



**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 plazmocytoowego
(ICD- 10: C90.0)”**

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *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 plazmocytoowego (ICD- 10:C90.0)”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: - Sarclisa (izatuksymab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20mg/ml, 1 fiol. 5 ml i 25 ml w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)”.

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.

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 oraz w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem w leczeniu

dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia.

Izatuksymab stosowany w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem był dwukrotnie przedmiotem oceny w AOTMiTw 2021r.:

- w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD-10 C90.0) z zastosowaniem izatuksymabu” (nr w BIP AOTMiT131/20211): pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości oraz negatywną Rekomendację Prezesa Agencji;
- 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 20114): negatywna Opinia Rady Przejrzystości (Opinia RP nr35/2021 z dnia 22.02.2021r.) – produkt ten nie został ostatecznie zakwalifikowany do wykazu, gdyż nie spełniał kryteriów przyjętych przez Radę Przejrzystości.

Dowody naukowe

Dane kliniczne pochodzą z badania IKEMA, w którym brali udział pacjenci z nawrotowym szpiczakiem, w którym porównywano izatuksymab (Iza) w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem (Kd) versus Kd. Wykazano, że w subpopulacji pacjentów z GFR poniżej 60 ml/min/1,73m² w 20,7 miesięcznym medianą PFS nie została osiągnięta grupie stosującej Iza, natomiast w grupie stosującej schemat Kd PFS wyniosła 13,4 mies., różnice między porównywanymi grupami były istotne statystycznie (redukcja ryzyka progresji lub zgonu w grupie IzaKd w porównaniu z Kd wyniosła 73%). Mediana OS nie została osiągnięta w obu analizowanych podgrupach. W 20,73 mies. okresie obserwacji w grupie IzaKd zmarło 12% pacjentów, a w grupie Kd: 39%. W grupie IzaKd u większego odsetka pacjentów niż w grupie Kd stwierdzono wystąpienie odpowiedzi na leczenie: dla ORR odpowiednio: 93% vs 61%, CR: 42% vs 22%.

Należy zauważyć, że analiza ma charakter oceny podgrupy o niewielkiej liczebności. Populacja włączana do badania nie była stratyfikowana ze względu na wielkość filtracji kłębkowej a samo porównanie ze względu na swój charakter (analiza post-hoc), niewielką liczbę pacjentów w analizowanych podgrupach (grupa z izatuksymabem 43 pacjentów vs. grupa kontrolna 18 pacjentów) oraz fakt określenia wielkości próby bez uwzględnienia wielkości GFR budzi istotne wątpliwości co do mocy wniosku. Ponadto badanie IKEMA, z którego zaczerpnięto dane jest badaniem niezakończonym a jego wyniki końcowe mają być opublikowane w roku 2023.

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.

Profil działań niepożądanych wnioskowanej technologii jest akceptowalny. W badaniach klinicznych najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były reakcje w miejscu infuzji, które występowały częściej niż w przypadku komparatora.

Najnowsze wytyczne, wydane po 2020 roku wskazują na możliwość stosowania izatuksymabu w lekoopornym szpiczaku wśród wielu innych schematów terapeutycznych. W wytycznych polskich PGSz 2021 wymienia się izatuksymab jako opcję u pacjentów ze wznową po dwóch liniach leczenia w skojarzeniu z pomalidomidem oraz deksametazonem. Z kolei w wytycznych PTOK 2020 wskazuje się na zasadność stosowania inhibitorów CD38 u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie postacią choroby.

W najnowszych wytycznych NCCN 2022 u pacjentów z opornością na bortezomib jako jeden z podstawowych schematów II linii rekomenduje się izatuksymab/karfilzomib/deksametazon. Schemat ten jest także rekomendowany w przypadku stwierdzenia oporności na lenalidomid zarówno przez NCCN 2022 jak i ESMO 2021. ESMO rekomenduje schemat izatuksymab/karfilzomib/deksametazon w trzeciej i kolejnych liniach leczenia u pacjentów opornych na bortezomib i lenalidomid. Rekomendacje australijskie MSAG 2022 wskazują na izatuksymab jako obiecującą opcję terapeutyczną u pacjentów z opornym i nawrotowym szpiczakiem.

W wytycznych brytyjskich NICE 2022 nie zajęto stanowiska ze względu na brak złożenia wniosku.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie schematu IzaKd w miejsce schematu Kd jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania IzaKd vs Kd wyniósł ponad 400 tys zł za QALY. Proponowany RSS nie zmienia istotnie sytuacji. Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy (w ramach AW oraz na podstawie danych z CUA dla IzaKd) stosowanie schematu IzaKd wiązało się z najwyższymi ponoszonymi kosztami na pacjenta, w

horyzoncie dożywotnim w porównaniu do DVd oraz PVd. Wyniki analizy wpływu na budżet wykazały, że w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane ze znacznymi dodatkowymi kosztami ponoszonymi przez płatnika publicznego.

Dostępne rekomendacje refundacyjne CADTH 2022, HAS 2022, G-BA 2021 są pozytywne (CADTH warunkowo pozytywna) u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem po nieskuteczności co najmniej 1 linii leczenia. Żadna z rekomendacji nie odnosi się do wyodrębnionej subpopulacji z zaburzeniami funkcji nerek.

Główne argumenty decyzji

Izatuksymab jest opcją terapeutyczną do stosowania w leczeniu opornego i nawrotowego szpiczaka. Rekomendacje kliniczne wskazują na zasadność stosowania leku w terapii złożonej z wykorzystaniem karfilzomibem i deksametazonem. Niemniej, należy zwrócić uwagę, że badanie IKEMA stanowiące podstawę oceny skuteczności nie jest badaniem zakończonym, część wyników jest niedojrzałych a ponadto w samym badaniu nie stratyfikowano pacjentów ze względu na stan wydolności nerek. Proponowana cena leku, nawet przy uwzględnieniu RSS nadal istotnie przekracza ustawowy próg efektywności kosztowej a potencjalne obciążenia budżetowe są wysokie.

W związku z powyższym Rada uznaje finansowanie wnioskowanej technologii za niezasadne.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej OT.4231.46.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku Sarclisa (izatuksymab) w ramach programu lekowego: »Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)«, data ukończenia 15 grudnia 2022 r.