



## Rekomendacja nr 135/2022

z dnia 27 grudnia 2022 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Sarclisa (izatuksymab)

w ramach programu lekowego:

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

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

### Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy włączenia izatuksymabu stosowanego w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem (IzaKd) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozy (RRMM) [redacted]

[redacted] Aktualnie pacjenci chorzy na szpiczaka plazmocytozy otrzymują leczenie w programie lekowym B.54.

Analiza wyników pochodzących z randomizowanego badania (IKEMA) oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo izatuksymabu (w ww. schemacie - IzaKd) nie dostarcza informacji dotyczących różnic pomiędzy terapiami w zakresie [redacted]

Analiza kliniczna nie dostarcza dowodów umożliwiających bezpośrednie lub pośrednie porównanie ocenianej technologii z pozostałymi komparatorami, tj. schematami daratumumab, bortezomib i deksametazon (Dvd) oraz pomalidomid, bortezomib i deksametazon (Pvd) stanowiącymi aktualnie refundowane opcje terapeutyczne w omawianym wskazaniu. Wiarygodne wnioskowanie o skuteczności ocenianej technologii względem ww. komparatorów na podstawie przedstawionego zestawienia wyników nie jest możliwe.

Według oszacowań analizy ekonomicznej, [redacted] inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ wyniósł [redacted] Oszacowany ICUR znajduje się [redacted] progu opłacalności, [redacted]

Ponadto z zestawienia kosztów względem pozostałych komparatorów wynika, że koszt stosowania u pacjentów schematu IzaKd w miejsce Dvd i Pvd jest [redacted]

Uwzględniono również, że zgodnie z oszacowaniami analizy wpływu na budżet, refundacja leku Sarclisa, spowoduje [redacted] wydatków płatnika publicznego, w wariantcie z RSS, o ok. [redacted] w I roku, [redacted] w II roku i [redacted] w III roku refundacji. Niepewność powyższych wyników jest związana z przyjętymi założeniami dotyczącymi liczebności populacji pacjentów oraz przyszłych udziałów IzaKd w rozpatrywanym rynku leków.

Wnioskowany schemat IzaKd jest wymieniany przez wytyczne polskie oraz międzynarodowe jako opcja u pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem plazmocytowym w określonych przypadkach. Natomiast we wnioskowanym wskazaniu [redacted]

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, jak również ograniczenia przeprowadzonych analiz, objęcie refundacją ocenianej technologii na proponowanych warunkach uznaje się za niezasadne.

### **Przedmiot wniosku**

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

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

w programie lekowym B.54 „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)”. Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w programie lekowym, w nowej grupie limitowej.

### **Problem zdrowotny**

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

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

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

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

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

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

### **Alternatywna technologia medyczna**

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

- schemat Kd (karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem),
- schemat DVd (daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem),
- schemat PVd (pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem).

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

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

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

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

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Sarclisa jest wskazany:

- w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia;
- 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.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym. Wskazanie zostało zawężone do zastosowania skojarzenia z karfilzomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy

## Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo izatuksymabu stosowanego w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem (IzaKd) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (RRMM)

Komparatorem głównym dla IzaKd jest karfilzomib podawany w skojarzeniu z deksametazonem (Kd). Dodatkowymi komparatorami są terapie: daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd) oraz pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (PVd).

Do przeglądu systematycznego włączono jedno otwarte randomizowane badanie kliniczne:

- IKEMA – dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania izatuksymabu w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem (IzaKd) w porównaniu z terapią karfilzomibem w skojarzeniu z deksametazonem (KD) w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali wcześniej od 1-3 linii leczenia. Liczba pacjentów: IzaKd: 177; Kd: 122. Mediana okresu obserwacji: 20,7 mies.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną i bezpieczeństwo schematu IzaKd z pozostałymi komparatorami (DVd, PVd).

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

- dla DVd
  - CASTOR i LEPUS – randomizowane, otwarte badania dotyczące oceny skuteczności DVd i.v. względem Vd w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy stosowali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia;
- dla PVd
  - OPTIMISMM – randomizowane, otwarte badanie dotyczące oceny skuteczności schematu PVd względem 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.

W jakościowym zestawieniu danych dla rozpatrywanych opcji terapeutycznych:

- IzaKd (IKEMA) vs DVd (CASTOR i LEPUS) uwzględniono

- IzaKd (IKEMA) vs PVd (OPTIMISMM) uwzględniono

[redacted]

W analizie uwzględniono 5 przeglądów systematycznych, które spełniły kryteria włączenia do analizy (Botta 2021, Dimopoulos 2022, Frampton 2021, Maples 2021, van de Donk 2021).

Ocenę wiarygodności badań randomizowanych przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali opisowej Cochrane. W badaniach ogólne ryzyko błędu systematycznego określono jako niskie. Jednakże w przypadku oceny „zaślepienia uczestników badania oraz badaczy” ryzyko błędu uznano za wysokie, a dodatkowo w badaniach CASTOR, LEPUS i OPTIMISMM „zaślepienie oceny efektów leczenia” uznano za niejasne ze względu na otwarty charakter badań i brak zaślepienia osób analizujących wyniki badań.

Ocenę wiarygodności opracowań wtórnych przeprowadzono za pomocą skali AMSTAR 2. Przeglądy systematyczne charakteryzują się krytycznie niską jakością.

Pierwszorzędowym punktem końcowym (PK) w głównym badaniu IKEMA oraz w badaniach CASTOR, LEPUS i OPTIMISMM było przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS).

### Skuteczność

#### IzaKd vs Kd (IKEMA) (porównanie bezpośrednie)

[redacted]

w porównaniu schematów IzaKd vs Kd:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla m.in.: negatywizacji minimalnej choroby resztkowej (ang. *minimal residual disease (MRD-) negativity*); osiągnięcia odpowiedzi nerkowej (definiowaną jako poprawa w zakresie eGFR) oraz dla czasu do jej wystąpienia.

#### Zestawienie wyników

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

### Bezpieczeństwo

#### IzaKd vs Kd (IKEMA) (porównanie bezpośrednie)

W grupie IzaKd istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie Kd dochodziło do TEAE prowadzących do przerwania i zakończenia terapii.

#### Zestawienie wyników IzaKd vs DVd oraz IzaKd vs PVd

Dla porównania IzaKd vs DVd wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji ogólnej.

W badaniu CASTOR u pacjentów stosujących terapię DVd najczęściej występującymi TEAE były: trombocytopenia (59,7%), obwodowa neuropatia czuciowa (49,8%), biegunka (35,0%), infekcje górnych dróg oddechowych (31,3%), anemia (28,4%), kaszel (28,0%), zmęczenie (21,8%) i zaparcia (21,8%) i neutropenia (18,6%).

W badaniu OPTIMISMM u pacjentów stosujących terapię PVd najczęściej występującymi TEAE 3-4 stopnia były: neutropenia (22,9%), zapalenie płuc (17,1%), anemia (14,3%), trombocytopenia (11,4%), biegunka (8,9%), zmęczenie (5,7%).

W badaniu IKEMA u pacjentów stosujących terapię IzaKd TEAE  $\geq 3$  stopnia wystąpiły: neutropenia (16,3%), zapalenie płuc (11,6%), anemia (25,6%), trombocytopenia (39,5%), biegunka (0%), zmęczenie (9,3%).

#### *Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa*

##### ChPL Sarclisa

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

##### *Ograniczenia*

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań umożliwiających bezpośrednie lub pośrednie porównanie technologii wnioskowanej z komparatorami (DVd, PVd) oraz ze schematem KD, w którym karfilzomib jest dawkowany zgodnie z zapisami programu lekowego B.54. Leczenie

chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD-10: C90.0) (70 mg/m<sup>2</sup> p.c. w określone dni w przypadku dobrej tolerancji leczenia w 1. cyklu oraz podczas 2. i kolejnych cyklach).

Dostępne dane pochodzą z badań otwartych, a badanie główne IKEMA (IzaKd vs Kd) jest aktualnie prowadzone, więc ostateczne wyniki nie są dostępne.

Ponadto badania charakteryzują się innymi ograniczeniami, np. badanie LEPUS przeprowadzono na populacji chińskiej.

Powyższe znacząco przekłada się na wiarygodność wnioskowania.

Nie zidentyfikowano również badań obserwacyjnych dotyczących efektywności praktycznej (ang. *real-world data*, RWD) dla ocenianej interwencji (IzaKd) stosowanej we

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

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

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

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

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

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

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

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

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) w dożywotnym horyzoncie czasowym (35 lat), z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Izatuksymab w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem (schemat IzaKd) porównano z leczeniem skojarzonym karfilzomibem z deksametazonem (schemat Kd).

Przeprowadzono analizę kosztów-konsekwencji (ang. *cost-consequences analysis*, CCA) dla porównania IzaKd ze schematami:

- daratumumab, bortezomib i deksametazon (schemat DVd),
- pomalidomid, bortezomib, deksametazon (schemat PVd).

W analizie uwzględniono m.in.:

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

#### Wyniki CUA dla porównania IzaKd vs Kd

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

- [redacted] z RSS,
- [redacted] bez RSS,

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

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

Przy założeniu braku spadku cen leków zawierających karfilizomib związanym z wprowadzeniem leków generycznych ceny progowe przyjmowały [redacted].

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że [redacted] IzaKd jest terapią [redacted].

Prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej terapii IzaKd w porównaniu do schematu Kd wynosi [redacted].

#### Wyniki CCA dla porównania IzaKd vs DVd oraz IzaKd vs PVd

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

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]



W horyzoncie dożywotnim analizy [redacted] stosowanie schematu IzaKd wiązało się z [redacted] w porównaniu ze schematami DVd oraz PVd:

- IzaKd
  - wariant zakładający spadek ceny karfilzomibu: [redacted];
  - wariant bez zmiany ceny karfilzomibu, populacja ogółem: [redacted];
- DVd
  - wariant zakładający spadek ceny karfilzomibu: [redacted];
  - wariant bez zmiany ceny karfilzomibu: [redacted]
- PVd
  - wariant zakładający spadek ceny karfilzomibu: [redacted];
  - wariant bez zmiany ceny karfilzomibu: [redacted].

#### Ograniczenia

Wnioskodawca w analizie podstawowej uwzględnił wariant zakładający [redacted] z uwagi na kończący się okres wyłączności rynkowej leku. W tym wariantcie analizy ekonomicznej wartość ICUR [redacted] wyniosła odpowiednio [redacted]. Oszacowania analizy podstawowej powinny odnosić się do sytuacji aktualnej – wobec tego jako analizę podstawową przyjęto oszacowania nie uwzględniające spadku cen.

Ograniczenia analizy klinicznej w przypadku porównań z DVd oraz PVd mają wpływ na niepewność wyników analizy ekonomicznej (zestawienie wyników skuteczności z różnych badań). W analizie ekonomicznej zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych tych terapii obejmuje jedynie [redacted].

Należy zwrócić uwagę, że okres obserwacji w badaniu IKEMA był krótki (20,7 mies.), zatem przyjęty w CUA dożywotni horyzont czasowy modelu ekonomicznego, wymagał ekstrapolacji danych.

#### Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono dodatkowych obliczeń.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

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

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

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

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

W wariantcie [redacted] objęcie refundacją leku Sarclisa to wydatki na poziomie odpowiednio [redacted]

Koszty izatuksymabu w wariantcie [redacted] wyniosą ok. [redacted] w I roku refundacji, ok. [redacted] w II i ok. [redacted] w III roku refundacji, a w wariantcie [redacted]

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

### Ograniczenia

Główne ograniczenie analizy wpływu na budżet dotyczy przyjęcia założenia o [redacted].

Niepewności związane są również z oszacowaniami prognozowanych udziałów IsaKd oraz założeń dotyczących liczebności populacji pacjentów, która stosowałaby wnioskowany lek. Powyższe wartości zostały oparte na podstawie opinii ekspertów klinicznych. W wariantcie maksymalnym analizy [redacted] i spadek cen leków, wydatki z perspektywy płatnika wyniosą [redacted]

Model nie umożliwił przeprowadzenia oszacowań bez uwzględnienia spadku ww. kosztów.

Ponadto, mając na uwadze możliwość refundacji kolejnego leku (Emplicity (elotuzumab)) w programie lekowym B.54, określenie najbardziej prawdopodobnych udziałów w rynku schematu IzaKd jest ograniczone.

Wśród ograniczeń należy także wskazać niespójność analiz pod względem uwzględnionych komparatorów. W analizie wpływu na budżet uwzględniono również inne schematy, m.in.: IRd, KRd, Rd oraz Pd, które wnioskodawca odrzucił jako potencjalne komparatory dla wnioskowanej technologii.

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

### **Uwagi do programu lekowego**

Dodanie do programu oceny jakości życia pacjentów, aby uzyskać rzeczywiste dane z polskiej praktyki klinicznej.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

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

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

Wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na wprowadzeniu do refundacji produktów generycznych dla paklitakselu (1032.1, Paclitaxelum albuminatum), cetuksymabu (1057.0, Cetuximab), trastuzumabu emtanzyny (1082.1, Trastuzumab emtanzyna), panitumumabu (1096.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne – panitumumab), ipilimumabu (1124.0, Ipilimumab), brentuksymabu wedotyny (1142.0, Brentuksymab vedotin), pertuzumabu (1147.0, Pertuzumab), obinituzumabu (1148.0, Obinutuzumab) i pomalidomidu (1182.0, Pomalidomid).

Oszacowane oszczędności w wysokości ok. 132,7 mln zł rocznie mogłyby umożliwić pokrycie kosztów związanych z finansowaniem wnioskowanej technologii.

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

Odnaleziono 10 rekomendacji klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania wydanych przez:

- Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz 2021);
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2020);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2022);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2022);
- The European Hematology Association-European Society for Medical Oncology (EHA-ESMO 2021);

- International Myeloma Working Group (IMWG 2021);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO 2019);
- National Cancer Institute (NCI 2021);
- Medical Scientific Advisory Group (MSAG 2022);
- Mayo Stratification (Mayo 2020).

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

Wnioskowany schemat IzaKd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon) jest wymieniany w leczeniu pierwszej wznowy/progresji u chorych na szpiczaka plazmocytozowego (NCCN 2022, EHA-ESMO 2021, IMWG 2021), jak również w przypadku wznowy/progresji po dwóch liniach leczenia (EHA-ESMO 2021, IMWG 2021).

Wśród zalecanych terapii w nawrotowym/opornym szpiczaku plazmocytowym w przypadku pierwszej wznowy/progresji choroby są schematy:

- PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon),
- DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon),
- KRd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon),
- IRd (iksazomib, lenalidomid, deksametazon),
- DKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon),
- IzaPd (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon),
- Ipd (iksazomib, pomalidomid, deksametazon),
- ERd (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon).

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 mafodotinu (PGSz 2021, EHA-ESMO 2021, IMWG 2021), bendamustyną (PGSz 2021, PTOK 2020, Mayo Stratification 2020), panobinostatem (IMWG 2021, Mayo Stratification 2020), selineksorem (EHA-ESMO 2021, IMWG 2021, NCI 2021), wenotoklaksem (EHA-ESMO 2021, NCI 2021, Mayo Stratification 2020), schematem PCd (pomalidomid, cyklofosfamid, deksametazon) (IMWG 2021) oraz schematem Vdt-PACE (bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd) (IMWG 2021, PGSz 2021).

Wnioskowany schemat IzaKd nie jest wymieniany przez odnalezione wytyczne u pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem plazmocytowym [REDAKTOWANE]

#### **Rekomendacje refundacyjne**

Odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje refundacyjne (CADTH 2022, HAS 2022, G-BA 2021), jedna z nich była rekomendacją pozytywną warunkową (CADTH 2021), oraz 1 rekomendację negatywną (SMC 2021).

Rekomendacje wydane przez CADTH 2022, HAS 2022 i G-BA 2021 dotyczyły [REDAKTOWANE], tj. dorosłych pacjentów z nawracającym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej 1-3 linii leczenia. Żadna z odnalezionych rekomendacji nie uwzględnia populacji pacjentów [REDAKTOWANE]

Rekomendacja CADTH 2022 warunkuje pozytywną opinię obniżeniem ceny izatuksymabu celem uzyskania efektywności kosztowej.

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

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 19.09.2022 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1339.2022.21.PRU PLR.4500.1340.2022.20.PRU), odnośnie do przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Sarclisa (izatuksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozowego (ICD 10: C90.0)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 134/2022 z dnia 27 grudnia 2022 roku w sprawie oceny leku Sarclisa (Isatuximabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozowego (ICD- 10: C90.0)”

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 134/2022 z dnia 27 grudnia 2022 roku w sprawie oceny leku Sarclisa (Isatuximabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozowego (ICD-10: C90.0)”.
2. Raport nr OT.4231.46.2022 Wniosek o objęcie refundacją leku Sarclisa (izatuksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozowego (ICD 10: C90.0)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 15 grudnia 2022 r.