



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku**  
**Kyprolis (karfilzomib)**  
**w ramach programu lekowego**  
**„Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego**  
**szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.4.2018

Data ukończenia: 23 maja 2018 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Amgen Sp. z.o.o.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Amgen 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 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Amgen 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 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016 r., poz. 922 z późn. zm.).

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AE / AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB/BIA</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>Dara</b>	daratumumab
<b>DaraRd</b>	daratumumab, lenalidomid, niskodawkowy deksametazon
<b>DaraVD</b>	daratumumab, bortezomib, deksametazon
<b>Dex</b>	deksametazon
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>Elo</b>	elotuzumab
<b>EloRd</b>	elotuzumab, lenalidomid, niskodawkowy deksametazon
<b>EloVD</b>	elotuzumab, bortezomib, deksametazon
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HDT</b>	chemioterapia wysokodawkowa
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>IMiD</b>	lek immunomodulujący
<b>Ixa</b>	izaksomib
<b>IxaRd</b>	izaksomib, lenalidomid, niskodawkowy deksametazon

<b>KAR</b>	karfilzomib
<b>Kd</b>	karfilzomib, niskodawkowy deksametazon
<b>KRd</b>	karfilzomib, lenalidomid, niskodawkowy deksametazon
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142 z późn. zm.)
<b>LEN</b>	lenalidomid
<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>ORR</b>	obiektywna odpowiedź na leczenie (overall response rate)
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (overall survival)
<b>PanoVD</b>	panobinostat, bortezomib, deksametazon
<b>PD</b>	progresja choroby (progressive disease)
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji (progression-free survival)
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>pts</b>	pacjenci
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>Rd</b>	lenalidomid, niskodawkowy deksametazon
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	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. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>SAE</b>	ciężkie zdarzenia niepożądane (serious adverse events)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>TEAE</b>	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (treatment emergent adverse events)
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

<b>TESAE</b>	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia o ciężkim nasileniu (treatment-emergent serious adverse event)
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.)
<b>VCD</b>	bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon
<b>Vd</b>	bortezomib, niskodawkowy deksametazon
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	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.
<b>pc.</b>	powierzchnia ciała
<b>NEC</b>	jednostka chorobowa niezaklasyfikowana gdzie indziej, prawdopodobnie termin zbiorczy dla zdarzeń niepożądanych w danej kategorii (not elsewhere classified)
<b>TLS</b>	zespół rozpadu guza (Tumor Lysis Syndrome)
<b>PRES</b>	zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome)
<b>ARDS</b>	zespół ostrej niewydolności oddechowej (Acute Respiratory Distress Syndrome)
<b>ASCT</b>	autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (autologous stem cell transplantation)
<b>HUS</b>	zespół hemolityczno-mocznicowy (Haemolytic Uraemic Syndrome)
<b>TTP</b>	zakrzepowa plamica małopłytkowa (Thrombotic Thrombocytopenic Purpura)
<b>CR</b>	odpowiedź całkowita (complete response)
<b>VGPR</b>	bardzo dobra odpowiedź częściowa (very good partial response)
<b>PR</b>	odpowiedź częściowa (partial response)
<b>sCR</b>	rygorystyczna odpowiedź całkowita (stringent complete response)
<b>GHS/QL</b>	ogólny stan zdrowia i jakość życia (Global Health Status/Quality of Life)
<b>MCID</b>	minimalna istotna klinicznie poprawa (Minimal Clinically Important Difference)
<b>MR</b>	minimalna odpowiedź (minimal response)
<b>SDi</b>	stabilizacja choroby (stable disease),
<b>PD</b>	progresja choroby (progressive disease)
<b>DCR</b>	wskaźnik kontroli choroby (disease control rate)
<b>CBR</b>	odsetek korzyści klinicznych (clinical benefit rate)
<b>TTR</b>	czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (time to response)
<b>DDC</b>	czas trwania kontroli choroby (duration of disease control)
<b>DOR</b>	czas trwania odpowiedzi na leczenie (duration of response)
<b>DCB</b>	czas trwania korzyści klinicznych (duration of clinical benefit)

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
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 .....	11
3.1.2.3. Ocena Agencji .....	13
3.2. Problem zdrowotny .....	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	16
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	17
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	22
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>25</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	25
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	25
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	27
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	30
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	35
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	36
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	36
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	36
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności – badanie ASPIRE .....	36
4.2.1.2. Wyniki analizy skuteczności – badanie Wang 2013 .....	47
4.2.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	48
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	56
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	56

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	56
4.3.	Komentarz Agencji .....	60
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>63</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	63
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	63
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	66
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	70
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	70
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	71
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	71
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	72
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	72
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	72
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	73
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	73
5.4.	Komentarz Agencji .....	74
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>75</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	75
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	75
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	76
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	77
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	81
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	82
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	83
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	83
6.4.	Komentarz Agencji .....	83
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>85</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>86</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>89</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>90</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>91</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>95</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>98</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>99</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>102</b>

# 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 23.01.2018 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLA.4604.86.2018

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:  
objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Kyprolis (karfilzomib), 60 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji,  
EAN 5909991256388

- Wnioskowane wskazanie:  
„Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (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 dla pacjenta

Proponowana cena zbytu netto:



Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK     NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Amgen Europe B.V.  
European Logistics Centre  
Minervum 7061  
4817 ZK Breda  
Holandia

Wnioskodawca

Amgen Sp. z o.o.  
ul. Domaniewska 50  
02-672 Warszawa  
Polska



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 23.01.2018 r., znak PLA.4604.86.2018 (data wpływu do AOTMiT 23.01.2018 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. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego **Kyprolis (karfilzomib), 60 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji**, EAN 5909991256388 w ramach programu lekowego „**Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)**”.

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 09.02.2018 r., znak OT.4331.4.2018.AZa.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 20.02.2018 r. pismem z dnia 19.02.2018 r.

Dnia 05.02.2018 r. postępowanie zostało zawieszono zgodnie z postanowieniem Ministra Zdrowia, znak pisma PLR.4600.2043.6.2016.MS.

Dnia 09.05.2018 r. postępowanie zostało ponownie podjęte zgodnie z postanowieniem Ministra Zdrowia, znak pisma PLR.4600.2043.7.2016.MS.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez Agencję zostały następujące analizy:

- Kyprolis (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim (plazmocytowym) w II, III i IV linii leczenia. Analiza Problemu Decyzyjnego. Wersja 1.2. [REDACTED]. MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 2018 r.,
- Kyprolis (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim (plazmocytowym) w II, III i IV linii leczenia. Analiza kliniczna. Wersja 1.2. [REDACTED] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 2018 r.,
- Kyprolis (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim (plazmocytowym) w II, III i IV linii leczenia. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.2. [REDACTED]. MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 2018 r.,
- Kyprolis (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim (plazmocytowym) w II, III i IV linii leczenia. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.2. [REDACTED]. MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 2018 r.,
- Kyprolis (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim (plazmocytowym) w II, III i IV linii leczenia. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.2. [REDACTED]. MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 2018 r.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych (patrz Rozdział 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

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Kyprolis, 60 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, EAN 5909991256388
<b>Kod ATC</b>	L01XX45
<b>Substancja czynna</b>	karfilzomib
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	[Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted] 4) [Redacted]
<b>Dawkowanie</b>	<p>Dawkę wylicza się w oparciu o początkowe pole powierzchni ciała pacjenta (pc.). Pacjenci, u których pc. jest większe niż 2,2 m<sup>2</sup> powinni otrzymywać dawkę obliczoną dla pc. wynoszącego 2,2 m<sup>2</sup>. Zmiany masy ciała nie większe niż 20% nie wymagają modyfikacji dawki.</p> <p><u>Kyprolis w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem</u></p> <p>W przypadku użycia w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem, Kyprolis jest podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 10 minut w dwa kolejne dni tygodnia przez okres trzech tygodni (dzień 1., 2., 8., 9., 15. i 16.), po czym następuje 12-dniowy okres bez leczenia (od 17. do 28. dnia). Każdy okres trwający 28 dni jest uważany za jeden cykl leczenia.</p> <p>Kyprolis jest podawany w dawce początkowej wynoszącej 20 mg/m<sup>2</sup> pc. w 1. i 2. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 44 mg). Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę należy zwiększyć do 27 mg/m<sup>2</sup> pc. w 8. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 60 mg). Począwszy od 13. cyklu leczenia, dawki produktu Kyprolis przewidziane w dniu 8. i 9. należy pominąć. Leczenie można kontynuować do czasu wykazania progresji choroby lub wystąpienia nietolerowanych objawów toksyczności.</p> <p>Decyzję o prowadzeniu leczenia produktem Kyprolis w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem dłużej niż przez 18 cykli należy podjąć w oparciu o indywidualną ocenę stosunku korzyści do ryzyka, ponieważ dane dotyczące tolerancji i toksyczności karfilzomibu podawanego dłużej niż przez 18 cykli są ograniczone. W ramach leczenia skojarzonego z produktem Kyprolis podawany jest doustnie lenalidomid w dawce wynoszącej 25 mg w dniach 1.–21. oraz doustnie lub dożylnie deksametazon w dawce wynoszącej 40 mg w 1., 8., 15. i 22. dniu cyklu leczenia trwającego 28 dni. Należy rozważyć odpowiednie zmniejszenie początkowej dawki lenalidomidu zgodnie z zaleceniami podanymi w aktualnej charakterystyce produktu leczniczego zawierającego lenalidomid, na przykład u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek stwierdzonymi przed rozpoczęciem leczenia. Deksametazon należy podać w okresie od 30 minut do 4 godzin przed podaniem produktu Kyprolis.</p>
<b>Droga podania</b>	dożylnie
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Karfilzomib jest inhibitorem proteasomów z grupy tetrapeptydów epoksyketonowych. Wiąże się wybiórczo i nieodwracalnie z resztą N treoniny na końcu łańcucha zawierającego aktywne miejsca proteasomu 20S, rdzeniowym kompleksem katalitycznym w obrębie proteasomu 26S, ale nie działa lub działa w niewielkim stopniu na proteazy należące do innych klas. W modelach nieklinicznych karfilzomib wykazywał właściwości antyproliferacyjne i proapoptotyczne w nowotworach układu krwiotwórczego. U zwierząt karfilzomib hamował aktywność proteasomów we krwi i w tkankach, a także tempo wzrostu guza w modelach szpiczaka mnogiego. W badaniach in vitro wykazano niewielki toksyczny wpływ karfilzomibu na układ nerwowy oraz minimalną reakcję na proteazy inne niż proteasomalne.

Źródło: ChPL Kyprolis, wniosek refundacyjny

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	19 listopada 2015 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Kyprolis w skojarzeniu albo z lenalidomidem i deksametazonem, a bo tylko z deksametazonem, jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia. Wersje ChPL do dnia 29.06.2016 r. nie zawierały skojarzenia tylko z deksametazonem (bez lenalidomidu).
Status leku sierocego	EMA: Tak - 5 czerwca 2008 r. (decyzja nr: EU/3/08/548) FDA: Tak - 18 stycznia 2008 r.
Symbol czarnego trójkąta	Tak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Źródło: ChPL Kyprolis kwiecień 2018, EMA, FDA

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Karfilzomib (produkt leczniczy Kyprolis) **nie był wcześniej** przedmiotem oceny Agencji.

W szpiczaku mnogim były wcześniej oceniane: bortezomib, talidomid, lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem, pleryksfor, chlorowodorek bendamustyny, doksorubicyna liposomalna niepegylowana, panobinostat, pomalidomid, daratumumab – który jest równolegle oceniany.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatne
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie – program lekowy „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)”

Program lekowy	„Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)”
Dawkowanie	<u>Karfilzomib</u> Dawkę wylicza się w oparciu o początkowe pole powierzchni ciała pacjenta (pc.). Karfilzomib jest podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 10 minut w dwa kolejne dni tygodnia przez okres trzech tygodni (dzień 1., 2., 8., 9., 15. i 16.), po czym następuje 12-dniowy okres bez leczenia (od 17. do 28. dnia). Każdy okres trwający 28 dni jest uważany za jeden cykl leczenia. Karfilzomib jest podawany w dawce początkowej wynoszącej 20 mg/m <sup>2</sup> pc. w 1. i 2. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 44 mg). Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę należy zwiększyć do 27 mg/m <sup>2</sup> pc. w 8. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 60 mg).

	<p>Uwaga: Pacjenci, u których pc. jest większe niż 2,2 m<sup>2</sup> powinni otrzymywać dawkę obliczoną dla pc. wynoszącego 2,2 m<sup>2</sup>. Zmiany masy ciała nie większe niż 20% nie wymagają modyfikacji dawki. Przed podaniem Karfilzomibu w cyklu 1. konieczne jest odpowiednie nawodnienie pacjenta, które należy kontynuować w następnych cyklach stosownie do potrzeb (zgodnie z informacją zawartą w ChPL). Nie należy podawać karfilzomibu w bolusie ani mieszać i podawać we wlewie dożylnym z innymi produktami. Dawka 20/27 mg/ m<sup>2</sup> pc. jest podawana przez 10 minut. Dawkowanie karfilzomibu kontynuuje się lub modyfikuje (dawkę leków lub rytm podawania w cyklu) na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych zgodnie z zaleceniami zawartymi w odpowiedniej Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p><u>Lenalidomid:</u> Zalecana dawka początkowa: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21, w powtarzanych 28-dniowych cyklach.</p> <p><u>Deksametazon w skojarzeniu z lenalidomidem i karfilzomibem:</u> Zalecana dawka: 40 mg doustnie lub dożylnie raz na dobę w 1., 8., 15. i 22. dniu cyklu trwającego 28 dni.</p>
<p><b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b></p>	<p>[Redacted]</p> <p>4) [Redacted]</p>
<p><b>Wykaz badań przy kwalifikacji</b></p>	<p>Badania przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Morfologia krwi;</li> <li>2) Stężenie wapnia w surowicy;</li> <li>3) AspAT, AlAT,</li> <li>4) Stężenie bilirubiny;</li> <li>5) Stężenie kreatyniny;</li> <li>6) Klirens kreatyniny;</li> <li>7) Stężenie białka M;</li> <li>8) RTG kości (do decyzji lekarza)</li> </ol> <p>Przy kwalifikacji do leczenia karfilzomibem dodatkowo badania: stężenie potasu w surowicy krwi; EKG; ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca.</p>
<p><b>Monitorowanie leczenia</b></p>	<p>Monitorowanie leczenia karfilzomibem: Raz w miesiącu należy kontrolować stężenie potasu w surowicy krwi oraz EKG.</p> <p>Ponadto po 4. cyklu leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Stężenie wapnia w surowicy;</li> <li>2) AspAT, AlAT,</li> <li>3) Stężenie bilirubiny;</li> <li>4) Stężenie kreatyniny;</li> <li>5) Klirens kreatyniny;</li> <li>6) Stężenie białka M;</li> <li>7) RTG kości (do decyzji lekarza)</li> </ol>
<p><b>Określenie czasu leczenia w programie</b></p>	<p>[Redacted]</p>
<p><b>Kryteria zakończenia udziału w programie</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Progresa choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia;</li> <li>2) Brak remisji częściowej po 4 cyklach leczenia.</li> </ol>
<p><b>Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Bezwzględna liczba neutrofilii &lt;0,5x10<sup>9</sup>/l; liczba płytek krwi &lt;30x10<sup>9</sup>/l (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi &lt;75x10<sup>9</sup>/l decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z ChPL Revlimid);</li> <li>2) Ciąża i okres karmienia piersią;</li> <li>3) Niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn);</li> <li>4) Nadwrażliwość na karfilzomib lub którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>5) Nadwrażliwość na lenalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>6) Niewydolność serca stopnia III i IV wg klasyfikacji NYHA;</li> <li>7) Zawał mięśnia sercowego przebyty w ciągu ostatnich 4 miesięcy;</li> <li>8) Niekontrolowana choroba niedokrwienna serca lub niekontrolowane farmakologicznie nieprawidłowe zmiany przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym.</li> </ol>

Ocenę wnioskowanego programu lekowego zawarto w Rozdziale 8. *Uwagi do zapisów programu lekowego.*

### 3.1.2.3. Ocena Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib) we wskazaniu węższym niż zarejestrowane (zawężenie populacji wynika z kryteriów włączenia i wyłączenia z wnioskowanego programu lekowego).

Uwagi Agencji do proponowanego programu lekowego przedstawiono w Rozdziale 8.

#### Kategoria refundacyjna oraz Instrument dzielenia ryzyka (RSS)

Agencja nie ma zastrzeżeń co do kategorii refundacyjnej, przynależności do grupy limitowej, poziomu odpłatności oraz struktury zaproponowanego RSS.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja i klasyfikacja

Szpiczak mnogi (plazmocytowy) 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 [PGSz 2015].

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 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 minimalną odpowiedź lub lepiej w pewnym momencie wcześniej, a następnie postępuje w ich przebiegu choroby. Szpiczak pierwotnie oporny to choroba nieodpowiadająca u pacjentów, którzy nigdy nie osiągnęli minimalnej odpowiedzi lub lepiej na jakąkolwiek terapię.

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 [Rajkumar 2011].

**Tabela 5. Odpowiedzi na leczenie wg IMWG [Rajkumar 2011]**

Odpowiedź	Kryteria wg IMWG
<b>Minimalna odpowiedź</b>	≥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).
<b>Progresja choroby</b>	Wzrost ≥25% z najniższej wartości odpowiedzi w jednej lub więcej z następujących: <ul style="list-style-type: none"> <li>• białka M w surowicy i/lub (absolutny wzrost wynosi ≥0,5 g/dl),</li> <li>• białka M w moczu i/lub (absolutny wzrost wynosi ≥200 mg/24 h),</li> <li>• tylko u pacjentów bez mierzalnego białka M w surowicy i moczu; różnica stężeń pomiędzy klonalnym wolnym łańcuchem lekkich a łańcuchem nieklonalnym (absolutny wzrost wynosi &gt; 10 mg/dl),</li> <li>• odsetek plazmocytów w szpiku (absolutny odsetek wynosi ≥10%),</li> <li>• wyraźny rozwój nowych zmian kostnych lub plazmocytoma w tkankach miękkich albo udokumentowane powiększenie istniejących zmian kostnych lub plazmocytoma w tkankach miękkich,</li> <li>• rozwój hiperkalcemii (skorygowany wapń w surowicy &gt;11,5 mg/dl lub 2,65 mmol/l) jednoznacznie związanej z proliferacją.</li> </ul>
<b>Nawrót</b>	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: <ul style="list-style-type: none"> <li>• rozwój nowych plazmocytoma w tkankach miękkich lub zmiany kostne w przeglądzie kostnym, obrazie rezonansu magnetycznego lub innym obrazie,</li> <li>• 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,</li> <li>• hiperkalcemia (&gt;11,5 mg/dl lub 2,65 mmol/l),</li> </ul>

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• spadek hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol) lub o mniej niż 10 g/dl,</li> <li>• wzrost kreatyniny w surowicy o <math>\geq 2</math> mg/dl (<math>\geq 177</math> mmol/l),</li> <li>• lepkość krwi (<i>hyperviscosity</i>).</li> </ul> |
|--|

### 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 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. [Szczeklik 2015].

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) [PGSz 2015, KRN]. Brak jest danych epidemiologicznych dla nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego.

### Obraz kliniczny

Objawy są powodowane przez rozrost komórek nowotworowych i wydzielane przez nie białka i cytokiny. Najczęstszym symptomem 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, a także żółtaki na dłoniach i podeszwach stóp [Szczeklik 2012].

Charakterystyczne jest wystąpienie triady objawów: zwiększonego odsetka plazmacytów 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 [Szczeklik 2012].

### Diagnostyka

W celu rozpoznania wykonuje się: morfologię krwi obwodowej, morfologię szpiku i immunofenotyp, badania cytogenetyczne i molekularne, inne badania laboratoryjne oraz badania pomocnicze (np. RTG kości, TK, MR lub PET-TK) [Szczeklik 2012].

### Rokowanie i przebieg naturalny

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 [MSAG 2015]. Nawrót szpiczaka może rozwijać się powoli bez klinicznych oznak i objawów lub szybko z lub bez klinicznych komplikacji [IMWG 2013].

Mediana czasu przeżycia chorych z objawową postępującą postacią choroby nie przekraczała dawniej 3-4 lat, ale ostatnio dzięki wprowadzeniu nowych leków wydłużyła się do 5-6 lat, zwłaszcza w grupie chorych młodszych [Szczeklik 2015]. 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 [Cornell 2016].

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

### Dane NFZ

Liczbę pacjentów (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta), u których postawiono rozpoznanie ICD-10: C90.0 „Szpiczak mnogi” określone u pacjentów jako rozpoznanie główne bądź współistniejące w latach 2012 – 2017\* (z podziałem na lata) przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 6. Dane NFZ dotyczące liczby pacjentów (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta), u których postawiono rozpoznanie ICD-10: C90.0 „Szpiczak mnogim” określone u pacjentów jako rozpoznanie główne bądź współistniejące w latach 2012 – 2017\* (z podziałem na lata)**

Rok realizacji	Liczba pacjentów
2012	7 320
2013	7 777
2014	8 558
2015	9 154
2016	9 548
2017*	9 110

\*- dane za rok 2017 obejmują miesiące I – IX

Źródło: NFZ, dane wygenerowane zostały z systemu informatycznego NFZ w dn. 6-8/3/2018 r.

Dane uzyskane od NFZ nie pozwalają na dokładne określenie liczebności populacji wnioskowanej (ze względu na specyficzne ograniczenie liczebności populacji docelowej przez wnioskodawcę i zapisy programu lekowego).

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

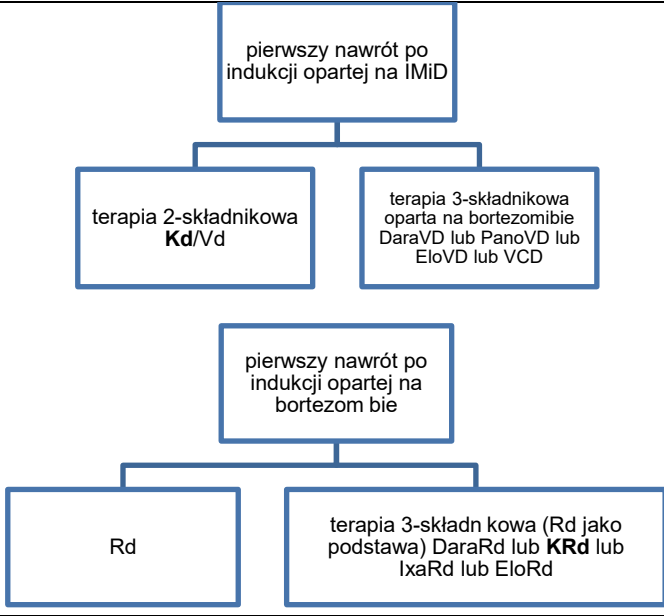
Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- strony polskich stowarzyszeń zajmujących się hematologią (Polska Grupa Szpiczkowa, Hematologia.pl);
- ESMO (European Society for Medical Oncology);
- NCCN (National Comprehensive Cancer Network).

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 8.03.2018 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska Grupa Szpiczkowa 2017	<p><b>Leczenie opornych i nawrotowych postaci szpiczaka</b></p> <p>„W przypadku kombinacji 3- i 4-lekowych (bortezomib, <b>karfilzomib</b> +/- lek immunomodulujący +/- Dex +/- cytostatyki) wyniki wielu badań wskazują na większą skuteczność, gdzie co najmniej PR uzyskało 57–87% chorych.”</p> <p><b>Pacjenci niekwalifikujący się do HDT (chemioterapia wysokodawkowa)</b></p> <p>„Potencjalną alternatywą, dotychczas bez refundacji w Polsce, są <b>karfilzomib</b>, elotuzumab i iksazomib zarejestrowane przez EMA odpowiednio w 2015 i 2016 w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem do leczenia chorych, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia, a także pomalidomid zarejestrowany przez EMA w 2013 r. do stosowania w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.”</p> <p><b>Podsumowanie aktualnych zaleceń dotyczących leczenia chorych na szpiczaka plazmocytozowego przebiegającego z uszkodzeniem nerek</b></p> <p>Jeśli istnieją przeciwwskazania do zastosowania bortezomibu, talidomidu i lenalidomidu u około 50% chorych, zwłaszcza na NDMM, mogą poprawić funkcję nerek, ale czas do uzyskania poprawy jest zazwyczaj dłuższy, a stopień poprawy raczej mniejszy w porównaniu z inhibitorami proteasomu.</p> <p>U chorych na szpiczaka opornego/nawrotowego (relapsed/ refractory multiple myeloma; RRMM) z niewydolnością nerek wybór leczenia zależy od zastosowanej opcji w pierwszej linii i wyników tego leczenia. Wg IMWG u pacjentów, którzy odpowiedzieli na bortezomib i u których nie ma przeciwwskazań do jego zastosowania, należy powtórzyć leczenie bortezomibem. Jeśli są przeciwwskazania, rozpocząć leczenie lenalidomidem. U pacjentów opornych na bortezomib z RRMM zaleca się leczenie lenalidomidem, <b>karfilzomibem</b> lub pomalidomidem.</p>
European Society for Medical Oncology <b>ESMO</b> 2017	<p><b>Karfilzomib</b> został zatwierdzony w dawce 27 mg/m<sup>2</sup> w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali już co najmniej jedną terapię. [II, A] <b>Karfilzomib</b> został także zatwierdzony w dawce 56 mg/m<sup>2</sup> w skojarzeniu z samym deksametazonem u pacjentów po co najmniej 1 wcześniejszej terapii. [II, A].</p> <p>Schematy <b>Kd</b> i <b>KRd</b> są wymienione w tabeli przedstawiającej opcje terapeutyczne w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytozowego oraz w poniższych grafach.</p>

	 <pre> graph TD     A[pierwszy nawrót po indukcji opartej na IMiD] --&gt; B[terapia 2-składnikowa Kd/Vd]     A --&gt; C[terapia 3-składnikowa oparta na bortezomie DaraVD lub PanoVD lub EloVD lub VCD]     D[pierwszy nawrót po indukcji opartej na bortezomie] --&gt; E[Rd]     D --&gt; F[terapia 3-składnikowa (Rd jako podstawa) DaraRd lub KRd lub IxaRd lub EloRd]             </pre>
<p>National Comprehensive Cancer Network <b>NCCN 2018</b></p>	<p>U pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu <b>karfilzomib w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem</b> rekomendowany jest jako „inny rekomendowany schemat” po „preferowanych schematach” leczenia bortezomibem. U osób niekwalifikujących się do transplantu sytuacja wygląda tak samo, tylko dodatkowo wymieniony jest też schemat <b>karfilzomib + cyklofosfamid + deksametazon</b>.</p> <p>U pacjentów uprzednio leczonych na szpiczaka <b>plazmocytowego karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem</b> oraz <b>karfilzomib (dwa razy w tygodniu) z samym deksametazonem</b> wymieniony jest wśród schematów preferowanych. (kat. 1) Ponadto wymieniony jest też w „innych rekomendowanych schematach” w następujących skojarzeniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Karfilzomib + cyklofosfamid + deksametazon,</b></li> <li>• <b>Karfilzomib (raz w tygodniu) + deksametazon,</b></li> <li>• <b>Panobinostat + karfilzomib,</b></li> <li>• <b>Panobinostat + karfilzomib + deksametazon.</b></li> </ul>

**Dara** - daratumumab; **DaraRd** - daratumumab, lenalidomid, niskodawkowy deksametazon; **DaraVD** - daratumumab, bortezomib, deksametazon; **Dex** - deksametazon; **Elo** - elotuzumab; **EloRd** - elotuzumab, lenalidomid, niskodawkowy deksametazon; **EloVD** - elotuzumab, bortezomib, deksametazon; **IMiD** - lek immunomodulujący; **Ixa** - izaksomib; **IxaRd** - izaksom b, lenalidomid, niskodawkowy deksametazon; **Kd** - karfilzomib, niskodawkowy deksametazon; **KRd** - karfilzomib, lenalidomid, niskodawkowy deksametazon; **PanoVD** - panobinostat, bortezomib, deksametazon; **Rd** - lenalidomid, niskodawkowy deksametazon; **VCD** - bortezom b, cyklofosfamid, deksametazon; **Vd** - bortezomib, niskodawkowy deksametazon

Wszystkie odnalezione rekomendacje wymieniają karfilzomib jako opcję terapeutyczną w szpiczaku mnogim. Karfilzomib jest wymieniany głównie w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem, jednak przytaczane są również inne schematy np. z cyklofosfamidem czy panobinostatem. Karfilzomib zalecany jest jako kolejna terapia u pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, przy oporności na leczenie bortezomibem.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych i 1 stowarzyszenia. Otrzymano opinię od 1 stowarzyszenia oraz 2 ekspertów, z których opinia od 1 eksperta nie została dopuszczona do dalszych prac decyzją Prezesa Agencji.

Ponadto otrzymano opinię ogólną od Konsultanta Krajowego w dziedzinie hematologii prof. dr hab. n. med. Wiesława Wiktora Jędrzejczaka.

Tabela 8. Opinia otrzymana przez Agencję od prof. dr hab. n. med. Anny Dmoszyńskiej

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Oporny lub nawrotowy szpiczak mnogi	~6500	~1500	~4%	Szacunek własny eksperta
Oporny lub nawrotowy szpiczak mnogi	~200	~50	~90%	Szacunek własny eksperta



z uwzględnieniem kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego (w załączeniu)				
---	--	--	--	--

Prócz podanej wyżej tabeli Pani Profesor Dmoszyńska przesłała również list w imieniu Polskiej Grupy Szpiczakowej, w którym wspomina o korzyściach związanych z terapią karfilzomibem. Fragment został przytoczony poniżej.

„(...) Szpiczak plazmocytowy jest nadal nieuleczalnym nowotworem układu krwiotwórczego cechującym się nawrotowym przebiegiem. Nowe generacje leków takich jak np. karfilzomib czy pomalidomid wykazują większą skuteczność niż wcześniejsze ich analogi lenalidomid i bortezomib. Wykazano, że karfilzomib w skojarzeniu trójlekowym z lenalidomidem i deksametazonem wykazuje niezwykle długi czas do kolejnej progresji choroby (PFS) – po raz pierwszyw historii leczenia dłuższy niż dwa lata i dłuższy od dostępnego w Polsce lenalidomidu i deksametazonu (26,3 vs 17,0). Ponadto, jak wykazano w ostatniej publikacji ze stycznia 2018 r. (Journal of Clinical Oncology, January 17, 2018) schemat KRd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon) wydłuża całkowity czas przeżycia w porównaniu do Rd (lenalidomid, deksametazon) o 8 miesięcy (48,3 vs 40,4 miesiące). Schematy trójlekowe z nową generacją leków takich jak karfilzomib czy daratumumab w przypadku oporności na talidomid, lenalidomid czy bortezomib pozwalają wydłużyć o kolejne miesiące lub lata przeżycie chorych na szpiczaka (...).”

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Według obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. poz. 68), obecnie w rozpoznaniu C90.0 (szpiczak mnogi) wg ICD-10 są finansowane ze środków publicznych w Polsce:

- w ramach programu lekowego: „Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)” lenalidomid;
- w ramach refundacji aptecznej: deksametazon;
- w ramach chemioterapii: bleomycyna, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna pegylowana, epirubicyna, etopozyd, ifosfamid, interferon alfa-2B, melfalan, winkrystyna, a także bendamustyna (w drugiej i następnych liniach leczenia), pleriksaforum, bortezomib.

Ponadto zgodnie z zarządzeniem Nr 26/2018/DGL w ramach katalogu świadczeń dodatkowych – leczenie szpitalne – chemioterapia (substancje czynne wchodzące w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium Polski) dostępna jest procedura podania leku zawierającego substancję czynną (talidomid) – 100 mg, dla której wartość punktowa wynosi 8,0340.

**Tabela 9. Przegląd interwencji refundowanych w kodzie ICD-10: C90.0 na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2018 r.**

Nazwa substancji czynnej	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	
<b>A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym</b>			<b>Poziom odpłatności</b>
<b>Dexamethasonum</b>	Dexamethasone Krka, tabl., 0,5 mg	20 tabl.	R
	Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	R
	Dexamethasone Krka, tabl., 4 mg	20 szt.	R
	Dexamethasone Krka, tabl., 8 mg	20 szt.	R
	Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	20 szt.	R
	Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg	20 szt.	R
<b>B. W ramach programu lekowego</b>			<b>Nr programu lekowego</b>
<b>Lenalidomidum</b>	Revlimid, kaps. twarde, 10 mg	21 kaps.	B.54.; B.84.
	Revlimid, kaps. twarde, 15 mg	21 kaps.	B.54.
	Revlimid, kaps. twarde, 25 mg	21 kaps.	B.54.
	Revlimid, kaps. twarde, 5 mg	21 kaps.	B.54.; B.84.

<b>C. W ramach chemioterapii</b>			<b>Nr katalogu chemioterapii</b>
<b>Bleomycin sulphate</b>	Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fio kę	1 fiol. po 10 ml	C.3.
<b>Carboplatinum</b>	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	C.6.
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml		
<b>Cisplatinum</b>	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	C.11
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. po 50 ml	
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. po 25 ml	
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	
<b>Cyklophosphamidum</b>	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist. po 10 szt.)	C.13.
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol. po 10 ml	

	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.po 75 ml	
<b>Cytarabinum</b>	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	C.14
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 fiol.z prosz. + 1 amp.z rozp.	
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol. z prosz. (+ rozp.)	
	Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol. z prosz.	
<b>Dacarbazinum</b>	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	C.16
	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	
	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	
	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	
<b>Doxorubicinum</b>	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	C.20
	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 75 ml	
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml		
<b>Doxorubicinum liposomanum pegylatum</b>	Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	C.22

<b>Epirubicinum</b>	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	C.23
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	
	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	
<b>Etoposidum</b>	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	C.24
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	
	Etoposid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 12,5 ml	
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	
<b>Ifosfamidum</b>	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	C.31
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	
<b>Interferonum Alfa-2B</b>	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml	1 doz.po 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	C.34
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m./ml	1 doz.po 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	
<b>Melphalanum</b>	Alkeran, tabl. powł., 2 mg	25 szt.	C.39

<b>Vincristinum</b>	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol. z prosz. + 10 fiol. z rozp.po 10 ml	C.61
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	
<b>Bendamustinum hydrochloridum</b>	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. a 25 mg	C.67
	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. a 100 mg	
	Bendamustine Actavis, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	
	Bendamustine Actavis, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	
	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (25 mg)	
	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (100 mg)	
	Bendamustine Intas, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	
	Bendamustine Intas, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	
	Bendamustine STADA, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	
	Bendamustine STADA, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	
	Bendamustine Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	1 fiol. (25 mg)	
	Bendamustine Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	1 fiol. (100 mg)	
	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	
	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	
	Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	
	Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	
<b>Plerixaforum</b>	Mozobil, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 1,2 ml	C.71
<b>Bortezomibum</b>	Bortezomib Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	C.76
	Bortezomib Actavis, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	
	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	
	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	
	Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	
	Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	
	Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	
	Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	
	Vortemyel, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	
	Vortemyel, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Autorzy analizy wnioskodawcy podają dwie subpopulacje, w ramach których proponowane są inne komparatory dla karfilzomibu:

- **KAR+LEN+DEX vs LEN+DEX;**
- **KAR+LEN+DEX vs inne niż LEN+DEX refundowane w Polsce opcje terapeutyczne.**

Szczegóły poniżej.

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<b>Subpopulacja chorych, u których w którymkolwiek z poprzedzających protokołów leczenia zastosowano bortezomib i nie uzyskano remisji częściowej po 4 cyklach wg tego protokołu</b>		
<b>KAR+LEN+DEX vs LEN+DEX</b>	<i>Po przeanalizowaniu wytycznych klinicznych w leczeniu chorych na nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego oraz wskazań ekspertów klinicznych uczestniczących w badaniu ankietowym, jako główny komparator dla schematu KAR+LEN+DEX w subpopulacji chorych, u których w którymkolwiek z poprzedzających protokołów leczenia zastosowano <u>bortezomib</u> i nie uzyskano remisji częściowej po 4 cyklach, należy uznać schemat <u>LEN+DEX</u>. Schemat ten refundowany jest obecnie w leczeniu dorosłych chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, u których zastosowano uprzednio, co najmniej jeden protokół leczenia. Ponadto należy zauważyć, iż wnioskowaną interwencją jest terapia dodana (karfilzomib) do tego schematu."</i>	<b>Wybór częściowo zasadny (patrz poniżej).</b>
<b>Subpopulacja chorych, u których stwierdzono progresję choroby po co najmniej 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia lenalidomidem i deksametazonem, jeśli był to ostatni stosowany przez chorego protokół leczenia</b>		
<b>KAR+LEN+DEX vs inne niż LEN+DEX refundowane w Polsce opcje terapeutyczne</b>	<i>„W przypadku chorych z drugiej subpopulacji (chorych, u których stwierdzono progresję choroby po co najmniej 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia lenalidomidem i deksametazonem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta protokół leczenia), jako komparator należy uznać pozostałe refundowane w Polsce opcje terapeutyczne w leczeniu nawrotowego/opornego szpiczaka, wskazane przez ekspertów klinicznych w badaniu ankietowym tj.</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bendamustyna + prednizon;</li> <li>• bortezomib + deksametazon;</li> <li>• bortezomib + talidomid + deksametazon + cisplatyna + doksorubicyna + cyklofosfamid + etopozyd;</li> <li>• cyklofosfamid + deksametazon;</li> <li>• cyklofosfamid + talidomid + deksametazon;</li> <li>• melfalan + prednizon;</li> <li>• najlepsza terapia wspomagająca;</li> <li>• winkrystyna + doksorubicyna + deksametazon;</li> <li>• winkrystyna + melfalan + karmustyna + cyklofosfamid + prednizon;</li> <li>• wysokodawkowy deksametazon."</li></ul>	<b>Porównania de facto nie wykonano.</b>

**Porównanie KAR+LEN+DEX vs LEN+DEX** dotyczy subpopulacji pacjentów, u których w którymkolwiek z poprzedzających protokołów leczenia zastosowano bortezomib i nie uzyskano remisji częściowej po 4 cyklach takiego leczenia.

#### **Komentarz AOTMiT:**

Zgodnie z obowiązującym programem lekowym lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest refundowany w populacji pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim w wieku 18 lat i powyżej, u których spełniony jest co najmniej **jeden** z następujących warunków:

- stosowano co najmniej **dwa** poprzedzające protokoły leczenia;
- 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;
- **u chorego nie jest planowane przeszczepienie komórek macierzystych szpiku** i w pierwszym rzucie leczenia stosowano bortezomib.

Populacja wnioskowana to również pacjenci z opornym i nawrotowym szpiczakiem mnogim w wieku 18 lat i powyżej, natomiast warunki szczegółowe, które muszą być spełnione **łącznie**, są następujące:

Subpopulacja wnioskowana, wcześniej leczona bortezomibem i populacja, w której jest refundowany wybrany komparator są więc zbieżne, ale występują też pewne różnice:

- skojarzenie LEN + DEX może być stosowane w III i kolejnych liniach leczenia, a w II w wyszczególnionych przypadkach związanych z wystąpieniem polineuropatii obwodowej, podczas gdy interwencja wnioskowana, tj. KAR+LEN+DEX dedykowana jest pacjentom w II, III lub IV linii leczenia, przy czym w którymkolwiek z poprzedzających protokołów leczenia musiał być zastosowany bortezomib (i/lub lek immunomodulujący (talidomid, lenalidomid lub pomalidomid));

- co do subpopulacji pacjentów wcześniej leczonej bortezomibem, w przypadku interwencji ocenianej wymagany jest brak remisji częściowej po 4 cyklach wg protokołu zawierającego bortezomib, a także wszyscy pacjenci kwalifikowani do leczenia KAR+LEN+DEX muszą kwalifikować się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i **przeszczepieniem komórek krwiotwórczych**, zaś w przypadku komparatora trzecie z możliwych kryteriów kwalifikacji jest następujące: „u chorego **nie jest planowane przeszczepienie komórek macierzystych** i w pierwszym rzucie leczenia stosowano bortezomib”.

Porównywanie zestawianych populacji utrudnia fakt, że w przypadku LEN+DEX wymagane jest spełnienie jednego z warunków kwalifikacji, podczas gdy kryteria kwalifikacji do leczenia KAR+LEN+DEX mają być spełnione łącznie. Z powyższego zestawienia widać jednak, że populacja wnioskowana i populacja, w której jest refundowany dobrany komparator są częściowo zbieżne, ale występują też różnice. W szczególności wnioskodawca jako główną populację analizy, w której oceniana interwencja będzie stosowana w praktyce klinicznej, wskazał populację po niepowodzeniu leczenia bortezomibem w I linii. Komparator zaś w takiej populacji, tj. w pierwszym rzucie leczonej bortezomibem (nie sprecyzowano czy skutecznie czy nieskutecznie), jest refundowany jeśli u chorego nie jest planowane przeszczepienie komórek macierzystych.<sup>1</sup> Jest to wymóg niezgodny z zasadami stosowania interwencji ocenianej, gdyż chorzy ją stosujący muszą kwalifikować się do przeszczepienia.

Natomiast w subpopulacji pacjentów, u których stwierdzono progresję choroby po co najmniej 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia lenalidomidem i deksametazonem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta protokół leczenia, **KAR+LEN+DEX miałyby być porównany z innymi niż LEN+DEX refundowanymi w Polsce opcjami terapeutycznymi** w leczeniu nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego, wskazanymi przez 4 ekspertów klinicznych w badaniu ankietowym.

Pierwotnie (przez wezwaniem do uzupełnienia wymagań minimalnych) wnioskodawca w tej subpopulacji jako komparator również dobrał LEN + DEX. Sprowadzało się to do założenia, że u chorych, u których wystąpiła progresja choroby na LEN + DEX w dalszym ciągu będzie stosowane nieskuteczne leczenie, co jest niezasadne. W uzupełnionych analizach wnioskodawca dla przedmiotowej subpopulacji wskazał wymienione wyżej komparatory, **porównawczej analizy z nimi jednak nie wykonał**. Wnioskodawca taki stan rzeczy argumentuje następująco: „wnioskowana interwencja będzie w praktyce klinicznej stosowana głównie po niepowodzeniu leczenia I linii, a więc u chorych opornych na bortezomib. Populacja chorych, u których uprzednio zastosowano lenalidomid została uwzględniona w programie lekowym ze względów etycznych (by nie odbierać tym chorym szansy na otrzymanie aktywnego leczenia). Trudno bowiem wyobrazić sobie sytuację, by lekarz w przypadku chorego, który po niepowodzeniu BOR (I linia) spełnia kryteria kwalifikacji do leczenia KAR+LEN+DEX (a więc ma szansę na potencjalne wyleczenie) wcześniej stosował jeszcze schemat LEN+DEX. W praktyce nie będzie więc chorych z opornością na LEN+DEX, którzy mieliby zakwalifikować się do leczenia KAR+LEN+DEX. Sytuacja ta może jedynie dotyczyć chorych, którzy otrzymali drugą linię leczenia LEN+DEX,

<sup>1</sup> LEN+DEX może być też refundowany jako II linia leczenia po bortezomibie jeśli po leczeniu bortezomibem wystąpiła polineuropatia obwodowa co najmniej 3 stopnia, ale taka populacja też może nie być zbieżna z wnioskowaną, ponieważ aby kwalifikować się do przeszczepienia komórek krwiotwórczych trzeba znajdować się w dobrym stanie zdrowia.

jeszcze przed zrefundowaniem schematu KAR+LEN+DEX.” Należy jednak zauważyć, że LEN+DEX jest refundowany – jeśli w pierwszym rzucie leczenia stosowano bortezomib – u chorych, u których nie jest planowane przeszczepienie komórek macierzystych, a chorzy kwalifikujący się do leczenia KAR+LEN+DEX mają kwalifikować się do przeszczepienia. A więc również w subpopulacji chorych opornych na bortezomib, wskazanej przez wnioskodawcę jako główna, dobór komparatora nie jest nieproblematyczny (patrz wyżej).

Ogólnie, wydaje się, że dobór komparatora przez wnioskodawcę jest podyktowany dostępnością badania klinicznego ASPIRE, które porównuje KAR+LEN+DEX vs LEN+DEX. Taki dobór komparatora jest logiczny biorąc pod uwagę, że karfilzomib jest terapią dodaną do LEN+DEX, sytuację komplikują jednak specyficzne kryteria kwalifikacji do obowiązującego programu lekowego dla LEN+DEX jak i programu wnioskowanego.

Eksperti, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię, niestety nie wypowiedzieli się w kwestii właściwego komparatora dla interwencji ocenianej.



## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Populacja	Kryteria włączenia	Dorośli chorzy na szpiczaka mnogiego w II, III i IV linii leczenia, u których w którymkolwiek z poprzedzających schematów leczenia stosowano bortezomib i/lub lek immunomodulujący (talidomid, lenalidomid lub pomalidomid).	
		<b>Komentarz wnioskodawcy:</b>	
		„W projekcie programu lekowego „Karfilzomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego ICD 10 C 90.0” wpisano dodatkowe kryterium, zgodnie z którym do programu włączani będą chorzy którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i przeszczepieniem komórek krwiotwórczych. Kryterium wskazane w uzgodnionym projekcie programu lekowego stanowi zawężenie systemowe populacji docelowej dla produktu leczniczego Kyprolis. Istnieje znaczne prawdopodobieństwo, że w przeglądach oceniających badania dla karfilzomibu stosowanego w schemacie z lenalidomidem i deksametazonem informacje na temat kwalifikacji chorych do leczenia chemioterapią wysokodawkową i przeszczepieniem komórek krwiotwórczych nie będą podane (wyniki nie będą dotyczyć wyłącznie populacji docelowej) – jeśli nie zostaną odnalezione przeglądy dla populacji docelowej, wówczas włączane będą przeglądy także dla szerszej populacji.”	
	Kryteria wykluczenia	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. noworozpoznani chorzy na szpiczaka mnogiego, uprzednia terapia jednym schematem leczenia.	
	Uwagi oceniającego	Wnioskodawca z góry zakładał włączenie badań dla populacji szerszej niż wnioskowana. Z kryteriów wykluczenia, prawdopodobnie przez pomyłkę nie usunięto zapisu „ <i>uprzednia terapia jednym schematem leczenia</i> ” – wnioskodawca wielokrotnie aktualizował analizy równoległe do zmian w proponowanym programie lekowym, ale niektórych zapisów omyłkowo nie zmieniono.	
Interwencja	Kryteria włączenia	<p><b>karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>karfilzomib</b> podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 10 minut w dwa kolejne dni tygodnia przez okres trzech tygodni (dzień 1., 2., 8., 9., 15. i 16.), po czym następuje 12-dniowy okres bez leczenia (od 17. do 28. dnia). Każdy okres trwający 28 dni jest uważany za jeden cykl leczenia. Kyprolis jest podawany w dawce początkowej wynoszącej 20 mg/m<sup>2</sup> pc. (powierzchnia ciała) w 1. i 2. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 44 mg). Jeśli lek jest dobrze tolerowany, w 8. dniu cyklu 1., dawkę należy zwiększyć do 27 mg/m<sup>2</sup> pc. (dawka maksymalna wynosi 60 mg)</li> <li>- <b>lenalidomid</b> w dawce 25 mg p.o. podawany od dnia 1. do 21. każdego cyklu.</li> <li>- <b>deksametazon</b> w dawce 40 mg p.o. lub i.v. podawany w dniach: 1., 8., 15., 22. każdego cyklu.</li> </ul> <p><b>Komentarz wnioskodawcy:</b></p> <p>„Zgodnie z ChPL Kyprolis leczenie KAR można kontynuować do czasu wykazania progresji choroby lub wystąpienia nietolerowanych objawów toksyczności.</p> <p>W projekcie programu lekowego „Karfilzomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego ICD 10 C 90.0” wskazano, iż leczenie karfilzomibem kontynuuje się do czasu osiągnięcia bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie [redacted] lub wystąpienia nietolerancji leku mimo zastosowania redukcji dawki leku do 20 lub 15 mg/m<sup>2</sup> pc. Czas zastosowania KAR wskazany w uzgodnionym projekcie programu lekowego stanowi zawężenie systemowe.</p> <p>Istnieje znaczne prawdopodobieństwo, że w przeglądach oceniających badania dla karfilzomibu stosowanego w schemacie z lenalidomidem i deksametazonem uczestniczyli chorzy stosujący KAR zgodnie z zalecanym czasem trwania terapii w ChPL Kyprolis tj. przez 18 cykli (wyniki nie będą przedstawione dla czasu trwania leczenia KAR zgodnego z zapisami programu lekowego) – jeśli nie zostaną odnalezione przeglądy w których uwzględniono badania [redacted] leczenia KAR, wówczas włączane będą przeglądy w których KAR stosowano do 18 cykli.”</p>	
		Kryteria wykluczenia	Inna niż wymieniona.
		Uwagi oceniającego	Wnioskodawca z góry zakładał włączenie badań, w których interwencja jest szerzej definiowana.

Komparatory	Kryteria włączenia	a) [redacted] <b>lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem:</b> - <b>lenalidomid</b> w dawce 25 mg p.o. podawany od dnia 1. do 21. każdego cyklu. - <b>deksametazon</b> 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-4, 9-12 i 17-20 każdego 28-dniowego cyklu przez pierwsze 4 cykle leczenia, a następnie 40 mg raz na dobę w dniach 1-4 co 28 dni. Lekarz powinien ocenić, jaką dawkę deksametazonu zastosować, biorąc pod uwagę stan chorego oraz nasilenie choroby;
		<b>Komentarz wnioskodawcy:</b> „Na podstawie wstępnego przeglądu założono, że opisana dawka DEX może nie być stosowana w badaniach, które potencjalnie mogą zostać włączone do przeglądu systematycznego. Na podstawie wcześniejszych doświadczeń wiadomo, że DEX stosowany z taką częstością (tj. w dniach 1-4, 9-12 i 17-20 każdego 28-dniowego cyklu przez pierwsze 4 cykle leczenia, a następnie 40 mg raz na dobę w dniach 1-4 co 28 dni) jest bardziej toksyczny niż DEX stosowany jak w badaniu ASPIRE (tj. w dniach: 1., 8., 15., 22. każdego cyklu). Dawkowanie deksametazonu z mniejszą częstotliwością przewidziane jest także w ramach schematu KAR+LEN+DEX we wnioskowanym programie lekowym. Należy mieć też na uwadze, że obecny program lekowy dla LEN zakłada, że lekarz powinien ocenić, jaką dawkę DEX zastosować, biorąc pod uwagę stan chorego oraz nasilenie choroby. Przyjęto zatem, że w ramach przeglądu włączane będą również badania, w których DEX stosowano w dawce 40 mg w dniach: 1., 8., 15., 22. każdego cyklu.”
		<b>Komentarz AOTMiT:</b> Schemat dawkowania przedstawiony powyżej (tj. 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-4, 9-12 i 17-20 każdego 28-dniowego cyklu przez pierwsze 4 cykle leczenia, a następnie 40 mg raz na dobę w dniach 1-4 co 28 dni) jest schematem dawkowania z wnioskowanego programu lekowego w przypadku skojarzenia deksametazonu wyłącznie z lenalidomidem. W programie lekowym jest także drugi schemat dawkowania deksametazonu (w przypadku skojarzenia z LEN+KAR) (tj. 40 mg doustnie lub dożylnie raz na dobę w 1., 8., 15. i 22. dniu cyklu trwającego 28 dni). W badaniu ASPIRE jest stosowany jeden schemat leczenia deksametazonem (tj. 40 mg doustnie lub dożylnie raz na dobę w 1., 8., 15. i 22. dniu cyklu trwającego 28 dni) niezależnie od stosowanej interwencji (LEN+DEX vs KAR+LEN+DEX).
		b) [redacted] <b>pozostałe refundowane w Polsce opcje terapeutyczne w leczeniu nawrotowego/opornego szpiczaka, wskazane przez ekspertów klinicznych w badaniu ankietowym, tj.</b> - bendamustyna + prednizon; - bortezomib + deksametazon; - bortezomib + talidomid + deksametazon + cisplatyna + doksorubicyna + cyklofosfamid + etopozyd; - cyklofosfamid + deksametazon; - cyklofosfamid + talidomid + deksametazon; - melfalan + prednizon; - najlepsza terapia wspomagająca; - winkrystyna + doksorubicyna + deksametazon; - winkrystyna + melfalan + karmustyna + cyklofosfamid + prednizon; - wysokodawkowy deksametazon.
		<b>Komentarz wnioskodawcy:</b> „Należy jednak pamiętać, iż, w opinii autora zmian w pierwotnej treści proponowanego programu lekowego dla karfilzomib tj. Konsultanta Krajowego w dziedzinie hematologii prof. dr hab. n. med. Wiesława Jędrzejczaka, wnioskowana interwencja będzie w praktyce klinicznej stosowana jednak głównie po niepowodzeniu leczenia I linii, a więc u chorych opornych na bortezomib. Populacja chorych, u których uprzednio zastosowano lenalidomid została uwzględniona w programie lekowym ze względów etycznych (by nie odbierać tym chorym szansy na otrzymanie aktywnego leczenia). <b>W związku z powyższym jako główny komparator dla analizowanej interwencji rozważany powinien być schemat LEN+DEX.</b> ”
	c) Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	
	<b>Kryteria wykluczenia</b>	–
	<b>Uwagi oceniającego</b>	Uwagi dotyczące wyboru komparatorów zawarto w Rozdziale 3.6. <i>Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę</i> niniejszej AWA.
Punkty końcowe	<b>Kryteria włączenia</b>	punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: jakość życia, przeżycie całkowite, progresja choroby, odpowiedź na leczenie, rozpoczęcie kolejnej terapii, profil bezpieczeństwa;
	<b>Kryteria wykluczenia</b>	–

	<b>Uwagi oceniającego</b>	–
<b>Typ badań</b>	<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>opracowania wtórne</b> (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz)</li> <li>• <b>badania eksperymentalne z grupą kontrolną</b> (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)</li> <li>• <b>badania obserwacyjne z grupą kontrolną</b> (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)</li> <li>• <b>badania jednoramienne</b> (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji)</li> <li>• badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych spełniających kryteria włączenia w grupie</li> </ul>
	<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, badania nierandomizowane</li> </ul>
	<b>Uwagi oceniającego</b>	–
<b>Metodyka</b>	<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacje w językach: polskim i angielskim</li> <li>• badania opublikowane w pełnym tekście oraz abstrakty konferencyjne do tych badań</li> </ul>
	<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacje w językach innych niż polski lub angielski</li> <li>• abstrakty konferencyjne do badań nieopublikowanych w pełnym tekście</li> </ul>
	<b>Uwagi oceniającego</b>	–

Wnioskodawca podkreśla iż „treść pierwotnie zaproponowanego programu lekowego była zgodna z badaniem ASPIRE w zakresie kryteriów włączenia chorych czy czasu trwania terapii KAR. W wyniku konsultacji zapisów programu lekowego z MZ wprowadzono zmiany w kryteriach włączenia chorych do programu i w zakresie czasu trwania terapii schematem KAR+LEN+DEX. Zmiany wprowadzone do programu stanowią zawężenie systemowe, związane z lokalnymi uwarunkowaniami ekonomicznymi. Wyniki wstępnego przeglądu baz informacji medycznej wskazują, iż najprawdopodobniej odnalezienie wiarygodnych dowodów naukowych dla populacji odpowiadającej w pełni kryteriom wskazanym w uzgodnionym programie lekowym nie będzie możliwe. W związku z tym zdecydowano, iż kryteria włączania badań według schematu PICOS w analizie klinicznej zostaną zdefiniowane w taki sposób by, umożliwić włączenie do analizy badanie ASPIRE w przypadku, gdy nie zostanie odnalezione żadne badanie dobrej jakości, umożliwiające przedstawienie w raporcie danych dla populacji i interwencji w pełni odpowiadającej zapisom zmienionego programu lekowego.”

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania następujących stron:

- MEDLINE (przez PubMed),
- Embase (przez Ovid),
- The Cochrane Library,
- rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- strony internetowej CRD,
- stron wybranych agencji rządowych (FDA, EMA, URPL).

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie dnia 28.07.2016 r. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo, choć powinno być zaktualizowane.

W ramach przeglądu wnioskodawcy nie odnaleziono opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia do analizy. W czasie wyszukiwania badań oceniających interwencję zidentyfikowano 2 badania:

- RCT III fazy ASPIRE (publikacja Stewart 2015 wraz z suplementem i protokołem, publikacja Avet-Loiseau 2016; abstrakty konferencyjne i postery: Avet-Loiseau 2016a, Dimopoulos 2016, Hari 2016, Ludwig 2016, Dimopoulos 2015, Palumbo 2015 oraz Stewart 2015a. Z referencji włączono dodatkowo dwie publikacje do tego badania, tj. publikacja EMA 2015 oraz dane z NCT01080391);  
Dodatkowo uwzględniono w raporcie otrzymane od wnioskodawcy dane dotyczące planowanej końcowej analizy czasu przeżycia całkowitego z badania ASPIRE, zaprezentowane w grudniu 2017 roku na konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego (ASH 2017);
- jednoramienne Wang 2013 (publikacja Wang 2013 wraz z suplementem, dane z NCT00603447).

W wyniku wyszukiwań własnych, poza publikacjami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli dodatkowe publikacje dotyczące badanie ASPIRE:

- Siegel DS, Dimopoulos MA, Ludwig H, Facon T, Goldschmidt H, Jakubowiak A, San-Miguel J, Obreja M, Blaedel J, Stewart AK. Improvement in Overall Survival With Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol.* 2018 Mar 10;36(8):728-734.
- Mateos MV, Goldschmidt H, San-Miguel J, Mikhael J, DeCosta L, Zhou L, Obreja M, Blaedel J, Szabo Z, Leleu X. Carfilzomib in relapsed or refractory multiple myeloma patients with early or late relapse following prior therapy: A subgroup analysis of the randomized phase 3 ASPIRE and ENDEAVOR trials. *Hematol Oncol.* 2018 Apr;36(2):463-470.
- Dimopoulos MA, Stewart AK, Masszi T, Špička I, Oriol A, Hájek R, Rosiñol L, Siegel D, Mihaylov GG, Goranova-Marinova V, Rajnics P, Suvorov A, Niesvizky R, Jakubowiak A, San-Miguel J, Ludwig H, Palumbo A, Obreja M, Aggarwal S, Moreau P. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma categorised by age: secondary analysis from the phase 3 ASPIRE study. *Br J Haematol.* 2017 May;177(3):404-413.
- Dimopoulos M, Wang M, Maisnar V, Minarik J, Bensinger W, Mateos MV, Obreja M, Blaedel J, Moreau P. Response and progression-free survival according to planned treatment duration in patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in the phase III ASPIRE study. *J Hematol Oncol.* 2018 Apr 4;11(1):49.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca zidentyfikował:

- 1 randomizowane badanie kliniczne ASPIRE – dotyczące stosowania karfilzomibu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (vs LEN+DEX) u chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, po 1-3 uprzednich terapiach,
- 1 eksperymentalne otwarte badanie jednoramienne Wang 2013 dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa schematu KAR+LEN+DEX u chorych ze szpiczakiem mnogim, stosujących uprzednio od 1 do 3 schematów leczenia.

Celem badania ASPIRE było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa schematu KAR+LEN+DEX z LEN+DEX, natomiast w jednoramiennym badaniu Wang 2013 oceniano jedynie terapię KAR+LEN+DEX. Podejście do testowanej hipotezy badawczej w badaniu ASPIRE miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad kontrolną (*superiority*).

W obu badaniach uczestniczyli chorzy z mierzalnym, objawowym szpiczakiem mnogim. W badaniu ASPIRE byli to chorzy z udokumentowanym nawrotem bądź progresją choroby w trakcie lub po uprzednio stosowanej terapii (1-3 uprzednich terapiach), w tym chorzy oporni na ostatnio zastosowany u nich schemat leczenia. Do badania Wang 2013 również włączano chorych z nawrotem/progresją choroby, przy czym oporność definiowano jako uzyskanie odpowiedzi MR (minimal response) lub wystąpienie progresji w trakcie uprzednio stosowanej terapii (1-3 uprzednich terapii). Wcześniejsze leczenie bortezomibem, lenalidomidem lub talidomidem było dozwolone, ale jedynie w przypadku pacjentów wcześniej leczonych bortezomibem lub lenalidomidem, u których choroba postępowała w trakcie leczenia, progresja musiała nastąpić w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia, a pacjenci nie mogli przerwać stosowania lenalidomidu z powodu toksyczności.

Liczebność populacji w badaniu ASPIRE wynosiła po 396 chorych w grupie badanej oraz kontrolnej, natomiast w publikacji Wang 2013 liczebność była niewielka i wynosiła jedynie 52 chorych w grupie badanej.

W obu badaniach w grupie badanej stosowano taki sam schemat leczenia, składający się z KAR+LEN+DEX podawanych w cyklach 28-dniowych. Karfilzomib w infuzji podawano w poszczególnych cyklach: cykl 1-12: w dniach 1., 2., 8., 9., 15., 16. KAR i.v. w dawce początkowej 20 mg/m<sup>2</sup> podawano w dzień 1. i 2. cyklu 1., a następnie stosowano dawkę docelową wynoszącą 27 mg/m<sup>2</sup>. Cykl 13. - 18: w dniach: 1., 2., 15., 16. KAR i.v. stosowano w dawce 27 mg/m<sup>2</sup>. W badaniu ASPIRE karfilzomib stosowano do 18. cyklu, natomiast w badaniu Wang 2013 możliwa była kontynuacja leczenia schematem KAR+LEN+DEX (chorzy, którzy ukończyli w sumie 18 cykli leczenia, mogli nadal otrzymywać KAR+LEN+DEX, według uznania badacza i zgody sponsora badania lub mogli kontynuować terapię KAR w ramach fazy przedłużenia badania). Lenalidomid był stosowany w dawce 25 mg p.o. od dnia 1. do 21. każdego cyklu, natomiast deksametazon był stosowany w dawce 40 mg p.o. lub i.v. w dniach: 1., 8., 15., 22. każdego cyklu.

W badaniu ASPIRE po zaprzestaniu leczenia, obserwacja w celu analizy bezpieczeństwa była przeprowadzana przez 30 dni. Następnie chorzy byli poddawani długoterminowej obserwacji w celu oceny stanu choroby oraz przeżycia, dokonywanej co 3 miesiące przez okres 1 roku od momentu przerwania leczenia, a potem co 6 miesięcy za pośrednictwem kontaktu telefonicznego lub innej metody. W publikacji EMA 2015 podano informację, że faza główna badania ASPIRE trwała 3 lata i 11 miesięcy (maksymalnie 47 miesięcy). Data odcięcia danych przypadła na 16 czerwca 2014 r. Mediana okresu obserwacji dla punktów końcowych ocenianych w ramach skuteczności wynosiła od ok. 30 do ok. 32 miesięcy w zależności od ocenianego punktu końcowego oraz grupy. Dla daty odcięcia danych 28 kwietnia 2017 r. (dane z publikacji Siegiel 2018 dla końcowej analizy OS), mediana okresu obserwacji wynosiła w obu grupach 67 miesięcy. Z kolei w badaniu Wang 2013 mediana okresu obserwacji wynosiła 24,4 miesiąca. Obserwację prowadzono od czasu zakończenia włączania chorych do badania (luty 2010 r.) do daty odcięcia danych (maj 2013 r.).

Zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej, w badaniu ASPIRE, LEN+DEX stosowano do momentu wycofania zgody na udział w badaniu, progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Charakterystykę badań włączonych, porównanie ich zgodności z zapisami wnioskowanego programu lekowego oraz charakterystykę wyjściową pacjentów przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 12. Charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Badanie	<b>ASPIRE / NCT01080391</b> <b>Badanie randomizowane, otwarte, fazy III, wieloośrodkowe, międzynarodowe</b> <u>Źródło finansowania:</u> Onyx Pharmaceuticals / Amgen	<b>Wang 2013 / NCT00603447</b> <b>Badanie otwarte, jednoramienne, eksperymentalne, fazy Ib/II, wieloośrodkowe</b> <u>Źródło finansowania:</u> Onyx Pharmaceuticals / Amgen
Metodyka	<p><u>Liczba ośrodków:</u> 129 ośrodków zlokalizowanych w 20 państwach (Stany Zjednoczone, Kanada, Austria, Belgia, Bułgaria, Czechy, Francja, Niemcy, Grecja, Węgry, Włochy, Holandia, <b>Polska</b> [8 ośrodków], Rumunia, Rosja, Serbia, Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania, Izrael)</p> <p><u>Typ badania:</u> RCT III fazy (podtyp IIA wg. klasyfikacji AOTMIT)</p> <p><u>Randomizacja:</u> randomizacja blokowa (1:1) z wykorzystaniem systemu interaktywnej obsługi osoby dzwoniącej i procesu stratyfikacji; od lipca 2010 r. do marca 2012 r. chorych przydzielano do grup w stosunku 1:1. Czynniki stratyfikujące były: stężenie beta-2-mikroglobuliny (&lt; 2,5 mg/l vs ≥ 2,5 mg/l), wcześniejsza terapia BOR (leczeni vs nieleczeni), wcześniejsza terapia LEN (leczeni vs nieleczeni);</p> <p><u>Zaślepienie:</u> Brak zaślepienia, open-label (niezaślepienie) względem pacjentów i badaczy, zaślepieniu podlegała jedynie niezależna komisja oraz sponsor (ocena wyników przy użyciu algorytmu komputerowego Onyx Response Computational Assessment opracowanego przez firmę Onyx Pharmaceuticals) oceniający centralnie punkty końcowe związane z odpowiedzią na leczenie i progresją choroby</p> <p><u>Hipoteza:</u> superiority</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana ok. 30-32 miesiące (mediana okresu obserwacji różniła się w zależności od grupy oraz ocenianego punktu końcowego). Czas trwania głównej fazy badania wynosił 3 lata i 11 miesięcy (47 miesięcy).</p> <p>Terapia trwała do momentu wycofania zgody na udział w badaniu, wystąpienia progresji choroby lub niedopuszczalnych zdarzeń toksycznych. Po zaprzestaniu leczenia chorzy byli poddani 30-dniowemu okresowi obserwacji w celu analizy bezpieczeństwa. Po tym czasie chorzy podlegali długoterminowemu okresowi obserwacji, w celu oceny stanu choroby oraz przeżycia, którą przeprowadzano co 3 mies. przez 1 rok od momentu przerwania leczenia, a następnie co 6 mies. za pośrednictwem kontaktu telefonicznego lub innej metody. Długoterminowy okres obserwacji kontynuowano aż do wycofania zgody na udział w badaniu przez chorego, utraty z okresu obserwacji, zgonu lub zakończeniu badania przez sponsora. Według publikacji Siegel 2018, dla daty odcięcia danych 28 kwietnia 2017 roku, mediana okresu obserwacji wynosiła 67 mies. w obu grupach.</p> <p><u>Utrata pacjentów:</u> 277/396 (69,9%) w grupie KAR+LEN+DEX łącznie, w tym: 156 (39,4%) z powodu progresji choroby, 60 (15,2%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 7 (1,8%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (0,5%) z powodu braku współpracy z lekarzem, 49 (12,4%) z innych powodów oraz 3 (0,8%) chorych, których utracono z okresu obserwacji. W grupie LEN+DEX utracono łącznie 307/396 (77,5%) chorych: w tym 195 (49,2%) z powodu progresji choroby, 69 (17,4%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 11 (2,8%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 1 (0,3%) z powodu braku współpracy z lekarzem, 27 (6,8%) z innych powodów oraz 4 (1,0%) chorych, których utracono z okresu obserwacji.</p>	<p><u>Liczba ośrodków:</u> 12 ośrodków zlokalizowanych w 2 państwach (Stany Zjednoczone i Kanada)</p> <p><u>Typ badania:</u> RCT Ib/II fazy (podtyp IID wg. klasyfikacji AOTMIT)</p> <p><u>Randomizacja:</u> n/d</p> <p><u>Zaślepienie:</u> Brak</p> <p><u>Hipoteza:</u> n/d</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> mediana ok. 24,4 (95% CI: 10,6; 37,3) mies. (od czasu zakończenia włączania chorych do badania – luty 2010 r. do daty odcięcia danych – 8 maja 2013 r.).</p> <p><u>Utrata pacjentów</u> (do daty odcięcia danych): 50/52 (96,2%) włączonych chorych przerwało terapię, w tym 26 (50,0%) z powodu progresji choroby, 10 (19,2%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 6 (11,5%) z powodu pobierania/przeszczepienia szpiku kostnego, 5 (9,6%) ze względu na wybór chorego/lekarza, 1 (1,9%) ze względu na przejście do leczenia podtrzymującego, 1 (1,9%) z powodu nieprzebrania protokołu badania oraz 1 (1,9%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu.</p>
Interwencja	<p><u>Interwencja:</u> KAR+LEN+DEX, N=396 (chorzy po ≥ 2 uprzednich terapiach: n=212)</p> <p><u>Komparator:</u> LEN+DEX, N=396 (chorzy po ≥ 2 uprzednich terapiach: n=239)</p>	<p><u>Interwencja:</u> KAR+LEN+DEX, n=52</p> <p><u>Komparator:</u> n/d</p>
Leczenie wspomagające	<p>Nawadnianie płynami p.o. (30 ml/kg/dzień) co najmniej 48 h przed dniem 1. cyklu 1. oraz w trakcie leczenia. W trakcie cyklu 1., przed i po podaniu leków, konieczne było nawodnienie chorego za pomocą 250-500 ml płynów i.v. (roztwór soli fizjologicznej lub inny płyn i.v.). W zależności od decyzji badacza, możliwa była kontynuacja nawadniania chorego (płynami p.o./i.v.) w kolejnych cyklach.</p>	<p>Antybiotyki (wyłączenie podczas cyklu 1.), leki przeciwwirusowe, inhibitory pompy protonowej oraz leki przeciwzakrzepowe.</p>

	<p>Profilaktyka przeciwwirusowa i przeciwwakrzepowa.</p> <p>W razie potrzeby, w zależności od decyzji lekarza – możliwe przyjmowanie innych leków (np. u chorych z ryzykiem wystąpienia TLS (ang. Tumor Lysis Syndrome – zespół rozpadu guza) stosowano profilaktycznie allopurynol).</p>	<p>U chorych z ryzykiem wystąpienia TLS – profilaktycznie allopurynol.</p>
<p>Populacja</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· objawowy szpiczak mnogi;</li> <li>· choroba mierzalna, tzn. spełniająca co najmniej 1 spośród wymienionych kryteriów (ocena w ciągu 21 dni przed randomizacją, według protokołu badania 14 dni przed randomizacją): <ul style="list-style-type: none"> <li>- stężenie białka M w osoczu <math>\geq 0,5</math> g/dl;</li> <li>- stężenie białka Bence'a-Jonesa w moczu <math>\geq 200</math> mg/dobę;</li> <li>- w przypadku chorych ze szpiczakiem typu IgA, których chorobę można wiarygodnie zmierzyć jedynie za pomocą badania ilościowego Ig, wartość dla <math>\text{qIgA} \geq 750</math> mg/dl (0,75 g/dl)</li> </ul> </li> <li>· udokumentowane nawrót/progresja choroby w trakcie lub po zastosowaniu terapii (w tym chorzy oporni na ostatnio zastosowany u nich schemat leczenia): <ul style="list-style-type: none"> <li>- uprzednia terapia 1-3 schematami leczenia;</li> <li>- stwierdzona odpowiedź na co najmniej 1 wcześniej zastosowany schemat leczenia (tzn. spadek stężenia białka M <math>\geq 25\%</math> lub ogólnego stężenia białek, w przypadku państw, w których elektroforeza nie jest rutynowo stosowana);</li> </ul> </li> <li>· wiek <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>· oczekiwana długość życia <math>\geq 3</math> mies.;</li> <li>· stan sprawności wg ECOG od 0 do 2;</li> <li>· stwierdzone w trakcie badań przesiewowych: <ul style="list-style-type: none"> <li>- w ciągu 21 dni przed randomizacją (według protokołu badania 14 dni przed randomizacją): prawidłowa czynność wątroby (aktywność ALAT w osoczu <math>\leq 3,5</math>-krotność górnej granicy normy oraz stężenie bilirubiny bezpośredniej w osoczu <math>\leq 2</math> mg/dl (34 <math>\mu\text{mol/l}</math>)); brak zaburzeń hematologicznych (<math>\text{ANC} \geq 1,0 \times 10^9/\text{l}</math>, stężenie hemoglobiny <math>\geq 8</math> g/dl (80 g/l), dopuszczalna transfuzja erytrocytów), liczba PLT <math>\geq 50 \times 10^9/\text{l}</math> (<math>\geq 30 \times 10^9/\text{l}</math> w przypadku zajęcia szpiczakiem szpiku kostnego <math>&gt; 50\%</math>));</li> <li>- w ciągu 7 dni przed randomizacją: prawidłowa czynność nerek (zmierzony/obliczony według wzoru Cockcrofta-Gaulta klirens kreatyniny <math>\geq 50</math> ml/min);</li> </ul> </li> <li>· zgoda na stosowanie metod antykoncepcyjnych oraz przeprowadzenie testów ciążyowych w trakcie badania.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· uprzednia terapia BOR (monoterapia/w schemacie) dozwolona, pod warunkiem braku progresji choroby w trakcie leczenia BOR;</li> <li>· uprzednia terapia LEN i DEX dozwolona, o ile nie wystąpiła konieczność przerwania terapii z powodu działań niepożądanych lub progresji choroby w trakcie pierwszych 3 mies. leczenia lub o ile – w przypadku chorych, u których LEN i DEX był ostatnio stosowaną terapią – nie wystąpiła progresji choroby w dowolnym momencie terapii;</li> <li>· wcześniejsza terapia KAR;</li> <li>· zespół POEMS;</li> <li>· makroglobulinemia Waldenströma lub szpiczak typu IgM;</li> <li>· białaczka plazmocytoza (liczba plazmocytoz <math>&gt; 2 \times 10^9/\text{l}</math>);</li> <li>· stosowanie chemioterapii (zatwierdzonej/w trakcie badań) w ciągu 3 tyg. przed randomizacją lub terapia z zastosowaniem przeciwciał w ciągu 6 tyg. przed randomizacją;</li> <li>· stosowane radioterapia wielu miejsc lub immunoterapia / terapia przeciwciałami w ciągu 28 dni przed randomizacją lub radioterapia miejscowa ograniczona do 1 miejsca w ciągu 7 dni przed randomizacją;</li> <li>· terapia kortykosteroidami w dawce ekwiwalentnej do DEX <math>&gt; 4</math> mg/dzień w ciągu 21 dni przed randomizacją;</li> <li>· ciąża lub karmienie piersią;</li> <li>· poważna operacja w ciągu 21 dni przed randomizacją;</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· mierzalny, objawowy szpiczak mnogi;</li> <li>· uprzednia terapia 1-3 schematami leczenia;</li> <li>· udokumentowany nawrót / progresja choroby (oporność definiowano jako uzyskanie odpowiedzi <math>&lt; \text{MR}</math> lub wystąpienie progresji w trakcie uprzednio stosowanej terapii);</li> <li>· zakończenie leczenia ogólnoustrojowego w ciągu <math>\geq 3</math> tyg. przed rozpoczęciem badania;</li> <li>· zakończenie radioterapii/immunoterapii w ciągu <math>\geq 4</math> tyg. przed rozpoczęciem badania;</li> <li>· uprzednia terapia BOR, LEN lub TAL dozwolona, w przypadku wcześniejszego leczenia BOR lub LEN oraz w przypadku wystąpienia progresji choroby w trakcie terapii – pod warunkiem pojawienia się progresji choroby 3 mies. od rozpoczęcia terapii oraz braku konieczności przerwania terapii LEN z powodu toksyczności leku;</li> <li>· trwała, co najmniej MR na dowolną, uprzednio zastosowaną terapię;</li> <li>· stan sprawności wg ECOG od 0 do 2;</li> <li>· oczekiwana długość życia <math>&gt; 3</math> mies.;</li> <li>· prawidłowa czynność wątroby (poziom ALT w osoczu <math>&lt; 3</math>-krotność górnej granicy normy oraz poziom bilirubiny w osoczu <math>&lt; 2</math>-krotność górnej granicy normy);</li> <li>· prawidłowa czynność szpiku kostnego (<math>\text{ANC} \geq 1,0 \times 10^9/\text{l}</math>, stężenie hemoglobiny <math>\geq 8</math> g/dl, liczba PLT <math>\geq 50 \times 10^9/\text{l}</math>);</li> <li>· prawidłowa czynność nerek (<math>\text{CrCL} \geq 50</math> ml/min);</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· stwierdzone w wywiadzie poważne choroby sercowo-naczyniowe, w tym niewydolność serca III lub IV klasy wg skali NYHA, objawowa choroba niedokrwienna, zawał serca w ciągu ostatnich 6 mies. lub niekontrolowane nadciśnienie tętnicze;</li> <li>· istotna klinicznie neuropatia (3., 4. lub 2. stopnia z towarzyszącym bólem, stwierdzona na początku badania lub w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem badania);</li> <li>· progresja w ciągu 6 miesięcy od leczenia LEN lub BOR (kryterium wykluczenia w fazie 1b).</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>· ostre, czynne zakażenie wymagające terapii (ogólnoustrojowymi antybiotykami, lekami przeciwwirusowymi lub przeciwgrzybicznymi) w ciągu 14 dni przed randomizacją;</li> <li>· stwierdzone zakażenie wirusem HIV;</li> <li>· aktywne zakażenie wirusem HBV lub HCV;</li> <li>· zawał serca w ciągu 4 mies. przed randomizacją, niewydolność serca III lub IV klasy wg skali NYHA;</li> <li>· niekontrolowana dusznica, stwierdzenie w wywiadzie choroby wieńcowej o ciężkim nasileniu, niekontrolowanej arytmii komorowej o ciężkim nasileniu, zespołu chorego węzła zatokowego lub elektrokardiograficznie stwierdzone ostre niedokrwienie lub zaburzenia układu przewodzenia serca 3. stopnia, poza chorymi ze wszczepionym rozrusznikiem;</li> <li>· niekontrolowane nadciśnienie lub niekontrolowana cukrzyca w ciągu 14 dni przed randomizacją;</li> <li>· inne nowotwory złośliwe w ciągu ostatnich 3 lat, za wyjątkiem: odpowiednio leczonego raka podstawnkomórkowego, raka kolczystokomórkowego skóry lub raka tarczycy; raka szyjki macicy lub piersi w postaci in situ; raka gruczołu krokowego o stopniu złośliwości ≤ 6 w skali Gleasona ze stabilnym poziomem swoistego antygenu gruczołu krokowego; raka ocenionego jako wyleczony za pomocą resekcji chirurgicznej lub mającego nieznaczący wpływ na czas przeżycia oceniany w badaniu (np. miejscowy rak przejściowonabłonkowy pęcherza czy łagodne guzy nadnerczy/trzustki);</li> <li>· neuropatia obwodowa 3., 4. lub 2. stopnia z towarzyszącym bólem, stwierdzona w ciągu 14 dni przed badaniem;</li> <li>· stwierdzona w wywiadzie nadwrażliwość na Captisol (pochodna cyklodekstryn, rozpuszczalnik dla KAR);</li> <li>· przeciwwskazania do stosowanych jako leczenie wspomagające leków przeciwzakrzepowych, przeciwplatekcyjnych, przeciwwirusowych lub nietolerancja na płyny nawadniające ze względu na istniejące wcześniej zaburzenia płuc lub serca;</li> <li>· stwierdzona choroba „przeszczep przeciw gospodarzowi” (graft-vs-host disease);</li> <li>· chorzy z wysiękiem opłucnowym wymagający torakocentezy lub chorzy z puchliną brzuszną wymagający paracentezy w ciągu 14 dni przed randomizacją;</li> <li>· inne klinicznie istotne choroby, które według badacza mogą kolidować z protokołem badania lub wpływać na zdolność chorego do wyrażenia świadomej zgody.</li> </ul>	
Punkty końcowe	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w populacji ITT;</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· czas przeżycia całkowitego (OS);</li> <li>· częstość występowania odpowiedzi na leczenie (ORR): sCR, CR, VGPR, PR;</li> <li>· czas trwania kontroli choroby (DCR);</li> <li>· czas trwania odpowiedzi na leczenie;</li> <li>· jakość życia;</li> <li>· profil bezpieczeństwa</li> </ul> <p><u>Trzeciorzędowe punkty końcowe (eksploracyjne punkty końcowe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· czas do wystąpienia progresji (TTP);</li> <li>· częstość rozpoczynania kolejnej terapii oraz czas do następnej terapii (TTNT).</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy (faza 1b):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· profil bezpieczeństwa;</li> <li>· ustalenie dawkowania;</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe (faza 2):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· częstość występowania odpowiedzi na leczenie;</li> <li>· czas przeżycia wolnego od progresji choroby;</li> <li>· czas trwania odpowiedzi na leczenie;</li> </ul> <p><u>Trzeciorzędowe punkty końcowe (eksploracyjne punkty końcowe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· czas trwania korzyści klinicznych (CBR);</li> <li>· czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR).</li> </ul>

**CR** – odpowiedź całkowita, **VGPR** – bardzo dobra odpowiedź częściowa, **PR** – odpowiedź częściowa, **sCR** – rygorystyczna odpowiedź całkowita, **DCR** – czas trwania kontroli choroby, **TTP** – czas do wystąpienia progresji, **TTNT** – częstość rozpoczynania kolejnej terapii oraz czas do następnej terapii, **MR** – odpowiedź minimalna (minimal response)

W tabeli poniżej przedstawiono porównawczą analizę zgodności danych z badań ASPIRE i Wang 2013 z treścią zmienionego programu lekowego.



Tabela 13. Porównanie zgodności zapisów programu lekowego z badaniem ASPIRE i Wang 2013

Program lekowy	Badanie ASPIRE / NCT01080391	Badanie Wang 2013 / NCT00603447																							
<b>Kryteria kwalifikacji</b>																									
	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq</math> 18. r.ż.;</li> <li>objawowy szpiczak mnogi;</li> <li>udokumentowane nawrót/progresja choroby w trakcie lub po zastosowaniu terapii;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>mierzalny, objawowy szpiczak mnogi;</li> <li>udokumentowany nawrót/progresja choroby (oporność definiowano jako uzyskanie odpowiedzi <math>&lt;</math>MR lub wystąpienie progresji w trakcie uprzednio stosowanej terapii);</li> </ul>																							
	<ul style="list-style-type: none"> <li>uprzednia terapia 1-3 schematami leczenia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>uprzednia terapia 1-3 schematami leczenia</li> </ul>																							
	<ul style="list-style-type: none"> <li>uprzednia terapia BOR (monoterapia/w schemacie), LEN i DEX dozwolona</li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Wcześniejsza terapia, n (%)</th> <th>KRd</th> <th>Rd</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>BOR</b></td> <td>261 (65,9%)</td> <td>260 (65,7%)</td> </tr> <tr> <td><b>LEN/TAL/POM</b></td> <td>233 (58,8%)</td> <td>229 (57,8%)</td> </tr> <tr> <td><b>BOR+LEN/TAL</b></td> <td>146 (36,9%)</td> <td>139 (35,1%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>KRd - KAR+LEN+DEX, Rd - LEN+DEX</p>	Wcześniejsza terapia, n (%)	KRd	Rd	<b>BOR</b>	261 (65,9%)	260 (65,7%)	<b>LEN/TAL/POM</b>	233 (58,8%)	229 (57,8%)	<b>BOR+LEN/TAL</b>	146 (36,9%)	139 (35,1%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>uprzednia terapia BOR, LEN lub TAL dozwolona</li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Wcześniejsza terapia, n (%)</th> <th>KRd</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>BOR</b></td> <td>42 (80,8%)</td> </tr> <tr> <td><b>LEN</b></td> <td>38 (73,1%)</td> </tr> <tr> <td><b>TAL</b></td> <td>24 (46,2%)</td> </tr> <tr> <td><b>BOR+LEN/TAL</b></td> <td>38 (73,1%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>KRd - KAR+LEN+DEX</p>	Wcześniejsza terapia, n (%)	KRd	<b>BOR</b>	42 (80,8%)	<b>LEN</b>	38 (73,1%)	<b>TAL</b>	24 (46,2%)	<b>BOR+LEN/TAL</b>	38 (73,1%)	
Wcześniejsza terapia, n (%)	KRd	Rd																							
<b>BOR</b>	261 (65,9%)	260 (65,7%)																							
<b>LEN/TAL/POM</b>	233 (58,8%)	229 (57,8%)																							
<b>BOR+LEN/TAL</b>	146 (36,9%)	139 (35,1%)																							
Wcześniejsza terapia, n (%)	KRd																								
<b>BOR</b>	42 (80,8%)																								
<b>LEN</b>	38 (73,1%)																								
<b>TAL</b>	24 (46,2%)																								
<b>BOR+LEN/TAL</b>	38 (73,1%)																								
	<p><b>Kryterium włączenia do badania:</b> stwierdzona odpowiedź na co najmniej 1 wcześniej zastosowany schemat leczenia (tzn. spadek stężenia białka M <math>\geq</math> 25% lub ogólnego stężenia białek, w przypadku państw, w których elektroforeza nie jest rutynowo stosowana)</p> <p><b>Kryteria wykluczenia z badania:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>progresja choroby w trakcie leczenia BOR (jeśli progresja wystąpiła u pacjenta przyjmującego schemat zawierający BOR, możliwe było jego włączenie tylko jeśli progresja nastąpiła po zaprzestaniu przyjmowania BOR)</li> <li>uprzednia terapia LEN i DEX dozwolona, o ile nie wystąpiła konieczność przerwania terapii z powodu progresji choroby w trakcie pierwszych 3 mies. leczenia lub o ile – w przypadku chorych, u których LEN i DEX był ostatnio stosowaną terapią – nie wystąpiła progresji choroby w dowolnym momencie terapii</li> </ul>	<p><b>Kryterium włączenia do badania:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>uprzednia terapia BOR, LEN lub TAL dozwolona, ale w przypadku wcześniejszego leczenia BOR lub LEN oraz w przypadku wystąpienia progresji choroby w trakcie terapii – pod warunkiem pojawienia się progresji choroby 3 mies. od rozpoczęcia terapii</li> <li>trwała, co najmniej MR na dowolną, uprzednio zastosowaną terapię</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia z badania:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>progresja w ciągu 6 miesięcy od leczenia LEN lub BOR</li> </ul>																							
Definicja choroby odpornej	uzyskanie odpowiedzi $<$ MR lub wystąpienie progresji w trakcie uprzednio stosowanej terapii lub w ciągu 60 dni od zakończenia terapii	uzyskanie odpowiedzi $<$ MR lub wystąpienie progresji w trakcie uprzednio stosowanej terapii																							
	<p>brak jest informacji nt. kwalifikacji pacjentów do przeszczepu.</p> <p>Według wnioskodawcy można przypuszczać, że większość chorych z badania kwalifikowałoby się do przeszczepu (74% pacjentów <math>&lt;</math>70 r.ż.; z czego 91,1% z ECOG 1 lub 0)<sup>#</sup></p>	<p>7 pacjentów (13,5%) zrezygnowało z udziału w badaniu i zdecydowało się na inne opcje terapeutyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeczep – 6 pacjentów</li> <li>podtrzymanie (maintenance) – 1 pacjent</li> </ul>																							
<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>																									
	<p style="text-align: center;"><b>18 cykli terapii karfilzomibem</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Liczby przyjętych cykli</th> <th>Krd N=392</th> <th>Rd N= 389</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1–6</td> <td>392 (100%)</td> <td>389 (100%)</td> </tr> <tr> <td>7–12</td> <td>336 (85,7%)</td> <td>297 (76,3%)</td> </tr> <tr> <td>13–18</td> <td>274 (69,9%)</td> <td>209 (53,7%)</td> </tr> <tr> <td><math>&gt;</math>18</td> <td>227 (57,9%)</td> <td>162 (41,6%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>KRd - KAR+LEN+DEX, Rd - LEN+DEX</p>	Liczby przyjętych cykli	Krd N=392	Rd N= 389	1–6	392 (100%)	389 (100%)	7–12	336 (85,7%)	297 (76,3%)	13–18	274 (69,9%)	209 (53,7%)	$>$ 18	227 (57,9%)	162 (41,6%)	<p style="text-align: center;"><b>18+ cykli terapii karfilzomibem</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Liczby przyjętych cykli</th> <th>Kohorta MPD N=52</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>\leq</math> 12</td> <td>33 (63,5%)</td> </tr> <tr> <td>13-18</td> <td>6 (11,5%)</td> </tr> <tr> <td><math>&gt;</math> 18</td> <td>13 (25,0%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>(chorzy, którzy ukończyli 18 cykli, mogli nadal otrzymywać Krd według uznania badacza i zgody sponsora lub mogli kontynuować terapię Krd w ramach fazy przedłużonej badania)</p>	Liczby przyjętych cykli	Kohorta MPD N=52	$\leq$ 12	33 (63,5%)	13-18	6 (11,5%)	$>$ 18	13 (25,0%)
Liczby przyjętych cykli	Krd N=392	Rd N= 389																							
1–6	392 (100%)	389 (100%)																							
7–12	336 (85,7%)	297 (76,3%)																							
13–18	274 (69,9%)	209 (53,7%)																							
$>$ 18	227 (57,9%)	162 (41,6%)																							
Liczby przyjętych cykli	Kohorta MPD N=52																								
$\leq$ 12	33 (63,5%)																								
13-18	6 (11,5%)																								
$>$ 18	13 (25,0%)																								

MR – odpowiedź minimalna (minimal response), Krd – KAR+LEN+DEX

# wnioskodawca powołuje się na wytyczne kliniczne Polskiej Grupy Szpiczakowej u chorych na szpiczaka, w których kryteria kwalifikujące do przeszczepienia obejmują m.in. wiek chorego <70 r.ż., brak istotnych schorzeń towarzyszących i dobry stan ogólny chorego.

Należy podkreślić, że kryteria **wykluczenia** z badań są czasami kryteriami **włączenia** do programu lekowego, co oznacza sprzeczność analizowanych populacji (np. do badania ASPIRE nie kwalifikowali się pacjenci wcześniej leczeni LEN+DEX jeśli była to ostatnio stosowana linia leczenia i w trakcie jest stosowania wystąpiła progresja, a do programu kwalifikują się chorzy, u których stwierdzono progresję, po co najmniej 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia LEN i DEX, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta protokół leczenia). Z badania ASPIRE wykluczano chorych wcześniej leczonych bortezomibem jeśli w trakcie leczenia wystąpiła progresja, a do programu kwalifikują się chorzy, którzy nie uzyskali remisji częściowej po 4 cyklach bortezomibu, więc populacje przynajmniej częściowo się wykluczają.

Tabela 14. Charakterystyka wejściowa pacjentów włączonych do badań

Badanie		ASPIRE / NCT01080391			Wang 2013 / NCT00603447	
		KAR+LEN+DEX		LEN+DEX	KAR+LEN+DEX	
Liczba chorych		396		396	52**	
Mężczyźni, n (%)		215 (54,3%)		232 (58,6%)	31 (59,6%)	
Wiek, mediana (zakres) [lata]		64 (38,0; 87,0)		65 (31,0; 91,0)	63 (44; 86)	
Stan sprawności wg ECOG, n (%)	0	165 (41,7%)		175 (44,2%)	25 (48,1%)	
	1	191 (48,2%)		186 (47,0%)	23 (44,2%)	
	2	40 (10,1%)		35 (8,8%)	4 (7,7%)	
Czas od rozpoznania, mediana (zakres) [lata]		3,0 (0,4; 19,7)/395*		3,2 (0,5; 27,3)/396	3,1 (0; 16)	
Liczba wcześniejszych terapii, n (%)		184 (46,5%)	1	157 (39,6%)	1	b/d
		120 (30,3%)	2	139 (35,1%)	2	b/d
		91 (23,0%)	3	99 (25,0%)	3	b/d
		1 (0,3%)	4 <sup>##</sup>	1 (0,3%)	4-5 <sup>###</sup>	9 (17,3%)
Liczba wcześniejszych terapii, mediana (zakres) <sup>^^</sup>		2 (1; 3)		2 (1; 3)	3 (1; 5)	
Wcześniejsza terapia, n (%)	Układowa terapia przeciwszpiczakowa	396 (100,0%)		396 (100,0%)	b/d	
	Radioterapia	79 (19,9%)		90 (22,7%)	b/d	
	Zabieg chirurgiczny	52 (13,1%)		44 (11,1%)	b/d	
	Przeszczepienie	217 (54,8%)		229 (57,8%)	29 <sup>^</sup> (55,8%)	
	BOR	261 (65,9%)		260 (65,7%)	42 (80,8%)	
	LEN	79 (19,9%)		78 (19,7%)	38 (73,1%)	
	TAL	176 (44,4%)		171 (43,2%)	24 (46,2%)	
	POM	0 (0,0%)		0 (0,0%)	b/d	
	LEN/TAL/POM	233 (58,8%)		229 (57,8%)	b/d	
	BOR+LEN	b/d		b/d	31 (59,6%)	
	BOR+LEN/TAL	146 (36,9%)		139 (35,1%)	38 (73,1%)	
	Kortykosteroidy	389 (98,2%)		387 (97,7%)	50 (96,2%)	
	Leki alkilujące	340 (85,9%)		349 (88,1%)	37 (71,2%)	
Antracykliny	149 (37,6%)		136 (34,3%)	20 (38,5%)		
Oporność na wcześniejsze leczenie, n (%) <sup>#</sup>	Oporność na BOR	60 <sup>^^,§</sup> (15,2%)		58 <sup>^^,§</sup> (14,6%)	13 (25,0%)	
	Oporność na LEN	29 <sup>^^^</sup> (7,3%)		28 <sup>^^^</sup> (7,1%)	23 (44,2%)	

b/d – brak danych

\* dane niedostępne dla 1 chorego

\*\* 8 (15,4%) chorych z fazy Ib oraz 44 (84,6%) chorych zrekrutowanych na nowo do fazy II badania

<sup>^</sup> 1 chory był poddany przeszczepieniu allogenicznemu

<sup>#</sup> oporność definiowano jako odpowiedź na leczenie ≤ 25% lub progresja choroby

<sup>^^</sup> brak odpowiedzi na bortezomib podawany w dowolnym ze wcześniejszych schematów („disease nonresponsive to bortezomib in any previous regimen”)

<sup>^^^</sup> progresja nie mogła wystąpić: w ciągu pierwszy 3 miesięcy terapii lenalidomidem i deksametazonem lub kiedykolwiek („at any time”) jeśli lenalidomid i deksametazon były ostatnio stosowaną terapią [źródło: Stewart 2015 supp]

<sup>§</sup> jeśli progresja wystąpiła u pacjenta przyjmującego schemat zawierający bortezomib, możliwe było jego włączenie tylko jeśli progresja nastąpiła po zaprzestaniu przyjmowania bortezomibu [źródło: Stewart 2015 supp]

## w publikacji Stewart 2015 w Tab.1 zawarto informację, iż po 395 (na 396) pacjentów z każdej grup przyjmowało 1-3 wcześniejsze terapie, natomiast w suplemencie do publikacji Stewart 2015 zawarto informację, że 1 pacjent z każdej z grup przyjął 4 linie leczenia (Tab. S1.)

### autorzy publikacji Wang 2013 zwracają uwagę, że „niewielka liczba pacjentów” (ogółem n=9) była leczona wcześniej 4 lub 5 terapiami (co było niezgodne z kryteriami włączenia do badania). Ich włączenie było spowodowane aktualizacją i dopracowywaniem stosowania kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (IMWG).

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

##### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Ocena skuteczności i bezpieczeństwa została oparta tylko na jednym badaniu randomizowanym (ASPIRE), przy czym należy zaznaczyć, że było to badanie wysokiej jakości przeprowadzone na licznej grupie chorych. Dodatkowo ocenę skuteczności i bezpieczeństwa wykonano na podstawie eksperymentalnego badania jednoramiennego Wang 2013.”
- „Badanie ASPIRE było badaniem otwartym, w którym badacz i uczestnicy badania nie podlegali zaślepieniu, z tego powodu ocena jakości życia zależnej od stanu zdrowia, czy raportowanie zdarzeń niepożądanych przez chorych mogły być obciążone błędem. Fakt ten ma jednak znacznie mniejszy wpływ na obiektywne punkty końcowe, takie jak OS czy PFS, który w badaniu był pierwszorzędnym punktem końcowym.”
- „Leczenie szpiczaka nacelowane jest na przedłużenie przeżycia, natomiast pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu ASPIRE był PFS. Należy jednak zaznaczyć, że OS również był oceniany w czasie badania ASPIRE. Ponadto w badaniach RCT u chorych na nowotwory, PFS może być stosowany jako surogat dla OS, przy czym będzie to surogat o ograniczonej istotności klinicznej. PFS w odróżnieniu od OS wymaga krótszego okresu obserwacji, co w przypadku chorób nowotworowych ma szczególne znaczenie. Dodatkowo punkt ten uwzględnia zgony z każdej przyczyny.” [Zhuang 2009].
- „Nie odnaleziono danych dotyczących skuteczności praktycznej schematu KAR+LEN+DEX w populacji docelowej ani ogólnej.”
- „Dla części punktów końcowych przeprowadzono analizę post-hoc, która przeważnie uważana jest za mniej wartościową od analizy wykonanej zgodnie z protokołem badania. Należy jednak zaznaczyć, że analizę tę wykonano dla zdecydowanej mniejszości punktów i ich ocena nie wpływa na ogólne wnioskowanie.”
- „W analizie weryfikacyjnej AOTMiT dla leku Farydak [AWA OT.4351.24.2016] podano informację, że średnia wieku chorych leczonych na szpiczaka w Polsce wynosi 67,2 roku. We włączonym badaniu ASPIRE podano natomiast informację o medianie wieku chorych po 1 linii leczenia, która w grupie badanej wynosiła 65 lat (53,30% chorych było w wieku  $\geq$  65 lat), a w grupie kontrolnej 66 lat (56,7% chorych było w wieku  $\geq$  65 lat). Oznacza to, że chorzy z badania ASPIRE mogą być młodsi niż chorzy w populacji polskiej, jednak należy podkreślić, że część wyników została przedstawiona dla podgrup chorych w podziale ze względu na wiek. Wyniki te były z reguły zbliżone do wyników dla populacji ogółem.”








##### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Ponieważ populacja głównego badania analizy (tj. ASPIRE) nie pokrywa się z populacją wnioskowaną (zgodną z zapisami ocenianego programu lekowego) wnioskodawca zdecydował się na wyodrębnienie subpopulacji, która będzie „najbardziej zbliżona do populacji wnioskowanej”. Dane dotyczące tej subpopulacji są danymi dostarczonymi przez wnioskodawcę i nie ma możliwości ich weryfikacji.
- W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano publikacje do badania ASPIRE, które wnioskodawca mógł włączyć w ramach uzupełniania wymagań minimalnych. Publikacje dotyczyły zaktualizowanej analizy OS, PFS, bezpieczeństwa.
- W analizie wykorzystywano dane „ucięte” – tj. dla [ ] leczenia (co jest podyktowane zapisami wnioskowanego programu lekowego), a nie dla 18 cykli (dla którego to okresu są dane z badania ASPIRE).
- Pewną wątpliwość budzi brak przestrzegania kryteriów włączenia/wykluczenia jaki miał miejsce w badaniach zarówno ASPIRE jak i Wang 2013 – np. pomimo tego, iż w obydwu badaniach jest określone, że mogą być włączani tylko pacjenci, którzy wcześniej przyjmowali od 1 do 3 linii leczenia, to do badania ASPIRE włączono 2 pacjentów, którzy mieli 4 wcześniejsze linie leczenia, a do badania Wang 2013 9 pacjentów, którzy mieli wcześniej 4-5 linii leczenia.

#### Ocena ryzyka błędu systematycznego przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration

Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu ASPIRE przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 15. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego badania ASPIRE na podstawie Cochrane Handbook**

Ryzyko błędu systematycznego	LYM-3002
generowanie sekwencji losowej (błąd selekcji, ang. selection bias)	Niskie ryzyko 
utajenie reguły alokacji (błąd selekcji, ang. selection bias)	Niskie ryzyko 
zaślepienie pacjentów i personelu (błąd wykonania, ang. performance bias)	Wysokie ryzyko* 
zaślepienie osoby oceniającej punkty końcowe (błąd detekcji, ang. detection bias)	Niskie ryzyko 
niekompletne dane końcowe (błąd utraty, ang. attrition bias)	Niskie ryzyko 
selektywna prezentacja wyników (błąd raportowania, ang. reporting bias)	Niskie ryzyko 
inne źródła błędów (ang. other sources of bias)	Niskie ryzyko 

\* w badaniu zarówno chorzy, jak i badacze nie podlegali zaślepieniu, zaślepiona była jedynie niezależna komisja oraz sponsor badania. Brak zaślepienia nie miał natomiast istotnego znaczenia w przypadku obiektywnych punktów końcowych, np. OS.

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranego komparatora porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2010. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. częstość występowania progresji) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. odds ratio) i parametr bezwzględny **RD** (ang. risk difference – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą Peto (**Peto OR**, ang. Peto odds ratio). Do porównań parametrów ciągłych (np. zmiana jakości życia) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. mean difference) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (**HR**, ang. hazard ratio) w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

**Ze względu na zróżnicowany okres leczenia w grupach (mediana wynosiła 88 tygodni w grupie badanej oraz 57 tygodni w grupie kontrolnej) wnioskodawca odstąpił od obliczenia wartości NNT lub NNH.**

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamiennej statystycznie różnicy stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD, ang. standard deviation) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W przypadku rozbieżności danych między publikacją nadrzędną (publikacja Stewart 2015 dla badania ASPIRE oraz Wang 2013) a pozostałymi publikacjami, przedstawiano jedynie wyniki z publikacji nadrzędnej, uznając że zawierają dane najwyższej wiarygodności. Z pozostałych publikacji przedstawiano jedynie punkty końcowe, które nie zostały przedstawione w publikacjach nadrzędnych.

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności – badanie ASPIRE

##### *Populacja ogólna badania*

Głównym badaniem analizy klinicznej jest otwarte badanie RCT o akronimie ASPIRE. Celem tego badania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa KAR jako terapii dodanej do schematu LEN+DEX w porównaniu z

LEN+DEX. W badaniu uczestniczyli chorzy z mierzalnym, objawowym szpiczakiem mnogim oraz udokumentowanym nawrotem bądź progresją choroby w trakcie lub po uprzednio stosowanej terapii (1-3 poprzednich terapiach), w tym chorzy oporni na ostatnio zastosowany u nich schemat leczenia.

Terapię stosowano w 28-dniowych cyklach. W badaniu ASPIRE po zaprzestaniu leczenia, obserwacja w celu analizy bezpieczeństwa była przeprowadzana przez 30 dni. Następnie chorzy byli poddawani długoterminowej obserwacji w celu oceny stanu choroby oraz przeżycia, dokonywanej co 3 miesiące przez okres 1 roku od momentu przerwania leczenia, a potem co 6 miesięcy za pośrednictwem kontaktu telefonicznego lub innej metody. W publikacji EMA 2015 podano informację, że faza główna badania ASPIRE trwała 3 lata i 11 miesięcy (maksymalnie 47 miesięcy). Data odcięcia danych przypadła na 16 czerwca 2014 r. Mediana okresu obserwacji dla punktów końcowych ocenianych w ramach skuteczności wynosiła od ok. 30 do ok. 32 miesięcy w zależności od ocenianego punktu końcowego oraz grupy. Dla daty odcięcia danych 28 kwietnia 2017 r. (dane z publikacji Siegel 2018 dla końcowej analizy OS), mediana okresu obserwacji wynosiła w obu grupach 67 miesięcy.

Szczegółowe informacje na temat badania przedstawiono w Rozdziale 4.1.3. *Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy* niniejszej AWA. W tym samym rozdziale przedstawiono także zestawienie kryteriów włączenia/wyłączenia do badania ASPIRE oraz ich porównanie z zapisami ocenianego programu lekowego.

#### *Wyodrębniona przez wnioskodawcę subpopulacja*

Wnioskodawca podkreśla iż pierwotnie zaproponowana treść programu lekowego dla KAR (tj. proponowany program lekowy załączony do wniosku w 2016 r.) była zgodna z badaniem ASPIRE w zakresie kryteriów włączenia chorych czy czasu trwania terapii. Natomiast w wyniku konsultacji zapisów programu lekowego z Ministerstwem Zdrowia wprowadzono zmiany m.in. w kryteriach włączenia chorych do programu i w zakresie czasu trwania terapii schematem KAR+LEN+DEX. Zmiany wprowadzone do programu stanowią według wnioskodawcy „jedynie zawężenie systemowe, związane z lokalnymi uwarunkowaniami ekonomicznymi”.

W związku z powyższym wnioskodawca przedstawił wyniki dla populacji ogólnej z badania ASPIRE (jako najlepsze dostępne dowody), a w ramach uzupełnienia analizy uwzględnił dodatkowe, niepublikowane dane do badania ASPIRE dla podgrup chorych, które określił jako najbardziej zbliżone do populacji wnioskowanej, zdefiniowanej przez zapisy ocenianego programu lekowego („Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)”):

- podgrupa A – chorzy w wieku <70 r.ż., ze stanem sprawności w skali ECOG 0-1<sup>2</sup>, oporni na bortezomib i/lub u których uprzednio zastosowano lek immunomodulujący, inny niż LEN (N= [ ] chorych);
- podgrupa B – chorzy w wieku <70 r.ż., ze stanem sprawności w skali ECOG 0-1, oporni na bortezomib i/lub oporni na uprzednio zastosowany lek immunomodulujący, inny niż LEN (N= [ ] chorych).

Według wnioskodawcy podgrupa chorych w wieku <70 r.ż., ze stanem sprawności w skali ECOG 0-1, opornych na bortezomib i/lub u których uprzednio zastosowano lek immunomodulujący, inny niż LEN „jest najbardziej zbliżona do populacji wnioskowanej, gdyż obejmuje chorych:

- kwalifikujących się do II linii leczenia tj. opornych na BOR lub u których zastosowano uprzednio lek immunomodulujący (inny niż LEN);
- kwalifikujących się do III linii leczenia tj. opornych na BOR oraz u których zastosowano uprzednio lek immunomodulujący (inny niż LEN).

Druga podgrupa chorych jest węższa (chorzy oporni na BOR i/lub oporni na lek immunomodulujący (inny niż LEN)). Podgrupa ta obejmuje chorych:

- kwalifikujących się do II linii leczenia tj. opornych na leczenie stosowane w ramach I linii (BOR lub lek immunomodulujący inny niż LEN);
- kwalifikujących się do III linii tj. opornych na leczenie stosowane w I linii (BOR lub lek immunomodulujący inny niż LEN) oraz opornych leczenie stosowane w II linii (BOR lub lek immunomodulujący inny niż LEN).”

<sup>2</sup> W ocenianym programie lekowym jest kryterium, zgodnie z którym do programu włączani będą chorzy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i przeszczepieniem komórek krwiotwórczych. W kryteriach badania ASPIRE nie odniesiono się do kwalifikacji chorych do przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Wnioskodawca zwraca uwagę, że „w analizowanej podgrupie chorych wiek wynosił <70 r.ż., a stan sprawności w skali ECOG 0-1. Zgodnie z treścią wytycznych klinicznych Polskiej Grupy Szpiczakowej (z 2016 r.) u chorych na szpiczaka kryteria kwalifikujące do przeszczepienia obejmują m.in. wiek < 70. r.ż., brak istotnych schorzeń towarzyszących i dobry stan ogólny chorego. Chorzy z analizowanej podgrupy mogą zatem potencjalnie kwalifikować się do przeszczepienia.”

**Komentarz AOTMiT:**

Pewne wątpliwości budzi wybór ww. podgrup, które mają być jak najbardziej zbliżone do wnioskowanej populacji, w szczególności pominięcie pacjentów, którzy mieli by kwalifikować się do IV linii leczenia oraz „wykluczenie” stosowania lenalidomidu w poprzednich liniach (zapis „oporni na lek immunomodulujący (inny niż LEN)”).

Należy zauważyć, że wyodrębniona subpopulacja jest zbliżona, ale nie zgodna z populacją wnioskowaną. Kryterium kwalifikacji programu lekowego wymagające aby chory kwalifikował się do przeszczepienia komórek macierzystych decyduje o tym, że w analizie wnioskodawca uwzględnił podgrupę lepiej rokujących chorych (młodszych, w lepszym stanie sprawności). Naturalne, więc jest że w tak dobranej grupie pacjentów odnoszona korzyść z leczenia jest większa.

Odnosnie jednak do wcześniejszego leczenia wnioskodawca wybrał grupę chorych opornych na bortezomib i/lub u których uprzednio zastosowano lek immunomodulujący, **inny niż LEN** oraz opornych na bortezomib i opornych na uprzednio zastosowany lek immunomodulujący, **inny niż LEN**, podczas gdy lenalidomid może być zgodnie z programem wcześniej stosowany przez pacjentów kwalifikujących się do programu, przy czym należy stwierdzić progresję choroby po co najmniej 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia lenalidomidem i deksametazonem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta protokół leczenia. Zgodnie z kryteriami wyłączenia badania ASPIRE tacy pacjenci byli z badania wykluczani, nie włączano bowiem pacjentów którzy mieli progresję na LEN+DEX w którymkolwiek momencie terapii, jeśli był to ostatnio stosowany protokół leczenia. Pacjenci mogli być włączani jeśli nie wystąpiła u nich progresja choroby w trakcie pierwszych 3 miesięcy leczenia, ale w sytuacji gdy LEN+DEX nie był ostatnio stosowaną linią terapii. Należy zauważyć, że w grupie chorych uwzględnionej przez wnioskodawcę, tj. chorych, którzy nie próbowali jeszcze terapii lenalidomidem, do którego w ramach interwencji dodawany jest karfilzomib, być może można się spodziewać lepszej odpowiedzi na leczenie, ponieważ jeśli lek nie był wcześniej stosowany jest większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi.

Wnioskodawca nie uwzględnia chorych wcześniej leczonych lenalidomidem w swojej analizie, ponieważ uważa, że główna populacja to chorzy oporni na bortezomib stosowany w I linii<sup>3</sup>. Z badania ASPIRE byli jednak wykluczani chorzy wcześniej leczeni bortezomibem, jeśli progresja wystąpiła w trakcie leczenia. W skład analizowanej subpopulacji mogą więc wchodzić chorzy oporni na bortezomib specyficznie rozumiani, przy czym oporność w badaniu ASPIRE zdefiniowano następująco: uzyskanie odpowiedzi < MR lub wystąpienie progresji w trakcie uprzednio stosowanej terapii lub w ciągu 60 dni od zakończenia terapii. Ponieważ wykluczano chorych, którzy mieli progresję w trakcie stosowania bortezomibu, w wybranej subpopulacji mogli się znaleźć pacjenci z odpowiedzią < MR oraz tacy, u których progresja wystąpiła w ciągu 60 dni od zakończenia terapii. Do programu lekowego kwalifikują się chorzy wcześniej leczeni bortezomibem, którzy nie uzyskali remisji częściowej po 4 cyklach leczenia wg protokołu zawierającego bortezomib.

Szczegółowy opis wątpliwości dotyczących poprawności doboru komparatorów przedstawiono w Rozdziale 3.6. *Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę niniejszej AWA.*

Przeżycie całkowite (OS)**Tabela 16. Definicja punktu końcowego [badanie ASPIRE]**

Punkt końcowy	Definicja	Istotność kliniczna
<b>Przeżycie całkowite (OS) Badanie: ASPIRE</b>	Czas przeżycia całkowitego definiowano jako czas [mies.] od randomizacji do wystąpienia zgonu chorego z jakiegokolwiek przyczyny. Raportowano zgony z jakiegokolwiek przyczyny zaistniałe w trakcie badania lub w ciągu 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku.	OS jest uznany za punkt istotny klinicznie. Nie znaleziono danych dotyczących minimalnej istotnej klinicznie zmiany dla czasu przeżycia całkowitego dla analizowanej w badaniu populacji.

Mediana okresu obserwacji dla poszczególnych kategorii ocenianych w ramach przeżycia całkowitego została przyjęta na podstawie danych z publikacji Stewart 2015 (średnia z mediany okresu obserwacji wynoszącej 32,3 mies. w grupie badanej oraz 31,5 mies. w grupie kontrolnej).

<sup>3</sup> Jak podkreśla wnioskodawca, populacja chorych, u których uprzednio zastosowano lenalidomid została uwzględniona w programie lekowym tylko ze względów etycznych (by nie odbierać tym chorym szansy na otrzymanie aktywnego leczenia). Trudno bowiem wyobrazić sobie sytuację, by lekarz w przypadku chorego, który po niepowodzeniu BOR (I linia) spełnia kryteria kwalifikacji do leczenia KAR+LEN+DEX (a więc ma szansę na potencjalne wyleczenie) wcześniej stosował jeszcze schemat LEN+DEX. W praktyce nie będzie więc, zdaniem wnioskodawcy, chorych z opornością na LEN+DEX, którzy mieliby zakwalifikować się do leczenia KAR+LEN+DEX. Sytuacja ta może jedynie dotyczyć chorych, którzy otrzymali drugą linię leczenia LEN+DEX, jeszcze przed zrefundowaniem schematu KAR+LEN+DEX.

Przedstawiono także dane z publikacji Siegel 2018, w której przedstawiono zaktualizowane dane dotyczące OS, PFS i analizy bezpieczeństwa. Dla końcowej analizy OS, dane zostały odcięte 28 kwietnia 2017 r., a mediana okresu obserwacji dla obu grup wynosiła 67 miesięcy.

### Populacja ogólna badania

**Tabela 17. Analiza skuteczności – przeżycie całkowite (OS): populacja ogólna [badanie ASPIRE]**

Źródło	OBS	KAR+LEN+DEX				LEN+DEX				HR (95% CI)	p
		n	N	%	Mediana (95% CI) [mies.]	n	N	%	Mediana (95% CI) [mies.]		
<b>Ogółem</b>											
Stewart 2015, EMA 2015	~32 mies.#	143	396	36,1	n/o (n/o; n/o)	162	396	40,9	n/o (32,1; n/o)	0,79 (0,63; 0,99)	0,04*
Siegel 2018	67,1 mies.	246	396	62,1	48,3 (42,4; 52,8)	267	396	67,4	40,4 (33,6; 44,4)	<b>0,79 (0,67; 0,95)</b>	<b>0,0045^^</b>
<b>ASCT w przeszłości</b>											
Hari 2016**	~32 mies.	65	217	30,0	n/o (n/o; n/o)	95	229	41,5	n/o (n/o; n/o)	<b>0,61 (0,45; 0,84)</b>	<b>0,0011**</b>
		26^	88	29,5	n/o (n/o; n/o)	32^	78	41,0	n/o (n/o; n/o)	0,64 (0,38; 1,07)	0,0422**

n/o – nie osiągnięto; **OBS** – okres obserwacji (mediana); **ASCT** – autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych

\* predefiniowany próg istotności statystycznej dla OS w populacji ogólnej wynosił p=0,01, natomiast p-wartość dla tego punktu końcowego wynosiła 0,04; w związku z tym, mimo przedziału ufności niezawierającego 1, p-wartość wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic; p-wartość podana w publikacji Stewart 2015

\*\* wartość podana w publikacji Hari 2016, p-wartość w teście jednostronnym, istotność statystyczną określono na podstawie nominalnych wartości dla przedziału ufności parametru HR; wyniki te należy jednak interpretować z ostrożnością, ponieważ nie jest znany predefiniowany próg istotności statystycznej dla OS w podgrupach

^ ASCT w przeszłości oraz kwalifikacja do badania w czasie pierwszego nawrotu

^^ jednostronne-p, wartość z publikacji Siegel 2018

# mediana okresu obserwacji: ~32 mies. (średnia z mediany okresu obserwacji wynoszącej 32,3 mies. w grupie badanej oraz 31,5 mies. w grupie kontrolnej)

Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej około 32 miesiące częstość występowania zgonów ogółem była nieznacznie niższa w grupie KAR+LEN+DEX w porównaniu z grupą LEN+DEX i wynosiła odpowiednio ok. 36% i 41%. W populacji ogółem, w obu grupach, nie została osiągnięta mediana czasu przeżycia całkowitego, przy czym zgodnie z przedziałami ufności parametru HR różnica między grupami jest istotna statystycznie na korzyść KAR+LEN+DEX. Należy jednak mieć na uwadze, że w protokole do badania ASPIRE predefiniowano próg istotności statystycznej dla czasu przeżycia całkowitego na poziomie p=0,01 (jednostronny przedział ufności wynosił p=0,0051). Oznacza to, że zgodnie z predefiniowanym progiem istotności statystycznej różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

W podgrupach chorych, u których wykonano w przeszłości przeszczepienie (w tym u chorych w czasie pierwszego nawrotu w czasie kwalifikacji do badania) nie osiągnięto mediany czasu przeżycia całkowitego zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej. Na podstawie nominalnych wartości przedziałów ufności parametru HR stwierdzono, że różnica między grupami jest istotna statystycznie na korzyść KAR+LEN+DEX w podgrupie chorych z przeszczepieniem w przeszłości. Wyniki te należy jednak interpretować z ostrożnością, gdyż nie jest znany predefiniowany próg istotności statystycznej dla OS w podgrupach.

Według publikacji Siegel 2018, dla daty odcięcia danych 28 kwietnia 2017 r. (końcowa analiza OS), mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła 48,3 miesiąca w grupie badanej i 40,4 miesiąca w grupie kontrolnej. U chorych w grupie KAR+LEN+DEX ryzyko wystąpienia zgonu zostało obniżone o 21% względem grupy stosującej terapię LEN+DEX (HR=0,79; 95% CI, 0,67-0,95; jednostronne-p=0,0045). Różnica między grupami w zakresie OS była istotna statystycznie i klinicznie. Częstość występowania zgonów ogółem była nieznacznie niższa w grupie KAR+LEN+DEX w porównaniu z grupą LEN+DEX i wynosiła odpowiednio ok. 62% i 67%.

### Subpopulacja wyodrębniona przez wnioskodawcę

**Tabela 18. Analiza skuteczności – przeżycie całkowite (OS): subpopulacja wyodrębniona przez wnioskodawcę [niepublikowane dane z badanie ASPIRE]**

Podgrupa	N	HR (95% CI)	IS
<b>Przeżycie całkowite (OS)</b>			
Chorzy w wieku <70 r.ż., ze stanem sprawności w skali ECOG 0-1, oporni na bortezomib i/lub u których uprzednio zastosowano lek immunomodulujący, inny niż LEN	(A)		
Chorzy w wieku <70 r.ż., ze stanem sprawności w skali ECOG 0-1, oporni na bortezomib i/lub oporni na uprzednio zastosowano lek immunomodulujący, inny niż LEN	(B)		

Zgodnie z niepublikowanymi danymi wnioskodawcy w podgrupie A, wśród chorych otrzymujących KAR+LEN+DEX ryzyko wystąpienia zgonu zostało obniżone o [ ] względem grupy stosującej terapię LEN+DEX [ ]. Różnica między grupami w zakresie OS była istotna statystycznie.

W podgrupie B, wśród chorych stosujących badaną interwencję ryzyko wystąpienia zgonu również zostało obniżone o [ ] względem chorych stosujących terapię LEN+DEX, a różnica między grupami w zakresie OS była istotna statystycznie [ ].

Ryzyko wystąpienia zgonu, w obu rozpatrywanych podgrupach chorych zostało obniżone w większym stopniu wśród chorych stosujących KAR+LEN+DEX względem chorych stosujących LEN+DEX, niż w przypadku populacji ogólnej (gdzie ryzyko wystąpienia zgonu zostało obniżone o 21% względem grupy stosującej komparator). Wnioskodawca argumentuje, że „przedstawiony wynik stanowi uzasadnienie dla kryteriów włączenia chorych do programu lekowego, zaproponowanych przez MZ i popartych przez grupę ekspertów klinicznych w dziedzinie hematologii. Wyszczególniona populacja chorych ma bowiem największą szansę na osiągnięcie realnej korzyści z zastosowania schematu KAR+LEN+DEX w zakresie OS.”

#### Jakość życia

Jakość życia oceniano na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (ang. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Module questionnaire – kwestionariusz jakości życia, moduł dla chorób nowotworowych Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Nowotworów) oraz EORTC QLQ-MY20 (ang. EORTC Quality of Life Questionnaire for Multiple Myeloma – kwestionariusz jakości życia, moduł dla szpiczaka mnogiego). Szczegóły dotyczące kwestionariusza przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 19. Definicja punktu końcowego [badanie ASPIRE]**

Opis	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<b>Częstość poprawy jakości życia oraz zmiana jakości życia – kwestionariusz EORTC QLQ-C30</b>		
<p>Kwestionariusz jakości życia – moduł dla chorób nowotworowych Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Nowotworów (EORTC QLQ-C30, ang. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Module (QLQ-C30) questionnaire) zawiera 30 pytań i składa się z pięciu skal funkcjonalnych (funkcjonowanie fizyczne, w rolach życiowych, emocjonalne, społeczne, poznawcze), trzech skal objawowych (zmęczenie, ból, nudności i wymioty) oraz skali oceniającej ogólny stan zdrowia i jakość życia (GHS/QoL, ang. Global Health Status and Quality of Life scale). Pozostałe pojedyncze pytania oceniają inne najczęściej zgłaszane objawy przez chorych na raka (duszność, utrata apetytu, zaburzenia snu, zaparcia i biegunki), a także wpływ choroby i leczenia na sytuację finansową (dwa ostatnie pytania dotyczą oceny ogólnego stanu zdrowia). Odpowiedzi na pytania zawarte w kwestionariuszu występują w postaci ki kupunktowej skali. Po zsumowaniu poszczególnych punktów uzyskuje się łączny wynik od 0 do 100.</p> <p>Źródło: Stewart 2015, Aaronson 1993</p>	<p><u>Skale funkcjonalne oraz oceny ogólnego stanu zdrowia:</u> im wyższy wyn k liczbowy, tym lepszy poziom funkcjonowania i ocena stanu zdrowia;</p> <p><u>Skale dla pojedynczych objawów:</u> im wyższy wynik liczbowy, tym większe nasilenie objawów.</p>	<p>Jakość życia jest klinicznie istotnym punktem końcowym.</p> <p>Za minimalną istotną różnicę (MID, ang. <i>minimal important difference</i>) dla GHS/QoL uznano wartość wynoszącą 5 punktów (zmiana względem wartości początkowej).</p> <p>Źródło: Cocks 2007</p>
<b>Zmiana jakości życia – dodatkowe podskale kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz QLQ-MY20</b>		
<p>Ocena odpowiedzi podskali EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-MY20 (kwestionariusz jakości życia – moduł dla szpiczaka mnogiego, ang. EORTC Quality of Life Questionnaire for Multiple Myeloma; kwestionariusz pomocniczy dla QLQ-C30, obejmujący 4 skale związane z obrazem ciała, przyszłych perspektyw, działaniami niepożądanymi, objawami choroby; wszystkie wyniki są następnie liniowo przekształcone do skali od 0 do 100) dla kategorii: QLQ-C30 takich jak: zmęczenie, nudności/wymioty, ból, funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie w rolach społecznych oraz QLQ-MY20: działania niepożądane, skala objawów choroby.</p>	<p><u>EORTC QLQ-C30:</u> im wyższy wynik liczbowy, tym lepszy poziom funkcjonowania i ocena stanu zdrowia;</p> <p><u>EORTC QLQ-MY20:</u> im wyższy wynik liczbowy, tym gorsza jakość życia w zakresie odczuwalnych objawów choroby i działań niepożądanych.</p>	<p>Jakość życia jest klinicznie istotnym punktem końcowym.</p> <p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.</p>



Źródło: Stewart 2015a, Aaronson 1993, Cocks 2011

Mediana okresu obserwacji dla poszczególnych kategorii ocenianych w ramach rozpoczęcia kolejnej terapii została przyjęta na podstawie danych z EMA 2015 (średnia z mediany okresu obserwacji wynoszącej 31,5 mies. w grupie badanej oraz 30 mies. w grupie kontrolnej).

**Tabela 20. Częstość poprawy jakości życia według kwestionariusza EORTC QLQ-C30 GHS/QoL [badanie ASPIRE]**

Publikacja	Cykl leczenia	KAR+LEN+DEX			LEN+DEX			OR (95% CI)	IS
		n	N	%	n	N	%		
<b>Częstość poprawy ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL) ≥ 5 pkt</b>									
Stewart 2015a	3.	125	396	31,6	103	396	26,0	1,31 (0,96; 1,79)	0,085
	6.	123	396	31,1	101	396	25,5	1,32 (0,96; 1,79)	0,083
	12.	101	396	25,5	69	396	17,4	<b>1,62 (1,15; 2,29)</b>	<b>0,006</b>
	18.	96	396	24,2	51	396	12,9	<b>2,16 (1,49; 3,14)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Częstość poprawy ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL) ≥ 10 pkt</b>									
Stewart 2015a	3.	89	396	22,5	71	396	17,9	1,33 (0,94; 1,88)	0,112
	6.	90	396	22,7	76	396	19,2	1,24 (0,88; 1,75)	0,222
	12.	79	396	19,9	49	396	12,4	<b>1,76 (1,20; 2,60)</b>	<b>0,004</b>
	18.	70	396	17,7	42	396	10,6	<b>1,81 (1,20; 2,73)</b>	<b>0,005</b>

Poprawę ogólnego stanu zdrowia i jakości życia (GHS/QoL, ang. Global Health Status/Quality of Life) o co najmniej 5 punktów lub o co najmniej 10 punktów odnotowano istotnie statystycznie częściej w grupie KAR+LEN+DEX w porównaniu z grupą LEN+DEX już w 12. cyklu leczenia. Istotna statystycznie różnica między grupami utrzymała się również w 18. cyklu.

**Tabela 21. Jakość życia oceniana według kwestionariusza QLQ-C30/QLQ-MY20 [badanie ASPIRE]**

Publikacja	Cykl leczenia	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		MD (95% CI)	p*
		Średnia	N	Średnia	N		
<b>Jakość życia oceniana według kwestionariusza QLQ-C30/QLQ-MY20</b>							
Stewart 2015, EMA 2015, Stewart 2015a	3.	60,44	356	57,23	334	<b>3,20 (0,52; 5,89)</b>	<b>0,02</b>
	6.	62,64	326	59,30	284	<b>3,34 (0,51; 6,17)</b>	<b>0,02</b>
	12.	62,32	255	56,75	212	<b>5,56 (2,42; 8,71)</b>	<b>&lt;0,001</b>
	18.	63,35	226	58,54	147	<b>4,81 (1,29; 8,33)</b>	<b>&lt;0,01</b>
Stewart 2015a	Ogółem (mediana~31 mies.)	b/d	365	b/d	348	<b>4,23 (2,09; 6,37)</b>	<b>&lt;0,001</b>

\* wartość p z posteru Stewart 2015a (jednostronne p-wartości)

Różnice między grupami w wyniku kwestionariusza QLQ-C30/QLQ-MY20 były istotne statystycznie po każdym cyklu leczenia podlegającym ocenie (3., 6., 12., i 18 cykl) oraz przy uwzględnieniu wszystkich cykli. Każdorazowo różnica wskazywała na korzyść grupy KAR+LEN+DEX.

**Różnica wynosząca 5 punktów jest uznawana za istotną klinicznie poprawę** (MCID, ang. minimal clinically important difference). Jedynie w 12. cyklu różnica między grupami była istotna klinicznie.

W przypadku poszczególnych domen kwestionariusza (funkcjonowanie fizyczne, pełnienie ról, zmęczenie, wymioty/nudności, ból, działania niepożądane oraz objawy choroby) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

## Przeżycie wolne od progresji

Tabela 22. Definicja punktu końcowego [badanie ASPIRE]

Punkt końcowy	Definicja	Istotność kliniczna
Przeżycie wolne od progresji (PFS) Badanie: ASPIRE	<p>Wg kryteriów odpowiedzi Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka Mnogiego (IMWG, ang. International Myeloma Working Group) progresję choroby określa się, gdy spełnione jest co najmniej jedno z następujących kryteriów*:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wzrost w stosunku do najniższej odpowiedzi <math>\geq 25\%</math> dla: <ul style="list-style-type: none"> <li>białka M w surowicy (całkowity wzrost <math>\geq 0,5</math> g/dl) i/lub</li> <li>białka M w moczu (całkowity wzrost <math>\geq 200</math> mg/24 h) i/lub</li> <li>% plazmocytów w szp ku (całkowity % <math>\geq 10\%</math>);</li> </ul> </li> <li>pojawienie się nowych zmian kostnych lub plazmocytoma w tkankach miękkich albo udokumentowane powiększenie rozmiaru zmian kostnych lub w tkankach miękkich;</li> <li>rozwój hiperkalcemii (skorygowany <math>\text{Ca}^{2+}</math> w surowicy <math>&gt; 11,5</math> mg/dl lub <math>2,65</math> mmol/l) jednoznacznie związanej z zaburzeniem proliferacji plazmocytów.</li> </ul> <p>Stwierdzenie progresji choroby podczas badania, wymaga przeprowadzenia dwóch kolejnych ocen dokonanych w dowolnym momencie przed oceną PD i/lub wdrożeniem nowej terapii. Wzrost białka M w surowicy o <math>\geq 1</math> g/dl jest wystarczający, aby móc zdefiniować PD, w przypadku, gdy początkowa wartość wynosiła <math>\geq 5</math> g/dl.</p> <p><b>Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)</b> definiowano jako czas [mies.] od randomizacji do wystąpienia udokumentowanej progresji choroby lub zgonu chorego z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego co nastąpiło wcześniej.</p>	<p>Nie jest znana dokładna granica istotności klinicznej dla PFS, natomiast autorzy badania ASPIRE uznali, że redukcja ryzyka progresji choroby lub zgonu na poziomie 31% była istotna klinicznie.</p>
Źródło	EMA 2015, Stewart 2015, Durie 2006, Durie 2007	Stewart 2015

\* określenie kategorii odpowiedzi (sCR, CR, VGPR, PR) wymaga dwóch kolejnych ocen dokonanych w dowolnym momencie przed wdrożeniem jakiegokolwiek nowej terapii, jak również – jeśli przeprowadzono badania radiologiczne – nieobecności dowodów wskazujących na progresję lub nowe zmiany kostne. Badania radiologiczne nie są konieczne do spełnienia kryteriów odpowiedzi. Ocena szp ku kostnego nie musi być potwierdzona powtórным badaniem. Kryteria odpowiedzi dla wszystkich kategorii i podkategorii odpowiedzi poza CR i VGPR są stosowane tylko u chorych na mierzalną chorobę, określoną co najmniej jednym: oznaczenie białek za pomocą elektroforezy surowicy (SPEP, ang. serum protein electrophoresis)  $\geq 0,5$  g/dl (lub IgA, tj. immunoglobulina A  $\geq 750$  mg/dl u chorych na szpiczak typu IgA) lub oznaczenie białek za pomocą elektroforezy moczu (UPEP, ang. urine protein electrophoresis)  $\geq 200$  mg w ciągu 24h; z wyjątkiem oceny sCR, CR lub VGPR, chorzy z mierzalną chorobą wyłącznie z zastosowaniem SPEP, muszą być oceniani wyłącznie pod kątem parametrów określonych za pomocą SPEP, natomiast chorzy z mierzalną chorobą wyłącznie z zastosowaniem UPEP, muszą być oceniani wyłącznie pod kątem parametrów określonych za pomocą UPEP

## Populacja ogólna badania

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki dla populacji ogółem (ocena niezależnej komisji) oraz dla wybranych podgrup.

W analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawione są dodatkowo wyniki dla populacji ogółem zaczerpnięte z raportu EMA 2015, gdzie przedstawiono także inne metody oceny (m.in. ocena sponsora, analiza na podstawie danych cenzurowanych przedziałowo) – Rozdział 3.9.3.1. *Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (ocena ogółem)*. Pozostałe wyniki PFS dla podgrup są przedstawione w analizie wnioskodawcy w Rozdziale 3.9.3.2. *Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (ocena w podgrupach)*.

Tabela 23. Analiza skuteczności – przeżycie wolne od progresji (PFS): populacja ogólna [badanie ASPIRE]

Źródło	Podgrupa	KAR+LEN+DEX				LEN+DEX				HR (95% CI)	P
		n	N	%	Mediana (95% CI) [mies.]	n	N	%	Mediana (95% CI) [mies.]		
<b>Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (ocena niezależnej komisji)</b>											
<b>Okres obserwacji: 18 mies.</b>											
Dimopoulos 2016	Ogółem	b/d	396	b/d	b/d	b/d	396	b/d	b/d	0,58 (0,46; 0,72)	IS
<b>Mediana okresu obserwacji: ~31 mies.</b>											
(średnia z mediany okresu obserwacji wynoszącej 31,4 mies. w grupie badanej oraz 30,1 mies. w grupie kontrolnej)											
Stewart 2015	Ogółem	207	396	52,3	26,3 (23,3; 30,5)	224	396	56,6	17,6 (15,0; 20,6)	0,69 (0,57; 0,83)	IS

Stewart 2015	Wiek [lata]	18-64	105	211	49,8	29,7 (24,1; 35,3)	111	188	59,0	16,1 (11,9; 19,4)	<b>0,60</b> <b>(0,46; 0,79)</b>	IS	
		≥ 65	102	185	55,1	24,2 (20,8; 29,6)	113	208	54,3	18,5 (15,6; 24,9)	0,85 (0,65; 1,11)	NS	
EMA 2015		18-74	185	353	52,4	26,2 (23,2; 30,5)	193	343	56,3	17,6 (14,9; 21,5)	<b>0,73</b> <b>(0,59; 0,89)</b>	IS	
Palumbo 2015		< 70	b/d	293	b/d	28,6 (24,1; 32,3)	b/d	281	b/d	17,6 (14,5; 22,2)	<b>0,67</b> <b>(0,53; 0,84)</b>	IS	
		≥ 70	b/d	103	b/d	23,8 (18,3; 29,6)	b/d	115	b/d	16,0 (14,0; 21,3)	0,74 (0,51; 1,07)	NS	
EMA 2015		Stan sprawności w skali ECOG	0	83	165	50,3	28,7 (23,3; 34,2)	98	175	56,0	17,6 (14,9; 23,6)	<b>0,67</b> <b>(0,50; 0,90)</b>	IS
			1	101	191	52,9	26,2 (22,1; 31,4)	102	186	54,8	18,0 (14,0; 22,2)	0,76 (0,58; 1,01)	NS
			2	23	40	57,5	20,6 (16,6; 30,3)	24	35	68,6	7,5 (2,3; 21,3)	0,63 (0,36; 1,13)	NS
EMA 2015		ASCT w przeszłości	NIE	92	179	51,4	26,4 (20,5; 31,4)	97	167	58,1	16,6 (13,9; 21,7)	0,76 (0,57; 1,01)	NS
			TAK	115	217	53,0	26,3 (23,1; 32,3)	127	229	55,5	17,8 (14,5; 22,2)	<b>0,68</b> <b>(0,53; 0,87)</b>	IS
Hari 2016		ASCT w przeszłości oraz kwalifikacja do badania w czasie pierwszego nawrotu	b/d	88	b/d	29,7 (b/d)	b/d	78	b/d	17,8 (b/d)	0,70 (0,46; 1,07)	NS	
Stewart 2015		Wcześniejsza terapia BOR	NIE	64	135	47,4	30,3 (25,3; n/o)	72	136	52,9	18,2 (15,3; 26,0)	0,73 (0,52; 1,02)	NS
	TAK		143	261	54,8	24,4 (21,9; 29,6)	152	260	58,5	16,6 (12,5; 20,9)	<b>0,70</b> <b>(0,56; 0,88)</b>	IS	
Stewart 2015	Choroba oporna na BOR	NIE	172	336	51,2	28,6 (24,1; 31,6)	193	338	57,1	16,8 (14,9; 20,9)	<b>0,70</b> <b>(0,57; 0,86)</b>	IS	
		TAK	35	60	58,3	22,3 (16,7; 29,3)	31	58	53,4	19,4 (8,8; 30,5)	0,80 (0,49; 1,30)	NS	
Stewart 2015	Wcześniejsza terapia LEN	NIE	161	317	50,8	28,7 (24,9; 32,3)	183	318	57,5	17,7 (15,8; 21,5)	<b>0,69</b> <b>(0,55; 0,85)</b>	IS	
		TAK	46	79	58,2	19,4 (15,0; 31,0)	41	78	52,6	13,9 (9,7; 27,9)	0,80 (0,52; 1,22)	NS	
EMA 2015	Choroba oporna na LEN	NIE	186	367	50,7	28,6 (24,1; 31,6)	207	368	56,3	17,8 (15,8; 21,9)	<b>0,70</b> <b>(0,58; 0,86)</b>	IS	
		TAK	21	29	72,4	11,3 (7,0; 21,4)	17	28	60,7	9,0 (4,0; 10,3)	0,64 (0,33; 1,22)	NS	
Stewart 2015	Choroba oporna na terapię immunomodulującą	NIE	148	311	47,6	29,6 (25,3; 34,2)	164	308	53,2	19,5 (16,6; 24,3)	<b>0,72</b> <b>(0,58; 0,90)</b>	IS	
		TAK	59	85	69,4	20,8 (14,8; 25,8)	60	88	68,2	11,1 (8,8; 14,8)	<b>0,64</b> <b>(0,44; 0,91)</b>	IS	
Stewart 2015	Choroba oporna na BOR i terapię immunomodulującą	NIE	190	372	51,1	28,7 (24,2; 31,4)	208	369	56,4	17,6 (15,0; 21,3)	<b>0,70</b> <b>(0,57; 0,85)</b>	IS	
		TAK	17	24	70,8	14,9 (9,3; 23,8)	16	27	59,3	9,3 (5,8; 22,1)	0,89 (0,45; 1,77)	NS	
EMA 2015	Choroba oporna na LEN i DEX w tym samym schemacie	TAK	16	21	76,2	10,3 (6,5; 14,9)	15	22	68,2	8,8 (4,0; 9,7)	0,60 (0,28; 1,32)	NS	
Ludwig 2016	Chorzy z wczesnym nawrotem (w czasie 12 mies. od rozpoczęcia		49	87	56,3	24,1 (b/d)	45	72	62,5	12,5 (b/d)	0,75 (0,50; 1,13)	NS	

	wcześniejszej linii leczenia)											
	Chorzy z wczesnym nawrotem (w czasie 12 mies. od pierwszego przeszczepienia)	34	48	70,8	17,3 (b/d)	32	49	65,3	11,1 (b/d)	0,87 (0,54; 1,41)	NS	
<b>Mediana okresu obserwacji: ~48 mies.</b> (średnia z mediany okresu obserwacji wynoszącej 48,8 mies. w grupie badanej oraz 48,0 mies. w grupie kontrolnej)												
<i>Siegel 2018</i>	<b>Ogółem</b>	b/d	b/d	b/d	26,1 (23,2; 30,3)	b/d	b/d	b/d	16,6 (14,5; 19,4)	<b>0,66 (0,55; 0,78)</b>	<b>IS*</b>	

\* 1-stronne  $p < 0,001$  (źródło: Siegel 2018)

n/o – nie osiągnięto; b/d – brak danych

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby była istotnie statystycznie dłuższa w grupie KAR+LEN+DEX niż w grupie LEN+DEX. Przedstawiono wartość HR z przedziałami ufności wskazującymi na istotny statystycznie wynik (na korzyść grupy badanej) dla 18 mies. Wartość ta (HR=0,58) jest znacznie niższa niż wartości HR uzyskane dla mediany okresu obserwacji ~31 mies., tj. 0,69. Prawdopodobnie wynika to z faktu, że leczenie KAR mogło trwać maksymalnie 18 miesięcy, w związku z czym wyniki uzyskiwane do tego momentu były korzystniejsze. Autorzy głównej publikacji badania ASPIRE (Stewart 2015) uznali, że redukcja ryzyka progresji choroby lub zgonu na poziomie 31% była istotna klinicznie.

W zdecydowanej większości podgrup odnotowano dłuższą medianę czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu w grupie KAR+LEN+DEX w porównaniu z grupą LEN+DEX, a dodatkowo istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy badanej odnotowano w następujących przypadkach:

- wiek 18-64, 18-74 r.ż. oraz poniżej 70. r.ż.;
- stan sprawności w skali ECOG = 0;
- przeszczepienie (ASCT) w przeszłości;
- wcześniejsza terapia bortezomibem;
- brak wcześniejszej terapii lenalidomidem;
- brak oporności na bortezomib, lenalidomid lub na bortezomib i terapię immunomodulującą;
- niezależnie od oporności na terapię immunomodulującą.

Ocena istotności statystycznej w podgrupach powinna być interpretowana ze znaczną ostrożnością. Brak istotnych statystycznie różnic między grupami z reguły odnotowano w grupach o niewielkiej liczebności.

Według publikacji Siegel 2018, dla daty odcięcia danych 28 kwietnia 2017 r. (mediana okresu obserwacji ~48 miesięcy), mediana PFS (w ocenie niezależnej komisji) wynosiła 26,1 miesiąca w grupie badanej i 16,6 miesiąca w grupie kontrolnej. Różnica między grupami w zakresie PFS była istotna statystycznie (HR=0,66 [0,55; 0,78], jednostronne- $p < 0,001$ ).

*Subpopulacja wyodrębniona przez wnioskodawcę*

**Tabela 24. Analiza skuteczności – czas przeżycia wolnego od progresji choroby: subpopulacja wyodrębniona przez wnioskodawcę [niepublikowane dane z badanie ASPIRE]**

Podgrupa	N	HR (95% CI)	IS
<b>Czas przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu</b>			
Chorzy w wieku <70 r.ż., ze stanem sprawności w skali ECOG 0-1, oporni na bortezomib i/lub u których uprzednio zastosowano lek immunomodulujący, inny niż LEN	(A)		
Chorzy w wieku <70 r.ż., ze stanem sprawności w skali ECOG 0-1, oporni na bortezomib i/lub oporni na uprzednio zastosowano lek immunomodulujący, inny niż LEN	(B)		

Zgodnie z niepublikowanymi danymi wnioskodawcy w podgrupie A, wśród chorych otrzymujących KAR+LEN+DEX ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu zostało obniżone o względem grupy stosującej terapię LEN+DEX . Różnica między grupami w zakresie PFS była istotna statystycznie.<sup>4</sup>

<sup>4</sup> W analizie ekonomicznej posłużono się jeszcze innymi wynikami – patrz *Ocena analizy ekonomicznej*.

W podgrupie B, wśród chorych stosujących badaną interwencję ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu zostało obniżone o [ ] względem grupy stosującej terapię LEN+DEX [ ]. Różnica między grupami w zakresie PFS była istotna statystycznie.

Podobnie jak w przypadku analizy dla OS, ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu w grupie badanej względem grupy kontrolnej, w rozpatrywanych podgrupach chorych zostało obniżone w większym stopniu niż w przypadku populacji ogólnej (w populacji ogólnej u chorych w grupie KAR+LEN+DEX ryzyko wystąpienia progresji lub zgonu zostało obniżone o 31% [w ocenie niezależnej komisji] względem grupy stosującej terapię LEN+DEX).

Wnioskodawca argumentuje (tak samo jak w przypadku analizy dla OS), że „przedstawiony wynik stanowi uzasadnienie dla kryteriów włączenia chorych do programu lekowego, zaproponowanych przez MZ i popartych przez grupę ekspertów klinicznych w dziedzinie hematologii. Wyszczególniona populacja chorych ma bowiem największą szansę na osiągnięcie realnej korzyści z zastosowania schematu KAR+LEN+DEX w zakresie PFS.”

#### Odpowiedź na leczenie

**Tabela 25. Definicja punktów końcowych uwzględnionych w AWA [badanie ASPIRE]**

Punkt końcowy	Definicja	Istotność kliniczna
<b>Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR, ang. Stringent Complete Response)</b>	Wg kryteriów IMWG rygorystyczna odpowiedź całkowita występuje, gdy spełnione są wszystkie kryteria z poniżej wymienionych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ujemna immunofiksacja w surowicy i moczu;</li> <li>• całkowite zniknięcie guzów plazmocytoma w tkankach miękkich;               <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;5% plazmocytów w szpiku;</li> </ul> </li> <li>• prawidłowy współczynnik wolnych lekkich łańcuchów w surowicy;               <ul style="list-style-type: none"> <li>• nieobecność klonalnych komórek w szpiku*.</li> </ul> </li> </ul>	Nie odnaleziono informacji, jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie
<b>Odpowiedź całkowita (CR, ang. Complete Response)</b>	Wg kryteriów IMWG odpowiedź całkowita występuje, gdy spełnione są wszystkie kryteria z poniżej wymienionych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ujemna immunofiksacja w surowicy i moczu;</li> <li>• całkowite zniknięcie guzów plazmocytoma w tkankach miękkich;               <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;5% plazmocytów w szpiku.</li> </ul> </li> </ul>	
<b>Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR, ang. Very Good Partial Response)</b>	Wg kryteriów IMWG bardzo dobra odpowiedź częściowa występuje, gdy spełnione jest 1 z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>• białko M wykrywalne w surowicy i moczu immunofiksacją, ale niewidoczne w elektroforezie;</li> <li>• ≥90% redukcji białka M w surowicy i &lt;100 mg/24 h białka M w moczu.</li> </ul>	
<b>Odpowiedź częściowa (PR, ang. Partial Response)</b>	Wg kryteriów IMWG odpowiedź częściowa występuje, gdy spełnione są wszystkie kryteria z poniżej wymienionych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥50% redukcji białka M w surowicy oraz ≥90% redukcji białka M w moczu w ciągu 24h lub do &lt;200 mg/24h;</li> <li>• jeżeli przy rozpoznaniu (baseline) były obecne guzy plazmocytoma w tkankach miękkich, ≥50% redukcji ich rozmiaru.</li> </ul>	

IMWG - International Myeloma Working Group

\* określenie obecności/nieobecności klonalnych komórek opiera się na stosunku łańcuchów κ/λ. W celu wykrycia nieprawidłowego wskaźnika κ/λ w badaniu immunohistochemicznym i/lub immunofluorescencyjnym konieczna jest analiza minimum 100 plazmocytów. Nieprawidłowy wskaźnik oznacza obecność nieprawidłowego klonu κ/λ w stosunku >4:1 lub <1:2

Źródło: Stewart 2015 supp, IMWG 2013

Brak jest definicji „co najmniej bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (ang. very good partial response or better)” (punkt końcowy na którym wnioskodawca się opiera), jednak biorąc pod uwagę publikacje do badania ASPIRE (wyniki przedstawione w tabeli poniżej) to obejmuje ona: rygorystyczną odpowiedź całkowitą (sCR) + odpowiedź całkowitą (CR) + bardzo dobrą odpowiedź częściową (VGPR).

Wyniki dotyczące pozostałych punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie, tj.:

- częstości występowania odpowiedzi na leczenie - tj. minimalnej odpowiedzi (MR, ang. minimal response), stabilizacji choroby (SDi, ang. stable disease), progresji choroby (PD, ang. progressive disease));
- wskaźnika kontroli choroby (DCR, ang. disease control rate), całkowitego odsetka odpowiedzi na leczenie (ORR, ang. overall response rate) oraz odsetka korzyści klinicznych (CBR, ang. clinical benefit rate);
- czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR, ang. time to response);
- czasu trwania kontroli choroby (DDC, ang. duration of disease control);
- czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, ang. duration of response);

- czasu trwania korzyści klinicznych (DCB, ang. duration of clinical benefit)

przedstawiono w analizie klinicznej wnioskodawcy w Rozdziale 3.9.4. *Odpowiedź na leczenie*.

#### Populacja ogólna badania

**Tabela 26. Analiza skuteczności – odpowiedź na leczenie: populacja ogólna** [badanie ASPIRE: Stewart 2015, EMA 2015]

Źródło	Ocena	OBS	KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	p <sup>^</sup>
			n (%)	N	n (%)	N		
<b>rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR, ang. stringent complete response)</b>								
Stewart 2015	Ocena niezależnej komisji	~31 mies.	56 (14,1%)	396	17 (4,3%)	396	<b>3,67 (2,09; 6,44)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>odpowiedź całkowita (CR, ang. complete response)</b>								
Stewart 2015	Ocena niezależnej komisji	~31 mies.	70 (17,7%)	396	20 (5,1%)	396	<b>4,04 (2,40; 6,78)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR, ang. very good partial response)</b>								
EMA 2015	Ocena niezależnej komisji	~31 mies.	151 (38,1%)	396	123 (31,1%)	396	<b>1,37 (1,02; 1,84)</b>	<b>0,037</b>
<b>co najmniej bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. very good partial response or better)</b>								
Stewart 2015	Ocena niezależnej komisji	~31 mies.	277 (69,9%)	396	160 (40,4%)	396	<b>3,43 (2,56; 4,61)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>odpowiedź częściowa (PR, ang. partial response)</b>								
EMA 2015	Ocena niezależnej komisji	~31 mies.	68 (17,2%)	396	104 (26,3%)	396	<b>0,58 (0,41; 0,82)</b>	<b>0,002</b>

OBS – mediana okresu obserwacji

<sup>^</sup> obliczenia własne AOTMiT

Odpowiedź całkowitą uzyskało ok. 18% oraz 5% pacjentów odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej. Różnica między grupami była znamienna statystycznie. Także w przypadku rygorystycznej odpowiedzi całkowitej odnotowano istotną statystycznie przewagę KAR+LEN+DEX nad LEN+DEX. Rygorystyczną odpowiedź całkowitą uzyskało ok. 14% chorych w grupie KAR+LEN+DEX oraz ok. 4% w grupie LEN+DEX.

Bardzo dobrą odpowiedź częściową odnotowano u 38% chorych w grupie KAR+LEN+DEX oraz 31% chorych w grupie LEN+DEX. Różnica między grupami była znamienna statystycznie na korzyść KAR+LEN+DEX.

Co najmniej bardzo dobra odpowiedź częściowa występowała istotnie statystycznie częściej w grupie badanej (ok. 70% chorych) niż w grupie kontrolnej (ok. 40% chorych). Różnica między grupami była znamienna statystycznie na korzyść KAR+LEN+DEX.

Odpowiedź częściowa występowała istotnie statystycznie rzadziej w grupie KAR+LEN+DEX niż w grupie LEN+DEX (17% vs 26%).

#### Subpopulacja wyodrębniona przez wnioskodawcę

**Tabela 27. Analiza skuteczności – odpowiedź na leczenie: subpopulacja wyodrębniona przez wnioskodawcę** [niepublikowane dane z badanie ASPIRE]

Podgrupa		KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	p <sup>^</sup>
		n (%)	N	n (%)	N		
<b>rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR, ang. stringent complete response)</b>							
Chorzy w wieku <70 r.ż., ze stanem sprawności w skali ECOG 0-1, oporni na bortezomib i/lub u których uprzednio zastosowano lek immunomodulujący, inny niż LEN	(A)						
Chorzy w wieku <70 r.ż., ze stanem sprawności w skali ECOG 0-1, oporni na bortezomib i/lub oporni na uprzednio zastosowano lek immunomodulujący, inny niż LEN	(B)						
<b>odpowiedź całkowita (CR, ang. complete response)</b>							
Chorzy w wieku <70 r.ż., ze stanem sprawności w skali ECOG 0-1, oporni na bortezomib i/lub u których uprzednio zastosowano lek immunomodulujący, inny niż LEN	(A)						

Podgrupa		KAR+LEN+DEX		LEN+DEX		OR (95% CI)	p <sup>^</sup>
		n (%)	N	n (%)	N		
Chorzy w wieku <70 r.ż., ze stanem sprawności w skali ECOG 0-1, oporni na bortezomib i/lub oporni na uprzednio zastosowano lek immunomodulujący, inny niż LEN	(B)						
	<b>bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR, ang. very good partial response)</b>						
Chorzy w wieku <70 r.ż., ze stanem sprawności w skali ECOG 0-1, oporni na bortezomib i/lub u których uprzednio zastosowano lek immunomodulujący, inny niż LEN	(A)						
	(B)						
<b>co najmniej bardzo dobra odpowiedź częściowa</b>							
Chorzy w wieku <70 r.ż., ze stanem sprawności w skali ECOG 0-1, oporni na bortezomib i/lub u których uprzednio zastosowano lek immunomodulujący, inny niż LEN	(A)						
	(B)						
<b>odpowiedź częściowa (PR, ang. partial response)</b>							
Chorzy w wieku <70 r.ż., ze stanem sprawności w skali ECOG 0-1, oporni na bortezomib i/lub u których uprzednio zastosowano lek immunomodulujący, inny niż LEN	(A)						
	(B)						

Zgodnie z niepublikowanymi danymi wnioskodawcy:

- w podgrupach A oraz B (które wnioskodawca uważa za najbardziej zbliżone do populacji wnioskowanej zdefiniowanej w ocenianym programie lekowym), **co najmniej bardzo dobra odpowiedź częściowa** występowała istotnie statystycznie częściej w przypadku chorych stosujących badaną interwencję niż wśród chorych otrzymujących terapię LEN+DEX;
- w podgrupie A rygorystyczna odpowiedź całkowita i bardzo dobra odpowiedź częściowa występowały istotnie statystycznie częściej wśród chorych stosujących KAR+LEN+DEX niż w grupie kontrolnej;
- w przypadku podgrupy B, częściej wśród chorych stosujących badaną interwencję niż w grupie kontrolnej, występowała rygorystyczna odpowiedź całkowita, odpowiedź całkowita, bardzo dobra odpowiedź częściowa i odpowiedź częściowa, ale różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Informacje dotyczące czasu do uzyskania co najmniej bardzo dobrej odpowiedzi częściowej na leczenie przedstawiono w analizie klinicznej wnioskodawcy w Rozdziale 3.12.3.1. *Czas do uzyskania co najmniej bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie.*

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy skuteczności – badanie Wang 2013

Skuteczność karfilzomibu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem została również oceniona na podstawie jednoramiennego badania Wang 2013, w którym mediana okresu obserwacji wynosiła 24,4 miesiące. W badaniu tym, mediana wcześniej stosowanych terapii przez chorych nawrotowych lub opornych wynosiła 3 (zakres 1-5). W ramach analizy skuteczności oceniano następujące kategorie punktów końcowych:

- progresja choroby;
- odpowiedź na leczenie.

W badaniu jednoramiennym Wang 2013 wszyscy chorzy włączeni do badania otrzymali co najmniej jedną dawkę leków. W analizie uwzględniono jedynie kohortę MPD (ang. maximum planned dose – tj. karfilzomib 20/27 mg/m<sup>2</sup>, lenalidomid 25 mg i deksametazon 40 mg) z badania – obejmującą 52 (z 84) pacjentów.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe dane dotyczące wyników skuteczności z badania Wang 2013.

**Tabela 28. Analiza skuteczności – badanie Wang 2013, mediana czasu obserwacji: 24,4 mies.**

Punkt końcowy	Analiza	Podgrupa	KAR+LEN+DEX	
			Mediana (95% CI) [mies.]	N
Przeżycie wolne od progresji (PFS)				
Przeżycie wolne od progresji	Analiza pierwotna	Ogółem	15,4 (7,9; 34,1)	52*
	Analiza <i>post-hoc</i>	Chorzy oporni na BOR	15,4 (1,2; 27,0)	13
	Analiza <i>post-hoc</i>	Chorzy oporni na LEN	7,9 (6,6; 34,1)	23
	Analiza <i>post-hoc</i>	Chorzy nieleczeni uprzednio LEN	n/o (7,3; n/o)	14
Odpowiedź na leczenie			n (%)	N
Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR)	Analiza pierwotna	Ogółem	2 (3,8%)	52
Odpowiedź całkowita (CR)	Analiza pierwotna	Ogółem	1 (1,9%)	52
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR)	Analiza pierwotna	Ogółem	19 (36,5%)	52
Odpowiedź częściowa (PR)	Analiza pierwotna	Ogółem	18 (34,6%)	52
Co najmniej odpowiedź częściowa	Analiza <i>post-hoc</i>	Chorzy oporni na BOR	9 (69,2%)	13
	Analiza <i>post-hoc</i>	Chorzy oporni na LEN	16 (69,6%)	23
	Analiza <i>post-hoc</i>	Chorzy nieleczeni uprzednio LEN	12 (85,7%)	14

n/o – nie osiągnięto

\* wyniki PFS dla 12 chorych zostały cenzurowane z powodu zmiany leczenia (6 chorych osiągnęło co najmniej odpowiedź częściową i zdecydowało się na zmianę leczenia)

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby określona w analizie pierwotnej badania Wang 2013 wynosiła około 15 miesięcy. W analizie *post-hoc* mediana PFS u chorych opornych na BOR również wynosiła około 15 miesięcy. Z kolei mediana PFS u chorych opornych na LEN wynosiła około 8 miesięcy. U chorych nieleczonych uprzednio LEN mediana PFS nie została osiągnięta.

U 2% chorych zaobserwowano odpowiedź całkowitą na leczenie, a rygorystyczna odpowiedź całkowita wystąpiła u około 4% chorych. Bardzo dobrą odpowiedź częściową odnotowywano u 37% chorych, a odpowiedź częściową u 35% chorych.

Analiza *post-hoc* wykazała, że co najmniej częściową odpowiedź odnotowano najczęściej wśród chorych nieleczonych uprzednio LEN (ok. 86%). Z kolei u chorych opornych na BOR lub LEN odsetek chorych z ORR był zbliżony i wynosił odpowiednio 69% i 70% chorych.

#### 4.2.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo w obydwu badaniach monitorowano od pierwszej dawki przyjętego leku do ≤30 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku.

Zdarzenia niepożądane zostały określone według wersji 3.0 (w badaniu Wang 2013) lub 4.0 (w badaniu ASPIRE) powszechnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu ds. Raka (NCI CTCAE v3/v4, ang. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0/4.0). Niezależny komitet ds. monitoringu danych i bezpieczeństwa okresowo analizował niezasklepione dane.

Populacja analizy bezpieczeństwa: wszyscy chorzy, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanych leków (mITT) – w badaniu ASPIRE jest to 392 pacjentów w grupie KAR+LEN+DEX oraz 389 w LEN+DEX (populacja ITT dla każdej z grup obejmuje 396 pacjentów). Natomiast w przypadku badania jednoramiennego Wang 2013 wszyscy chorzy włączeni do badania otrzymali co najmniej jedną dawkę leków. W analizie uwzględniono jednak jedynie kohortę MPD (ang. maximum planned dose, tj. karfilzomib 20/27 mg/m<sup>2</sup>, lenalidomid 25 mg i deksametazon 40 mg) – obejmującą 52 (z 84) pacjentów.

#### Zgony

Tabela 29. Analiza bezpieczeństwa – zgony

Badanie:	ASPIRE [Stewart 2015, NCT01080391]				Wang 2013
Mediana okresu obserwacji:	~31 miesięcy				24,4 mies.
Interwencja	KAR+LEN+DEX	LEN+DEX	OR (95% CI)	p	KAR+LEN+DEX



Przyczyna zgonu	n (%)	N	n (%)	N			n (%)	N
Zgony ogółem	30 (7,7%)	392	33 (8,5%)	389	0,89 (0,53; 1,50)	NS	3 (5,8%)	52
Zgony związane z leczeniem	6 (1,5%)	392	8 (2,1%)	389	0,74 (0,25; 2,15)	NS	1** (1,9%)	52
AE zakończone zgonem	27 (6,9%)	392	27 (6,9%)	389	0,99 (0,57; 1,72)	NS	b/d	b/d
SAE zakończone zgonem	2 (0,5%)	389*	2 (0,5%)	392*	0,99 (0,14; 7,08)	NS	b/d	b/d
SAE prowadzące do nagłego zgonu	1 (0,26%)	389*	1 (0,26%)	392*	0,99 (0,06; 15,92)	NS	b/d	b/d

b/d – brak danych

\* źródło: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01080391>

\*\* wtórną przyczyną zgonu (secondary cause of death) chorego było zwężenie okrężnicy – zostało uznane przez badacza za potencjalnie związane z leczeniem

W badaniu ASPIRE zgony ogółem odnotowano u niższego odsetka chorych w grupie KAR+LEN+DEX (7,7%) niż w grupie LEN+DEX (8,5%), jednak różnica między grupami nie była istotna statystycznie. W badaniu jednoramiennym Wang 2013, w kohorcie MPD, odnotowano 3 zgony (5,8%).

### Zdarzenie niepożądane ogółem

Tabela 30. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenie niepożądane ogółem

Badanie:		ASPIRE [Stewart 2015, EMA 2015]				Wang 2013	
Punkt końcowy	Źródło* (OBS)	KAR+LEN+DEX N=392, mITT	LEN+DEX N=389, mITT	OR (95% CI)	p	OBS	KAR+LEN+DEX N=52
		n (%)	n (%)				n (%)
<b>Zdarzenie niepożądane (AE)</b>							
AE ogółem	EMA 2015 (~31 mies.)	380 (96,9%)	380 (97,7%)	0,75 (0,31; 1,80)	NS	24,4 mies.	52 (100%)
	Siegel 2018 #	384 (98,0%)	381 (97,9%)	1,01 (0,37; 2,71)	NS		
SAE ogółem	Stewart 2015 supp (~31 mies.)	234 (59,7%)	209 (53,7%)	1,28 (0,96; 1,69)	NS	24,4 mies.	28 (53,8%)
	Siegel 2018 #	256 (65,3%)	221 (56,8%)	<b>1,43 (1,07; 1,91)</b>	<b>0,015</b>		
AE ≥3. stopnia nasilenia	Stewart 2015 (~31 mies.)	328 (83,7%)	314 (80,7%)	1,22 (0,85; 1,77)	NS	24,4 mies.	49 (94,2%)
	Siegel 2018 #	341 (87,0%)	324 (83,3%)	1,34 (0,9; 1,99)	NS		
AE o prawdopodobnym związku z leczeniem	EMA 2015 (~31 mies.)	1** (0,3%)	0	7,33 (0,15; 369,56)	NS	24,4 mies.	1*** (1,9%)

OBS – mediana okresu obserwacji

\* źródło danej z badania ASPIRE, dla badania Wang 2013 źródłem danych jest publikacja Wang 2013

\*\* zespół uwalniania cytokin w 3. stopniu nasilenia

\*\*\* u 1 pacjenta odnotowano zdarzenia sercowego >stopnia 3. (zespół chorego węzła zatokowo-przedsionkowego 3. stopnia), który był prawdopodobnie związany z karfilzomibem

# dla daty odcięcia danych 28 kwietnia 2017 r., mediana czasu trwania leczenia KAR wynosiła 72 tyg., LEN – 85 tyg. w grupie badanej i 57 tyg. w grupie kontrolnej oraz DEX – 80 tyg. w grupie badanej i 49 tyg. w grupie kontrolnej

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w badaniu ASPIRE między grupami KAR+LEN+DEX względem grupy LEN+DEX nie różniła się istotnie statystycznie. Zdarzenia te odnotowano u zdecydowanej większości chorych w obu grupach (tj. u 97-98%). U wszystkich pacjentów z kohorty MPD badania Wang 2013 zaobserwowano przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane.

Dla mediany okresu obserwacji badania ASPIRE równej ok. 31 mies. ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) odnotowano w obu grupach z podobną częstością (59,7% vs 53,7%). Począwszy od cyklu 1. do 18. występowały one coraz rzadziej (poza grupą kontrolną, w której między 13. a 18. cyklem leczenia zaobserwowano nieznaczny wzrost). Jedynie między **7. a 12. cyklem** leczenia wystąpiła istotna statystycznie różnica, z przewagą ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie KAR+LEN+DEX (20,5% vs 14,5% w grupie kontrolnej; OR=1,53 [1,01; 2,32]). Natomiast zgodnie z zaktualizowanymi wynikami z publikacji Siegel 2018 – różnica między grupami w występowaniu SAE ogółem była istotna statystycznie (65% vs 57%, OR=1,43 [1,07; 1,91], p=0,015).

Odsetki odnotowanych zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$ . stopnia nasilenia były w obu grupach badania ASPIRE zbliżone (80-87% w zależności od okresu obserwacji), natomiast w badaniu Wang 2013 były nieco wyższe (94,2%). Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami w badaniu ASPIRE.

Jedynym zaobserwowanym zdarzeniem niepożądanym o prawdopodobnym związku z leczeniem w badaniu ASPIRE był zespół uwalniania cytokin. Wystąpił on tylko u 1 chorego (0,3%) w grupie badanej. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami. W badaniu Wang 2013 odnotowano u 1 pacjenta zespół chorego węzła zatokowo-przedsionkowego 3. stopnia, który był prawdopodobnie związany z karfilzomibem.

#### Wybrane zdarzenie niepożądane

**Tabela 31. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane** (najczęstsze niehematologiczne zdarzenia niepożądane oraz inne zdarzenia niepożądane szczególnie zainteresowania na podstawie publikacji Stewart 2015 [tab. 3]; uzupełnione o dane odnośnie zdarzeń hematologicznych oraz zestawienie analogicznych AE z badania jednoramiennego Wang 2013 [tab. 4])

Badanie:		ASPIRE [Stewart 2015, Stewart 2015 supp]				Wang 2013	
Mediana okresu obserwacji:		~31 mies.				24,4 mies.	
Punkt końcowy		KAR+LEN+DEX N=392	LEN+DEX N=389	OR (95% CI)	p <sup>^</sup>	KAR+LEN+DEX N=52	
		n (%)	n (%)			n (%)	
<b>Najczęstsze niehematologiczne zdarzenia niepożądane</b>							
Biegunka	Ogółem	166 (42,3%)	131 (33,7%)	<b>1,45 (1,08; 1,93)</b>	<b>0,013</b>	30 (57,7%)	
	Stopnia 3+*	15 (3,8%)	16 (4,1%)	0,93 (0,45; 1,90)	NS	3 (5,8%)	
Zmęczenie	Ogółem	129 (32,9%)	119 (30,6%)	1,11 (0,82; 1,50)	NS	36 (69,2%)	
	Stopnia 3+*	30 (7,7%)	25 (6,4%)	1,21 (0,70; 2,09)	NS	6 (11,5%)	
Kaszel	Ogółem	113 (28,8%)	67 (17,2%)	<b>1,95 (1,38; 2,74)</b>	<b>&lt;0,001</b>	21 (40,4%)	
	Stopnia 3+*	1 (0,3%)	0	7,33 (0,15; 369,56)	NS	1 (1,9%)	
Gorączka	Ogółem	112 (28,6%)	81 (20,8%)	<b>1,52 (1,10; 2,11)</b>	<b>0,012</b>	23 (44,2%)	
	Stopnia 3+*	7 (1,8%)	2 (0,5%)	3,52 (0,73; 17,04)	NS	0	
Zakażenie górnych dróg oddechowych	Ogółem	112 (28,6%)	75 (19,3%)	<b>1,67 (1,20; 2,34)</b>	<b>0,002</b>	23 (44,2%)	
	Stopnia 3+*	7 (1,8%)	4 (1,0%)	1,75 (0,51; 6,03)	NS	1 (1,9%)	
Hipokaliemia	Ogółem	108 (27,6%)	52 (13,4%)	<b>2,46 (1,71; 3,56)</b>	<b>&lt;0,001</b>	13 (25,0%)	
	Stopnia 3+*	37 (9,4%)	19 (4,9%)	<b>2,03 (1,15; 3,60)</b>	<b>0,015</b>	5 (9,6%)	
Skurcze mięśni	Ogółem	104 (26,5%)	82 (21,1%)	1,35 (0,97; 1,88)	NS	20 (38,5%)	
	Stopnia 3+*	4 (1,0%)	3 (0,8%)	1,33 (0,29; 5,97)	NS	2 (3,8%)	
<b>Inne zdarzenia niepożądane szczególnie zainteresowania</b>							
Duszność	Ogółem	76 (19,4%)	58 (14,9%)	1,37 (0,94; 2,00)	NS	19 (36,5%)	
	Stopnia 3+*	11 (2,8%)	7 (1,8%)	1,58 (0,60; 4,11)	NS	0	
Nadciśnienie	Ogółem	56 (14,3%)	27 (6,9%)	<b>2,23 (1,38; 3,62)</b>	<b>0,001</b>	b/d	
	Stopnia 3+*	17 (4,3%)	7 (1,8%)	<b>2,47 (1,01; 6,03)</b>	<b>0,046</b>	b/d	
Ostra niewydolność nerek †	Ogółem	33 (8,4%)	28 (7,2%)	1,19 (0,70; 2,00)	NS	b/d	
	Stopnia 3+*	13 (3,3%)	12 (3,1%)	1,08 (0,49; 2,39)	NS	b/d	
Niewydolność serca ‡	Ogółem	25 (6,4%)	16 (4,1%)	1,59 (0,83; 3,02)	NS	<b>Sercowe zdarzenia niepożądane</b>	
	Stopnia 3+*	15 (3,8%)	7 (1,8%)	2,17 (0,88; 5,39)	NS		
Choroba niedokrwienna serca §	Ogółem	23 (5,9%)	18 (4,6%)	1,28 (0,68; 2,42)	NS	Ogółem	16 (19,0%)
	Stopnia 3+*	13 (3,3%)	8 (2,1%)	1,63 (0,67; 3,99)	NS	Stopnia 3+*	6 (7,1%)
<b>Hematologiczne zdarzenia niepożądane</b>							
Neutropenia	Ogółem	148 (37,8%)	131 (33,7%)	1,19 (0,89; 1,60)	NS	19 (36,5%)	
	Stopnia 3+*	116 (29,6%)	103 (26,5%)	1,17 (0,85; 1,60)	NS	17 (32,7%)	

Limfopenia	Ogółem	b/d	b/d	b/d		27 (51,9%)
	Stopnia 3+*	11 (2,8%)	8 (2,1%)	1,38 (0,55; 3,46)	NS	25 (48,1%)
Anemia / Niedokrwistość	Ogółem	167 (42,6%)	155 (39,8%)	1,12 (0,84; 1,49)	NS	17 (32,7%)
	Stopnia 3+*	70 (17,9%)	67 (17,2%)	1,04 (0,72; 1,51)	NS	10 (19,2%)
Małopłytkowość	Ogółem	114 (29,1%)	88 (22,6%)	<b>1,40 (1,02; 1,94)</b>	<b>0,04</b>	16 (30,8%)
	Stopnia 3+*	65 (16,6%)	48 (12,3%)	1,41 (0,94; 2,11)	NS	10 (19,2%)
Leukopenia	Ogółem	179** (45,7%)	157** (40,4%)	1,24 (0,94; 1,65)	NS	11 (21,2%)
	Stopnia 3+*	137** (34,9%)	119** (30,6%)	1,22 (0,90; 1,64)	NS	6 (11,5%)

\* w przypadku badania ASPIRE zdarzenia niepożądane zostały określone jako: „All grades” (dowolnego stopnia) oraz „Grade 3 or Higher” (stopnia 3 lub wyższego), natomiast w przypadku badania Wang 2013: „Any grade” oraz „Grade 3/4” (stopnia 3/4).

\*\* termin zbiorczy

^ obliczenia własne AOTMiT

† w tym (w malejącej kolejności występowania): niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek, azotemia, skąpomocz, bezmocz, nefropatia toksyczna, przednerkowa niewydolność nerek; prawdopodobnie termin zbiorczy dla zdarzeń niepożądanych w danej kategorii – powód różnic w danych między publikacją EMA 2015 oraz Stewart 2015 nie jest znany

‡ w tym (w malejącej kolejności występowania): niewydolność serca, zastoinowa niewydolność serca, obrzęk płuc, przekrwienie wątroby, niewydolność sercowo-oddechowa, ostry obrzęk płuc, ostra niewydolność serca, niewydolność prawokomorowa serca

§ w tym (w malejącej kolejności występowania): dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego, ostry zawał mięśnia sercowego, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej, choroba wieńcowa, niedokrwienie mięśnia sercowego, zamknięcie tętnicy wieńcowej, podwyższone stężenie troponiny/troponiny T, ostry zespół wieńcowy, nieprawidłowe wyniki testu wysiłkowego serca, kardiomiopatia indukowana stresem, niestabilna dusznica bolesna, zwężenie tętnicy wieńcowej, zaburzenia odcinka ST-T w EKG (elektrokardiografia), nieprawidłowy załamek T w EKG

Spośród najczęstszych hematologicznych i niehematologicznych zdarzeń niepożądanych oraz innych zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania na podstawie publikacji Stewart 2015 (badanie ASPIRE), zdarzenia które występowały istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej to:

- biegunka o dowolnym stopniu nasilenia (42% vs 34%; OR=1,45 (1,08; 1,93), p=0,013);
- kaszel o dowolnym stopniu nasilenia (29% vs 17%; OR=1,95 (1,38; 2,74), p<0,001);
- gorączka o dowolnym stopniu nasilenia (29% vs 21%, OR=1,52 (1,10; 2,11), p=0,012);
- zakażenie górnych dróg oddechowych o dowolnym stopniu nasilenia (29% vs 19%, OR=1,67 (1,20; 2,34), p=0,002);
- hipokaliemia o dowolnym stopniu nasilenia (28% vs 13%, OR=2,46 (1,71; 3,56), p<0,001 oraz hipokaliemia ≥3. stopnia nasilenia (9% vs 5%, OR=2,03 (1,15; 3,60), p=0,015);
- nadciśnienie o dowolnym stopniu nasilenia (14% vs 7%, OR=2,23 (1,38; 3,62), p=0,001) oraz nadciśnienie ≥3. stopnia nasilenia (4% vs 2%, OR=2,47 (1,01; 6,03), p=0,046);
- małopłytkowość o dowolnym stopniu nasilenia (29% vs 23%, OR=1,40 (1,02; 1,94), p=0,04).

Według publikacji Siegel 2018, dla daty odcięcia danych 28 kwietnia 2017 r. (końcowa analiza OS) spośród najczęstszych hematologicznych i niehematologicznych zdarzeń niepożądanych oraz innych zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania, zdarzenia niepożądane, które występowały istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej to:

- biegunka o dowolnym stopniu nasilenia (44% vs 37%, OR=1,34 (1,01; 1,79), p=0,043)
- kaszel o dowolnym stopniu nasilenia (30% vs 18%, OR=1,92 (1,37; 2,68), p<0,001)
- gorączka o dowolnym stopniu nasilenia (30% vs 21%, OR=1,54 (1,12; 2,14), p=0,009)
- zakażenie górnych dróg oddechowych o dowolnym stopniu nasilenia (30% vs 21%, OR=1,64 (1,18; 2,27), p=0,003)
- hipokaliemia o dowolnym stopniu nasilenia (30% vs 15%, OR=2,4 (1,68; 3,42), p<0,001) oraz hipokaliemia ≥3. stopnia nasilenia (11% vs 6%, OR=1,86 (1,09; 3,16), p=0,022);
- zapalenie płuc o dowolnym stopniu nasilenia (23% vs 17%, OR=1,48 (1,04; 2,11), p=0,03)
- nudności o dowolnym stopniu nasilenia (21% vs 14%, OR=1,57 (1,08; 2,28), p=0,017)
- nadciśnienie o dowolnym stopniu nasilenia (17% vs 9%, OR=2,15 (1,39; 3,34), p<0,001) oraz nadciśnienie ≥3. stopnia nasilenia (6% vs 2%, OR=2,88 (1,32; 6,24), p=0,008)
- małopłytkowość o dowolnym stopniu nasilenia (19% vs 17%, OR=1,36 (1; 1,86), p=0,049).

Poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane według klasyfikacji układów i narządów, w przypadku których odnotowano istotne statystycznie różnice między grupami w badaniu ASPIRE. Wszystkie pozostałe zdarzenia niepożądane przedstawiono w analizie klinicznej wnioskodawcy w rozdziale 3.10.6. *Zdarzenia niepożądane.*

**Tabela 32. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane**, w przypadku których odnotowano istotne statystycznie różnice między grupami w badaniu ASPIRE [na podstawie analizy wnioskodawcy]

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	KAR+LEN+DEX N=392	LEN+DEX N=389	OR (95% CI)	p <sup>^</sup>
			n (%)	n (%)		
<b>Mediana okresu obserwacji: ~31 mies.</b>						
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>						
ASPIRE (EMA 2015)	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem	Dowolny	310 (79,1%)	270 (69,4%)	1,67 (1,20; 2,31)	0,002
	Zakażenie górnych dróg oddechowych (termin zbiorczy, NEC)	Dowolny	192 (49,0%)	149 (38,3%)	1,55 (1,16; 2,06)	0,003
	Zakażenie dolnych dróg oddechowych (termin zbiorczy)	Dowolny	152 (38,8%)	115 (29,6%)	1,51 (1,12; 2,03)	0,007
ASPIRE (Stewart 2015)	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Dowolny	112 (28,6%)	75 (19,3%)	1,67 (1,20; 2,34)	0,002
ASPIRE (NCT01080391)	Zakażenie wirusowe	Dowolny	24 (6,1%)	10 (2,6%)	2,47 (1,17; 5,24)	0,018
ASPIRE (EMA 2015)	Grypa	Dowolny	23 (5,9%)	11 (2,8%)	2,14 (1,03; 4,46)	0,042
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>						
ASPIRE (EMA 2015)	Małopłytkowość (termin zbiorczy)*	Dowolny	127 (32,4%)	98 (25,2%)	1,42 (1,04; 1,94)	0,027
		≥3.	78 (19,9%)	56 (14,4%)	1,48 (1,01; 2,15)	0,042
ASPIRE (Stewart 2015)	Małopłytkowość	Dowolny	114 (29,1%)	88 (22,6%)	1,40 (1,02; 1,94)	0,04
		≥3.	65 (16,6%)	48 (12,3%)	1,41 (0,94; 2,11)	NS
ASPIRE (EMA 2015)	Małopłytkowość	4.	38 (9,7%)	23 (5,9%)	OR=1,71 (1,00; 2,93)	0,051
					RD=0,04 (0; 0,08)	0,048
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>						
ASPIRE (EMA 2015)	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem	Dowolny	225 (57,4%)	175 (45,0%)	1,65 (1,24; 2,19)	<0,001
ASPIRE (Stewart 2015)	Hipokaliemia	Dowolny	108 (27,6%)	52 (13,4%)	2,46 (1,71; 3,56)	<0,001
		≥3.	37 (9,4%)	19 (4,9%)	2,03 (1,15; 3,60)	0,015
ASPIRE (EMA 2015)	Obniżone stężenie potasu (termin zbiorczy)*	≥3.	65 (16,6%)	35 (9,0%)	2,01 (1,30; 3,11)	0,002
	Zespół rozpadu guza	Dowolny	103 (26,3%)	66 (17,0%)	1,74 (1,23; 2,47)	0,002
	Hipofosfatemia	Dowolny	52 (13,3%)	29 (7,5%)	1,90 (1,18; 3,06)	0,009
<b>Zaburzenia psychiczne</b>						
ASPIRE (NCT01080391)	Niepokój	–	31 (7,9%)	15 (3,9%)	2,14 (1,14; 4,03)	0,018
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>						
ASPIRE (EMA 2015)	Ból głowy	Dowolny	53 (13,5%)	31 (8,0%)	1,81 (1,13; 2,88)	0,013
<b>Zaburzenia oka</b>						
ASPIRE (EMA 2015)	Zaburzenia oka ogółem	Dowolny	103 (26,3%)	70 (18,0%)	1,62 (1,15; 2,29)	0,006
<b>Zaburzenia serca</b>						
ASPIRE (EMA 2015)	Zawał mięśnia sercowego (termin zbiorczy)*	Dowolny	14 (3,6%)	5 (1,3%)	2,84 (1,01; 7,98)	0,047
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>						

ASPIRE (EMA 2015)	Zaburzenia naczyniowe ogółem	Dowolny	148 (37,8%)	98 (25,2%)	1,80 (1,33; 2,45)	<0,001
	Nadciśnienie (termin zbiorczy)*	Dowolny	62 (15,8%)	32 (8,2%)	2,10 (1,33; 3,29)	0,001
		≥3.	22 (5,6%)	8 (2,1%)	2,83 (1,25; 6,44)	0,013
ASPIRE (Stewart 2015)	Nadciśnienie	Dowolny	56 (14,3%)	27 (6,9%)	2,23 (1,38; 3,62)	0,001
		≥3.	17 (4,3%)	7 (1,8%)	2,47 (1,01; 6,03)	0,046
ASPIRE (EMA 2015)	Żyłne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe ogółem (termin zbiorczy)	Dowolny	60 (15,3%)	35 (9,0%)	1,83 (1,17; 2,85)	0,008
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>						
ASPIRE (EMA 2015)	Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	Dowolny	218 (55,6%)	162 (41,6%)	1,76 (1,32; 2,33)	<0,001
ASPIRE (Stewart 2015)	Kaszel	Dowolny	113 (28,8%)	67 (17,2%)	1,95 (1,38; 2,74)	<0,001
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>						
ASPIRE (EMA 2015)	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem (termin zbiorczy)*	Dowolny	260 (66,3%)	220 (56,6%)	1,51 (1,13; 2,02)	0,005
ASPIRE (Stewart 2015)	Biegunka	Dowolny	166 (42,3%)	131 (33,7%)	1,45 (1,08; 1,93)	0,013
ASPIRE (EMA 2015)	Nudności	Dowolny	78 (19,9%)	55 (14,1%)	1,51 (1,03; 2,20)	0,033
	Ból nadbrzusza	Dowolny	25 (6,4%)	11 (2,8%)	2,34 (1,14; 4,83)	0,021
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>						
ASPIRE (NCT01080391)	Świąd	Dowolny	30 (7,7%)	16 (4,1%)	1,93 (1,04; 3,60)	0,039
	Rumień	Dowolny	30 (7,7%)	12 (3,1%)	2,60 (1,31; 5,16)	0,006
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>						
ASPIRE (Stewart 2015)	Gorączka	Dowolny	112 (28,6%)	81 (20,8%)	1,52 (1,10; 2,11)	0,012
ASPIRE (NCT01080391)	Dreszcze	Dowolny	25 (6,4%)	9 (2,3%)	2,88 (1,32; 6,24)	0,008
<b>Nieprawidłowe wyniki badań diagnostycznych</b>						
ASPIRE (EMA 2015)	Obniżona liczba płytek krwi (termin zbiorczy)*	≥3.	114 (29,1%)	75 (19,3%)	1,72 (1,23; 2,40)	0,001
		Dowolny	50 (12,8%)	32 (8,2%)	1,63 (1,02; 2,60)	0,04
	Nieprawidłowe wyniki badań wątroby ogółem (termin zbiorczy)*	≥3.	19 (4,8%)	5 (1,3%)	3,91 (1,45; 10,59)	0,007
ASPIRE (EMA 2015)	Zwiększona aktywność ALAT / AspAT	≥3.	24 (6,1%)	11 (2,8%)	2,24 (1,08; 4,64)	0,03
	Zwiększone stężenie bilirubiny	≥3.	21 (5,4%)	7 (1,8%)	3,09 (1,30; 7,35)	0,011

\* prawdopodobnie termin zbiorczy dla zdarzeń niepożądanych w danej kategorii

^ obliczenia własne AOTMIT

NEC (ang. not elsewhere classified) - jednostka chorobowa niezaklasyfikowana gdzie indziej, prawdopodobnie termin zbiorczy dla zdarzeń niepożądanych w danej kategorii

Istotnie statystycznie różnice między grupą badaną a kontrolną na niekorzyść terapii KAR+LEN+DEX zaobserwowano, z podziałem według klasyfikacji układów i narządów, dla:

- *zakażeń i zarażeń pasożytniczych*  
zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem o dowolnym stopniu nasilenia, zakażeń górnych i dolnych dróg oddechowych (w dowolnym stopniu nasilenia, w tym także określanych terminem zbiorczym), zakażeń wirusowych oraz grypy;
- *zaburzeń krwi i układu chłonnego*  
małopłytkowości - dotyczy to zarówno terminu zbiorczego, o dowolnym i ≥3. stopniu nasilenia, jak również konkretnego zdarzenia o dowolnym i 4. stopniu nasilenia;
- *zaburzeń metabolizmu i odżywiania*

zaburzeń metabolizmu i odżywiania o dowolnym stopniu nasilenia, hipokaliemii (o dowolnym i  $\geq 3$ . stopniu nasilenia), obniżonego stężenia potasu (termin zbiorczy)  $\geq 3$ . stopnia nasilenia oraz zespołu rozpadu guza i hipofosfatemii o dowolnych stopniach nasilenia;

- **zaburzeń psychicznych**  
niepokoju o dowolnym stopniu nasilenia;
- **zaburzeń układu nerwowego**  
ból głowy o dowolnym stopniu nasilenia;
- **zaburzeń oka**  
zaburzeń oka ogółem;
- **zaburzeń serca**  
zawału mięśnia sercowego (termin zbiorczy) o dowolnym stopniu nasilenia;
- **zaburzeń naczyńiowych**
- **zaburzeń naczyńiowych ogółem** o dowolnym stopniu nasilenia; nadciśnienia (w tym także określanego terminem zbiorczym) o dowolnym i  $\geq 3$ . stopniu nasilenia oraz żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych o dowolnym stopniu nasilenia;
- **zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia**  
zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem oraz kaszlu o dowolnym stopniu nasilenia;
- **zaburzeń żołądka i jelit**  
zaburzeń żołądka i jelit ogółem (termin zbiorczy) o dowolnym stopniu nasilenia oraz biegunki, nudności i bólu nadbrzusza o dowolnym stopniu nasilenia;
- **zaburzeń skóry i tkanki podskórnej**  
świądu oraz rumienia, które jako jedyne zdarzenia z tej kategorii występowały istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej;
- **zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania**  
gorączki o dowolnym stopniu nasilenia oraz dreszczy o dowolnym stopniu nasilenia;
- **nieprawidłowych wyników badań diagnostycznych**  
zdarzeń  $\geq 3$ . stopnia nasilenia takich jak: obniżona liczba płytek krwi (termin zbiorczy), zwiększona aktywność ALAT / AspAT, zwiększone stężenie bilirubiny oraz nieprawidłowe wyniki badań wątroby ogółem (termin zbiorczy); w tym ostatnim przypadku, znamiennej statystycznie różnicę z przewagą chorych z grupy badanej odnotowano również dla zdarzeń o dowolnym nasileniu.

#### Ciężkie zdarzenia niepożądane

**Tabela 33. Analiza bezpieczeństwa – ciężkie zdarzenia niepożądane**, występujące u przynajmniej 1% pacjentów w dowolnej z grup badania ASPIRE; uzupełnione o zestawienie analogicznych AE z badania jednoramiennego Wang 2013

Badanie:		ASPIRE [EMA 2015, NCT01080391]				Wang 2013
Mediana okresu obserwacji:		~31 mies.				24,4 mies.
Źródło <sup>a</sup>	Punkt końcowy	KAR+LEN+DEX N=392	LEN+DEX N=389	OR (95% CI)	p <sup>a</sup>	KAR+LEN+DEX N=52
		n (%)	n (%)			n (%)
<b>Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>						
EMA 2015	Zakażenie dolnych dróg oddechowych (termin zbiorczy, NEC)*	72 (18,4%)	55 (14,1%)	1,37 (0,93; 2,00)	NS	b/d
EMA 2015	Zapalenie płuc	56 (14,3%)	43 (11,1%)	1,34 (0,88; 2,05)	NS	5 (9,6)
EMA 2015	Zakażenie dróg oddechowych	15 (3,8%)	6 (1,5%)	OR=2,54 (0,98; 6,62)	NS	b/d
				<b>RD=0,02 (0; 0,05)</b>	<b>0,048</b>	

EMA 2015	Zakażenie górnych dróg oddechowych (termin zbiorczy, NEC)*	9 (2,3%)	3 (0,8%)	3,02 (0,81; 11,25)	NS	b/d
EMA 2015	Zakażenie górnych dróg oddechowych	4 (1,0%)	0 (0,0%)	7,39 (1,04; 52,66)	NS	0
EMA 2015	Zapalenie oskrzeli	8 (2,0%)	6 (1,5%)	1,33 (0,46; 3,87)	NS	1 (1,9%)
EMA 2015	Odoskrzelowe zapalenie płuc	5 (1,3%)	7 (1,8%)	0,71 (0,22; 2,24)	NS	b/d
EMA 2015	Posocznica	4 (1,0%)	4 (1,0%)	0,99 (0,25; 4,00)	NS	0
EMA 2015	Zapalenie żołądka i jelit	4 (1,0%)	4 (1,0%)	0,99 (0,25; 4,00)	NS	b/d
<b>Ciężkie nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>						
EMA 2015	Rak podstawno-komórkowy	5 (1,3%)	3 (0,8%)	1,66 (0,39; 7,00)	NS	b/d
<b>Ciężkie zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>						
EMA 2015	Leukopenia (termin zbiorczy)**	11 (2,8%)	10 (2,6%)	1,09 (0,46; 2,61)	NS	b/d
NCT01080391	Niedokrwistość	8 (2,0%)	10 (2,6%)	0,79 (0,31; 2,02)	NS	2 (3,8%)
EMA 2015	Gorączka neutropeniczna	8 (2,0%)	4 (1,0%)	2,01 (0,60; 6,71)	NS	0
EMA 2015	Małopłytkowość (termin zbiorczy)**	6 (1,5%)	3 (0,8%)	2,00 (0,50; 8,05)	NS	1 (1,9%)
EMA 2015	Neutropenia	4 (1,0%)	5 (1,3%)	0,79 (0,21; 2,97)	NS	1 (1,9%)
EMA 2015	Krwotok (termin zbiorczy)**	4 (1,0%)	4 (1,0%)	0,99 (0,25; 4,00)	NS	b/d
<b>Ciężkie zaburzenia układu nerwowego</b>						
NCT01080391	Epizod mózgowo-naczyniowy	2 (0,5%)	7 (1,8%)	0,28 (0,06; 1,36)	NS	1 (1,9%)
<b>Ciężkie zaburzenia serca</b>						
EMA 2015	Niewydolność serca	4 (1,0%)	3 (0,8%)	1,33 (0,29; 5,97)	NS	b/d
Palumbo 2015	Choroba niedokrwienności serca	13 (3,3%)	8 (2,1%)	1,63 (0,67; 3,99)	NS	b/d
EMA 2015	Zaburzenia rytmu serca (termin zbiorczy)**	18 (4,6%)	12 (3,1%)	1,51 (0,72; 3,18)	NS	b/d
EMA 2015	Zawał mięśnia sercowego (termin zbiorczy)**	10 (2,6%)	4 (1,0%)	2,52 (0,78; 8,10)	NS	b/d
EMA 2015	Zawał mięśnia sercowego	6 (1,5%)	2 (0,5%)	3,01 (0,60; 14,99)	NS	1 (1,9%)
EMA 2015	Migotanie przedsionków	6 (1,5%)	7 (1,8%)	0,85 (0,28; 2,55)	NS	1 (1,9%)
EMA 2015	Zastoinowa niewydolność serca	5 (1,3%)	4 (1,0%)	1,24 (0,33; 4,67)	NS	b/d
EMA 2015	Ostry zawał mięśnia sercowego	4 (1,0%)	1 (0,3%)	4,00 (0,45; 35,95)	NS	1 (1,9%)
<b>Ciężkie zaburzenia naczyniowe</b>						
EMA 2015	Zakrzepica żył głębokich	9 (2,3%)	6 (1,5%)	1,50 (0,53; 4,26)	NS	1 (1,9%)
<b>Ciężkie zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>						
EMA 2015	Zatorowość płucna	12 (3,1%)	8 (2,1%)	1,50 (0,61; 3,72)	NS	1 (1,9%)
EMA 2015	Duszność	5 (1,3%)	3 (0,8%)	1,66 (0,39; 7,00)	NS	1 (1,9%)
EMA 2015	Obrzęk płuc	4 (1,0%)	0 (0,0%)	7,39 (1,04; 52,66)	NS	b/d

NCT010803 91	Zaburzenia płuc	2 (0,5%)	4 (1,0%)	0,49 (0,09; 2,71)	NS	b/d
NCT010803 91	Niewydolność układu oddechowego	1 (0,3%)	4 (1,0%)	0,25 (0,03; 2,21)	NS	b/d
<b>Ciężkie zaburzenia żołądka i jelit</b>						
EMA 2015	Biegunka	6 (1,5%)	9 (2,3%)	0,66 (0,23; 1,86)	NS	0
EMA 2015	Ból brzucha	4 (1,0%)	3 (0,8%)	1,33 (0,29; 5,97)	NS	b/d
<b>Ciężkie zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>						
EMA 2015	Wysypka	4 (1,0%)	1 (0,3%)	4,00 (0,45; 35,95)	NS	1 (1,9%)
<b>Ciężkie zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>						
EMA 2015	Ostra niewydolność nerek	6 (1,5%)	4 (1,0%)	1,50 (0,42; 5,34)	NS	2 (3,8%)
<b>Ciężkie zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>						
EMA 2015	Gorączka	14 (3,6%)	9 (2,3%)	1,56 (0,67; 3,66)	NS	1 (1,9%)
EMA 2015	Progresja choroby	4 (1,0%)	8 (2,1%)	0,49 (0,15; 1,64)	NS	1 (1,9%)
<b>Ciężkie urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>						
EMA 2015	Złamanie kości udowej	4 (1,0%)	2 (0,5%)	1,99 (0,36; 10,95)	NS	1 <sup>^^</sup> (1,9%)

<sup>^</sup> Źródło danej z badania ASPIRE, dla badania Wang 2013 źródłem danych jest publikacja Wang 2013

<sup>^^</sup> wielokrotne złamania

\* **NEC** (ang. *not elsewhere classified*) - jednostka chorobowa niezaklasyfikowana gdzie indziej, prawdopodobnie termin zbiorczy dla zdarzeń niepożądanych w danej kategorii

\*\* prawdopodobnie termin zbiorczy dla zdarzeń niepożądanych w danej kategorii

W zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE), występujących u przynajmniej 1% pacjentów w dowolnej z grup badania ASPIRE, istotną różnicę pomiędzy grupami odnotowano jedynie w przypadku zakażeniem dróg oddechowych (3,8% vs 1,5%), które zgłaszano istotnie statystycznie częściej w grupie KAR+LEN+DEX niż LEN+DEX.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w częstości występowania pozostałych SAE, występujących u przynajmniej 1% pacjentów w dowolnej z grup badania ASPIRE. Zestawienie wszystkich ciężkich zdarzeń niepożądanych przedstawiono w analizie klinicznej wnioskodawcy w rozdziale 3.10.5. *Ciężkie zdarzenia niepożądane* (badanie ASPIRE) oraz 3.14.4. *Ciężkie zdarzenia niepożądane* (badanie Wang 2013).

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

###### Skuteczność praktyczna

Brak danych odnośnie efektywności praktycznej.

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

###### Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Kyprolis

Do najcięższych działań niepożądanych, które mogą wystąpić podczas leczenia produktem Kyprolis, zalicza się: działania kardiotoksyczne, toksyczny wpływ na układ oddechowy, nadciśnienie płucne, duszność, nadciśnienie włącznie z przełomem nadciśnieniowym, ostrą niewydolność nerek, zespół rozpadu guza, reakcje na infuzje, małopłytkowość, działania hepatotoksyczne, PRES i TTP/HUS. W badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem produktu Kyprolis działania kardiotoksyczne i duszność występowały zazwyczaj we wczesnej fazie leczenia. Najczęściej występujące działania niepożądane (odnotowane u > 20% osób) to: niedokrwistość, zmęczenie, biegunka, małopłytkowość, nudności, gorączka, duszność, infekcje górnych dróg oddechowych, kaszel i obrzęki obwodowe.



Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej przedstawiono działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Kategorie częstości występowania określono na podstawie wartości wskaźnika występowania podanego dla każdego rodzaju działań niepożądanych w zbiorczym zestawieniu danych z badań klinicznych (n = 2044). W obrębie każdej grupy układów i narządów oraz kategorii częstości występowania, działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 34. Wykaz działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym [ChPL Kyprolis z 24.04.2018 r.]**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA		Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc, Zakażenie dróg oddechowych	Bardzo często (≥ 1/10)
	Posocznica, Zakażenie płuc, Grypa, Wirus półpaśca*, Zakażenie dróg moczowych, Zapalenie oskrzeli, Zapalenie żołądka i jelit, Zakażenie wirusowe, Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, Zapalenie błony śluzowej nosa	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość na lek	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość, Neutropenia, Niedokrwistość, Limfopenia, Leukopenia	Bardzo często (≥ 1/10)
	Gorączka neutropeniczna	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
	HUS	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)
	TTP, Mikroangiopatia zakrzepowa	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia, Hiperglikemia, Zmniejszenie łaknienia	Bardzo często (≥ 1/10)
	Odwodnienie, Hiperkaliemia, Hipomagnezemia, Hiponatremia, Hiperkalcemia, Hipokalcemia, Hipofosfatemia, Hiperurykemia, Hipoalbuminemia	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
	TLS	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna	Bardzo często (≥ 1/10)
	Zaburzenia lękowe, Splątanie	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, Neuropatia obwodowa, Bóle głowy	Bardzo często (≥ 1/10)
	Parestezje, Niedoczulica	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
	Krwotok wewnątrzczaszkowy, Incydenty naczyniowo-mózgowe	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)
	PRES	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)
Zaburzenia oka	Zaćma, Niewyraźne widzenie	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
Zaburzenia ucha i błędnika	Szumy uszne	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
Zaburzenia serca	Niewydolność serca, Migotanie przedsionków, Tachykardia, Zmniejszenie frakcji wyrzutowej, Kołatanie serca	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
	Zatrzymanie akcji serca, Zawał mięśnia sercowego, Niedokrwienie mięśnia sercowego, Zapalenie osierdzia, Wysięk osierdziowy	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie	Bardzo często (≥ 1/10)
	Zakrzepica żył głębokich, Niedociśnienie, Zaczerwienienie twarzy	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
	Przełom nadciśnieniowy, Krwotok	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)
	Stan zagrożenia w przebiegu nadciśnienia	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność, Kaszel	Bardzo często (≥ 1/10)
	Zatorowość płucna, Obrzęk płuc, Krwawienie z nosa, Ból jamy ustnej i gardła, Dysfonia, Świszczący oddech, Nadciśnienie płucne	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
	ARDS, Ostra niewydolność oddechowa, Krwotok płucny, Choroba śródmiąższowa płuc, Zapalenie płuc	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty, Biegunka, Zaparcie, Ból brzucha, Nudności	Bardzo często (≥ 1/10)
	Krwotok z przewodu pokarmowego, Niestrawność, Ból zęba	Często (≥ 1/100 do < 1/10)
	Perforacja przewodu pokarmowego	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do

		< 1/100)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, Zwiększenie aktywności gamma- glutamylotransferazy, Hiperbilirubinemia	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
	Niewydolność wątroby, Cholestaza	Niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$ )
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, Świąd, Rumień, Nadmierna potliwość	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców, Bóle stawów, Ból kończyny, Skurcze mięśni	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )
	Ból kostno-mięśniowy, Ból kostno-mięśniowy w obrębie klatki piersiowej, Ból kości, Ból mięśni, Osłabienie siły mięśni	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )
	Ostre uszkodzenie nerek, Niewydolność nerek, Zaburzenia czynności nerek, Zmniejszenie klirensu nerkowego kreatyniny	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka, Obrzęk obwodowy, Osłabienie, Zmęczenie, Dreszcze	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )
	Ból w klatce piersiowej, Ból, Odczyny w miejscu podania infuzji, Objawy grypopodobne, Złe samopoczucie	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
	Zespół dysfunkcji wielonarządowych	Niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$ )
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego, Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
Uszkodzenia, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcja na infuzję	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )

\* częstość występowania jest wyliczona w oparciu o dane z badań klinicznych, w których większość pacjentów otrzymywała leczenie profilaktyczne.

**HUS** – zespół hemolityczno-mocznicy (ang. Haemolytic Uraemic Syndrome); **TTP** – zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura); **TLS** – zespół rozpadu guza (ang. Tumor Lysis Syndrome); **PRES** – zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome); **ARDS** – zespół ostrej niewydolności oddechowej (ang. Acute Respiratory Distress Syndrome)

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Żyłne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe*

Przypadki żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, włączając w to zakrzepicę żył głębokich oraz zator tętnicy płucnej prowadzący do zgonu, były zgłaszane u pacjentów otrzymujących Kyprolis. Całkowita częstość występowania żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych była większa w ramionach z produktem Kyprolis w ramach dwóch badań fazy 3.

#### *Niewydolność wątroby*

Zgłaszano przypadki niewydolności wątroby, w tym także śmiertelne, u  $< 1\%$  osób uczestniczących w badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem produktu Kyprolis.

#### *Ostra niewydolność nerek*

U osób otrzymujących produkt Kyprolis zgłaszano występowanie ostrej niewydolności nerek. Niektóre z tych przypadków zakończyły się zgonem. Przypadki ostrej niewydolności nerek zgłaszano częściej u chorych z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim w zaawansowanym stadium rozwoju klinicznego stosujących produkt Kyprolis w monoterapii. W badaniach klinicznych fazy 3., częstość występowania zdarzeń niepożądanych dotyczących ostrej niewydolności nerek była większa u pacjentów z niższą wartością klirensu kreatyniny na początku leczenia niż wśród pacjentów z wyższą wartością klirensu kreatyniny na początku leczenia. U większości pacjentów wartość klirensu kreatyniny była niezmienna w czasie. Przynajmniej raz w miesiącu lub według uznanych zaleceń postępowania terapeutycznego należy kontrolować czynność nerek, zwłaszcza u pacjentów z niską wartością klirensu kreatyniny na początku leczenia.

#### *Nadciśnienie płucne*

U pacjentów leczonych produktem Kyprolis zgłaszano przypadki nadciśnienia płucnego. Niektóre z tych przypadków zakończyły się zgonem. Należy przeprowadzić ocenę pacjenta zależnie od okoliczności.

### *Nadciśnienie tętnicze, w tym przełom nadciśnieniowy*

Po podaniu produktu Kyprolis występowały przypadki przełomu nadciśnieniowego (stan zagrożenia w przebiegu nadciśnienia tętniczego lub nadciśnienie wymagające pilnej interwencji medycznej).

Niektóre z tych przypadków zakończyły się zgonem. W badaniach klinicznych zdarzenia niepożądane związane z nadciśnieniem tętniczym występowały u około 20% pacjentów, a u około 7% pacjentów miały miejsce zdarzenia związane z nadciśnieniem tętniczym  $\geq 3$ . stopnia; jednak przełom nadciśnieniowy wystąpił u  $< 0,5\%$  pacjentów. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z nadciśnieniem tętniczym była zbliżona u osób z nadciśnieniem i bez nadciśnienia w wywiadzie.

### *Niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego i niedokrwienie mięśnia sercowego*

Po podaniu produktu Kyprolis występowały nowe przypadki niewydolności serca lub nasilenia niewydolności serca (np. zastoinowa niewydolność serca, obrzęk płuc, zmniejszenie frakcji wyrzutowej), niedokrwienia mięśnia sercowego i zawału mięśnia sercowego. Stwierdzono zgon pacjenta z powodu zatrzymania akcji serca następnego dnia po podaniu produktu Kyprolis i odnotowano śmiertelne przypadki niewydolności serca oraz zawału mięśnia sercowego.

Ryzyko wystąpienia niewydolności serca jest zwiększone u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 75$  lat). Do udziału w badaniach klinicznych nie kwalifikowano pacjentów z niewydolnością serca stopnia III i IV wg klasyfikacji NYHA (ang. New York Heart Association), po niedawno przeżytym zawale mięśnia sercowego i z niekontrolowanymi farmakologicznie nieprawidłowymi zmianami przewodzenia impulsów w sercu.

W badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem produktu Kyprolis niewydolność serca została zgłoszona u około 7% pacjentów (u  $< 5\%$  pacjentów miały miejsce zdarzenia  $\geq 3$ . stopnia), zawał mięśnia sercowego został zgłoszony u około 2% pacjentów (u  $< 1,5\%$  pacjentów miały miejsce zdarzenia  $\geq 3$ . stopnia) i niedokrwienie mięśnia sercowego zostało zgłoszone u około 1% pacjentów (u  $< 1\%$  pacjentów miały miejsce zdarzenia  $\geq 3$ . stopnia). Zdarzenia te występowały zazwyczaj we wczesnej fazie leczenia ( $< 5$  cykli).

### *Reakcje na wlew*

U osób otrzymujących produkt Kyprolis zgłaszano występowanie reakcji na wlew, w tym reakcji groźnych dla życia. Do ich objawów można zaliczyć gorączkę, dreszcze, bóle stawów, bóle mięśni, zaczerwienienie twarzy, obrzęk twarzy, wymioty, osłabienie, duszność, niedociśnienie, omdlenie, uczucie ucisku w klatce piersiowej lub dławicę piersiową. Reakcje te mogą wystąpić bezpośrednio po podaniu lub przed upływem 24 godzin po podaniu produktu Kyprolis. Przed podaniem produktu Kyprolis należy zastosować deksametazon w celu zmniejszenia częstości występowania i nasilenia reakcji na wlew.

### *Zespół rozpadu guza*

Wśród pacjentów otrzymujących Kyprolis zgłaszano przypadki zespołu rozpadu guza (ang. Tumor Lysis Syndrome, TLS), w tym ze skutkiem śmiertelnym. Pacjentów z rozległymi zmianami nowotworowymi należy uważać za osoby, u których ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza jest zwiększone.

### *Toksyczny wpływ na układ oddechowy*

U pacjentów otrzymujących produkt Kyprolis występowały przypadki zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ang. Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS), ostra niewydolność oddechowa i ostre rozlane naciekowe zapalenie płuc, takie jak zapalenie płuc i śródmiąższowe zapalenie płuc. Niektóre z tych przypadków zakończyły się zgonem.

### **Komunikaty URPL (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejskiej Agencji Leków) i FDA (Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków)**

Nie odnaleziono żadnych komunikatów odnośnie bezpieczeństwa stosowania karfilzomibu na stronie FDA, URPL oraz EMA.

### **Dodatkowa ocena bezpieczeństwa**

Odnaleziono dwa dokumenty wydane przez Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – z 10 maja 2016 r. (PRAC 2016) oraz 9 czerwca 2016 r. (PRAC 2016a) odnoszące się do karfilzomibu.

## **PRAC 2016**

W dokumencie Komisja wskazała na zwiększone ryzyko występowania żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (na podstawie badań klinicznych) oraz potencjalnego ryzyka związanego z toksycznością rozrodczą i rozwojową. Zaleciła jednocześnie odniesienie się do tych zdarzeń w dokumencie dot. planu zarządzania ryzykiem (RMP, ang. Risk Management Plan).

Komisja zaleciła również aktualizację RMP w stosunku do nowego wskazania do stosowania karfilzomibu, a mianowicie możliwości zastosowania karfilzomibu wyłącznie z deksametazonem, bez lenalidomidu. RMP powinien odnieść się do ryzyka toksyczności rozrodczej i rozwojowej. Należy również rozważyć aspekty dotyczące profilaktyki przeciwzakrzepowej.

### **PRAC 2016a**

W dokumencie Komisja wskazała, że podmiot odpowiedzialny powinien zaktualizować RMP odnośnie możliwości podawania większej dawki karfilzomibu w krótszym czasie infuzji (w ciągu 10 minut zamiast 30 minut), co powinno zostać uwzględnione w sekcji związanej z ryzykiem wystąpienia błędów medycznych. Konieczne jest również ścisłe monitorowanie działań niepożądanych związanych z takim podaniem leku. Komisja zaleciła, aby podmiot odpowiedzialny w kolejnym dokumencie PBRER/PSUR odniósł się do tej kwestii.

Pozostałe informacje zamieszczone w komunikatach PRAC zostały uwzględnione w ChPL Kyprolis.

## **4.3. Komentarz Agencji**

### **Skuteczność**

#### *Populacja ogólna badania – szersza od populacji wnioskowanej*

Wyniki z badania ASPIRE (mediana okresu obserwacji 67 mies. – wyniki pochodzące z publikacji Siegel 2018) wskazują, iż w grupie stosującej schemat KAR+LEN+DEX ryzyko wystąpienia zgonu zostało istotnie statystycznie i klinicznie zredukowane o 21% w porównaniu do grupy stosującej terapię LEN+DEX, a czas przeżycia całkowitego został wydłużony o 7,9 miesiąca (mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła 48,3 miesiąca w grupie badanej i 40,4 miesiąca w grupie kontrolnej). Częstość występowania zgonów ogółem była nieznacznie niższa w grupie KAR+LEN+DEX w porównaniu z grupą LEN+DEX i wynosiła odpowiednio ok. 62% i 67%.

W ramach analizy jakości życia ocenianej na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w odniesieniu do skali oceniającej ogólny stan zdrowia i jakość życia (GHS/QoL) wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść grupy badanej w odniesieniu do poprawy względem wartości początkowych o co najmniej 5 lub 10 punktów w 12. i 18. cyklu leczenia.

W przypadku jakości życia ocenianej według kwestionariusza QLQ-C30 znamiennej statystycznie różnicę na korzyść grupy badanej odnotowano dla ogólnej oceny stanu zdrowia i jakości życia we wszystkich ocenianych cyklach oraz w pełnym okresie obserwacji. Różnica między grupami w 12. cyklu była istotna klinicznie.

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby była istotnie statystycznie dłuższa w grupie KAR+LEN+DEX niż w grupie LEN+DEX – zarówno dla okresu obserwacji 18 mies., 31 mies. (mediana PFS 26,3 mies. dla interwencji badanej vs 17,6 mies. dla grupy kontrolnej) jak i 48 mies. (odpowiednio 26,1 mies. i 16,6 mies.).

Co najmniej bardzo dobra odpowiedź częściowa (rygorystyczna odpowiedź całkowita [sCR] + odpowiedź całkowita [CR] + bardzo dobra odpowiedź częściowa [VGPR]) występowała istotnie statystycznie częściej w grupie badanej (ok. 70% chorych) niż w grupie kontrolnej (ok. 40% chorych). Różnica między grupami była znamiennej statystycznie na korzyść KAR+LEN+DEX.

Odpowiedź częściowa występowała istotnie statystycznie rzadziej w grupie KAR+LEN+DEX niż w grupie LEN+DEX (17% vs 26%).

#### *Subpopulacja wyodrębniona przez wnioskodawcę*

Zgodnie z niepublikowanymi danymi wnioskodawcy w obydwu podgrupach wyodrębnionych przez wnioskodawcę i określonych jako „najbardziej zbliżone do populacji wnioskowanej” tj.

- chorzy w wieku <70 r.ż., ze stanem sprawności w skali ECOG 0-1, oporni na bortezomib i/lub u których uprzednio zastosowano lek immunomodulujący, inny niż LEN (podgrup A)
- chorzy w wieku <70 r.ż., ze stanem sprawności w skali ECOG 0-1, oporni na bortezomib i/lub oporni na uprzednio zastosowano lek immunomodulujący, inny niż LEN (podgrupa B)

wśród chorych otrzymujących KAR+LEN+DEX ryzyko wystąpienia zgonu zostało obniżone o [ ] względem grupy stosującej terapię LEN+DEX. Różnica między grupami w zakresie OS była istotna statystycznie.

Także w zakresie PFS zgodnie z niepublikowanymi danymi wnioskodawcy w wydzielonej subpopulacji różnica między grupami była istotna statystycznie. W podgrupie A, wśród chorych otrzymujących KAR+LEN+DEX ryzyko wystąpienia progresji choroby zostało obniżone o [ ] względem grupy stosującej terapię LEN+DEX, a w podgrupie B o [ ] .

Ryzyko wystąpienia zarówno zgonu jak i progresji choroby, w obu rozpatrywanych podgrupach chorych zostało obniżone w większym stopniu wśród chorych stosujących KAR+LEN+DEX względem chorych stosujących LEN+DEX, niż w przypadku populacji ogólnej (gdzie ryzyko wystąpienia zgonu zostało obniżone o 21% względem grupy stosującej komparator, a progresji choroby o 31%). Wnioskodawca argumentuje, że „przedstawiony wynik stanowi uzasadnienie dla kryteriów włączenia chorych do programu lekowego, zaproponowanych przez MZ i popartych przez grupę ekspertów klinicznych w dziedzinie hematologii. Wyszczególniona populacja chorych ma bowiem największą szansę na osiągnięcie realnej korzyści z zastosowania schematu KAR+LEN+DEX w zakresie OS/PFS.”

Należy przy tym zauważyć, że wyodrębniona subpopulacja jest zbliżona, ale nie zgodna z populacją wnioskowaną. Kryterium kwalifikacji programu lekowego wymagające aby chory kwalifikował się do przeszczepienia komórek macierzystych decyduje o tym, że w analizie wnioskodawca uwzględnił podgrupę lepiej rokujących chorych (młodszych, w lepszym stanie sprawności). Naturalne, więc jest że w tak dobranej grupie pacjentów odnoszona korzyść z leczenia jest większa.

Odnosnie jednak do wcześniejszego leczenia wnioskodawca wybrał grupę chorych opornych na bortezomib i/lub u których uprzednio zastosowano lek immunomodulujący, **inny niż LEN** oraz opornych na bortezomib i opornych na uprzednio zastosowany lek immunomodulujący, **inny niż LEN**, podczas gdy lenalidomid może być zgodnie z programem wcześniej stosowany przez pacjentów kwalifikujących się do programu, przy czym należy stwierdzić progresję choroby po co najmniej 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia lenalidomidem i deksametazonem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta protokół leczenia. Zgodnie z kryteriami wyłączenia badania ASPIRE tacy pacjenci byli z badania wykluczani, nie włączano bowiem pacjentów którzy mieli progresję na LEN+DEX w którymkolwiek momencie terapii, jeśli był to ostatnio stosowany protokół leczenia. Pacjenci mogli być włączani jeśli nie wystąpiła u nich progresja choroby w trakcie pierwszych 3 miesięcy leczenia, ale w sytuacji gdy LEN+DEX nie był ostatnio stosowaną linią terapii. Należy zauważyć, że w grupie chorych uwzględnionej przez wnioskodawcę, tj. chorych, którzy nie próbowali jeszcze terapii lenalidomidem, do którego w ramach interwencji dodawany jest karfilzomib, być może można się spodziewać lepszej odpowiedzi na leczenie, ponieważ jeśli lek nie był wcześniej stosowany jest większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi.

Wnioskodawca nie uwzględnił chorych wcześniej leczonych lenalidomidem w swojej analizie, ponieważ uważa, że główna populacja to chorzy oporni na bortezomib stosowany w I linii<sup>5</sup>. Z badania ASPIRE byli jednak wykluczani chorzy wcześniej leczeni bortezomibem, jeśli progresja wystąpiła w trakcie leczenia. W skład analizowanej subpopulacji mogą więc wchodzić chorzy oporni na bortezomib specyficznie rozumiani, przy czym oporność w badaniu ASPIRE zdefiniowano następująco: uzyskanie odpowiedzi < MR lub wystąpienie progresji w trakcie uprzednio stosowanej terapii lub w ciągu 60 dni od zakończenia terapii. Ponieważ wykluczano chorych, którzy mieli progresję w trakcie stosowania bortezomibu, w wybranej subpopulacji mogli się tylko znaleźć pacjenci z odpowiedzią < MR oraz tacy, u których progresja wystąpiła w ciągu 60 dni od zakończenia terapii. Do programu lekowego kwalifikują się chorzy wcześniej leczeni bortezomibem, którzy nie uzyskali remisji częściowej po 4 cyklach leczenia wg protokołu zawierającego bortezomib.

Co najmniej bardzo dobra odpowiedź częściowa (sCR + CR + VGPR) występowała istotnie statystycznie częściej w przypadku chorych stosujących badaną interwencję niż wśród chorych otrzymujących terapię LEN+DEX w obydwu wyodrębnionych przez wnioskodawcę subpopulacjach.

W przypadku podgrupy A, rzadziej wśród chorych stosujących badaną interwencję niż w grupie kontrolnej, występowała odpowiedź częściowa, ale różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

<sup>5</sup> Jak podkreśla wnioskodawca, populacja chorych, u których uprzednio zastosowano lenalidomid została uwzględniona w programie lekowym tylko ze względów etycznych (by nie odbierać tym chorym szansy na otrzymanie aktywnego leczenia). Trudno bowiem wyobrazić sobie sytuację, by lekarz w przypadku chorego, który po niepowodzeniu BOR (I linia) spełnia kryteria kwalifikacji do leczenia KAR+LEN+DEX (a więc ma szansę na potencjalne wyleczenie) wcześniej stosował jeszcze schemat LEN+DEX. W praktyce nie będzie więc, zdaniem wnioskodawcy, chorych z opornością na LEN+DEX, którzy mieliby zakwalifikować się do leczenia KAR+LEN+DEX. Sytuacja ta może jedynie dotyczyć chorych, którzy otrzymali drugą linię leczenia LEN+DEX, jeszcze przed zrefundowaniem schematu KAR+LEN+DEX.

## Bezpieczeństwo

W badaniu ASPIRE zgony ogółem (mediana okresu obserwacji ~31 mies.) odnotowano u niższego odsetka chorych w grupie KAR+LEN+DEX (7,7%) niż w grupie LEN+DEX (8,5%), jednak różnica między grupami nie była istotna statystycznie. W badaniu jednoramiennym Wang 2013 (okres obserwacji 24,4 mies.) odnotowano 3 zgony (5,8%).

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AE) ogółem w badaniu ASPIRE między grupami (KAR+LEN+DEX vs LEN+DEX) nie różniła się istotnie statystycznie. AE ogółem odnotowano u zdecydowanej większości chorych w obu grupach (tj. u 97-98%). U wszystkich pacjentów badania Wang 2013 zaobserwowano przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane.

Odsetki odnotowanych zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$ . stopnia nasilenia były w obu grupach badania ASPIRE zbliżone (80-87% w zależności od okresu obserwacji), natomiast w badaniu Wang 2013 były nieco wyższe (94%). Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami w badaniu ASPIRE.

Zgodnie z wynikami badania ASPIRE (zgodnie z publikacją Stewart 2015) istotne statystycznie różnice między grupą badaną a kontrolną **na niekorzyść terapii KAR+LEN+DEX** zaobserwowano dla mediany okresu obserwacji 31 mies. w przypadku następujących zdarzeń niepożądanych:

- o *dowolnym stopniu nasilenia*: zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem, zakażeń górnych i dolnych dróg oddechowych (w dowolnym stopniu nasilenia, w tym także określanych terminem zbiorczym), zakażeń wirusowych oraz grypy, zaburzeń metabolizmu i odżywiania, zespołu rozpadu guza i hipofosfatemii, niepokoju, bólu głowy; zaburzeń oka ogółem; zawału mięśnia sercowego (termin zbiorczy), zaburzeń naczyniowych ogółem, żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem, kaszlu, zaburzeń żołądka i jelit ogółem (termin zbiorczy), biegunki, nudności i bólu nadbrzusza, świądu oraz rumienia, gorączki, dreszczy;
- o *dowolnym i  $\geq 3$ . stopniu nasilenia*: małopłytkowości (dotyczy to zarówno terminu zbiorczego, jak również konkretnego zdarzenia o dowolnym i 4. stopniu nasilenia), hipokaliemii, nadciśnienia (w tym także określanego terminem zbiorczym), nieprawidłowych wyników badań wątroby ogółem (termin zbiorczy);
- o  $\geq 3$ . stopniu nasilenia: obniżonego stężenia potasu (termin zbiorczy), obniżonej liczby płytek krwi (termin zbiorczy), zwiększonej aktywności ALAT / AspAT oraz stężenia bilirubiny.

Zgodnie z zaktualizowanymi wynikami z publikacji Siegel 2018 (dla daty odcięcia danych 28 kwietnia 2017 roku dla końcowej analizy OS) spośród najczęstszych hematologicznych i niehematologicznych zdarzeń niepożądanych oraz innych zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania, **zdarzenia niepożądane, które występowały istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej to:**

- o *dowolnym stopniu*: biegunka, kaszel, gorączka, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, nudności, małopłytkowość;
- *dowolnym oraz  $\geq 3$ . stopniu nasilenia*: hipokaliemia, nadciśnienie.

Dla mediany okresu obserwacji badania ASPIRE równej ok. 31 mies. (zgodnie z publikacją Stewart 2015) ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) odnotowywano w obu grupach z podobną częstością (60% vs 54%). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Natomiast zgodnie z zaktualizowanymi wynikami z publikacji Siegel 2018 - różnica między grupami w występowaniu SAE ogółem była istotna statystycznie (65% vs 57%).

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania **karfilzomibu** w ramach programu lekowego „**Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)**”, jako terapii dodanej do lenalidomidu i deksametazonu, w porównaniu do:

- stosowania samego lenalidomidu i deksametazonu w subpopulacji chorych, u których w którymkolwiek z poprzedzających protokołów leczenia zastosowano bortezomib i nie uzyskano remisji częściowej po 4 cyklach wg tego protokołu;
- innych niż LEN+DEX refundowanych w Polsce opcji terapeutycznych w leczeniu nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego, wskazanych przez 4 ekspertów klinicznych w badaniu ankietowym<sup>6</sup>, w subpopulacji chorych, u których stwierdzono progresję choroby po co najmniej 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia lenalidomidem i deksametazonem, jeśli był to ostatni stosowany przez chorego protokół leczenia.

##### Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności – analizę wykonano jednak tylko dla pierwszej z subpopulacji wymienionych wyżej, tj. wcześniej leczonej bortezomibem.

##### Porównywane interwencje

I. **KAR+LEN+DEX vs LEN+DEX** – w subpopulacji pacjentów, u których w którymkolwiek z poprzedzających protokołów leczenia zastosowano bortezomib i nie uzyskano remisji częściowej po 4 cyklach takiego leczenia.

##### Komentarz AOTMiT:

Zgodnie z obowiązującym programem lekowym lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest refundowany w populacji pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim w wieku 18 lat i powyżej, u których spełniony jest co najmniej **jeden** z następujących warunków:

- stosowano co najmniej **dwa** poprzedzające protokoły leczenia;
- 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;
- **u chorego nie jest planowane przeszczepienie komórek macierzystych szpiku** i w pierwszym rzucie leczenia stosowano bortezomib.

Populacja wnioskowana to również pacjenci z opornym i nawrotowym szpiczakiem mnogim w wieku 18 lat i powyżej, natomiast warunki szczegółowe, które muszą być spełnione **łącznie**, są następujące:

<sup>6</sup> Badanie ankietowe zostało przeprowadzone dla populacji docelowej rozważanej w pierwotnej wersji programu lekowego dla KAR, ale wnioskodawca uznał jego wyniki za wciąż relewantne.

Subpopulacja wnioskowana, wcześniej leczona bortezomibem i populacja, w której jest refundowany wybrany komparator są więc zbieżne, ale występują też pewne różnice:

- skojarzenie LEN+DEX może być stosowane w III i kolejnych liniach leczenia, a w II w wyszczególnionych przypadkach związanych z wystąpieniem polineuropatii obwodowej, podczas gdy interwencja wnioskowana, tj. KAR+LEN+DEX dedykowana jest pacjentom w II, III lub IV linii leczenia, przy czym w którymkolwiek z poprzedzających protokołów leczenia musiał być zastosowany bortezomib (i/lub lek immunomodulujący (talidomid, lenalidomid lub pomalidomid));

- co do subpopulacji pacjentów wcześniej leczonej bortezomibem, w przypadku interwencji ocenianej wymagany jest brak remisji częściowej po 4 cyklach wg protokołu zawierającego bortezomib, a także wszyscy pacjenci kwalifikowani do leczenia KAR+LEN+DEX muszą kwalifikować się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i **przeszczepieniem komórek krwiotwórczych**, zaś w przypadku komparatora trzecie z możliwych kryteriów kwalifikacji jest następujące: „u chorego **nie jest planowane przeszczepienie komórek macierzystych** i w pierwszym rzucie leczenia stosowano bortezomib”.

Porównywanie zestawianych populacji utrudnia fakt, że w przypadku LEN+DEX wymagane jest spełnienie jednego z warunków kwalifikacji, podczas gdy kryteria kwalifikacji do leczenia KAR+LEN+DEX mają być spełnione łącznie. Z powyższego zestawienia widać jednak, że populacja wnioskowana i populacja, w której jest refundowany dobrany komparator są częściowo zbieżne, ale występują też pewne różnice. W szczególności wnioskodawca jako główną populację analizy, w której oceniana interwencja będzie stosowana w praktyce klinicznej, wskazał populację po niepowodzeniu leczenia bortezomibem w I linii. Komparator zaś w takiej populacji, tj. w pierwszym rzucie leczonej bortezomibem (nie sprecyzowano czy skutecznie czy nieskutecznie), jest refundowany jeśli u chorego nie jest planowane przeszczepienie komórek macierzystych.<sup>7</sup> Jest to wymóg niezgodny z zasadami stosowania interwencji ocenianej, gdyż chorzy ją stosujący muszą kwalifikować się do przeszczepienia.

**II. KAR+LEN+DEX vs inne niż LEN+DEX refundowane w Polsce opcje terapeutyczne** w leczeniu nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego, wskazane przez 4 ekspertów klinicznych w badaniu ankietowym, tj.:

- bendamustyna + prednizon;
- bortezomib + deksametazon;
- bortezomib + talidomid + deksametazon + cisplatyna + doksorubicyna + cyklofosfamid + etopozyd;
- cyklofosfamid + deksametazon;
- cyklofosfamid + talidomid + deksametazon;
- melfalan + prednizon;
- najlepsza terapia wspomagająca;
- winkrystyna + doksorubicyna + deksametazon;
- winkrystyna + melfalan + karmustyna + cyklofosfamid + prednizon;
- wysokodawkowy deksametazon

w subpopulacji pacjentów, u których stwierdzono progresję choroby po co najmniej 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia lenalidomidem i deksametazonem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta protokół leczenia.

Pierwotnie (przez wezwaniem do uzupełnienia wymagań minimalnych) wnioskodawca w tej subpopulacji jako komparator również dobrał LEN+DEX. Sprowadzało się to do założenia, że u chorych, u których wystąpiła progresja choroby na LEN+DEX w dalszym ciągu będzie stosowane nieskuteczne leczenie, co jest niezasadne. W uzupełnionych analizach wnioskodawca dla przedmiotowej subpopulacji wskazał wymienione wyżej komparatory, **porównawczej analizy z nimi jednak nie wykonał**. Wnioskodawca taki stan rzeczy argumentuje następująco: „**wnioskowana interwencja będzie w praktyce klinicznej stosowana głównie po niepowodzeniu leczenia I linii, a więc u chorych opornych na bortezomib**. Populacja chorych, u których uprzednio zastosowano lenalidomid została uwzględniona w programie lekowym ze względów etycznych (by nie odbierać tym chorym szansy na otrzymanie aktywnego leczenia). Trudno bowiem wyobrazić sobie sytuację, by lekarz w przypadku chorego, który po niepowodzeniu BOR (I linia) spełnia kryteria kwalifikacji do leczenia

<sup>7</sup> LEN+DEX może być też refundowany jako II linia leczenia po bortezomibie jeśli po leczeniu bortezomibem wystąpiła polineuropatia obwodowa co najmniej 3 stopnia, ale taka populacja też może nie być zbieżna z wnioskowaną, ponieważ aby kwalifikować się do przeszczepienia komórek krwiotwórczych trzeba znajdować się w dobrym stanie zdrowia.



KAR+LEN+DEX (a więc ma szansę na potencjalne wyleczenie) wcześniej stosował jeszcze schemat LEN+DEX. W praktyce nie będzie, więc chorych z opornością na LEN+DEX, którzy mieliby zakwalifikować się do leczenia KAR+LEN+DEX. Sytuacja ta może jedynie dotyczyć chorych, którzy otrzymali drugą linię leczenia LEN+DEX, jeszcze przed zrefundowaniem schematu KAR+LEN+DEX.” Należy jednak zauważyć, że LEN+DEX jest refundowany – jeśli w pierwszym rzucie leczenia stosowano bortezomib – u chorych, u których nie jest planowane przeszczepienie komórek macierzystych, a chorzy kwalifikujący się do leczenia KAR+LEN+DEX mają kwalifikować się do przeszczepienia. A więc również w subpopulacji chorych opornych na bortezomib, wskazanej przez wnioskodawcę jako główna, dobór komparatora nie jest nieproblematyczny (patrz wyżej).

Ogólnie, wydaje się, że dobór komparatora przez wnioskodawcę jest podyktowany dostępnością badania klinicznego ASPIRE, które porównuje KAR+LEN+DEX vs LEN+DEX. Taki dobór komparatora jest logiczny biorąc pod uwagę, że karfilzomib jest terapią dodaną do LEN+DEX, sytuację komplikują jednak specyficzne kryteria kwalifikacji do obowiązującego programu lekowego dla LEN+DEX jak i programu wnioskowanego.

Eksperti, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię, niestety nie wypowiedzieli się w kwestii właściwego komparatora dla interwencji ocenianej.

### **Perspektywa**

Płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólna NFZ i pacjenta.

### **Horyzont czasowy**

Dożywotni (40-letni).

### **Dyskontowanie**

Roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

### **Model**

W modelu wykonanym w programie MS Excel 2013 wyodrębniono następujące główne stany zdrowia:

- brak progresji choroby (PFS), podzielony na podstany: aktywne leczenie w ramach 2., 3. lub 4. linii oraz zakończenie aktywnego leczenia w ramach 2., 3. lub 4. linii;
- progresja choroby (PROG);
- zgon (ZGON).

Wykonano model typu partitioned survival (oparty o krzywe OS i PFS). Dane o skuteczności klinicznej zaczerpnięto z badania ASPIRE dla podgrupy chorych dobranej przez wnioskodawcę według kryteriów programu lekowego, tj. chorych w wieku <70 r.ż., ze stanem sprawności w skali ECOG 0-1, opornych na bortezomib i/lub u których uprzednio zastosowano lek immunomodulujący, inny niż LEN.

### **Komentarz Agencji:**

Kryterium kwalifikacji programu lekowego wymagające aby chory kwalifikował się do przeszczepienia komórek macierzystych decyduje o tym, że w analizie wnioskodawca uwzględnił podgrupę lepiej rokujących chorych (młodszych, w lepszym stanie sprawności). Wyniki analizy skuteczności dla takiej podgrupy oparto na danych wewnętrznych od Zamawiającego (nie ma możliwości ich weryfikacji). W tak dobranej grupie pacjentów odnoszona korzyść z leczenia jest większa.

Ponadto, niejasne jest dlaczego wnioskodawca wybrał grupę chorych opornych na bortezomib i/lub u których uprzednio zastosowano lek immunomodulujący, **inny niż LEN**. Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego mogą być włączeni chorzy, u których w którymkolwiek z poprzedzających protokołów leczenia zastosowano bortezomib i/lub lek immunomodulujący (talidomid, lenalidomid lub pomalidomid). Być może jest to podyktowane tym, że wnioskodawca uważa za główną populację analizy chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie bortezomibem w I linii i nie próbowali jeszcze terapii lenalidomidem, który stanowi komparator w analizie i do którego w ramach interwencji dodawany jest karfilzomib (można się spodziewać lepszej odpowiedzi na leczenie jeśli lek o danym mechanizmie działania nie był wcześniej stosowany). Tym niemniej do programu kwalifikują się pacjenci wcześniej leczeni lenalidomidem.

Z wybranej podgrupy chorych dalej wyodrębniono kolejne podgrupy, tj. chorych odpowiadających na leczenie, którzy będą podani przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (grupa ASCT) i chorych, którzy nie będą podawani transplantacji (grupa non-SCT). Jako chorych, którzy będą przeszczepiani wnioskodawca wybrał pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej bardzo dobrą częściową odpowiedź na leczenie (definicja w analizie klinicznej). Wykorzystano przy tym dane ucięte, tj. odpowiedź uzyskaną w czasie [ ] podawania leku - program ogranicza czas leczenia interwencją z 18 do [ ] ze względów ekonomicznych (celem ograniczenia kosztów).

W odniesieniu do struktury modelu – chorzy pojawiają się w modelu w stanie PFS, który nie jest stanem powracającym. W stanie PFS chory może pozostawać w trakcie aktywnego leczenia przeciwnowotworowego w II, III i IV linii lub zakończyć to leczenie z powodu braku odpowiedzi, nietolerancji bądź działań/zdarzeń niepożądanych. Chory pozostaje wtedy w stanie PFS, jednak otrzymuje świadczenia w ramach programu lekowego wykonywane aż do czasu progresji choroby. W przypadku progresji choroby chory trafia do stanu PROG. W ramach stanu PROG chory może stosować leczenie w kolejnej linii (III, IV lub V) bądź otrzymywać opiekę paliatywną. To do jakiego z tych dwóch rodzajów terapii chory zostanie zakwalifikowany określa ważony odsetek stosowania kolejnej linii leczenia po progresji w ramach II, III i IV linii leczenia, oszacowany osobno dla schematu KAR+LEN+DEX oraz schematu LEN+DEX na podstawie opinii ekspertów ( [REDACTED] w przypadku KAR+LEN+DEX oraz [REDACTED] w przypadku LEN+DEX)<sup>8</sup>. Pozostali chorzy po progresji otrzymują BSC.

Okres pomiędzy stwierdzeniem progresji w II, III i IV linii leczenia a rozpoczęciem kolejnej linii przyjęto na podstawie publikacji Yong 2016<sup>9</sup> na w zaokrągleniu 8,4 cykli (średnia ważona odsetkami chorych w danej linii leczenia z badania ASPIRE, gdyż w publikacji raportowano te okresy osobno dla poszczególnych linii). Na podstawie tej samej publikacji i przy stosowaniu tej samej metody szacowania, określono czas trwania kolejnej linii leczenia po progresji w II, III i IV linii na 6,9 cykli. Te same wartości przyjęto dla schematu KAR + LEN + DEX i LEN + DEX. Zbiór stosowanych opcji terapeutycznych wraz z prawdopodobieństwem ich otrzymywania (osobno dla schematu KAR+LEN+DEX oraz schematu LEN+DEX) po progresji w III i IV linii leczenia (po progresji w II linii przyjęto te same odsetki co po III linii leczenia) uzyskano od ankietowanych ekspertów klinicznych. Na podstawie ankiety określono również skład i częstotliwość świadczeń stosowanych w ramach BSC.

Stanem końcowym w modelu jest ZGON, będący oczywiście stanem absorbującym. Mogą do niego przechodzić chorzy ze stanów PFS oraz PROG.

Długość cyklu modelu wynosi 4 tygodnie; zastosowano korektę połowy cyklu.

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Efektywność interwencji

Do modelowania efektów zdrowotnych wykorzystano niepublikowane dane wewnętrzne od wnioskodawcy (data on file) z badania ASPIRE dotyczące porównania KAR+LEN+DEX vs LEN+DEX. Nie wykonano porównania z innymi komparatorami.

Wybrane dane dotyczą subpopulacji chorych w wieku <70 r.ż., ze stanem sprawności w skali ECOG 0-1, opornych na bortezomib i/lub u których uprzednio zastosowano lek immunomodulujący, inny niż LEN, podzielonej na dwie kolejne, modelowane odrębnie, podgrupy:

- chorych, którzy uzyskali co najmniej bardzo dobrą częściową odpowiedź na leczenie (VGPR) w ciągu [REDACTED] leczenia i którzy zostaną poddani przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (grupa ASCT);
- oraz chorych, którzy nie uzyskali co najmniej VGPR i w związku z tym nie będą poddani przeszczepieniu (grupa non-SCT).

Aby określić odsetki grupy ASCT i non-SCT w ramieniu interwencji i komparatora wykorzystano dane wnioskodawcy o odsetkach pacjentów uzyskujących co najmniej VGPR w ciągu [REDACTED] leczenia wśród chorych z wybranej subpopulacji (patrz tabela poniżej).

<sup>8</sup> Eksperti odpowiadali na pytanie, jaki jest odsetek chorych leczonych na kolejnej linii po schemacie LEN+DEX w III bądź IV linii leczenia. Jednakowo sformułowane pytanie dotyczyło schematu KAR+LEN+DEX. Z uwagi na to, iż pytania nie dotyczyły schematów stosowanych po niepowodzeniu leczenia technologią wnioskowaną lub komparatorem na II linii leczenia, postanowiono założyć ten sam zbiór terapii wraz z prawdopodobieństwem stosowania jak po leczeniu w ramach III linii. Za wagi przyjęto liczby chorych otrzymujących daną linię leczenia (II, III lub IV), zaczerpnięte z badania ASPIRE.

<sup>9</sup> Publikacja dotyczy 4 997 chorych na szpiczaka mnogiego i ścieżki ich leczenia w Belgii, Francji, Niemczech, Włoszech, Hiszpanii, Szwajcarii i Wielkiej Brytanii. Nie wiadomo na ile jest reprezentatywna dla Polski.

**Tabela 35. Prawdopodobieństwo uzyskania co najmniej VGPR w ciągu [redacted] leczenia oraz czas (średnia) do uzyskania co najmniej VGPR w ciągu [redacted] leczenia**

Parametr	KAR+LEN+DEX	LEN+DEX
Liczba chorych w subpopulacji	[redacted]	[redacted]
Liczba chorych, która uzyskała co najmniej VGPR w ciągu [redacted] leczenia (%)	[redacted]	[redacted]
Średni czas w miesiącach do uzyskania co najmniej VGPR w ciągu [redacted] leczenia (odchylenie standardowe)	[redacted]	[redacted]

\* liczebność tej subpopulacji jest niezgodna z przedstawioną w analizie klinicznej – nie ma możliwości weryfikacji, gdyż oparto się o dane wewnętrzne wnioskodawcy.

A więc przyjęto, że do grupy ASCT należy [redacted] chorych w ramieniu KAR+LEN+DEX vs [redacted] chorych w przypadku LEN+DEX, a do grupy non-SCT [redacted] w ramieniu KAR+LEN+DEX vs [redacted] w ramieniu LEN+DEX.

Wykorzystywanie danych dotyczących podgrupy z podgrupy chorych oczywiście obniża ich wiarygodność. Są to też dane sztucznie ucięte w [redacted] leczenia.

PFS w grupie non-SCT modelowano wykorzystując krzywą PFS Kaplana-Meier'a dla tej podgrupy w ramieniu LEN+DEX badania ASPIRE, do której dopasowano rozkład wykładniczy jako najlepiej dopasowany z rozkładów spełniających założenie proporcjonalnego hazardu w czasie. Krzywa, którą wykorzystano z niejasnych przyczyn dotyczyła [redacted] pacjentów – powinno ich być [redacted], ponieważ zgodnie z danymi wnioskodawcy analizowana subpopulacja chorych w ramieniu LEN+DEX liczyła [redacted] pacjentów, z czego [redacted] uzyskało co najmniej VGPR (czyli [redacted] a nie [redacted] nie uzyskało co najmniej VGPR albo brak było dla nich danych).

Przebieg krzywej PFS w ramieniu interwencji, tj. KAR+LEN+DEX został wyznaczony w oparciu o krzywą PFS dla schematu LEN+DEX przy założeniu proporcjonalności hazardu. Wartość HR oszacowano na podstawie badania ASPIRE dla okresu próby klinicznej ograniczonej do [redacted] przy użyciu modelu regresji Coxa (dostarczonego wykonawcy analiz przez wnioskodawcę). Rozważano różne zbiory danych jako potencjalne źródło wyznaczenia wartości HR, które można scharakteryzować następująco:

- grupa chorych non-SCT (brak uzyskania co najmniej VGPR) w ramieniu LEN+DEX (n=[redacted]);
- grupa chorych non-SCT (brak uzyskania co najmniej VGPR) w ramieniu KAR+LEN+DEX (n=[redacted]) – dane ucięte w [redacted];
- grupa chorych ASCT (uzyskanie co najmniej VGPR w trakcie badania) w ramieniu LEN+DEX (n=[redacted]) - dane ucięte w [redacted];
- grupach chorych ASCT (uzyskanie co najmniej VGPR w trakcie badania) w ramieniu KAR+LEN+DEX (n=[redacted]) – dane ucięte w [redacted].

Należy zwrócić uwagę, że w grupie a i b liczby uwzględnionych chorych są mniejsze niż wynikałoby to z tabeli 35 (co najmniej VGPR uzyskało w ramieniu LEN+DEX [redacted] chorych, więc brak wykazania co najmniej VGPR powinien dotyczyć [redacted] chorych, podobnie w ramieniu KAR+LEN+DEX co najmniej VGPR uzyskało [redacted] chorych, więc brak co najmniej VGPR powinien dotyczyć [redacted] chorych).

W analizie podstawowej uwzględniony został HR na danych z **grup non-SCT (a i b) i uciętych w [redacted] dla KAR+LEN+DEX:** [redacted]. Ucięcie danych w [redacted] ogranicza możliwość interpretowania przedziałów ufności dla HR w kontekście wnioskowania o istotności statystycznej (dane niedojrzałe).

Przyjęta w analizie wartość HR dla PFS w grupie non-SCT została zaimplementowana do modelu ekonomicznego w okresie pierwszych [redacted] leczenia (czyli w odniesieniu do okresu którego dotyczy). Po tym okresie założono, że ryzyko progresji choroby w ramieniu KAR+LEN+DEX z cyklu na cykl będzie tożsame z ryzykiem szacowanym w równoległym okresie w ramieniu LEN+DEX (krzywe PFS dla obu porównywanych interwencji zbiegają się w ogonach).

W przypadku grupy ASCT poszukiwano danych niezbędnych do modelowania PFS po przeszczepieniu. Możliwość wykonania u chorych odpowiadających na leczenie przeszczepienia komórek krwiotwórczych uwzględniono w analizie, ponieważ zgodnie ze zmienionym programem lekowym **leczenie KAR+LEN+DEX ma przygotowywać chorych do przeszczepienia**. Nie ma jednak danych klinicznych, które oceniałyby skuteczność skróconego (do [redacted]) stosowania interwencji jako przygotowania do przeszczepienia ani danych o późniejszym przeżyciu takich chorych po transplantacji. Wnioskodawca, aby poradzić sobie z tym problemem wykonał **przeгляд niesystematyczny** w bazie MEDLINE, poszukując publikacji raportujących krzywe Kaplana-Meier'a po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych u chorych na opornego szpiczaka mnogiego. Spośród odnalezionych źródeł (bez uzasadnienia) wybrano publikację Veltri 2017, będącą retrospektywną analizą chorych, u których przeszczep wykonano po raz pierwszy (analizowano dane 233 pacjentów, którzy przeszli przeszczepienie w jednym ośrodku w Stanach Zjednoczonych). Dane z wybranej publikacji dotyczą więc populacji innej niż

większość chorych w badaniu ASPIRE, ponieważ u ponad 50% pacjentów w tym badaniu przeszczepienie było już wykonane przed włączeniem do badania. Wnioskodawca wykorzystał dane z badania Veltri 2017 dotyczące tylko pacjentów „non-double refractory”, czyli opornych na bortezomib albo lek immunomodulujący. Nie brano pod uwagę wyników dla chorych z opornością na bortezomib i lek immunomodulujący, mimo że tacy pacjenci mogą również kwalifikować się do programu lekowego. **Dane dotyczące wyników PFS i OS po przeszczepieniu są więc obciążone bardzo licznymi ograniczeniami, a determinują długoterminowe przeżycie chorych w grupie ASCT.**

Do danych empirycznych z badania dopasowano krzywą wg rozkładu Weibulla (wybraną biorąc pod uwagę dopasowanie i spełnianie warunku proporcjonalności hazardu). Założono, że kształt krzywej PFS po ASCT będzie identyczny w ramieniu interwencji i komparatora.

Celem kalkulacji kosztów i efektów zdrowotnych ponoszonych w stanach bez progresji i po progresji choroby dokonano złożenia krzywych PFS wyodrębnionych dla grup non-SCT i ASCT z wykorzystaniem średniej ważonej dla każdego cyklu, gdzie jako wagi posłużyły odsetki uzyskania co najmniej VGPR w ciągu [redacted] leczenia w obu porównywanych interwencjach – w grupie KAR+LEN+DEX u znacznie większego odsetka chorych jest więc wykonywanie przeszczepienie niż w ramieniu LEN+DEX.

Taką samą logikę i źródła zastosowano modelując przeżycie całkowite i czas trwania aktywnego leczenia.<sup>10</sup>

W grupie non-SCT HR służący do estymacji krzywej OS KAR+LEN+DEX względem krzywej LEN+DEX oszacowano w analizie podstawowej na [redacted]. W przypadku czasu aktywnego leczenia wartości parametru HR do modelowania krzywej wyznaczono odrębnie dla każdego komponentu w schemacie:

- [redacted] dla KAR;
- [redacted] dla LEN;
- [redacted] dla DEX.

#### Użyteczności stanów zdrowia

Przyjęto wartości 0,81 dla stanu przed progresją, 0,64 dla staniu po progresji w trakcie aktywnego leczenia i 0,59 dla stanu po progresji na BSC na podstawie publikacji Agthoven 2004. Populacja tego badania nie odpowiada wnioskowanej – w raportowanym badaniu wzięli udział wcześniej nieleczeni chorzy na szpiczaka mnogiego poniżej 66 r.ż. w II lub III stadium choroby.

W analizie przyjęto dodatkowo obniżkę jakości życia związaną z występowaniem działań/zdarzeń niepożądanych. Wartości obniżki oraz średnie długości trwania dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych zostały ustalone na podstawie raportu przedłożonego do NICE dla pomalidomidu w leczeniu szpiczaka. Wartości zagregowanych obniżek użyteczności dla zdarzeń niepożądanych (0,00014 dla interwencji i 0,00020 dla komparatora) uzyskano poprzez pomnożenie obniżek wartości użyteczności przez prawdopodobieństwo ich wystąpienia oraz czas trwania, które określono na podstawie próby klinicznej ASPIRE.

#### Koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne:

- koszty leków (ze schematów KAR+LEN+DEX i LEN+DEX oraz leków stosowanych w kolejnych liniach po progresji);
- koszty podania leków;
- koszt przeszczepienia komórek krwiotwórczych;
- koszty leczenia terminalnej fazy choroby;
- koszty leczenia działań niepożądanych stopnia 3. i 4., które wystąpiły co najmniej u 1% pacjentów;
- koszty diagnostyki i monitorowania.

Cena karfilzomibu pochodzi od wnioskodawcy i wynosi [redacted] netto ([redacted] brutto) za opakowanie 60 mg. Wnioskodawca proponuje RSS, w ramach którego zobowiązuje się [redacted].

Cenę za mg lenalidomidu oszacowano jako iloraz kwoty refundacji oraz wielkości refundacji w mg najtańszego w przeliczeniu na mg opakowania lenalidomidu (Revlimid, 21 kaps., kaps. twarde, 25 mg) w oparciu o dane NFZ za okres styczeń – grudzień 2017 r. (29,44 zł za mg brutto). Można się spodziewać, że cena Revlimidu będzie

<sup>10</sup> Wymodelowany na podstawie badania ASPIRE czas stosowania komparatora może nie odpowiadać zasadom stosowania lenalidomidu zgodnie z obowiązującym programem lekowym - zgodnie z kryteriami zakończenia udziału w obowiązującym programie leczenie jest przerywane w przypadku progresji choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia i w przypadku braku remisji częściowej po 6 cyklach leczenia.

się zmieniać ponieważ obniżeniu uległa cena oficjalna tego leku na ostatnim Obwieszczeniu MZ ws. wykazu leków refundowanych na dzień 1 maja 2018 r. LEN stosowany jest jednak zarówno w ramieniu interwencji jak i komparatora, choć różny jest czas jego stosowania.

Cena deksametazonu pochodzi z Obwieszczenia MZ aktualnego na dzień złożenia wniosku (ceny deksametazonu nie uległy zmianie) i jest średnią ważoną cen poszczególnych preparatów zawierających deksametazon oraz udziałów poszczególnych opakowań w refundacji za okres styczeń-grudzień 2017 r.

Poza kosztami leków wchodzących w skład protokołów KAR+LEN+DEX i LEN+DEX uwzględniono koszty leków wchodzących w skład schematów stosowanych na kolejnych liniach leczenia po KAR+LEN+DEX/LEN+DEX.

Wśród wymienionych przez ekspertów schematów znalazły się:

- bendamustyna + prednizon (BEN+PRE, BP);
- bortezomib + talidomid + deksametazon + cisplatyna + doksorubicyna + cyklofosfamid + etopozyd (BOR+TAL+DEK+CIS+DOK+CYK+ETO, VDT-PACE);
- bortezomib + deksametazon (BOR+DEK, VD);
- cyklofosfamid + talidomid + deksametazon (CYK+TAL+DEK, CTD);
- winkrystyna + doksorubicyna + deksametazon (WIN+DOK+DEK, VAD);
- melfalan + prednizon (MEL+PRE, MP);
- winkrystyna + melfalan + karmustyna + cyklofosfamid + prednizon (WIN+MEL+KRM+CYK+PRE, VMBCP);
- cyklofosfamid + deksametazon (CYK+DEK, CD);
- wysokodawkowy deksametazon (HD-DEK);
- najlepsza terapia wspomagająca (BSC).

Ceny leków innych niż KAR oraz LEN przyjęto na podstawie Obwieszczenia MZ aktualnego na dzień składania wniosku. Nie uwzględniono cen z komunikatów DGL, które mogą się znacząco różnić (np. cena bortezomibu wg Obwieszczenia MZ jest kilkukrotnie wyższa niż cena efektywna wg komunikatów DGL – patrz AWA nr OT.4332.1.2018 dla leków Bortezomib Zentiva w chłoniaku z komórek płaszczka; <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5453-53-2018-zlc>). Dla leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP (jak talidomid) korzystano z *Katalogu świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia; Część A – substancje czynne wchodzące w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP*.

Dawkowanie leków ustalono na podstawie obowiązującego programu lekowego leczenia szpiczaka mnogiego, odpowiednich ChPL i odnalezionych publikacji.

Średnią powierzchnię ciała (1,73 m<sup>2</sup>) przyjęto na podstawie publikacji Clark 2011 dotyczącej populacji brazylijskiej, a średnią masę ciała (75,54 kg) na podstawie publikacji amerykańskiej.

Koszty diagnostyki i monitorowania oszacowano na podstawie wyceny obowiązującej w aktualnie realizowanym programie lekowym B.54: „Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)”.

Koszty podania wyliczono wg Zarządzeń Prezesa NFZ, przy czym założono, że leki w postaci tabletek są przyjmowane przez pacjenta w domu, tj. bezkosztowo. Przyjęto, że karfilzomib, podawany we wlewie dożylnym, w 100% podawany jest taniej, a więc w trybie ambulatoryjnym, a nie w ramach hospitalizacji jednodniowej (wlew trwa 10 minut, ale konieczne jest też odpowiednie nawodnienie pacjenta, deksametazon podaje się w okresie od 30 minut do 4 godzin przed podaniem produktu Kyprolis).

Koszt przeszczepienia wyznaczono jako średnią wartość grupy JGP S21 *Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych* w 2016 r. (53 322,83 zł).

Koszt opieki terminalnej wyznaczono na podstawie opinii ekspertów klinicznych (4 960,35 zł w przeliczeniu na 1 chorego).

Spośród działań niepożądanych uwzględniono działania 3. i 4. stopnia, których częstość występowania nie przekraczała w skali miesiąca 1% ogółu leczonych (anemia, trombocytopenia, biegunka, neutropenia, leukopenia, limfocytopenia, zmęczenie). Wyniki analizy sugerują, że koszty leczenia działań niepożądanych w przypadku terapii dodanej KAR+LEN+DEX są niższe niż dla terapii dwulekowej LEN+DEX, która jest dłużej stosowana.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela poniżej przedstawia wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy z perspektywy NFZ (wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone) dla porównania KAR+LEN+DEX vs LEN+DEX.

#### Analiza kosztów-użyteczności

Tabela 36. Wyniki analizy podstawowej – wariant bez RSS/z RSS

Parametr	KAR+LEN+DEX	LEN+DEX
<b>Całkowity koszt różniący [zł]</b>	338 643,45/ [ ]	247 085,74
w tym koszt leków [zł]	244 877,78/ [ ]	173 012,32
<b>Koszt inkrementalny [zł]</b>	91 557,72/ [ ]	
<b>Efekt [QALY]</b>	3,59	3,06
<b>Efekt inkrementalny [QALY]</b>	0,53	
<b>ICUR [zł/QALYG]</b>	<b>174 140,62/ [ ]</b>	

Wnioskodawca oszacował, że KAR+LEN+DEX przynosi dodatkowy efekt zdrowotny w porównaniu z LEN+DEX w wysokości 0,53 QALYG. Stosowanie interwencji jest przy tym droższe od komparatora o ok. 92 tys. zł w wariacie bez RSS i ok. [ ] tys. zł w wariacie RSS.

Wartość współczynnika ICUR wynosi 174 140,62 zł za QALYG w wariacie bez RSS i [ ] za QALYG w wariacie z RSS. KAR+LEN+DEX jest więc terapią kosztowo nieużyteczną w porównaniu z LEN+DEX w wariacie bez RSS i kosztowo-użyteczną w wariacie z RSS.

W zestawieniu z komparatorami innymi niż LEN+DEX wykonano tylko bardzo uproszczone porównanie kosztów ([ ]) <sup>11</sup>. Koszt leczenia uwzględnionymi terapiami wyznaczono zbiorczo (co nie wydaje się zasadne), posługując się odsetkami z jakimi chorzy stosują wyszczególnione terapie na podstawie badania ankietowego i przy założeniu, że chorzy stosowali już uprzednio bortezomib, a więc schematy z listy potencjalnych schematów zawierające bortezomib nie będą stosowane. Uwzględniono następujące udziały poszczególnych opcji:

Tabela 37. Rozkład procentowy opcji terapeutycznych stosowanych po schemacie LEN+DEX, i w miejsce których schemat KAR+LEN+DEX mógłby być zastosowany

Technologia	Odsetek
bendamustyna + prednizon	[ ]
bortezomib + talidomid + deksametazon + cisplatyna + doksorubicyna + cyklofosfamid + etopozyd	[ ]
bortezom b + deksametazon	[ ]
cyklofosfamid + talidomid + deksametazon	[ ]
winkrystyna + doksorubicyna + deksametazon	[ ]
melfalan + prednizon	[ ]
winkrystyna + melfalan + karmustyna + cyklofosfamid + prednizon	[ ]
cyklofosfamid + deksametazon	[ ]
wysokodawkowy deksametazon	[ ]
BSC	[ ]

<sup>11</sup> Przedstawione „porównanie kosztowe” nie może być uznane za wykonanie porównania z wybranymi komparatorami, ponieważ nie uwzględniono efektów zdrowotnych, a koszt terapiami alternatywnymi określono zbiorczo.

Poniżej przedstawiono porównanie kosztowe zestawianych opcji terapeutycznych w perspektywie NFZ (wspólna jest zbliżona).

**Tabela 38. Porównanie kosztowe KAR+LEN+DEX vs. inne niż LEN+DEX refundowane schematy leczenia możliwe do zastosowania w populacji docelowej**

Terapia	Koszt leczenia [redacted] (niezdykontowany) (zł)	
	bez RSS	z RSS
<b>Perspektywa płatnika publicznego</b>		
KAR+LEN+DEX	346 763,97	[redacted]
Inne niż LEN+DEX refundowane schematy leczenia (traktowane zbiorczo)	5 220,06	5 220,06
Koszt inkrementalny (zł)	341 543,91	[redacted]

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto jednego opakowania leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności (134 514 zł), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi z perspektywy płatnika publicznego [redacted] netto w wariantcie bez RSS i [redacted] zł netto w wariantcie z RSS.

Dla porównania z komparatorami innymi niż LEN+DEX cena KAR musiałaby wynosić [redacted].

Cena karfilzomibu zaproponowana przez wnioskodawcę to [redacted] netto za opakowanie.

**W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**, ponieważ w analizie klinicznej przedstawiono randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

#### **Analiza deterministyczna**

Ogromny wpływ na wyniki analizy ma przyjęty horyzont czasowy – przy przyjęciu horyzontu 1 roku wartość współczynnika ICUR rośnie o ok. 1 700%- [redacted] do ponad 3 mln zł w wariantcie bez RSS i ponad [redacted] w wariantcie z RSS, w horyzoncie 2 lat o ponad 600% do ponad 1 mln zł w wariantcie bez RSS i ponad [redacted] zł w wariantcie z RSS, w horyzoncie 5 lat wzrost wciąż wynosi ponad 100% do ok. 390 tys. zł w wariantcie bez RSS i ok. [redacted] w wariantcie z RSS. Wnioskowanie z analizy w wariantcie z RSS zmienia też przyjęcie założenia, że NFZ płaci nie tylko za podane pacjentowi mg substancji lecz za wszystkie zużyte – przy uwzględnieniu *waste* wartość współczynnika ICUR rośnie o [redacted] do kwoty [redacted] w wariantcie z RSS. Bardzo duży wpływ na wyniki analizy i często zmieniający wnioskowanie mają też wysoce niepewne założenia dotyczące skuteczności klinicznej porównywanych interwencji, np. przyjęcie alternatywnej wartości HR OS dla chorych z brakiem uzyskania co najmniej VGPR w ciągu [redacted] podwyższa ICUR o [redacted] w wariantcie z RSS do wartości przekraczającej próg, tj. ok. [redacted] zł. Bardzo znaczący wpływ – podwyższający bądź obniżający ICUR o ponad [redacted] w wariantcie z RSS - mają też założenia odnośnie mediany czasu do uzyskania co najmniej VGPR w ciągu [redacted] w ramieniu KAR+LEN+DEX. Istotne są również odsetek chorych z co najmniej VGPR w ciągu [redacted] leczenia i czas aktywnej terapii dla chorych z brakiem uzyskania co najmniej VGPR w ciągu [redacted].

#### **Analiza probabilistyczna**

Prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności KAR+LEN+DEX względem LEN+DEX wynosi 33,7% w wariantcie bez RSS i [redacted] w wariantcie z RSS.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości znajdują się w AE wnioskodawcy.

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 39. 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?	?	Brak jest danych klinicznych, które w pełni odpowiadałyby populacji wnioskowanej.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Nie wykonano porównania z wszystkimi dobranymi komparatorami. Problem z doбором komparatora opisano w podrozdziale <i>Porównywane interwencje</i> w rozdziale <i>Opis i struktura modelu wnioskodawcy</i> .
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	W analizie wykorzystano niepublikowane dane wewnętrzne wnioskodawcy z badania ASPIRE. Oparto się o dane dla podgrupy nieprzewidzianej w protokole badania. Poszukując danych o efektach przeszczepienia komórek krwiotwórczych wykonano <b>przegląd niesystematyczny</b> .
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK/?	Wyniki dotyczące skuteczności ekstrapolowano bardzo znacznie poza horyzont czasowy badania przy braku długoterminowych danych klinicznych.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzontie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	?	Wybrano publikację Agthoven 2004 ponieważ wyniki opierały się o zastosowanie zalecanego kwestionariusza EQ-5D u chorych na szpiczaka mnogiego. Bardziej wiarygodne byłoby posłużenie się bezpośrednio danymi z badania klinicznego dla analizowanej interwencji.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	

#### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Struktura modelu jest klasyczna dla chorób onkologicznych, natomiast przeprowadzona analiza cechuje się bardzo dużą niepewnością ze względu na ograniczenia danych wejściowych do modelu (patrz poniżej).

Nie wykonano porównania z wszystkimi komparatorami dla analizowanej interwencji – pominięto subpopulację po niepowodzeniu leczenia lenalidomidem i deksametazonem, dla której wykonano jedynie bardzo uproszczone porównanie kosztów. Problem z doбором komparatora został szczegółowo omówiony w podrozdziale *Porównywane interwencje* w rozdziale *Opis i struktura modelu wnioskodawcy*.

#### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy jest niewiarygodna - brak jest danych klinicznych odpowiadających populacji docelowej zdefiniowanej we wnioskowanym programie lekowym, na podstawie których można by wiarygodnie wnioskować o skuteczności analizowanej interwencji w porównaniu z właściwym komparatorem. Kształt programu lekowego wynika z opinii ekspertów (patrz rozdział 8) i jest podyktowany względami ekonomicznymi i specyficznymi potrzebami polskiej populacji pacjentów. Jak jednak podkreśla w swojej opinii



Konsultant Krajowy w dziedzinie hematologii Prof. dr hab. n. med. W. Jędrzejczak żadne badanie kliniczne nie jest dedykowane analizowanemu problemowi decyzyjnemu (skrócone leczenie KAR+LEN+DEX jako przygotowanie do przeszczepienia komórek krwiotwórczych).

W tej sytuacji:

- wyniki analizy skuteczności oparto o dane niepublikowane dla podgrupy z podgrupy pacjentów badania ASPIRE, niewielkiej liczebnie i niepredefiniowanej w protokole badania. Wykorzystywano też dane ucięte w [ ] terapii;

- wykorzystano niepewne i nieprzystające do analizowanej populacji dane z niesystematycznie wyszukanej i wybranej publikacji Veltri 2017 dotyczącej efektów przeszczepienia komórek krwiotwórczych.

Wszystkie wątpliwości związane z powyższymi ograniczeniami i ocena źródeł danych zostały zawarte w podrozdziale *Efektywność interwencji* w rozdziale *Dane wejściowe do modelu*.

Ponadto, niejasne jest czy prawidłowo wyznaczono wartości HR dla porównania KAR+LEN+DEX vs LEN+DEX dla OS, PFS i TTD na podstawie modelu regresji Coxa dostarczonego autorom analiz przez wnioskodawcę (nie wiadomo jak poradzono sobie z możliwą nierównowagą w charakterystyce pacjentów pomiędzy porównywanymi ramionami w związku z wydzieleniem subpopulacji i związaną z tym utratą randomizacji).

Wątpliwe jest też modelowanie przebiegu krzywych dla KAR+LEN+DEX w oparciu o wartość HR na podstawie krzywej dla LEN+DEX przy założeniu proporcjonalności hazardu. W ocenie NICE dotyczącej karfilzomibu stwierdzono, że wizualna inspekcja krzywych Kaplana-Meier'a w badaniu ASPIRE wskazuje na odstępstwa od proporcjonalności.

Ze względów wykazanych powyżej oszacowania dotyczące skuteczności oparte o analizę podgrup nie mogą być uznane za wiarygodne, a mają decydujący wpływ na wyniki analizy jak wykazała analiza wrażliwości. Również modelowanie efektów przeszczepienia w grupie chorych, którzy są mu podawani, trudno uznać za wiarygodne (wykorzystano niesystematycznie wyszukaną publikację Veltri 2017, gdzie analizowano retrospektywnie dane 233 pacjentów, którzy przeszli przeszczepienie po raz pierwszy w jednym ośrodku w Stanach Zjednoczonych. Dane z wybranej publikacji dotyczą populacji innej niż większość chorych w badaniu ASPIRE, ponieważ u ponad 50% pacjentów w tym badaniu przeszczepienie było już wykonane przed włączeniem do badania. Wnioskodawca wykorzystał dane z badania Veltri 2017 dotyczące tylko pacjentów „non-double refractory”, czyli opornych na bortezomib albo lek immunomodulujący. Nie brano pod uwagę wyników dla chorych z opornością na bortezomib i lek immunomodulujący, mimo że tacy pacjenci mogą również kwalifikować się do programu lekowego).

Dodatkowo, nie rozważano wpływu przeszczepienia na użyteczność życia chorych.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

W strukturze modelu nie odnaleziono poważniejszych błędów (zmieniła się cena lenalidomidu, ale nie ma to wpływu na wyniki analizy).

Walidacja konwergencji wykazała, że wyniki niniejszej analizy nie są zgodne z wynikami jedynej odnalezionej analizy ekonomicznej Jakubowiak 2016 dotyczącej opłacalności stosowania KAR+LEN+DEX vs LEN+DEX u chorych z nawrotowym szpiczakiem mnogim w 2-4 linii leczenia z perspektywy płatnika amerykańskiego. Wymodelowany zysk z leczenia w analizie Jakubowiak 2016 był większy niż w niniejszej analizie, jednak różne są również ich założenia.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych – brak jest dobrej jakości danych, które umożliwiłyby przebadanie bardziej wiarygodnych obliczeń.

## 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania **karfilzomibu** w ramach programu lekowego „**Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)**”, jako terapii dodanej do lenalidomidu i deksametazonu, w porównaniu do:

- stosowania samego lenalidomidu i deksametazonu w subpopulacji chorych, u których w którymkolwiek z poprzedzających protokołów leczenia zastosowano bortezomib i nie uzyskano remisji częściowej po 4 cyklach wg tego protokołu;
- innych niż LEN+DEX refundowanych w Polsce opcji terapeutycznych w leczeniu nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego, wskazanych przez 4 ekspertów klinicznych w badaniu ankietowym, w subpopulacji chorych, u których stwierdzono progresję choroby po co najmniej 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia lenalidomidem i deksametazonem, jeśli był to ostatni stosowany przez chorego protokół leczenia.

Wykonano analizę kosztów-użyteczności w dożywotnim horyzoncie czasowym dla pierwszej z wskazanych subpopulacji, a dla drugiej bardzo uproszczone porównanie kosztów.

### Wyniki

Wnioskodawca oszacował, że KAR+LEN+DEX przynosi dodatkowy efekt zdrowotny w porównaniu z LEN+DEX w wysokości 0,53 QALYG. Stosowanie interwencji jest przy tym droższe od komparatora o ok. 92 tys. zł w wariantcie bez RSS i ok. [redacted] tys. zł w wariantcie RSS.

Wartość współczynnika ICUR wynosi 174 140,62 zł za QALYG w wariantcie bez RSS i [redacted] za QALYG w wariantcie z RSS z perspektywy płatnika publicznego (wspólna jest zbliżona). KAR+LEN+DEX jest więc terapią kosztowo nieużyteczną w porównaniu z LEN+DEX w wariantcie bez RSS i kosztowo-użyteczną w wariantcie z RSS.

Oszacowana wartość progowa ceny zbytu netto jednego opakowania leku, wynosi z perspektywy płatnika publicznego [redacted] netto w wariantcie bez RSS i [redacted] netto w wariantcie z RSS.

Dla porównania z komparatorami innymi niż LEN+DEX cena KAR musiałaby wynosić [redacted].

Cena karfilzomibu zaproponowana przez wnioskodawcę to [redacted] netto za opakowanie.

Analiza wrażliwości wykazała, że ogromny wpływ na wyniki analizy ma przyjęty horyzont czasowy – przy przyjęciu horyzontu 1 roku wartość współczynnika ICUR rośnie o ok. 1 700%- [redacted] do ponad 3 mln zł w wariantcie bez RSS i ponad [redacted] w wariantcie z RSS, w horyzoncie 2 lat o ponad 600% do ponad 1 mln zł w wariantcie bez RSS i ponad [redacted] zł w wariantcie z RSS, w horyzoncie 5 lat wzrost wciąż wynosi ponad 100% do ok. 390 tys. zł w wariantcie bez RSS i ok. [redacted] w wariantcie z RSS. Wnioskowanie z analizy w wariantcie z RSS zmienia też przyjęcie założenia, że NFZ płaci nie tylko za podane pacjentowi mg substancji lecz za wszystkie zużyte – przy uwzględnieniu warte wartość współczynnika ICUR rośnie o [redacted] do kwoty [redacted] w wariantcie z RSS. Bardzo duży wpływ na wyniki analizy i często zmieniający wnioskowanie mają też wysoce niepewne założenia dotyczące skuteczności klinicznej porównywanych interwencji, np. przyjęcie alternatywnej wartości HR OS dla chorych z brakiem uzyskania co najmniej VGPR w ciągu [redacted] podwyższa ICUR o [redacted] w wariantcie z RSS do wartości przekraczającej próg, tj. ok. [redacted] zł. Bardzo znaczący wpływ – podwyższający bądź obniżający ICUR o ponad [redacted] w wariantcie z RSS - mają też założenia odnośnie mediany czasu do uzyskania co najmniej VGPR w ciągu [redacted] w ramieniu KAR+LEN+DEX. Istotne są również odsetek chorych z co najmniej VGPR w ciągu [redacted] leczenia i czas aktywnej terapii dla chorych z brakiem uzyskania co najmniej VGPR w ciągu [redacted].

Prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności KAR+LEN+DEX względem LEN+DEX wynosi 33,7% w wariantcie bez RSS i [redacted] w wariantcie z RSS.

Analizę wnioskodawcy trudno uznać za wiarygodną, gdyż brak jest danych klinicznych odpowiadających populacji docelowej zdefiniowanej we wnioskowanym programie lekowym. W tej sytuacji:

- wyniki analizy skuteczności oparto o dane niepublikowane dla podgrupy z podgrupy pacjentów badania ASPIRE, niewielkiej liczebnie i nieprzewidzianej w protokole badania. Wykorzystywano też dane ucięte w [redacted] terapii;
- wykorzystano niepewne i nieprzystające do analizowanej populacji dane z niesystematycznie wyszukanej i wybranej publikacji Veltri 2017 dotyczącej efektów przeszczepienia komórek krwiotwórczych.

Problematyczny jest też dobór komparatora w analizie (porównanie wykonano *de facto* tylko z LEN+DEX).

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wnioskodawcy było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu **Kyprolis (karfilzomib)** stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w ramach proponowanego programu lekowego „**Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)**”.

##### Populacja docelowa

Produkt leczniczy Kyprolis w skojarzeniu albo z lenalidomidem i deksametazonem, albo tylko z deksametazonem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia (ChPL Kyprolis).

Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym populacja jest znacznie ograniczona i zakłada się stosowanie karfilzomibu tylko w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem, u chorych dorosłych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, u których:



##### Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ).

##### Horizont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (od września 2018 r. do sierpnia 2020 r.).

##### Porównywane scenariusze

W analizie rozpatrywano dwa scenariusze:

- **istniejący**, stanowiący przedłużenie stanu aktualnego na lata 2018-2020, w którym karfilzomib nie podlega finansowaniu ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, a pacjenci z analizowanej grupy przyjmują jedynie lenalidomid + deksametazon;
- **nowy**, przedstawiający sytuację, w której Minister Zdrowia wyda pozytywną decyzję o finansowaniu ze środków publicznych karfilzomibu. W tym wypadku wnioskodawca zakłada, że nastąpi częściowe zastąpienie technologii opcjonalnej przez karfilzomib (skojarzony z lenalidomidem i deksametazonem).

##### Komentarz analityka AOTMiT:

Należy zauważyć, że w subpopulacji pacjentów, u których stwierdzono progresję choroby po co najmniej 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia lenalidomidem i deksametazonem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta protokół leczenia, niezasadnym jest przyjęcie jako komparatora terapii lenalidomidem i deksametazonem, zakładałoby to bowiem dalsze stosowanie u tych pacjentów nieskutecznej terapii. Przyjęte przez wnioskodawcę w BIA założenie, że karfilzomib+lenalidomid+deksametazon przejmuje rynek jedynie od lenalidomidu+deksametazonu we wskazanej populacji pacjentów, u której stwierdzono progresję choroby po tej terapii, jest więc niezasadne.

W tej sytuacji, po wezwaniu do uzupełnienia względem wymagań minimalnych, wnioskodawca uwzględnił w analizie, ale tylko jako scenariusz analizy wrażliwości, założenie, że część chorych z populacji wnioskowanej (arbitralnie wybrano, że będzie to 25%) nie może stosować LEN+DEX, a stosuje inne schematy leczenia

refundowane w Polsce w leczeniu nawrotowego/opornego szpiczaka, w odsetkach i rodzajach określonych w tabeli 37.

Dodatkowo należy zaznaczyć, że również w populacji wcześniej leczonej bortezomibem skojarzenie LEN+DEX nie jest nieproblematycznym komparatorem, ponieważ zgodnie z obowiązującym programem lekowym dla lenalidomidu, jeśli w I rzucie stosowano bortezomib, lenalidomid (+deksametazon) refundowany jest jeśli „u chorego nie jest planowane przeszczepienie komórek macierzystych”, co stoi w sprzeczności z wnioskowanym programem lekowym (do którego mogą być włączani pacjenci, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i przeszczepieniem komórek krwiotwórczych).

### Koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, tj.:

- koszty leków (schematów KAR+LEN+DEX oraz LEN+DEX podawanych w II, III i IV linii leczenia oraz leków stosowanych w kolejnych liniach po progresji);
- koszty podania leków;
- koszt przeszczepienia komórek macierzystych;
- koszty diagnostyki i monitorowania;
- koszty leczenia terminalnej fazy choroby;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Koszt karfilzomibu określono na podstawie danych od wnioskodawcy - cena hurtowa brutto wnioskowanego opakowania karfilzomibu (60 mg, 1 fiolka) to [REDAKTOWANO] w wariantcie bez RSS. RSS zakłada [REDAKTOWANO].

Pozostałe koszty wyznaczono w oparciu o te same założenia co w analizie ekonomicznej.

Czas leczenia pacjentów, czas bez progresji choroby czy przeżycie również określono na podstawie analizy ekonomicznej. Należy tu podkreślić, że w analizie, zgodnie z wnioskowanym programem lekowym, ograniczono czas podawania KAR [REDAKTOWANO], co ogranicza czas naliczania kosztów (pozostałe komponenty w schemacie KAR+LEN+DEX w grupie chorych z brakiem możliwości wykonania przeszczepienia komórek krwiotwórczych spowodowanym nieuzyskaniem co najmniej bardzo dobrej odpowiedzi częściowej w ciągu [REDAKTOWANO] leczenia są podawane w modelu do progresji choroby). Należy zauważyć, że zgodnie z obowiązującym programem lekowym leczenia szpiczaka mnogiego, lenalidomid (+DEX) także ma określony czas stosowania - zgodnie z kryteriami zakończenia udziału w programie leczenie jest przerywane w przypadku progresji choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia i w przypadku braku remisji częściowej po 6 cyklach leczenia.

Przy określaniu kosztu leków kierowano się zasadą, że płatnik publiczny ponosi koszt tylko za faktycznie przyjętą dawkę leku (bez uwzględnienia *waste*).

Wszystkie kalkulacje przeprowadzono w wariantcie bez i z RSS.

### Kategoria odpłatności i kwalifikacja do grupy limitowej

Kyprolis ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta. Wnioskowane jest utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej.

## 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Populacja

Analizując szczegółowo kryteria włączenia chorych do zmienionego programu lekowego dla schematu KAR+LEN+DEX, można wskazać w ramach rozpatrywanej populacji docelowej dwie główne subpopulacje:

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

Wnioskodawca podkreśla, że w opinii autora zmian w pierwotnej treści proponowanego programu lekowego dla karfilzomibu, tj. Konsultanta Krajowego w dziedzinie hematologii prof. dr hab. n. med. Wiesława Jędrzejczaka, **wnioskowana interwencja będzie w praktyce klinicznej stosowana jednak głównie po niepowodzeniu leczenia I linii, a więc u chorych opornych na bortezomib**. Takim założeniem kierowano się dobierając LEN+DEX jako jedyny komparator w analizie podstawowej.

## Nie przedstawiono szacowania populacji wychodząc od danych epidemiologicznych, z przedstawieniem odsetków chorych spełniających poszczególne kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Szacowanie populacji docelowej ogranicza się w analizie wnioskodawcy do podania informacji, że panel ekspertów podczas [ ] uznał, że do programu lekowego kwalifikować będzie się [ ] chorych. W wariantach prawdopodobnym przyjęto wartość średnią, tj. [ ] chorych, a w wariantach maksymalnym i minimalnym wartości skrajne. Takie oszacowanie populacji utrudnia weryfikację.

Ponadto, zgodnie z założeniami wnioskodawcy, liczebność populacji jest **stała w obu latach** (przyjęto przy tym odmienny udział w rynku w pierwszym i drugim roku), przy **stopniowym napływie** pacjentów do leczenia (co jeden cykl). Założenie o stałej wielkości populacji nie wydaje się zasadne, biorąc pod uwagę, że obecnie pewna zastana populacja pacjentów oczekuje na leczenie (kiedy wyczerpie obecnie refundowane opcje terapeutyczne), a dodatkowo należy uwzględnić nowe zachorowania na szpiczaka mnogiego.

### Udziały w rynku

Zgodnie z założeniami wnioskodawcy, w scenariuszu nowym spośród populacji docelowej [ ] pacjentów w pierwszym roku ([ ] i [ ] w wariantach skrajnych) oraz [ ] w roku drugim ([ ] i [ ] w wariantach skrajnych) będzie przyjmowało KAR+LEN+DEX; pozostali pacjenci będą przyjmowali LEN+DEX. W scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci leczeni są LEN+DEX.

Udziały w rynku również oszacowano na podstawie opinii ekspertów.

Uwzględniając wielkość populacji docelowej oraz udziały w rynku oszacowano liczbę chorych leczonych technologią wnioskowaną na [ ] pacjentów w roku pierwszym oraz [ ] w roku drugim. W scenariuszu minimalnym podano, że jest to odpowiednio [ ] i [ ] chorych, a w scenariuszu maksymalnym [ ] i [ ].

Wydaje się, że liczebność populacji w wariantach minimalnym i maksymalnym została przez wnioskodawcę  **błędnie wyliczona**, ponieważ jeśli przyjąć, że:

- w wariantach minimalnym liczebność populacji w obu latach wynosi [ ], a udziały w rynku [ ] w roku pierwszym i [ ] w roku drugim, to liczba pacjentów leczonych powinna wynosić odpowiednio [ ] i [ ] pacjentów w poszczególnych latach (zamiast [ ] i [ ]);
- w wariantach maksymalnym liczebność populacji w obu latach wynosi [ ], a udziały w rynku [ ] w roku pierwszym i [ ] w roku drugim, to liczba pacjentów leczonych powinna wynosić odpowiednio [ ] i [ ] pacjentów w poszczególnych latach (zamiast [ ] i [ ]).

Jedynie w wariantach podstawowym liczba pacjentów leczonych została prawidłowo wyliczona – jeżeli liczebność populacji w obu latach wynosi [ ], a udziały w rynku [ ] w roku pierwszym i [ ] w roku drugim, to liczba pacjentów leczonych wynosi odpowiednio [ ] i [ ] pacjentów w poszczególnych latach (przed uzupełnieniem analiz względem wymagań minimalnych również populacja w wariantach podstawowym była źle wyznaczona w modelu elektronicznym, ponieważ udział w rynku uwzględniono dwukrotnie [tj. np. w pierwszym roku uwzględniono tylko [ ] z [ ] pacjentów, mimo że liczba [ ] już uwzględnia założony udział w rynku], jednak zostało to poprawione przez wnioskodawcę w analizach złożonych po zawieszeniu postępowania).

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

### Populacja

Wnioskodawca oparł swoje szacowanie populacji o dane zawarte w „Podsumowaniu [ ] na panelu dotyczącym zastosowania leku Kyprolis w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego”<sup>12</sup>. Wnioskodawca nie podał założeń, które doprowadziły ekspertów do wskazanego oszacowania, w związku z czym analitycy AOTMiT nie są w stanie zweryfikować ostatecznego wyniku. Opinie uzyskane od ekspertów, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię, nie wskazują na niedoszacowanie populacji.

Tabela 40. Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Rok prognozy	Wariant	Średnia wielkość populacji
Rok 1.	Minimalny	[ ]

<sup>12</sup> Mimo przedstawienia danych z KRN przy szacowaniu populacji, w której wnioskowana technologia może być zastosowana, wnioskodawca nie odniósł się do tych danych.

	Prawdopodobny	■
	Maksymalny	■
Rok 2.	Minimalny	■
	Prawdopodobny	■
	Maksymalny	■

Następnie, przy wykorzystaniu założonych w nowym scenariuszu udziałów (określonych na podstawie opinii ekspertów klinicznych zebranych podczas tego samego [redacted]), wnioskodawca wyliczył prognozowaną liczbę nowych chorych leczonych technologią wnioskowaną w kolejnych latach horyzontu analizy.

Tabela 41. Udziały w rynku leków w scenariuszu nowym

Technologia	Wariant	Udział w I roku refundacji	Udział w II roku refundacji
KAR+LEN+DEX	Minimalny	■	■
	Prawdopodobny	■	■
	Maksymalny	■	■
LEN+DEX	Minimalny	■	■
	Prawdopodobny	■	■
	Maksymalny	■	■

Tabela 42. Liczba nowych chorych leczonych technologią wnioskowaną w kolejnych latach horyzontu analizy

Technologia	Wariant	Liczba nowych chorych stosujących KAR+LEN+DEX w I roku refundacji wg wnioskodawcy	Liczba nowych chorych stosujących KAR+LEN+DEX w I roku refundacji wg obliczeń własnych Agencji	Liczba nowych chorych stosujących KAR+LEN+DEX w II roku refundacji wg wnioskodawcy	Liczba nowych chorych stosujących KAR+LEN+DEX w II roku refundacji wg obliczeń własnych Agencji
KAR+LEN+DEX	Minimalny	■	■	■	■
	Prawdopodobny	■	■	■	■
	Maksymalny	■	■	■	■

### Komentarz AOTMiT:

Wydaje się, że liczebność populacji w wariantach minimalnym i maksymalnym została **błędnie wyliczona** przez wnioskodawcę. Uwzględniając wielkość populacji docelowej oraz udziały w rynku w analizie oszacowano liczbę chorych leczonych technologią wnioskowaną na ■ pacjentów w roku pierwszym oraz ■ w roku drugim w wariantach podstawowym, które to wielkości odpowiadają przyjętym założeniom, ale w scenariuszu minimalnym podano, że leczonych będzie odpowiednio ■ i ■ chorych, a w scenariuszu maksymalnym ■ i ■

Są to wyliczenia błędne, ponieważ jeśli przyjąć, że:

- w wariantach minimalnym i maksymalnym liczebność populacji w obu latach wynosi ■, a udziały w rynku ■ w roku pierwszym i ■ w roku drugim, to liczba pacjentów leczonych powinna wynosić odpowiednio ■ i ■ pacjentów w poszczególnych latach (zamiast ■ i ■);
- w wariantach minimalnym i maksymalnym liczebność populacji w obu latach wynosi ■, a udziały w rynku ■ w roku pierwszym i ■ w roku drugim, to liczba pacjentów leczonych powinna wynosić odpowiednio ■ i ■ pacjentów w poszczególnych latach (zamiast ■ i ■).

### Wyniki

Wyniki analizy wnioskodawca przedstawił w uwzględnianym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego. Dodatkowo wyniki przedstawiono bez uwzględnienia lub z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka (wersja bez RSS, wersja z RSS) oraz w wariantach (minimalny, prawdopodobny, maksymalny).

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS

Wariant	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
	I rok refundacji	II rok refundacji	I rok refundacji	II rok refundacji	I rok refundacji	II rok refundacji
<b>Całkowite koszty różniące*</b>						
minimalny					14 117 757	16 579 673
prawdopodobny					16 470 716	19 342 952
maksymalny					18 823 675	22 106 231
<b>Koszt karfilzomibu (Kyprolis)</b>						
minimalny						
prawdopodobny						
maksymalny						
<b>Koszt leków w schematach KAR+LEN+DEX i LEN+DEX</b>						
minimalny						
prawdopodobny						
maksymalny						
<b>Koszt podania leków</b>						
minimalny						
prawdopodobny						
maksymalny						
<b>Koszt ASCT</b>						
minimalny						
prawdopodobny						
maksymalny						
<b>Koszt diagnostyki i monitorowania</b>						
minimalny						
prawdopodobny						
maksymalny						
<b>Koszt kolejnych linii leczenia</b>						
minimalny						
prawdopodobny						
maksymalny						
<b>Koszt BSC</b>						
minimalny						
prawdopodobny						
maksymalny						
<b>Koszt działań/zdarzeń niepożądanych</b>						
minimalny						
prawdopodobny						
maksymalny						

\* biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS

Wariant	Scenariusz istniejący (zł)		Scenariusz nowy (zł)		Wydatki inkrementalne (zł)	
	I rok refundacji	II rok refundacji	I rok refundacji	II rok refundacji	I rok refundacji	II rok refundacji
<b>Całkowite koszty różniące*</b>						
minimalny						
prawdopodobny						
maksymalny						
<b>Koszt karfilzomibu (Kyprolis)</b>						
minimalny						
prawdopodobny						
maksymalny						
<b>Koszt leków w schematach KAR+LEN+DEX i LEN+DEX</b>						
minimalny						
prawdopodobny						
maksymalny						
<b>Koszt podania leków</b>						
minimalny						
prawdopodobny						
maksymalny						
<b>Koszt ASCT</b>						
minimalny						
prawdopodobny						
maksymalny						
<b>Koszt diagnostyki i monitorowania</b>						
minimalny						
prawdopodobny						
maksymalny						
<b>Koszt kolejnych linii leczenia</b>						
minimalny						
prawdopodobny						
maksymalny						
<b>Koszt BSC</b>						
minimalny						
prawdopodobny						
maksymalny						
<b>Koszt działań/zdarzeń niepożądanych</b>						
minimalny						
prawdopodobny						
maksymalny						

\* biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń

Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych karfilzomibu nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego. W wersji bez RSS, wydatki płatnika publicznego (biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń) w populacji docelowej wzrosną w wariantcie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) o 16,5 mln zł (14,1 mln zł; 18,8 mln zł) w I roku refundacji oraz o 19,3 mln zł (16,6



mln zł; 22,1 mln zł) w II roku refundacji. Natomiast w przypadku uwzględnienia proponowanego przez podmiot odpowiedzialny RSS wydatki wzrosną odpowiednio o [ ] mln zł ([ ] mln zł; [ ] mln zł) w I roku refundacji i o [ ] mln zł ([ ] mln zł; [ ] mln zł) w II roku refundacji,

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane wyłącznie z refundacją ceny leku Kyprolis w populacji docelowej bez uwzględnienia RSS wyniosą w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [ ] [ ] w I roku refundacji oraz [ ] [ ] w II roku refundacji, natomiast z uwzględnieniem RSS wyniosą w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [ ] mln zł ([ ] mln zł; [ ] mln zł) w I roku refundacji i [ ] mln zł ([ ] mln zł; [ ] mln zł) w II roku refundacji.

To oznacza, że podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych technologii wnioskowanej spowoduje wzrost wydatków płatnika (w stosunku do wydatków ponoszonych w obecnej sytuacji) o około 103% w I roku refundacji i około 66% w II roku refundacji bez uwzględnienia RSS i o około [ ] w I roku refundacji i około [ ] w II roku refundacji przy uwzględnieniu RSS.

Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy płatnika publicznego.

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 45. 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?	NIE	Mimo przedstawienia danych z KRN, wnioskodawca nie odniósł się do tych danych. Wnioskodawca opiera swoje szacowanie o dane zebrane podczas s [ ] [ ] Ponadto, wydaje się, że wnioskodawca błędnie wyznaczył liczebność populacji leczonej w scenariuszu nowym w wariancie minimalnym i maksymalnym.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
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?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Udziały w rynku technologii wnioskowanej i komparatora w scenariuszu nowym określono na podstawie opinii ekspertów klinicznych zebranych podczas [ ] [ ] na panelu dotyczącym zastosowania leku Kyprolis w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	n/d	Nie dotyczy.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”); n/d – nie dotyczy

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie BIA,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

W analizie problematyczny jest dobór komparatora. Należy zauważyć, że w subpopulacji pacjentów, u których stwierdzono progresję choroby po co najmniej 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia lenalidomidem i deksametazonem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta protokół leczenia, niezasadnym jest przyjęcie jako komparatora terapii lenalidomidem i deksametazonem, zakładałoby to bowiem dalsze stosowanie u tych pacjentów nieskutecznej terapii. Przyjęte przez wnioskodawcę w BIA założenie, że karfilzomib+lenalidomid+deksametazon przejmuje rynek jedynie od lenalidomidu+deksametazonu we wskazanej populacji pacjentów, u której stwierdzono progresję choroby po tej terapii, jest więc niezasadne.

W tej sytuacji, po wezwaniu do uzupełnienia względem wymagań minimalnych, wnioskodawca uwzględnił w analizie, ale tylko jako scenariusz analizy wrażliwości, założenie, że część chorych z populacji wnioskowanej (arbitralnie wybrano, że będzie to 25%) nie może stosować LEN+DEX, a stosuje inne schematy leczenia refundowane w Polsce w leczeniu nawrotowego/opornego szpiczaka, w odsetkach i rodzajach określonych w tabeli 37.

Dodatkowo należy zaznaczyć, że również w populacji wcześniej leczonej bortezomibem skojarzenie LEN+DEX nie jest nieproblematycznym komparatorem, ponieważ zgodnie z obowiązującym programem lekowym dla lenalidomidu, jeśli w I rzucie stosowano bortezomib, lenalidomid (+deksametazon) refundowany jest jeśli „u chorego nie jest planowane przeszczepienie komórek macierzystych”, co stoi w sprzeczności z wnioskowanym programem lekowym (do którego mogą być włączani pacjenci, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i przeszczepieniem komórek krwiotwórczych).

Znaczna niepewność wiąże się z oszacowaniem liczebności populacji docelowej, której wielkość określił panel ekspertów. Nie określono przy tym odsetków pacjentów spełniających poszczególne kryteria kwalifikacji do programu lekowego ani nie przybliżono sposobu szacowania populacji. Utrudnia to weryfikację. Ponadto, zgodnie z założeniami wnioskodawcy, liczebność populacji jest **stała w obu latach** (przyjęto przy tym odmienny udział w rynku w pierwszym i drugim roku), przy **stopniowym napływie** pacjentów do leczenia (co jeden cykl). Założenie o stałej wielkości populacji nie wydaje się zasadne, biorąc pod uwagę, że obecnie pewna zastana populacja pacjentów oczekuje na leczenie (kiedy wyczerpie obecnie refundowane opcje terapeutyczne), a dodatkowo należy uwzględnić nowe zachorowania na szpiczaka mnogiego.

Ponadto, wydaje się, że liczebność populacji w wariantach minimalnym i maksymalnym została **błędnie wyliczona** przez wnioskodawcę. Uwzględniając wielkość populacji docelowej oraz udziały w rynku w analizie oszacowano liczbę chorych leczonych technologią wnioskowaną na [ ] pacjentów w roku pierwszym oraz [ ] w roku drugim w wariantach podstawowym, które to wielkości odpowiadają przyjętym założeniom, ale w scenariuszu minimalnym podano, że leczonych będzie odpowiednio [ ] i [ ] chorych, a w scenariuszu maksymalnym [ ] i [ ].

Są to wyliczenia błędne, ponieważ jeśli przyjąć, że:

- w wariantach minimalnym liczebność populacji w obu latach wynosi [ ], a udziały w rynku 80% w roku pierwszym i [ ] w roku drugim, to liczba pacjentów leczonych powinna wynosić odpowiednio [ ] i [ ] pacjentów w poszczególnych latach (zamiast [ ] i [ ]);

- w wariantach maksymalnym liczebność populacji w obu latach wynosi [ ], a udziały w rynku [ ] w roku pierwszym i [ ] w roku drugim, to liczba pacjentów leczonych powinna wynosić odpowiednio [ ] i [ ] pacjentów w poszczególnych latach (zamiast [ ] i [ ]).

Dodatkowo, dla szacowania kosztów interwencji mają znaczenie poniższe wątpliwe założenia:

- pomimo podawania karfilzomibu w postaci infuzji dożyłnej założono, że w [ ] przypadków podanie odbywa się w ramach przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym;

- czas podawania karfilzomibu zgodnie z programem lekowym [ ] (pozostałe komponenty w schemacie KAR+LEN+DEX w grupie chorych z brakiem możliwości wykonania przeszczepienia komórek krwiotwórczych spowodowanym nieuzyskaniem co najmniej bardzo dobrej odpowiedzi częściowej w ciągu [ ] leczenia są podawane w modelu do progresji choroby). Należy zauważyć, że zgodnie z obowiązującym programem lekowym leczenia szpiczaka mnogiego, lenalidomid (+DEX) także ma określony czas stosowania -

zgodnie z kryteriami zakończenia udziału w programie leczenie jest przerywane w przypadku progresji choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia i w przypadku braku remisji częściowej po 6 cyklach leczenia;

- powierzchnię ciała pacjentów przyjęto na [ ] m<sup>2</sup> na podstawie publikacji Clark 2011, która dotyczy 35 pacjentów ze szpiczakiem mnogim przyjmujących bortezomib z Brazylii. Parametr testowano w analizie wrażliwości.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analiza wrażliwości pokazała, że **największy wpływ** na wyniki BIA ma **mediana czasu do uzyskania co najmniej VGPR+ w ciągu [ ] w ramieniu KRd**. Przy najwyższej wartości parametru ([ ] miesiąca) koszty inkrementalne w wariacie bez RSS rosną odpowiednio: o [ ] w I roku refundacji i [ ] w II roku oraz w wariacie z RSS o [ ] w I roku refundacji i [ ] w II roku. Natomiast przy najniższej wartości tego parametru – [ ] miesiąca, koszty zmniejszają się o [ ] w I roku i [ ] w II roku w wariacie bez RSS oraz o [ ] w I roku refundacji i [ ] w II roku w wariacie z RSS.

Ponadto, **wydatki inkrementalne znacząco rosły przy uwzględnieniu reguły wastage oraz innych schematów jako komparatory (poza LEN+DEX)**. Uwzględnienie zużycia całych opakowań leku zwiększało wydatki o [ ] i [ ] odpowiednio w I i II roku refundacji w wariacie bez RSS oraz o [ ] i [ ] w I i II roku w wariacie z RSS. Wykorzystanie innych schematów jako komparatory podnosiło wydatki o [ ] w I roku i [ ] w II roku refundacji w scenariuszu bez RSS, natomiast w wariacie z RSS odpowiednio o [ ] i [ ]

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych ze względu na brak danych umożliwiających bardziej wiarygodne oszacowanie populacji docelowej. Jedyny ekspert, który udzielił Agencji pełnej opinii – Prof. dr hab. n. med. Anna Dmoszyńska, podała, że oceniana interwencja będzie stosowana u ok. 45. osób w przypadku objęcia jej refundacją.

## 6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wnioskodawcy było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu **Kyprolis (karfilzomib)** stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w ramach proponowanego programu lekowego „**Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)**”.

Produkt leczniczy Kyprolis w skojarzeniu albo z lenalidomidem i deksametazonem, albo tylko z deksametazonem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia (ChPL Kyprolis).

Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym populacja jest znacznie ograniczona i zakłada się stosowanie karfilzomibu tylko w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem, u chorych dorosłych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, u których:

[ ]

[ ]

[ ]

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (od września 2018 r. do sierpnia 2020 r.) i perspektywę płatnika publicznego (NFZ).

W analizie rozpatrywano dwa scenariusze:

- **istniejący**, stanowiący przedłużenie stanu aktualnego na lata 2018-2020, w którym karfilzomib nie podlega finansowaniu ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, a pacjenci z analizowanej grupy przyjmują jedynie lenalidomid + deksametazon;

- **nowy**, przedstawiający sytuację, w której Minister Zdrowia wyda pozytywną decyzję o finansowaniu ze środków publicznych karfilzomibu. W tym wypadku wnioskodawca zakłada, że nastąpi częściowe zastąpienie technologii opcjonalnej przez karfilzomib (skojarzony z lenalidomidem i deksametazonem).

## Wyniki

Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych karfilzomibu nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego. W wersji bez RSS, wydatki płatnika publicznego (biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń) w populacji docelowej wzrosną w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) o 16,5 mln zł (14,1 mln zł; 18,8 mln zł) w I roku refundacji oraz o 19,3 mln zł (16,6 mln zł; 22,1 mln zł) w II roku refundacji. Natomiast w przypadku uwzględnienia proponowanego przez podmiot odpowiedzialny RSS wydatki wzrosną odpowiednio o [ ] mln zł ([ ] mln zł; [ ] mln zł) w I roku refundacji i o [ ] mln zł ([ ] mln zł; [ ] mln zł) w II roku refundacji,

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane wyłącznie z refundacją ceny leku Kyprolis w populacji docelowej bez uwzględnienia RSS wyniosą w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [ ] w I roku refundacji oraz [ ] w II roku refundacji, natomiast z uwzględnieniem RSS wyniosą w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [ ] mln zł ([ ] mln zł; [ ] mln zł) w I roku refundacji i [ ] mln zł ([ ] mln zł; [ ] mln zł) w II roku refundacji.

To oznacza, że podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych technologii wnioskowanej spowoduje wzrost wydatków płatnika (w stosunku do wydatków ponoszonych w obecnej sytuacji) o około 103% w I roku refundacji i około 66% w II roku refundacji bez uwzględnienia RSS i o około [ ] w I roku refundacji i około [ ] w II roku refundacji przy uwzględnieniu RSS.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Analiza racjonalizacyjna wnioskodawcy ma na celu wskazanie takich rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, które spowodują uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów ponoszonych przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w związku z decyzją o zakwalifikowaniu karfilzomibu (Kyprolis) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim (plazmocytowym) w II, III i IV linii leczenia do *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek dostępny w ramach programu lekowego.

W analizie rozważono horyzont czasowy pokrywający się z horyzontem *Analizy wpływu na system ochrony zdrowia*, tj. obejmujący okres od września 2018 do końca sierpnia 2020 r.

Proponowane przez wnioskodawcę rozwiązanie polega na obniżeniu ceny urzędowej każdego leku (widniejącego na liście leków refundowanych w ramach programów lekowych i w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii), przy obejmowaniu refundacją tych leków, w drodze wydawania kolejnej decyzji refundacyjnej. Kolejna decyzja refundacyjna dla danego leku wiązałaby się z obniżeniem ceny urzędowej o 1% w stosunku do ceny obowiązującej w obecnej decyzji refundacyjnej. Obniżka urzędowej ceny zbytu zdaniem wnioskodawcy może się odbyć w dowolny sposób, między innymi: drogą negocjacji cenowych, zamieszczenia odpowiednich zapisów w ustawie o refundacji, wydania odpowiedniego obwieszczenia lub rozporządzenia przez Ministra Zdrowia

Parametry uwzględnione przez wnioskodawcę:

- koszty leków (w analizowanym przypadku wysokość limitu finansowania);
- wielkość refundacji (w sztukach zrefundowanych opakowań danego leku).

Na podstawie wysokości limitów finansowania dla leków i przy założeniu wskazanej obniżki tej wielkości przy obejmowaniu refundacją, podczas wydawania nowej decyzji refundacyjnej, wnioskodawca obliczał kolejno nowe wysokości limitów finansowania dla każdego leku oraz oszczędności generowane na jednym zrefundowanym opakowaniu danego leku (wszystkie obliczenia znajdują się w dołączonym do analizy dokumencie elektronicznym). Uwzględniając dane refundacyjne z okresu styczeń 2017 – grudzień 2017, obliczono teoretyczne wielkości refundacji w horyzoncie analizy (wynoszącym 2 lata). Tym samym dla leków, którym obowiązywanie decyzji refundacyjnej kończy się wraz z dniem 1 września 2018 r., oszczędności dla płatnika publicznego generowane będą przez cały okres obowiązywania nowej i kolejnych decyzji refundacyjnych (wynoszący 2 lata). W poniższej tabeli przedstawiono część horyzontu czasowego, w którym wnioskodawca zakłada generowanie oszczędności dla Narodowego Funduszu Zdrowia w zależności od daty wydania obowiązującej decyzji refundacyjnej.

**Tabela 46. Część horyzontu, w którym wnioskodawca zakłada generowanie oszczędności dla płatnika publicznego w zależności od daty wydania decyzji refundacyjnej**

Data wejścia w życie decyzji	Data wygaśnięcia decyzji*	Część horyzontu**
01-09-2016	01-09-2018	1,00
01-11-2016	01-11-2018	0,92
01-01-2017	01-01-2019	0,83
01-03-2017	01-03-2019	0,75
01-05-2017	01-05-2019	0,67
01-07-2017	01-07-2019	0,58
01-09-2017	01-09-2019	0,50
01-11-2017	01-11-2019	0,42
01-01-2018	01-01-2020	0,33
01-03-2018	01-03-2020	0,25
01-05-2018	01-05-2020	0,17

Data wejścia w życie decyzji	Data wygaśnięcia decyzji*	Część horyzontu**
01-07-2018	01-07-2020	0,08

\*po dacie wygaśnięcia decyzji przyjęto założenie, że lek ponownie pojawi się w Wykazie leków refundowanych w ramach programów lekowych i preparatów stosowanych w chemioterapii z limitem finansowania obniżonym o 1% w stosunku do wartości poprzedniej

\*\*część horyzontu, w której generowane będą oszczędności obliczona została na podstawie stosunku liczby dni horyzontu analizy z obowiązującym obniżonym limitem finansowania do liczby dni horyzontu analizy (przyjęto okres 2 lat, którym odpowiada 730,5 dni)

Źródło: analiza racjonalizacyjna wnioskodawcy

Ograniczenia występujące w przyjętej analizie dotyczą przede wszystkim rocznej wielkości refundacji leków, która wyznaczona została proporcjonalnie do wielkości z okresu, dla którego dostępne były dane refundacyjne NFZ. Skutkuje to pominięciem w analizie niektórych leków, dla których decyzja refundacyjna wydana została w terminie późniejszym niż okres danych refundacyjnych. Wielkość refundacji dla tych leków w modelu ustalona została tym samym na poziomie 0 zł - leki te nie generują oszczędności w żadnym podokresie analizy – oszczędności w horyzoncie są tym samym niższe niż mogłyby one być w rzeczywistości.

Sumaryczny wynik analizy racjonalizacyjnej obliczony został na podstawie sumy oszczędności wygenerowanych dla leków w obu katalogach w okresie zgodnym z horyzontem analizy wpływu na budżet. Wyniki analizy racjonalizacyjnej przedstawione zostały w tabeli poniżej.

**Tabela 47. Wyniki analizy racjonalizacyjnej (zł), data wejścia 01.09.2018 r.**

Katalog	Oszczędności
Oszczędności w ramach Programu Lekowego	45 513 463,80
Oszczędności w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii	10 792 404,90
<b>Suma oszczędności</b>	<b>56 305 868,70</b>

W wyniku zastosowania przedstawionego w analizie racjonalizacyjnej rozwiązania płatnik publiczny mógłby zaoszczędzić co najmniej ok. **56,3 mln zł** w analizowanym horyzoncie czasowym.

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie wyników *Analizy racjonalizacyjnej* oraz *BIA* podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wariantcie maksymalnym z perspektywy płatnika publicznego, w wersji z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS.

**Tabela 48. Inkrementalny wynik analizy racjonalizacyjnej oraz analizy wpływu na system ochrony zdrowia [zł]**

	Suma w okresie horyzontu analizy – perspektywa płatnika publicznego	
	Z uwzględnieniem RSS	Bez uwzględnienia RSS
Wynik analizy racjonalizacyjnej	56 305 868,70	56 305 868,70
Inkrementalny wynik analizy wpływu na budżet (wariant maksymalny)		40 929 906,69
Inkrementalny wynik analizy racjonalizacyjnej i wpływu na system ochrony zdrowia		<b>15 375 962,01</b>

Wykazane oszczędności są wystarczające do pokrycia prognozowanych dodatkowych wydatków związanych z objęciem refundacją karfilzomibu. Trudno jednak ocenić na ile realne jest przyjęte w analizie racjonalizacyjnej rozwiązanie.

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Ekspert prof. dr hab. n. med. Anna Dmoszyńska przesłała poniższe uwagi dotyczące programu lekowego.

**Tabela 49. Opinia otrzymana przez Agencję od prof. dr hab. Anny Dmoszyńskiej**

Część programu	Uwagi
Kryteria kwalifikacji	„Szkoda, że ograniczone jest leczenie tylko do [REDAKTOWANE] KRd.”
Dawkowanie	„Jest właściwe z wyjątkiem deksametazonu. Większość pacjentów deksametazon otrzymuje w dawce 160 mg, a nie 480, jak to jest w programie.” (dawka deksametazonu przewidziana we wnioskowanym programie dla skojarzenia z KAR i LEN to 160 mg, problem dotyczy skojarzenia z LEN w obowiązującym programie – przypis analityka Agencji)
Badania przy kwalifikacji do leczenia	„Właściwe.”
Monitorowanie leczenia	„Do monitorowania celowe byłoby dodanie stężenia potasu (jest uwzględnione – przypis analityka Agencji), natomiast zbędne jest stężenie kreatyniny jeśli jest klirens.”
Monitorowanie programu	-
Czas leczenia w programie	„Zbyt krótki czas stosowania karfilzomibu. Wskazane byłoby podanie KRd również po przeszczepieniu, np. dwa cykle jako konsolidacja.”
Kryteria wyłączenia	„Są standardowe.”

Ponadto, prof. Dmoszyńska przesłała również list w imieniu Polskiej Grupy Szpiczakowej, w którym omawia uwagi dotyczące wnioskowanego programu lekowego. Fragment poniżej.

„(...) Szpiczak plazmocytowy jest nadal nieuleczalnym nowotworem układu krwiotwórczego cechującym się nawrotowym przebiegiem. Nowe generacje leków takich jak np. karfilzomib czy pomalidomid wykazują większą skuteczność niż wcześniejsze ich analogi lenalidomid i bortezomib. Wykazano, że karfilzomib w skojarzeniu trójlekowym z lenalidomidem i deksametazonem wykazuje niezwykle długi czas do kolejnej progresji choroby (PFS) – po raz pierwszy historii leczenia dłuższy niż dwa lata i dłuższy od dostępnego w Polsce lenalidomidu i deksametazonu (26,3 vs 17,0). Ponadto, jak wykazano w ostatniej publikacji ze stycznia 2018 r. (Journal of Clinical Oncology, January 17, 2018) schemat KRd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon) wydłuża całkowity czas przeżycia w porównaniu do Rd (lenalidomid, deksametazon) o 8 miesięcy (48,3 vs 40,4 miesiące). Schematy trójlekowe z nową generacją leków takich jak karfilzomib czy daratumumab w przypadku oporności na talidomid, lenalidomid czy bortezomib pozwalają wydłużyć o kolejne miesiące lub lata przeżycie chorych na szpiczaka.

Na zakończenie chcę się odnieść do samego projektu programu lekowego z karfilzomibem. Moja opinia jest niekompletna ponieważ brak w Polsce rejestru, który informowałby ilu chorych w Polsce otrzymuje leczenie I linii, II linii, III czy IV linii. Podając dane oparłam się o dane europejskie (Brit. Journal of Haematology 2016). Na podstawie informacji uzyskanych przy zbieraniu danych do publikacji o VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon) wiemy, że w I linii w Polsce VTD otrzymuje 70% chorych z noworozpoznanym szpiczakiem. Wg niepełnych danych oporność na leczenie I linii wykazuje 7-10% chorych i ci oporni chorzy mogliby otrzymać KRd.

Projekt nie jest optymalny z uwagi na krótki czas leczenia karfilzomibem ([REDAKTOWANE]). Wg danych z literatury (badania III fazy „ASPIRE”) odpowiedź lepsza niż CR - chodzi o remisje molekularne - zwiększa się wraz z liczbą cykli leczenia - po [REDAKTOWANE] wynosi ona kilkanaście procent a po 18 prawie 27%. Rozumiem uwarunkowania finansowe większej liczby cykli, dlatego proponuję, aby te [REDAKTOWANE] można dzielić. Np. 4-5 cykli przed transplantacją komórek krwiotwórczych a kolejne 3-4 jako konsolidację po przeszczepieniu. Proponowałabym również mniejszą dawkę deksametazonu tzn. 40 mg raz w tygodniu czyli miesięcznie 160 mg, jak to stosujemy w praktyce przy leczeniu bortezomibem. Duże dawki deksametazonu (480 mg miesięcznie) są bardzo źle tolerowane przez pacjentów i nie wykazano, aby były bardziej skuteczne.”

Agencja otrzymała także list od Konsultanta Krajowego w dziedzinie hematologii prof. dr hab. n. med. Wiesława Wiktora Jędrzejczaka dotyczący wnioskowanego programu lekowego. Treść poniżej.

„(...) jak można zawęzić dostęp do jednego z tych nowych leków tj. karfilzomibu, aby udostępnić go tylko podgrupie, która jest najbardziej niezaspokojoną potrzebą zdrowotną. Moja odpowiedź wskazała podgrupę stosunkowo młodych chorych, kwalifikujących się do leczenia przeszczepieniem komórek krwiotwórczych, którzy

*jednak nie są poddawani tym zabiegom, gdyż obecnie dostępne leczenie nie umożliwi uzyskania efektu wstępnego tj. co najmniej remisji częściowej.*

*Problem z taką identyfikacją sprowadza się do tego, że żadne badanie kliniczne nie było jej dedykowane, gdyż podobny problem nie istnieje w krajach, które stanowią dominujące rynki. Skojarzenie karfilzomibu z lenalidomidem i deksametazonem (KRd) jest uważane za najbardziej skuteczne i dostępne w pierwszej linii leczenia w Stanach Zjednoczonych. Sytuacja w Polsce jest inna, ale to nie zwalnia nas ze starań, aby udostępnić skuteczne terapie przynajmniej najbardziej potrzebującym chorym.*

*Zarówno z badania ESPIRE, jak i z badania ENDEAVOUR wynika, że chorzy oporni na bortezomib nadal reagują na karfilzomib i dzięki temu mogą uzyskać dostęp do kolejnej linii leczenia tj. przeszczepienia komórek krwiotwórczych. Co więcej tak zastosowany karfilzomib jest procedurą zamkniętą w czasie (a więc o zamkniętym budżecie) przez wykonanie w/w zabiegu, a w razie nieskuteczności przez zapisy programu (klasycznie z programu wyłącza progresja po dwóch cyklach i brak poprawy częściowej po 4 cyklach). Jest to również stosunkowo niewielka liczba chorych (większość reaguje na bortezomib).”*

Opinię przekazał także **Pan Roman Sadzuga, Prezes Zarządu - założyciel Polskiego Stowarzyszenia Pomocy Chorym na Szpiczaka**, który podkreślił, że pacjenci oczekują od nowej technologii poprawy w następujących aspektach choroby: braku skuteczności leczenia wcześniej zastosowanych terapii, toksyczności terapii stosowanych w trakcie leczenia powodujących konieczność przerwania oraz przeżycia (przede wszystkim). Jednak wymienił też **potencjalne problemy**, które mogą towarzyszyć wnioskowanej terapii: przede wszystkim brak stosowania ocenianej technologii, **bardzo wysoka cena** – konieczność wynegocjowania przez MZ odpowiedniej ceny z dostawcą oraz **toksyczność lub brak odpowiedzi u części chorych**.



## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu Kyprolis (karfilzomib) w leczeniu pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim (tj. w populacji szerszej niż wnioskowana) 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/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 17.05.2018 r. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji dotyczących finansowania karfilzomibu w leczeniu pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim. Z odnalezionych rekomendacji 2 były pozytywne, w tym jedna dotyczyła wnioskowanego skojarzenia – HAS 2016, a druga, wydana przez NICE, była pozytywna tylko w skojarzeniu z samym deksametazonem (ale nie jeśli wcześniej zastosowany jeden schemat leczenia zawierał bortezomib), a negatywna dla skojarzenia z lenalidomidem i deksametazonem. CADTH wydał rekomendację pozytywną warunkową, przy założeniu poprawy efektywności kosztowej. SMC i NCPE wydały rekomendacje negatywne.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 50. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib)**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2016	Chorzy ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano co najmniej jeden schemat leczenia. U pacjentów nie mogła wystąpić progresja choroby podczas leczenia bortezomibem; lub jeśli chorzy byli wcześniej leczeni lenalidomidem i deksametazonem nie mogło wystąpić: - przerwanie terapii ze względu na działania niepożądane, - progresja choroby podczas pierwszych 3 miesięcy terapii, - progresja w jakimkolwiek momencie terapii jeśli lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem była ich ostatnią terapią.	<b>Pozytywna warunkowa</b> – skojarzenie z lenalidomidem i deksametazonem Wymagana poprawa efektywności kosztowej.
HAS 2016	Dorośli chorzy ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano co najmniej jeden schemat leczenia.	<b>Pozytywna</b> – skojarzenie z lenalidomidem i deksametazonem
NICE 2017	Dorośli chorzy ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano <u>2 schematy leczenia, nie zawierające lenalidomidu.</u>	<b>Negatywna</b> – skojarzenie z lenalidomidem i deksametazonem Brak kosztowej użyteczności.
	Dorośli chorzy ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano <u>jeden schemat leczenia, nie zawierający bortezomibu.</u>	<b>Pozytywna</b> – skojarzenie z deksametazonem
NCPE 2016	Dorośli chorzy ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano co najmniej jeden schemat leczenia.	<b>Negatywna</b> – skojarzenie z lenalidomidem i deksametazonem Uzasadnienie ceny leczenia nie jest wystarczające w stosunku do korzyści terapeutycznych.
SMC 2016	Dorośli chorzy ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano co najmniej jeden schemat leczenia.	<b>Negatywna</b> – skojarzenie z lenalidomidem i deksametazonem Uzasadnienie ceny leczenia nie jest wystarczające w stosunku do korzyści terapeutycznych. *pozytywna rekomendacja dla skojarzenia z samym deksametazonem (2017)

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 51. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	brak ograniczeń	Nie
Belgia	100%	brak ograniczeń	Nie
Bulgaria		nie dotyczy – brak w obrocie	
Chorwacja		nie dotyczy – brak w obrocie	
Cypr		nie dotyczy – brak w obrocie	
Czechy		nie dotyczy – brak w obrocie	
Dania	100%	brak ograniczeń	Nie
<b>Estonia</b>		nie dotyczy- brak w obrocie	
Finlandia	100%	brak ograniczeń	Nie
Francja		nie dotyczy- brak w obrocie	
<b>Grecja</b>	100%	brak ograniczeń	Nie
Hiszpania	100%	brak ograniczeń	Nie
Holandia	100%	brak ograniczeń	Nie
Irlandia		nie dotyczy – brak w obrocie	
Islandia		nie dotyczy – brak w obrocie	
Liechtenstein		nie dotyczy – brak w obrocie	
<b>Litwa</b>		nie dotyczy – brak w obrocie	
Luksemburg	100%	brak ograniczeń	Nie
<b>Łotwa</b>		nie dotyczy – brak w obrocie	
Malta		nie dotyczy – brak w obrocie	
Niemcy	100%	brak ograniczeń	Nie
Norwegia	100%	brak ograniczeń	Nie
Portugalia		nie dotyczy – brak w obrocie	
Rumunia		produkt nierefundowany	
<b>Słowacja</b>		nie dotyczy – brak w obrocie	
Słowenia		produkt nierefundowany	
Szwajcaria		nie dotyczy- brak w obrocie	
Szwecja	100%	brak ograniczeń	Nie
<b>Węgry</b>		nie dotyczy – brak w obrocie	
Wielka Brytania		produkt nierefundowany	
Włochy	100%	brak ograniczeń	Nie

Źródło: wniosek refundacyjny, 13.12.2016 r.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Kyprolis jest finansowany w **12** krajach UE i EFTA, na 31 wskazanych, w tym **1** kraju o zbliżonym PKB per capita (Grecja). W 3 krajach karfilzomib jest nierefundowany, a w 16 brak jest Kyprolisu w obrocie.

Poziom refundacji w 12 krajach, w których lek jest refundowany ze środków publicznych wynosi 100%. Brak jest instrumentów podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 23.01.2018 r., znak PLA.4604.86.2018 (data wpływu do AOTMiT 23.01.2018 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. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego **Kyprolis (karfilzomib)** w ramach programu lekowego „**Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)**”.

### Alternatywne technologie medyczne

Autorzy analizy wnioskodawcy podają dwie subpopulacje, w ramach których proponowane są inne komparatory dla karfilzomibu:

- **KAR+LEN+DEX vs LEN+DEX - wybór częściowo zasadny**
- **KAR+LEN+DEX vs inne niż LEN+DEX refundowane w Polsce opcje terapeutyczne - porównania de facto nie wykonano.**

### Skuteczność

#### *Populacja ogólna badania – szersza od populacji wnioskowanej*

Wyniki z badania ASPIRE (mediana okresu obserwacji 67 mies. – wyniki pochodzące z publikacji Siegel 2018) wskazują, iż w grupie stosującej schemat KAR+LEN+DEX ryzyko wystąpienia zgonu zostało istotnie statystycznie i klinicznie zredukowane o 21% w porównaniu do grupy stosującej terapię LEN+DEX, a czas przeżycia całkowitego został wydłużony o 7,9 miesiąca (mediana czasu przeżycia całkowitego wynosiła 48,3 miesiąca w grupie badanej i 40,4 miesiąca w grupie kontrolnej). Częstość występowania zgonów ogółem była nieznacznie niższa w grupie KAR+LEN+DEX w porównaniu z grupą LEN+DEX i wynosiła odpowiednio ok. 62% i 67%.

W ramach analizy jakości życia ocenianej na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w odniesieniu do skali oceniającej ogólny stan zdrowia i jakość życia (GHS/QoL) wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść grupy badanej w odniesieniu do poprawy względem wartości początkowych o co najmniej 5 lub 10 punktów w 12. i 18. cyklu leczenia. Różnica między grupami w 12. i 18. cyklu była istotna statystycznie.

W przypadku jakości życia ocenianej według kwestionariusza QLQ-C30 znamiennej statystycznie różnicę na korzyść grupy badanej odnotowano dla ogólnej oceny stanu zdrowia i jakości życia we wszystkich ocenianych cyklach oraz w pełnym okresie obserwacji. Różnica między grupami w 12. cyklu była istotna klinicznie.

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby była istotnie statystycznie dłuższa w grupie KAR+LEN+DEX niż w grupie LEN+DEX – zarówno dla okresu obserwacji 18 mies., 31 mies. (mediana PFS 26,3 mies. dla interwencji badanej vs 17,6 mies. dla grupy kontrolnej) jak i 48 mies. (odpowiednio 26,1 mies. i 16,6 mies.).

Co najmniej bardzo dobra odpowiedź częściowa (rygorystyczna odpowiedź całkowita [sCR] + odpowiedź całkowita [CR] + bardzo dobra odpowiedź częściowa [VGPR]) występowała istotnie statystycznie częściej w grupie badanej (ok. 70% chorych) niż w grupie kontrolnej (ok. 40% chorych). Różnica między grupami była znamienna statystycznie na korzyść KAR+LEN+DEX.

Odpowiedź częściowa występowała istotnie statystycznie rzadziej w grupie KAR+LEN+DEX niż w grupie LEN+DEX (17% vs 26%).

#### *Subpopulacja wyodrębniona przez wnioskodawcę*

Zgodnie z niepublikowanymi danymi wnioskodawcy w obydwu podgrupach wyodrębnionych przez wnioskodawcę i określonych jako „najbardziej zbliżone do populacji wnioskowanej” tj.

- chorzy w wieku <70 r.ż., ze stanem sprawności w skali ECOG 0-1, oporni na bortezomib i/lub u których uprzednio zastosowano lek immunomodulujący, inny niż LEN (podgrup A)
- chorzy w wieku <70 r.ż., ze stanem sprawności w skali ECOG 0-1, oporni na bortezomib i/lub oporni na uprzednio zastosowano lek immunomodulujący, inny niż LEN (podgrupa B)

wśród chorych otrzymujących KAR+LEN+DEX ryzyko wystąpienia zgonu zostało obniżone o    względem grupy stosującej terapię LEN+DEX. Różnica między grupami w zakresie OS była istotna statystycznie.

Także w zakresie PFS zgodnie z niepublikowanymi danymi wnioskodawcy w wydzielonej subpopulacji różnica między grupami była istotna statystycznie. W podgrupie A, wśród chorych otrzymujących KAR+LEN+DEX ryzyko wystąpienia progresji choroby zostało obniżone o [ ] względem grupy stosującej terapię LEN+DEX, a w podgrupie B o [ ] .

Ryzyko wystąpienia zarówno zgonu jak i progresji choroby, w obu rozpatrywanych podgrupach chorych zostało obniżone w większym stopniu wśród chorych stosujących KAR+LEN+DEX względem chorych stosujących LEN+DEX, niż w przypadku populacji ogólnej (gdzie ryzyko wystąpienia zgonu zostało obniżone o 21% względem grupy stosującej komparator, a progresji choroby o 31%). Wnioskodawca argumentuje, że „przedstawiony wynik stanowi uzasadnienie dla kryteriów włączenia chorych do programu lekowego, zaproponowanych przez MZ i popartych przez grupę ekspertów klinicznych w dziedzinie hematologii. Wyszczególniona populacja chorych ma bowiem największą szansę na osiągnięcie realnej korzyści z zastosowania schematu KAR+LEN+DEX w zakresie OS/PFS.”

Należy przy tym zauważyć, że wyodrębniona subpopulacja jest zbliżona, ale nie zgodna z populacją wnioskowaną. Kryterium kwalifikacji programu lekowego wymagające aby chory kwalifikował się do przeszczepienia komórek macierzystych decyduje o tym, że w analizie wnioskodawca uwzględnił podgrupę lepiej rokujących chorych (młodszych, w lepszym stanie sprawności). Naturalne, więc jest że w tak dobranej grupie pacjentów odnoszona korzyść z leczenia jest większa.

Odnosnie jednak do wcześniejszego leczenia wnioskodawca wybrał grupę chorych opornych na bortezomib i/lub u których uprzednio zastosowano lek immunomodulujący, **inny niż LEN** oraz opornych na bortezomib i opornych na uprzednio zastosowany lek immunomodulujący, **inny niż LEN**, podczas gdy lenalidomid może być zgodnie z programem wcześniej stosowany przez pacjentów kwalifikujących się do programu, przy czym należy stwierdzić progresję choroby po co najmniej 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia lenalidomidem i deksametazonem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta protokół leczenia. Zgodnie z kryteriami wyłączenia badania ASPIRE tacy pacjenci byli z badania wykluczani, nie włączano bowiem pacjentów którzy mieli progresję na LEN+DEX w którymkolwiek momencie terapii, jeśli był to ostatnio stosowany protokół leczenia. Pacjenci mogli być włączani jeśli nie wystąpiła u nich progresja choroby w trakcie pierwszych 3 miesięcy leczenia, ale w sytuacji gdy LEN+DEX nie był ostatnio stosowaną linią terapii. Należy zauważyć, że w grupie chorych uwzględnionej przez wnioskodawcę, tj. chorych, którzy nie próbowali jeszcze terapii lenalidomidem, do którego w ramach interwencji dodawany jest karfilzomib, być może można się spodziewać lepszej odpowiedzi na leczenie, ponieważ jeśli lek nie był wcześniej stosowany jest większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi.

Wnioskodawca nie uwzględnia chorych wcześniej leczonych lenalidomidem w swojej analizie, ponieważ uważa, że główna populacja to chorzy oporni na bortezomib stosowany w I linii.<sup>13</sup> Z badania ASPIRE byli jednak wykluczani chorzy wcześniej leczeni bortezomibem, jeśli progresja wystąpiła w trakcie leczenia. W skład analizowanej subpopulacji mogą więc wchodzić chorzy oporni na bortezomib specyficznie rozumiani, przy czym oporność w badaniu ASPIRE zdefiniowano następująco: uzyskanie odpowiedzi < MR lub wystąpienie progresji w trakcie uprzednio stosowanej terapii lub w ciągu 60 dni od zakończenia terapii. Ponieważ wykluczano chorych, którzy mieli progresję w trakcie stosowania bortezomibu, w wybranej subpopulacji mogli się tylko znaleźć pacjenci z odpowiedzią < MR oraz tacy, u których progresja wystąpiła w ciągu 60 dni od zakończenia terapii. Do programu lekowego kwalifikują się chorzy wcześniej leczeni bortezomibem, którzy nie uzyskali remisji częściowej po 4 cyklach leczenia wg protokołu zawierającego bortezomib.

Co najmniej bardzo dobra odpowiedź częściowa (sCR + CR + VGPR) występowała istotnie statystycznie częściej w przypadku chorych stosujących badaną interwencję niż wśród chorych otrzymujących terapię LEN+DEX w obydwu wyodrębnionych przez wnioskodawcę subpopulacjach.

W przypadku podgrupy A, rzadziej wśród chorych stosujących badaną interwencję niż w grupie kontrolnej, występowała odpowiedź częściowa, ale różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

## Bezpieczeństwo

<sup>13</sup> Jak podkreśla wnioskodawca, populacja chorych, u których uprzednio zastosowano lenalidomid została uwzględniona w programie lekowym tylko ze względów etycznych (by nie odbierać tym chorym szansy na otrzymanie aktywnego leczenia). Trudno bowiem wyobrazić sobie sytuację, by lekarz w przypadku chorego, który po niepowodzeniu BOR (I linia) spełnia kryteria kwalifikacji do leczenia KAR+LEN+DEX (a więc ma szansę na potencjalne wyleczenie) wcześniej stosował jeszcze schemat LEN+DEX. W praktyce nie będzie więc, zdaniem wnioskodawcy, chorych z opornością na LEN+DEX, którzy mieliby zakwalifikować się do leczenia KAR+LEN+DEX. Sytuacja ta może jedynie dotyczyć chorych, którzy otrzymali drugą linię leczenia LEN+DEX, jeszcze przed zrefundowaniem schematu KAR+LEN+DEX.

W badaniu ASPIRE zgony ogółem (mediana okresu obserwacji ~31 mies.) odnotowano u niższego odsetka chorych w grupie KAR+LEN+DEX (7,7%) niż w grupie LEN+DEX (8,5%), jednak różnica między grupami nie była istotna statystycznie. W badaniu jednoramiennym Wang 2013 (okres obserwacji 24,4 mies.) odnotowano 3 zgony (5,8%).

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AE) ogółem w badaniu ASPIRE między grupami (KAR+LEN+DEX vs LEN+DEX) nie różniła się istotnie statystycznie. AE ogółem odnotowano u zdecydowanej większości chorych w obu grupach (tj. u 97-98%). U wszystkich pacjentów badania Wang 2013 zaobserwowano przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane.

Odsetki odnotowanych zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$ . stopnia nasilenia były w obu grupach badania ASPIRE zbliżone (80-87% w zależności od okresu obserwacji), natomiast w badaniu Wang 2013 były nieco wyższe (94%). Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami w badaniu ASPIRE.

Zgodnie z wynikami badania ASPIRE (zgodnie z publikacją Stewart 2015) istotne statystycznie różnice między grupą badaną a kontrolną **na niekorzyść terapii KAR+LEN+DEX** zaobserwowano **dla mediany okresu obserwacji 31 mies.** w przypadku następujących zdarzeń niepożądanych:

- o dowolnym stopniu nasilenia: zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem, zakażeń górnych i dolnych dróg oddechowych (w dowolnym stopniu nasilenia, w tym także określanym terminem zbiorczym), zakażeń wirusowych oraz grypy, zaburzeń metabolizmu i odżywiania, zespołu rozpadu guza i hipofosfatemii, niepokoju, bólu głowy; zaburzeń oka ogółem; zawału mięśnia sercowego (termin zbiorczy), zaburzeń naczyniowych ogółem, żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem, kaszlu, zaburzeń żołądka i jelit ogółem (termin zbiorczy), biegunki, nudności i bólu nadbrzusza, świądu oraz rumienia, gorączki, dreszczy;
- o dowolnym i  $\geq 3$ . stopniu nasilenia: małopłytkowości (dotyczy to zarówno terminu zbiorczego, jak również konkretnego zdarzenia o dowolnym i 4. stopniu nasilenia), hipokaliemii, nadciśnienia (w tym także określanego terminem zbiorczym), nieprawidłowych wyników badań wątroby ogółem (termin zbiorczy);
- o  $\geq 3$ . stopniu nasilenia: obniżonego stężenia potasu (termin zbiorczy), obniżonej liczby płytek krwi (termin zbiorczy), zwiększonej aktywności ALAT / AspAT oraz stężenia bilirubiny.

Zgodnie z zaktualizowanymi wynikami z publikacji Siegel 2018 (dla daty odcięcia danych 28 kwietnia 2017 roku dla końcowej analizy OS) spośród najczęstszych hematologicznych i niehematologicznych zdarzeń niepożądanych oraz innych zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania, **zdarzenia niepożądane, które występowały istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej to:**

- o dowolnym stopniu: biegunka, kaszel, gorączka, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, nudności, małopłytkowość;
- dowolnym oraz  $\geq 3$ . stopniu nasilenia: hipokaliemia, nadciśnienie.

Dla mediany okresu obserwacji badania ASPIRE równej ok. 31 mies. (zgodnie z publikacją Stewart 2015) ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) odnotowywano w obu grupach z podobną częstością (60% vs 54%). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Natomiast zgodnie z zaktualizowanymi wynikami z publikacji Siegel 2018 - różnica między grupami w występowaniu SAE ogółem była istotna statystycznie (65% vs 57%).

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca oszacował, że KAR+LEN+DEX przynosi dodatkowy efekt zdrowotny w porównaniu z LEN+DEX w wysokości 0,53 QALYG. Stosowanie interwencji jest przy tym droższe od komparatora o ok. 92 tys. zł w wariancie bez RSS i ok. [ ] tys. zł w wariancie RSS.

Wartość współczynnika ICUR wynosi 174 140,62 zł za QALYG w wariancie bez RSS i [ ] za QALYG w wariancie z RSS z perspektywy płatnika publicznego (wspólna jest zbliżona). KAR+LEN+DEX jest więc terapią kosztowo nieużyteczną w porównaniu z LEN+DEX w wariancie bez RSS i kosztowo-użyteczną w wariancie z RSS.

Oszacowana wartość progowa ceny zbytu netto jednego opakowania leku, wynosi z perspektywy płatnika publicznego [ ] netto w wariancie bez RSS i [ ] zł netto w wariancie z RSS.

Dla porównania z komparatorami innymi niż LEN+DEX cena KAR musiałaby wynosić [ ].

Cena karfilzomibu zaproponowana przez wnioskodawcę to [ ] netto za opakowanie.

Analiza wrażliwości wykazała, że ogromny wpływ na wyniki analizy ma przyjęty horyzont czasowy – przy przyjęciu horyzontu 1 roku wartość współczynnika ICUR rośnie o ok. 1 700%- [ ] do ponad 3 mln zł w wariancie bez

RSS i ponad [ ] w wariancie z RSS, w horyzoncie 2 lat o ponad 600% do ponad 1 mln zł w wariancie bez RSS i ponad [ ] zł w wariancie z RSS, w horyzoncie 5 lat wzrost wciąż wynosi ponad 100% do ok. 390 tys. zł w wariancie bez RSS i ok. [ ] w wariancie z RSS. Wnioskowanie z analizy w wariancie z RSS zmienia też przyjęcie założenia, że NFZ płaci nie tylko za podane pacjentowi mg substancji lecz za wszystkie zużyte – przy uwzględnieniu warte wartość współczynnika ICUR rośnie o [ ] do kwoty [ ] w wariancie z RSS. Bardzo duży wpływ na wyniki analizy i często zmieniający wnioskowanie mają też wysoce niepewne założenia dotyczące skuteczności klinicznej porównywanych interwencji, np. przyjęcie alternatywnej wartości HR OS dla chorych z brakiem uzyskania co najmniej VGPR w ciągu [ ] podwyższa ICUR o [ ] w wariancie z RSS do wartości przekraczającej próg, tj. ok. [ ] zł. Bardzo znaczący wpływ – podwyższający bądź obniżający ICUR o ponad [ ] w wariancie z RSS - mają też założenia odnośnie mediany czasu do uzyskania co najmniej VGPR w ciągu [ ] w ramieniu KAR+LEN+DEX. Istotne są również odsetek chorych z co najmniej VGPR w ciągu [ ] leczenia i czas aktywnej terapii dla chorych z brakiem uzyskania co najmniej VGPR w ciągu [ ]

Prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności KAR+LEN+DEX względem LEN+DEX wynosi 33,7% w wariancie bez RSS i [ ] w wariancie z RSS.

Analizę wnioskodawcy trudno uznać za wiarygodną, gdyż brak jest danych klinicznych odpowiadających populacji docelowej zdefiniowanej we wnioskowanym programie lekowym. W tej sytuacji:

- wyniki analizy skuteczności oparto o dane niepublikowane dla podgrupy z podgrupy pacjentów badania ASPIRE, niewielkiej liczebnie i nieprzewidzianej w protokole badania. Wykorzystywano też dane ucięte w [ ] terapii;
- wykorzystano niepewne i nieprzystające do analizowanej populacji dane z niesystematycznie wyszukanej i wybranej publikacji Veltri 2017 dotyczącej efektów przeszczepienia komórek krwiotwórczych.

Problematyczny jest też dobór komparatora w analizie (porównanie wykonano *de facto* tylko z LEN+DEX).

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych karfilzomibu nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego. W wersji bez RSS, wydatki płatnika publicznego (biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń) w populacji docelowej wzrosną w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) o 16,5 mln zł (14,1 mln zł; 18,8 mln zł) w I roku refundacji oraz o 19,3 mln zł (16,6 mln zł; 22,1 mln zł) w II roku refundacji. Natomiast w przypadku uwzględnienia proponowanego przez podmiot odpowiedzialny RSS wydatki wzrosną odpowiednio o [ ] mln zł ([ ] mln zł; [ ] mln zł) w I roku refundacji i o [ ] mln zł ([ ] mln zł; [ ] mln zł) w II roku refundacji,

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane wyłącznie z refundacją ceny leku Kyprolis w populacji docelowej bez uwzględnienia RSS wyniosą w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [ ] [ ] w I roku refundacji oraz [ ] [ ] w II roku refundacji, natomiast z uwzględnieniem RSS wyniosą w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [ ] mln zł ([ ] mln zł; [ ] mln zł) w I roku refundacji i [ ] mln zł ([ ] mln zł; [ ] mln zł) w II roku refundacji.

To oznacza, że podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych technologii wnioskowanej spowoduje wzrost wydatków płatnika (w stosunku do wydatków ponoszonych w obecnej sytuacji) o około 103% w I roku refundacji i około 66% w II roku refundacji bez uwzględnienia RSS i o około [ ] w I roku refundacji i około [ ] w II roku refundacji przy uwzględnieniu RSS.

### Uwagi do zapisów programu lekowego

Patrz rozdział 8.

### Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji dotyczących finansowania karfilzomibu w leczeniu pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim. Z odnalezionych rekomendacji 2 były pozytywne, w tym jedna dotyczyła wnioskowanego skojarzenia – HAS 2016, a druga, wydana przez NICE, była pozytywna tylko w skojarzeniu z samym deksametazonem (ale nie jeśli wcześniej zastosowany jeden schemat leczenia zawierał bortezomib), a negatywna dla skojarzenia z lenalidomidem i deksametazonem. CADTH wydał rekomendację pozytywną warunkową, przy założeniu poprawy efektywności kosztowej. SMC i NCPE wydały rekomendacje negatywne.

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 52. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
informacje zawarte w analizach są nieaktualne na dzień składania wniosku, jak i na <b>dzień składania uaktualnionych analiz</b> , w zakresie kosztów leków (limitów finansowania) ( <b>§ 2 Rozporządzenia</b> ). W przypadku uaktualnionych analiz niezgodny jest limit finansowania dla melfalanu;	TAK	
<b>Analiza kliniczna</b>		
brak opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania ( <b>§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia</b> ). Wnioskodawca ogranicza się do wskazania tylko jednego komparatora (lenalidomid + deksametazon), podczas gdy, zgodnie z rekomendacjami klinicznymi, możliwe do zastosowania jest całe spektrum potencjalnych terapii opcjonalnych;	TAK/?	Wnioskodawca uzupełnił komparator o technologie aktualnie refundowane, ale odstąpił od wykonania porównania interwencji. Szczegółowe informacje przedstawiono w Rozdziale 3.6. <i>Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę</i> niniejszej AWA.
analiza nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych, rozumianego jako „badanie wtórne przeprowadzone w oparciu o zestaw <b>konsekwentnie stosowanych, jawnych, predefiniowanych kryteriów selekcji badań</b> , zgodnie z opisanym schematem umożliwiającym powtórzenie, uwzględniające ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań oraz zawierające systematyczny, obiektywny przegląd wyników wyselekcjonowanych badań” ( <b>§ 4 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia</b> ). Wątpliwości budzi czy kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zostały rzeczywiście określone a priori. Komentarze do kryteriów włączenia sugerują bowiem, że wnioskodawca z góry zakładał uwzględnianie badań dla populacji szerszej niż wnioskowana, przewidując szczegółowe wyjątki i problemy w sposób ukierunkowany na umożliwienie włączenia do analizy badania ASPIRE, mimo niezgodności populacji, interwencji, a nawet komparatora;	NIE	Wnioskodawca stwierdza, iż „(...) zdecydowano, iż kryteria włączenia badań według schematu PICOS w analizie klinicznej zostaną zdefiniowane w taki sposób by, umożliwić włączenie do analizy badania ASPIRE. (...)”. Wnioskodawca też nie przeprowadził przeglądu aktualizującego, którego przeprowadzanie wydaje się być zasadne biorąc pod uwagę, że wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie dnia 28.07.2016 r. Analitycy AOTMiT odnaleźli 4 publikacje dotyczące badania ASPIRE, których wnioskodawca nie uwzględnił (Siegel 2018, Mateos 2018, Dimopoulos 2017, Dimopoulos 2018).
przegląd badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku ( <b>§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia</b> ). Przede wszystkim kryterium <b>wykluczenia</b> z głównego badania uwzględnionego w analizie, stanowiącego podstawę analizy ekonomicznej, tj. ASPIRE, stanowi kryterium <b>kwalifikacji do leczenia</b> w programie lekowym, a więc populację oceniana i badana, dla której przedstawiono dowody, są wzajemnie <b>rozłączne</b> . Do leczenia karfilzomibem, lenalidomidem i deksametazonem w programie lekowym kwalifikują się chorzy, u których „stwierdzono progresję choroby po co najmniej 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia lenalidomidem i deksametazonem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta protokół leczenia”. Natomiast kryterium wykluczenia z badania ASPIRE była, w przypadku chorych wcześniej leczonych lenalidomidem i deksametazonem, progresja w czasie 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia lub progresja w jakimkolwiek momencie leczenia, jeśli lenalidomid i deksametazon były ostatnim stosowanym przez pacjenta protokołem leczenia. Populacja wnioskowana i badana wzajemnie się więc	?/NIE	Wnioskodawca wydzielił podgrupy chorych, które określił jako „najbardziej zbliżone do populacji wnioskowanej”. Jednak podgrupy te zostały wydzielone bardziej ze względu na potencjalną możliwość kwalifikacji do przeszczepu (wiek < 70. r.ż., brak istotnych schorzeń towarzyszących i dobry stan ogólny chorego) niż ze względu na wcześniejsze leczenie.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p><b>wykluczają.</b> W przypadku chorych wcześniej leczonych bortezom bem kryterium kwalifikacji do programu lekowego jest nieuzyskanie „remisji częściowej po 4 cyklach wg protokołu zawierającego bortezomib”. Z badania ASPIRE wykluczani zaś byli chorzy, którzy byli leczeni bortezomibem (w monoterapii lub skojarzeniu) i mieli progresję w trakcie leczenia. A więc ponownie populacja wnioskowana i badana przynajmniej częściowo się <b>wykluczają</b>. Dodatkowo, analiza i badania nie odnoszą się do kryterium programu lekowego, które wymaga by chorzy kwalifikowali się „do leczenia chemioterapią wysokodawkową i przeszczepieniem komórek krwiotwórczych”. Ponadto, w kryteriach wykluczenia w analizie podano, że będą wykluczane badania, w których pacjenci uprzednio byli leczeni jednym schematem leczenia, podczas gdy program umożliwia kwalifikację chorych już od II linii;</p>		
<p>przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla interwencji ocenianej z technologią wnioskowaną (§ 4 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia). Wnioskowany program lekowy ogranicza czas stosowania interwencji [redacted], chyba że wystąpi nietolerancja leczenia. W badaniach włączonych do analizy interwencję stosowano przez 18 cykli;</p>	?	<p>Wnioskodawca stwierdza, że „Najprawdopodobniej odnalezienie wiarygodnych dowodów naukowych dla analizowanej interwencji stosowanej w reżimie określonym w uzgodnionym programie lekowym nie będzie możliwe. W związku z tym w kryteriach włączania badań do Analizy klinicznej według schematu PICOS, czas stosowania karfilzom bu nie zostanie ograniczony do [redacted].”</p> <p>W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca wykorzystał wartości HR „oszacowane na podstawie badania ASPIRE dla okresu próby klinicznej ograniczonej do [redacted] oszacowane przy użyciu modelu regresji Coxa, dostarczone przez Zamawiającego. W analizie wykorzystano zatem dane ucięte w [redacted], tak aby odzwierciedlić możliwie najdokładniej efekt terapeutyczny osiągnany przy zastosowaniu schematu KAR+LEN+DEX względem LEN+DEX.”</p>
<p>przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia). W badaniu ASPIRE deksametazon podawano w innym schemacie niż zakłada program lekowy;</p>	NIE	<p>We wnioskowanym programie lekowym są podane dwa schematy dawkowania deksemetazonu:</p> <p>1) 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-4, 9-12 i 17-20 każdego 28-dniowego cyklu przez pierwsze 4 cykle leczenia, a następnie 40 mg raz na dobę w dniach 1-4 co 28 dni – do zastawania przy leczeniu <b>w skojarzeniu tylko z lenalidomidem (komparator)</b>;</p> <p>2) 40 mg doustnie lub dożylnie raz na dobę w 1., 8., 15. i 22. dniu cyklu trwającego 28 dni – schemat stosowany <b>w skojarzeniu z lenalidomidem i karfilzomibem (interwencja oceniana)</b>.</p> <p>Natomiast w badaniu ASPIRE jest stosowany jeden schemat leczenia deksametazonem (tj. 40 mg doustnie lub dożylnie raz na dobę w 1., 8., 15. i 22. dniu cyklu trwającego 28 dni) niezależnie od stosowanej interwencji (LEN+DEX vs KAR+LEN+DEX) – w zakresie komparatora jest więc niezgodny z wnioskowanym programem lekowym.</p>
<b>Analiza ekonomiczna</b>		
<p>analiza wnioskodawcy nie spełnia § 5 Rozporządzenia w całości, ponieważ analiza została przeprowadzona dla populacji niezgodnej z wnioskowaną. Analiza ekonomiczna opiera się na badaniu ASPIRE, które włączono mimo różnic w populacji, interwencji i komparatorze względem uwzględnionych w programie lekowym, a przede wszystkim kryteria wykluczenia tego badania pokrywają się z kryteriami kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.</p>	?	<p>Analiza ekonomiczna została przeprowadzona dla podgrupy pacjentów, jednak ze względu na braki danych jest mało wiarygodna.</p>



Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Przedstawione dowody i wyniki nie odpowiadają więc populacji wnioskowanej, a wręcz są wzajemnie wykluczające. Dodatkowo, w analizie wykorzystano dane z rejestru czeskiego, dla populacji o której nie wiadomo czy odpowiada wnioskowanej		
<b>Analiza wpływu na budżet</b>		
niepewne jest czy szacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku ( <b>§ 6 ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia</b> ) uwzględnia wszystkie kryteria wnioskowanego programu lekowego. Analiza nie wspomina o kryterium, o którym mowa w pkt II.1.3 wnioskowanego programu lekowego	?	Szacowanie populacji dalej nie odnosi się do danych epidemiologicznych.

### **13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

Analizy wnioskodawcy nie zawierają porównania z wszystkimi potencjalnymi komparatorami. Również dane kliniczne o efektywności przeszczepienia komórek krwiotwórczych nie zostały wyszukane w sposób systematyczny.

## 14. Źródła

Badania pierwotne		
ASPIRE	<b>Stewart 2015</b>	Stewart A., Rajkumar S., Dimopolous M. i in., Carfilzomib, lenalidomid and dexamethasone for relapsed multiple myeloma; New England Journal of Medicine 2015, 372: 142-152
	<b>Avet-Loiseau 2016</b>	Avet-Loiseau H., Fonseca R., Siegel D. i in., Carfilzomib significantly improves the progression free survival of high-risk patients in multiple myeloma, Blood 2016,128 (9): 1174-1180
	<b>Avet-Loiseau 2016a</b>	Avet-Loiseau H., Fonseca R., Siegel D. i in., Efficacy and safety by cytogenetic risk status: phase 3 study (ASPIRE) of carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma, 21th Congress of the European Hematology Association, Copenhagen, Denmark, June 9-12, 2016 (abstract and poster)
	<b>Dimopoulos 2016</b>	Dimopoulos M. A., Stewart K., Wang M. i in., Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone vs Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed Multiple Myeloma: Analysis of Response and Progression-Free Survival Hazard Ratio Over Time, The 21st European Hematology Association Congress; June 9–12, 2016; Copenhagen, Denmark (poster)
	<b>Hari 2016</b>	Hari P., Song K., Bensinger W. i in., Efficacy and Safety of Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone Versus Lenalidomide and Dexamethasone in Patients with Relapsed Multiple Myeloma After Autologous Stem Cell Transplantation: Secondary Analysis from the Phase 3 ASPIRE Study (NCT01080391) (poster) 2016
	<b>Ludwig 2016</b>	Ludwig H., Dimopoulos M. A., Masszi T. i in., Carfilzom b, Lenalidomide, and Dexamethasone (KRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Patients With Relapsed Multiple Myeloma (RMM) and Early Progression During Prior Therapy: Secondary Analysis From the Phase 3 Study ASPIRE (NCT01080391), American Society of Clinical Oncology, Chicago, IL; June 3–7, 2016 (poster)
	<b>Dimopoulos 2015</b>	Dimopoulos M. A., Stewart K., Rajkumar S. V. i in., Effect of Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone vs Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed Multiple Myeloma by Line of Therapy: Secondary Analysis From an Interim Analysis of the Phase 3 Study ASPIRE (NCT 01080391), American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; May 29–June 2, 2015; Chicago, IL (poster)
	<b>Palumbo 2015</b>	Palumbo A., Stewart K., Rajkumar S. V. i in., Efficacy and Safety of Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone vs Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed Multiple Myeloma Based on Age: Secondary Analysis From the Phase 3 Study ASPIRE (NCT 01080391), International Myeloma Workshop, September 23–26, 2015; Rome, Italy (poster)
	<b>Stewart 2015a</b>	Stewart A., Dimopolous M., Masszi T. i in., Superior Health-Related Quality of Life with Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone versus Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed Multiple Myeloma: Results From the ASPIRE Trial, 2015 International Myeloma Workshop, September 23–26, 2015; Rome, Italy (poster)
	<b>EMA 2015</b>	European Medicines Agency (EMA), Assessment report Kyprolis EMEA/H/C/003790/0000, 2015
	<b>NCT01080391</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01080391">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01080391</a>
	<b>ASH 2017</b>	Stewart K., Siegel D., Ludwig H. i in., Overall Survival (OS) of Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Treated with Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (KRd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd): Final Analysis from the Randomized Phase 3 Aspire Trial, <a href="https://ash.confex.com/ash/2017/webprogram/Paper102318.html">https://ash.confex.com/ash/2017/webprogram/Paper102318.html</a> (dane od wnioskodawcy) <a href="http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/743">http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/743</a>
	<b>Siegel 2018</b>	Siegel DS, Dimopoulos MA, Ludwig H, Facon T, Goldschmidt H, Jakubowiak A, San-Miguel J, Obreja M, Blaedel J, Stewart AK. Improvement in Overall Survival With Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. J Clin Oncol. 2018 Mar 10;36(8):728-734.
	<b>Mateos 2018</b>	Mateos MV, Goldschmidt H, San-Miguel J, Mikhael J, DeCosta L, Zhou L, Obreja M, Blaedel J, Szabo Z, Leleu X. Carfilzom b in relapsed or refractory multiple myeloma patients with early or late relapse following prior therapy: A subgroup analysis of the randomized phase 3 ASPIRE and ENDEAVOR trials. Hematol Oncol. 2018 Apr;36(2):463-470.
	<b>Dimopoulos 2017</b>	Dimopoulos MA, Stewart AK, Masszi T, Špička I, Oriol A, Hájek R, Rosiňol L, Siegel D, Mihaylov GG, Goranova-Marinova V, Rajnics P, Suvorov A, Niesvizky R, Jakubowiak A, San-Miguel J, Ludwig H, Palumbo A, Obreja M, Aggarwal S, Moreau P. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma categorised by age: secondary analysis from the phase 3 ASPIRE study. Br J Haematol. 2017 May;177(3):404-413.
<b>Dimopoulos 2018</b>	Dimopoulos M, Wang M, Maisnar V, Minar k J, Bensinger W, Mateos MV, Obreja M, Blaedel J, Moreau P. Response and progression-free survival according to planned treatment duration in patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in the phase III ASPIRE study. J Hematol Oncol. 2018 Apr 4;11(1):49.	

<b>Wang 2013</b>	<b>Wang 2013</b>	Wang M., Martin T., Bensinger W. i in., Phase 2 dose-expansion study (PX-171-006) of carfilzomib, lenalidomide, and low-dose dexamethasone in relapsed or progressive multiple myeloma, Blood 2013, 122 (18): 3122-3129
	<b>NCT00603447</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00603447">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00603447</a>
<b>Analiza kliniczna</b>		
<b>PRAC 2016</b>	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of the PRAC meeting on 11-14 April 2016, EMA/PRAC/319149/2016, 2016	
<b>PRAC 2016a</b>	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of PRAC meeting on 10-13 May 2016. EMA/PRAC/457201/2016	
<b>Durie 2006</b>	Durie B G.M., Harousseau J. L., Miguel J. S. i in., International uniform response criteria for multiple myeloma, Leukemia 2006, 20, 1467-1473	
<b>Durie 2007</b>	Durie B G.M., Harousseau J. L., Miguel J. S. i in, Corrigenda/Erratum, International uniform response criteria for multiple myeloma, Leukemia 2007, 21: 1134-1135	
<b>Aaronson 1993</b>	Aaronson N. K., Ahmedzai S., Bergman B. i in., The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology, Journal of the National Cancer Institute, 1993, 85 (5): 365-376	
<b>Cocks 2007</b>	Cocks K., Cohen D., Wisløff F. i in., An international field study of the reliability and validity of a disease-specific questionnaire module (the QLQ-MY20) in assessing the quality of life of patients with multiple myeloma, European Journal of Cancer 2007, 43: 1670-1678	
<b>Cocks 2011</b>	Cocks K., King M. T., Velikova G. i in., Evidence-Based Guidelines for Determination of Sample Size and Interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30, Journal of Clinical Oncology 2011, 29: 89-96	
<b>Zhuang 2009</b>	Zhuang S. H., Xiu L., Elsayed Y. A., Overall Survival: A Gold Standard in Search of a Surrogate The Value of Progression-Free Survival and Time to Progression as End Points of Drug Efficacy, The Cancer Journal 2009, 15: 395-400	
<b>AWA OT.4351.24.2016</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wniosek o objęcie refundacją leku Farydak (panobinostat) w ramach programu lekowego "Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (mnogiego) (ICD-10 C90.0)". Analiza weryfikacyjna, 08.06.2016 r.	
<b>Problem zdrowotny</b>		
<b>Szczeklik 2015</b>	Szczeklik A., Choroby wewnętrzne 2012, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2015	
<b>PGSz 2015</b>	Dmoszyńska A., et al., Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozy oraz innych dyskracji plazmocytozy na rok 2015. Acta Haematologica Polonica 46 (2015) 159 – 211	
<b>KRN</b>	Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii <a href="http://epid.coi.waw.pl/krn/">http://epid.coi.waw.pl/krn/</a>	
<b>Szczeklik 2012</b>	Szczeklik A., Choroby wewnętrzne 2012, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2012: 1676-1682	
<b>MSAG 2015</b>	Quach H., Prince M. (coordinated on behalf of the MSAG), Multiple myeloma, Clinical Practice Guideline. V.3 Updated August 2015	
<b>IMWG 2013</b>	Ludwig H. et al. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. Leukemia (2013), 1–1	
<b>Cornell 2016</b>	Cornell RF., Kassim AA., Evolving paradigms in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: increased options and increased complexity. Bone Marrow Transplantation (2016) 51, 479–491	
<b>FDA</b>	CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH APPLICATION NUMBER: 202714Orig1s000 OTHER REVIEW(S), <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202714Orig1s000OtherR.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202714Orig1s000OtherR.pdf</a>	
<b>Rekomendacje kliniczne</b>		
<b>PGSz 2017</b>	Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozy oraz innych dyskracji plazmocytozy na rok 2017, Anna Dmoszyńska, Lidia Usnarska-Zubkiewicz, Jan Walewski, Ewa Lech-Marańda, Adam Walter-Croneck, Barbara Pieńkowska-Grela, Grzegorz Charliński, Wiesław Wiktor Jędrzejczak, Bogdan Małkowski, Krzysztof Jamroziak, Agnieszka Druzd-Sitek, Dominik Dytfeld, Mieczysław Komarnicki, Tadeusz Robak, Artur Jurchyszyn, Joanna Mańko, Aleksander Skotnicki, Sebastian Giebel, Elżbieta Wiater, Ryszard Czepko, Janusz Meder, Krzysztof Giannopoulos, Acta Haematologica Polonica, kwiecień 2017	
<b>ESMO 2017</b>	P. Moreau, J. San Miguel, P. Sonneveld, M. V. Mateos, E. Zamagni, H. Avet-Loiseau, R. Hajek, M. A. Dimopoulos, H. Ludwig, H. Einsele, S. Zweegman, T. Facon, M. Cavo, E. Terpos, H. Goldschmidt, M. Attal & C. Buske, on behalf of the ESMO Guidelines Committee Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 28 (Supplement 4): iv52–iv61, 2017, 27.04.2017	
<b>NCCN2017</b>	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Multiple Myeloma, Version 4.2018-February 12.2018	
<b>Rekomendacje refundacyjne</b>		
<b>CADTH 2016</b>	Revised pERC Final Recommendation_Carfilzomib (Kyprolis), 11.11.2016, <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_carfilzomib_kyprolis_mm_fn_rec.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_carfilzomib_kyprolis_mm_fn_rec.pdf</a>	

<b>HAS 2016</b>	BRIEF SUMMARY OF THE TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION, KYPROLIS (carfilzomib), antineoplastic, Haute Autorité de Santé, 05.2016, <a href="https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-03/kyprolis_summary_ct14858.pdf">https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-03/kyprolis_summary_ct14858.pdf</a>
<b>NCPE 2016</b>	Cost-effectiveness of carfilzomib (Kyprolis®) (in combination with lenalidomide and dexamethasone) for the treatment of adult patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy, National Centre for Pharmacoeconomics, 19.10.2016, <a href="http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2016/01/Web-summary-Carfilzomib.pdf">http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2016/01/Web-summary-Carfilzomib.pdf</a>
<b>NICE 2017</b>	Carfilzomib for previously treated multiple myeloma, Technology appraisal guidance, 19.07.2017, <a href="http://nice.org.uk/guidance/ta457">nice.org.uk/guidance/ta457</a>
<b>SMC 2016</b>	Carfilzomib 60mg powder for solution for infusion (Kyprolis®), in combination with lenalidomide and dexamethasone for the treatment of adult patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy, SMC No. (1171/16), Scottish Medicines Consortium, 09.12.2016, <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1430/carfilzomib_kyprolis_resub_final_dec_2016_for_website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1430/carfilzomib_kyprolis_resub_final_dec_2016_for_website.pdf</a>
<b>Analiza ekonomiczna i wpływu na budżet</b>	
<b>Clark 2011</b>	Clark L., Castro A.P., Fortes A.F. i in., Ideal vial size for bortezomib: real-world data on waste and cost reduction in treatment of multiple myeloma in Brazil, Value Health. 2011 Jul-Aug;14(5 Suppl 1):S82-4
<b>Yong 2016</b>	Yong K., Delforge M., Driessen C. i in., Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice, Br J Haematol. 2016 Oct;175(2):252-264.
<b>Veltri 2017</b>	Veltri L., Milton D., Delgado R. i in., Outcome of Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Refractory Multiple Myeloma, Cancer. 2017 Sep 15;123(18):3568-3575
<b>Agthoven 2004</b>	Agthoven M., Segeren C.M., Bu jit I. i in., A cost-utility analysis comparing intensive chemotherapy alone to intensive chemotherapy followed by myeloablative chemotherapy with autologous stem-cell rescue in newly diagnosed patients with stage II/III multiple myeloma: a prospective randomized phase III study, European Journal of cancer 40: 1159-1169, 2004
<b>Jakubowiak 2016</b>	Jakubowiak A.J., Campioni M., Benedict Á. i in., Cost-effectiveness of adding carfilzomib to lenalidomide and dexamethasone in relapsed multiple myeloma from a US perspective, J Med Econ. 2016 Jun 16:1-14
<b>Dane NFZ</b>	NFZ, Komunikaty DGL - Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń 2017 – grudzień 2017), <a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7124.html">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7124.html</a> (data dostępu: 9.04.2018 r.)
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2018 r.
<b>BIA wnioskodawcy</b>	Kyprolis (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim (plazmocytowym) w II, III i IV linii leczenia. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.2. Grzegorz Binowski, Paweł Książek, Sebastian Strachota. MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 2018 r.,

## 15. Załączniki

- Kyprolis (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim (plazmocytowym) w II, III i IV linii leczenia. Analiza Problemu Decyzyjnego. Wersja 1.2. [REDACTED]. MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 2018 r.,
- Kyprolis (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim (plazmocytowym) w II, III i IV linii leczenia. Analiza kliniczna. Wersja 1.2. [REDACTED] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 2018 r.,
- Kyprolis (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim (plazmocytowym) w II, III i IV linii leczenia. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.2. [REDACTED]. MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 2018 r.,
- Kyprolis (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim (plazmocytowym) w II, III i IV linii leczenia. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.2. [REDACTED]. MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 2018 r.,
- Kyprolis (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim (plazmocytowym) w II, III i IV linii leczenia. Analiza racjonalizacyjna. Wersja 1.2. [REDACTED]. MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 2018 r.