer A, et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR. Haematologica. 2018 Dec;103(12):2079-2087. doi: 10.3324/haematol.2018.194118.Epub 2018 Sep 20.
Takezako 2021	Takezako N, et al.: Once-weekly vs. twice-weekly carfilzomib dosing in a subgroup of Japanese relapsed and refractory multiple myeloma patients from a randomized phase 3 trial (A.R.R.O.W.) and comparison with ENDEAVOR. Int J Hematol. 2021 Feb;113(2):219-230. doi: 10.1007/s12185-020-03013-6.
van de Donk 2021	van de Donk, Niels W. C. J., Pawlyn, Charlotte and Yong, Kwee L. Multiple myeloma. The Lancet. 2021. 397 (10272): 410-427.
Weisel 2019b	Weisel, K. C., et al.: Efficacy and safety of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (D-VD) versus bortezomib and dexamethasone (VD) in first relapse patients (pts) with multiple myeloma (mm): four-year update of castor. Blood. 2019. 134 (Supplement_1): 3192–3192.
Weisel 2019c	Weisel K., et al. Efficacy and Safety of Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (D-Vd) Versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in First Relapse Patients (pts) With Multiple Myeloma (MM): Four-Year Update of CASTOR. 61st American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting & Exposition; 7 grudzień 2019; Orlando, Florida; Online data: https://www.janssenpro.com.br/sites/www.janssenprolatam.com/files/em-28852_-_daratumumabe_rr.pdf
Weisel 2020	Weisel, K., et al.: Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: subgroup analysis of CASTOR based on cytogenetic risk. Journal of hematology & oncology. 2020. 13(1):115.
Weisel 2020	Weisel K, et al.: Health-related quality-of-life results from the phase 3 OPTIMISMM study: pomalidomide, bortezomib, and low-dose dexamethasone versus bortezomib and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. Leuk Lymphoma. 2020 Aug;61(8):1850-1859. doi: 10.1080/10428194.2020.1747066.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ASCO 2019	Mikhael J., Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline, Journal of Clinical Oncology, ASCO 2019
AWMSG 2021	isatuximab (Sarclisa) https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/isatuximab-sarclisa1 (dostęp: 23.11.2022 r.)
CADTH 2022	CADTH (IzaKd): https://cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0256%20Sarclisa%20-%20CADTH%20Final%20Rec%20revised.pdf (dostęp: 23.11.2022 r.)
EHA-ESMO 2021	Meletios A. Dimopoulos, Multiple Myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up, EHA-ESMO 2021
G-BA 2021	G-BA (IzaKd): https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/685/ (dostęp: 23.11.2022 r.)
HAS 2022	HAS dla IzaKd : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3299691/en/sarclisa-isatuximab-myelome-multiple (dostęp: 23.11.2022 r.)

IMWG 2021	Moreau P., Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group, IMWG 2021
Mayo-Stratification 2020	Rajkumar S. V., Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management, Mayo-Stratification 2020
MSAG 2022	Quach H., et al., on behalf of MSAG, Clinical Practice Guideline: Multiple Myeloma, MSAG Update June 2022
NCCN 2022	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Multiple Myeloma, Version 1.2023 — September 14, 2022
NCI 2021	National Cancer Institute. Plasma Cell Neoplasms (Including Multiple Myeloma) Treatment (PDQ®)–Health Professional Version. https://www.cancer.gov/types/myeloma/hp/myeloma-treatment-pdq#_107 (dostęp: 23.11.2022 r.)
NICE 2021	Isatuximab with carfilzomib and dexamethasone for treating relapsed or refractory multiple myeloma (terminated appraisal), Technology appraisal guidance, Published: 22 September 2021, www.nice.org.uk/guidance/ta727 (dostęp: 23.11.2022 r.)
NICE 2022	Managing Myeloma, NICE Pathway last updated: 08 December 2021, http://pathways.nice.org.uk/pathways/myeloma (dostęp: 23.11.2022 r.)
PGSz 2021	Giannopoulos K., Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytowego oraz innych dyskrazji plazmocytowych na rok 2021
PTOK 2020	Jamroziak K. (2020) Wytyczne PTOK. Szpiczak plazmocytowy, http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.9.%20Szpiczak_plazmocytowy_200520.pdf.
SMC 2021	Statement of advice SMC2423, www.scottishmedicines.org.uk (dostęp: 23.11.2022 r.)
Pozostałe publikacje	
AWA Sarclisa (OT.4231.42.2021)	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych, Analiza weryfikacyjna, Wniosek o objęcie refundacją leku Sarclisa (izatuksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C90.0) z zastosowaniem izatuksymabu”
[redacted]	[redacted]
ChPL Revlimid	Charakterystyka Produktu Leczniczego Revlimid (12.2022)
ChPL Sarclisa	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sarclisa (data ostatniej aktualizacji: 28.07.2022 r.)
Golicki 2017	Golicki D, Niewada M, EQ-5D-5L Polish population norms. Arch Med Sci 2017; 13, 1: 191–200.
Janssen 2018	Janssen MF, et. al. Is EQ-5D-5L Better Than EQ-5D-3L? A Head-to-Head Comparison of Descriptive Systems and Value Sets from Seven Countries. Pharmacoeconomics. 2018;36(6):675-97. Epub 2018/02/23.
NFZ 2019	Narodowy Fundusz Zdrowia, Szpiczak plazmocytowy (mnogi). Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego. Warszawa, grudzień 2019, Departament Analiz i Innowacji, Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia
NICE TA 457	National Institute for Health and Care Excellence. Carfilzomib for previously treated multiple myeloma. Technology appraisal guidance [TA457]. Opublikowano 19.07.2017 r. https://www.nice.org.uk/guidance/ta457
NICE TA 573	National Institute for Health and Care Excellence. Daratumumab with bortezomib and dexamethasone for previously treated multiple myeloma. Technology appraisal guidance [TA573]. Opublikowano 10.04.2019 r. https://www.nice.org.uk/guidance/ta573
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r.
Sprawozdanie z działalności NFZ (2021)	Uchwała 5/2021/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 marca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 r.
Szczeklik 2021	Interna Szczeklika 2021, Szczeklik A., Gajewski P. MP Kraków 2021, wyd. 12
Zarządzenie Nr 16/2022/DGL	Zarządzenie NR 16/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 lutego 2022 r.w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe

Zarządzenie nr 41/2022/DSOZ Prezesa NFZ	Zarządzenie nr 41/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 marca 2022 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne [wraz z późniejszymi zmianami]
Zarządzenie nr 44/2022/DGL Prezesa NFZ	Zarządzenie nr 44/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2022 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia [wraz z późniejszymi zmianami].

14. Załączniki

Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Sarclisa (izatuksymab) w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, [redacted], Kraków, maj 2022 r.

Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Sarclisa (izatuksymab) w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, [redacted], Kraków, maj 2022 r.

Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Sarclisa (izatuksymab) w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, [redacted], Kraków, maj 2022 r.

Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Sarclisa (izatuksymab) w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, [redacted], Kraków, maj 2022 r.

Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Sarclisa (izatuksymab) w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, [redacted], Kraków, maj 2022 r.

Zał. 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla Sarclisa (izatuksymab) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4231.46.2022.KDe.2

Zał. 7. Uzupełnienie do raportu HTA dla Sarclisa (izatuksymab) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4231.46.2022.KDe.12.