

*Uzupełnienie analityków Instytutu
Arcana do raportu HTA dla
produktu leczniczego Kyprolis®
(karfilzomib) w odpowiedzi na
uwagi AOTMiT zawarte w piśmie
OT.4331.41.2018.TI.3*

Instytut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Uwagi zawarte w piśmie OT.4331.41.2018.TI.3 i odpowiedzi Instytutu Arcana (INAR)

Ad. I Aktualność przedstawionej dokumentacji

UWAGA AOTMiT:

„Informacje zawarte w analizach są nieaktualne na dzień złożenia wniosku, jak i na dzień składania uaktualnionych analiz (§2. Rozporządzenia). Strategia wyszukiwania została przeprowadzona dnia 29.01.2019 r. dodatkowo Obwieszczenie MZ pochodzi z dnia 27 grudnia, natomiast wniosek refundacyjny został złożony dnia 27.02.2019.

ODPOWIEDŹ INAR:

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań [1]: „Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych”.

Wniosek refundacyjny został złożony dnia 27.02.2019 r. w związku z powyższym, autorzy raportu zaktualizowali strategię wyszukiwania, tak aby analizy były zgodne z Wymaganiami minimalnymi.

Na prośbę AOTMiT przeprowadzono aktualizację strategii wyszukiwania zgodną z metodyką przedstawioną w przedłożonej analizie klinicznej (AKL) Wnioskodawcy (AKL, rozdziale 1.4, str. 18-21).

Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle 2 osoby (JJ, WM), w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej (MK). Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych w ramach pierwotnej wersji raportu przeprowadzono do dn. 29.01.2019 r. Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych w ramach aktualizacji raportu przeprowadzono w dniach 29-30 września 2019 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach obejmujące brakujący okres (tj. od 29.01.2019 r. do 27.02.2019 r.).

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki przeprowadzonej aktualizacji strategii wyszukiwania (dla ocenianej interwencji oraz komparatorów) obejmującej, zarówno bazy medyczne (MEDLINE przez PubMed, EMBASE; Cochrane Library), przeglądy rejestrów klinicznych (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register), jak również strony urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych: EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLiPB).

➤ **Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dla karfilzomibu i deksametazonu:**

Tabela 1. Strategia wyszukiwania w bazach informacji medycznej Pubmed, Embase, The Cochrane Library

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania		
		Pubmed	Embase	The Cochrane Library
1	“Carfilzomib” [Supplementary Concept /exp]	407	3522	-
2	carfilzomib OR kyprolis OR “alpha [2 (morpholinoacetylamino) 4 phenylbutanoyl] leucyl n [3 methyl 1 (2 methyl 2 oxiranylcarbonyl) butyl] phenylalaninamide” OR “n [1 benzyl 2 [[3 methyl 1 [(2 methyl 2 oxiranyl) carbonyl] butyl] amino] 2 oxoethyl] 4 methyl 2 [[2 [(morpholinoacetyl) amino] 4 phenylbutanoyl] amino] pentanamide” OR “pr 171” OR pr171	863	3685	306

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania		
		Pubmed	Embase	The Cochrane Library
3	#1 OR #2	863	3685	306
4	"dexamethasone" [Supplementary Concept /exp/Mesh]	50205	146086	3992
5	dexamethasone OR methylfluorprednisolone OR decameth OR dexpak OR "decaject i.a." OR "16alpha methyl 9alpha fluoroprednisolone" OR "9 alpha fluoro 16 alpha methyl delta corticosterone" OR "9alpha fluoro 11beta, 17alpha, 21 trihydroxy 16alpha methyl 1, 4 pregnadiene 3, 20 dione" OR "9alpha fluoro 11beta, 17alpha, 21 trihydroxy 16alpha methylpregna 1, 4 diene 3, 20 dione" OR "9alpha fluoro 16alpha methyl delta corticosterone" OR adrecort OR adrenocot OR "aeroseb dex" OR aflucoson OR aflucosone OR alfalyl OR anaflogistico OR "anaflogistico novobios" OR arcodexan OR arcodexane OR artrosone OR azium OR bidexol OR calonat OR cebedex OR cetadexon OR colofam OR corsona OR cortastat OR "cortastat 10" OR "cortastat la" OR cortidex OR cortidexason OR cortidrona OR cortidrone OR cortisumman OR "dacortina fuerte" OR "dacortine fuerte" OR dalalone OR "dalalone d.p." OR "dalalone i.a." OR danasone OR "de-sone la" OR decacortin OR decadeltona OR decadeltonone OR decaderm OR decadion OR decadran OR decadron OR "decadron 5-12 pak" OR "decadron la" OR decadrone OR decaesadriol OR decaject OR decamethasone OR decasone OR decaspray OR decasterolone OR decdan OR decilone OR "decilone forte" OR decofluor OR dectancyl OR decaject OR delladec OR deltafluorene OR deltafluorene OR dergramin OR deronil OR desacort OR desacortone OR desadrene OR desalark OR desameton OR desameton OR desigdron OR "dexa cortisyl" OR "dexa dabrosan" OR "dexa korti" OR "dexa scherosan" OR "dexa scherozon" OR "dexa scherozone" OR "dexa p" OR "dexacen 4" OR dexachel OR dexacort OR dexacortal OR dexacorten OR dexacortin OR dexacortisyl OR dexadabrosan OR dexadecadrol OR dexadrol OR dexagel OR dexagen OR dexahelvacort OR dexakorti OR dexalien OR dexalocal OR dexame OR dexamecortin OR dexameson OR dexamesone OR dexametason OR dexametasone OR dexameth OR dexamethason OR "dexamethasone alcohol" OR "dexamethasone intensol" OR dexamethazon OR dexamethazone OR dexamethonium OR dexamonozon OR dexan OR dexane OR dexano OR dexapot OR dexascheroson OR dexascherozon OR dexascherozone OR dexason OR dexasone OR "dexasone la" OR "dexasone s" OR dexinoral OR dexionil OR dexmethsone OR dexona OR dexone OR "dexone 0.5" OR "dexone 0.75" OR "dexone 1.5" OR "dexone 4" OR "dexpak taperpak" OR dextelan OR dextrason OR dezone OR dibasona OR doxamethasone OR esacortene OR "ex s1" OR exadion OR exadione OR firmalone OR "fluormethyl prednisolone" OR fluormethylprednisolon OR fluormethylprednisolone OR fluormone OR fluorocort OR fluorodelta OR fluoromethylprednisolone OR fortacortin OR gammacorten OR gammacortene OR grosodexon OR grosodexone OR hexadecadiol OR hexadecadrol OR hexadiol OR hexadrol OR isnacort OR "isopto dex" OR "isopto maxidex" OR isoptodex OR isoptomaxidex OR "lokalison f" OR loverine OR luxazone OR marvidione OR maxidex OR mediamethasone OR megacortin OR mephameson OR mephamesone OR metasolon OR metasonone OR "methazon ion" OR "methazone ion" OR methazonion OR methazonione	1875369	160644	10912

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania		
		Pubmed	Embase	The Cochrane Library
	OR "metisone lafi" OR mexasone OR millicorten OR millicortenol OR "mk 125" OR mk125 OR mymethasone OR neoforderx OR neofordex OR nisomethasona OR novocort OR "nsc 34521" OR nsc34521 OR "oftan dexta" OR optiocorten OR optiocortinol OR oradexan OR oradexon OR oradexone OR orgadrona OR ozurdex OR pidexon OR policort OR posurdex OR "predni f tablinen" OR "predni f" OR "prednisolone f" OR prodexona OR prodexone OR sanamethasone OR santenson OR santeson OR sawasone OR solurex OR "solurex la" OR spoloven OR sterasone OR thilodexine OR triamcimetil OR vexamet OR visumetazone OR visumethazone			
6	#4 OR #5	1875369	160644	10931
7	#3 AND #6	227	1739	231
8	"multiple myeloma" [Mesh/exp/Mesh]	39587	75653	1369
9	"multiple myeloma" OR "kahler disease" OR "morbus kahler" OR "myeloma multiplex" OR "myeloma, multiple" OR myelomatosis OR "multiple myelomas" OR "myelomas, multiple" OR "myeloma, plasma-cell" OR "myeloma, plasma cell" OR "myelomas, plasma-cell" OR "plasma-cell myeloma" OR "plasma-cell myelomas" OR myelomatosis OR "plasma cell myeloma" OR "cell myeloma, plasma" OR "cell myelomas, plasma" OR "myelomas, plasma cell" OR "plasma cell myelomas" OR "disease, kahler" OR "myeloma multiples" OR "myeloma multiple"	51465	83086	4734
10	#8 OR #9	51465	83086	4734
11	#7 AND #10	202	1576	221
12	#11 AND [embase]/lim	-	1566	-
13.	#11 AND Filters: Publication date from 2019/01/29 to 2019/02/27 Cochrane Library publication date from Jan 2019 to Feb 2019	3	42	2

Data wyszukiwania: 29.08.2019 r.

Tabela 2. Strategia wyszukiwania w bazie *clinicaltrials.gov* dla ocenianej interwencji

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	Carfilzomib OR Kyprolis	184

Data wyszukiwania: 30.08.2019 r.

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie *clinicaltrialsregister.eu* dla ocenianej interwencji

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	Carfilzomib OR Kyprolis	57

Data wyszukiwania: 30.08.2019 r.

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazach FDA, EMA, URPL (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)

Lp.	Nazwa organizacji/strony internetowej	Hasła kwerendy	Wynik wyszukiwania
4	FDA (<i>Food and Drug Administration</i>)	carfilzomib OR Kyprolis	18
5.	URPLWMiPB (<i>Urząd rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych</i>)	carfilzomib OR Kyprolis	0
6	EMA (<i>European Medicine Agency</i>)	carfilzomib OR Kyprolis	247

Data ostatniego wyszukiwania: 30.08.2019 r.

➤ Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dla komparatorów:

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazach informacji medycznej *Pubmed, Embase, The Cochrane Library*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania		
		<i>Pubmed</i>	<i>Embase</i>	<i>The Cochrane Library</i>
1	"Multiple Myeloma" [MeSH] OR "Plasmacytoma" [MeSH] OR "multiple myeloma" [All Fields] OR "plasmacytoma" [All Fields] OR plasmacytom*[All Fields] OR myelom* [All Fields] OR "relapsed and refractory multiple myeloma" [All Fields] OR "relapsed/refractory multiple myeloma" [All Fields] OR "relapsed multiple myeloma" [All Fields] OR "refractory multiple myeloma" [All Fields]	86064	130469	5834
2	refractor*[All Fields] OR recurr*[All Fields] OR relaps*[All Fields] OR resist*[All Fields] OR fail* [All Fields] OR "rescue"[All Fields]OR pretreated [All Fields] OR pre-treated [All Fields] OR "previously treated" [All Fields] OR re-treated [Title/Abstract] OR "second line" [All Fields] OR "second-line" [All Fields] OR "2nd line" [All Fields] OR "third line"[All Fields] OR "third-line"[All Fields] OR "3rd line"[All Fields] OR "fourth line"[All Fields] OR "fourth-line" [All Fields] OR "4th line" [All Fields]	3095236	4492454	280458
3	#1 AND #2	18020	40987	2537
4	"Daratumumab"[Supplementary Concept] OR "daratumumab" [All Fields] OR "Darzalex" [All Fields] OR "HuMax-CD38" [All Fields]	463	1708	195
5	"Thalidomide"[MeSH] OR "thalidomide" [All Fields] OR "thalamid" [All Fields] OR "immunoprin" [All Fields]	11077	28795	1781
6	"Lenalidomide" [Supplementary Concept] OR "lenalidomide" [All Fields] OR "revlimid" [All Fields] OR "revimid" [All Fields]	4235	18009	1704
7	"Pomalidomide" [Supplementary Concept] OR "pomalidomide" [All Fields] OR "pomalyst" [All Fields] OR "imnovid" [All Fields] OR "actimid" [All Fields]	661	3025	271
8	"Bortezomib" [MeSH] OR "bortezomib"[All Fields] OR "PS-341" [All Fields] OR "PS 341" [All Fields] OR "PS341"[All Fields] OR "velcade" [All Fields] OR "neomib" [All Fields] OR "bortecad" [All Fields]	8462	29239	1794
9	"Carfilzomib" [Supplementary Concept] OR "carfilzomib"[All Fields] OR "kyprolis" [All Fields]	858	3682	306
10	"Ixazomib" [Supplementary Concept] OR "ixazomib" [All Fields] OR "MLN9708" [All Fields] OR "MLN 9708"[All Fields] OR "MLN-9708" [All Fields] OR "ninlaro" [All Fields]	301	1266	153
11	"Marizomib" [Supplementary Concept] OR "marizomib" [All Fields] OR "salinosporamide A" [All Fields] OR "NPI-0052" [All Fields] OR "NPI0052" [All Fields] OR "NPI 0052" [All Fields]	176	845	7
12	"ONX 0912"[Supplementary Concept] OR "ONX-0912"[All Fields] OR "ONX 0912" [All Fields] OR "ONX0912"[All Fields] OR "oprozomib" [All Fields]	67	307	7
13	"Vorinostat" [Supplementary Concept] OR "vorinostat"[All Fields] OR "suberanilohydroxamic acid" [All Fields] OR "zolinza" [All Fields]	2250	9435	196
14	"Panobinostat" [Supplementary Concept] OR "panobinostat" [All Fields] OR "LBH-589" [All Fields] OR "LBH589"[All Fields] OR "LBH 589" [All Fields] OR "farydak" [All Fields]	819	3701	121

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania		
		Pubmed	Embase	The Cochrane Library
15	"2-(diphenylamino)-N-(7-(hydroxyamino)-7-oxoheptyl)pyrimidine-5- carboxamide" [Supplementary Concept] OR "2-(diphenylamino)-N-(7-(hydroxyamino)-7- oxoheptyl)pyrimidine-5- carboxamide" [All Fields] OR "ACY-1215" [All Fields] OR "ACY1215" [All Fields] OR "ACY 1215" [All Fields] OR "rocilinostat" [All Fields]	54	325	6
16	"ARRY 520"[Supplementary Concept] OR "ARRY520" [All Fields] OR "ARRY-520" [All Fields] OR "ARRY520" [All Fields] OR "filanesib" [All Fields]	24	149	8
17	"Elotuzumab" [Supplementary Concept] OR "elotuzumab" [All Fields] OR "HuLuc63" [All Fields] OR "empliciti" [All Fields]	239	933	103
18	"SAR650984" [Supplementary Concept] OR "SAR650984" [All Fields] OR "isatuximab" [All Fields]	48	250	32
19	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	22168	69272	4269
20	"Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH] OR "Clinical Trials, Phase III as Topic" [MeSH] OR "Clinical Trials, Phase II as Topic" [MeSH] OR "Controlled Clinical Trials as Topic " [MeSH] OR "Random Allocation" [MeSH] OR "Clinical Trials as Topic"[MeSH:NoExp]	412077	381354	-
21	"Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type] OR "Clinical Trial, Phase II" [Publication Type] OR "Clinical Trial,Phase III" [Publication Type] OR "Clinical Trial,Phase IV" [Publication Type] OR "Multicenter Study" [Publication Type]	764906	-	-
22	Pubmed: "randomized" [Title/Abstract] OR "randomised" [Title/Abstract] OR "randomly" [Title/Abstract]	835050	-	-
23	Randomized controlled trial* [Text Word] OR randomized controlled trial*[Text Word] OR Randomized clinical trial* [Text Word]OR randomized clinical trial* [Text Word] OR Randomized trial*[Text Word]OR randomised trial*[Text Word] OR "random allocation" [Text Word] OR "double blind method" [Text Word] OR "single blind method" [Text Word] OR ((singl*[Text Word] OR doubl*[Text Word] OR treb*[Text Word] OR tripl*[Text Word])) AND (blind*[Text Word]OR mask*[Text Word])) OR allocated random*[Text Word] OR random assignment* [Text Word] OR open-label trial*[Text Word] OR open-label stud*[Text Word] OR "open label trial" [Text Word] OR non-blinded stud*[Text Word] Embase : 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti	875653	2454344	- 1070942
24	#20 OR #21 OR #22 OR #23	1529471	2564378	-

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania		
		Pubmed	Embase	The Cochrane Library
25	"Animals"[MeSH] NOT "Humans"[MeSH]	4613038	5307417	-
26	"Comment" [Publication Type] OR "Letter"[Publication Type] OR "Editorial"[Publication Type] OR "Case Reports" [Publication Type] OR "case study" [Title] OR "case studies"[Title] OR "case report"[Title] OR "case reports"[Title] OR "case series" [Title] OR "Clinical Trial, Phase I"[Publication Type]	3691581	-	168290
27	Pubmed, Embase: #3 AND #19 AND #24 NOT (#25 OR #26) Cochrane: #3 and #19 and #23 not #26 in Trials	1058	3116	914
28	# 27 lim embase	-	3067	-
29	Filter: Publication date: From 2016/09/01 to 2019/01/29	186	837	473
30	Filter: publication date from 2019/01/29 to 2019/02/27 Cochrane Library publication date from Jan 2019 to Feb 2019	6	38	9

Data wyszukiwania: 29.08.2019 r.

▪ Wynik wyszukiwania: analiza główna

W ramach przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania odnaleziono dodatkowe dane dotyczące efektywności klinicznej ocenianej interwencji tj. publikację *Ludwig 2019* [2], będącą pełnotekstowym artykułem do włączonego do raportu badania *ENDEAVOR*. **Publikacja *Ludwig 2019* stanowi uzupełnienie danych klinicznych w zakresie oceny punktów końcowych związanych z oceną jakością życia.**

Diagram opisujący proces selekcji badań zgodnie z zaleceniami PRISMA dotyczący zastosowanego wyszukiwania dla ocenianej interwencji (tj. wyszukiwanie obejmujące jedynie brakujący okres) przedstawiono w Załączniku 1.1.

W randomizowanym badaniu (III fazy) *ENDEAVOR* bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem (Kd) ze schematem bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem (Vd) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej 1, ale nie więcej niż 3 schematy leczenia oraz którzy posiadali udokumentowaną przynajmniej częściową odpowiedź (PR) na co najmniej 1 wcześniejszą linię leczenia. Wyniki pochodzące z badania *ENDEAVOR* zostały przedstawione w rozdziale 5 AKL Wnioskodawcy.

W załączniku 1 - rozdział 1.2 przedstawiono dodatkowe dane dotyczące jakości życia dla Kd vs Vd pochodzące ze zidentyfikowanej publikacji *Ludwig 2019*. W pierwotnej wersji AKL nie odnaleziono wyników dla Kd odnoszących się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*, HRQoL).

Aktualnie, analiza efektywności klinicznej dla karfilzomibu podawanego w skojarzeniu z deksametazonem będzie zawierać ocenę korzyści zdrowotnych odnoszącą się do wszystkich głównych kategorii istotnych klinicznie punktów końcowych wskazywanych przez wytyczne AOTMiT [3].

W ramach aktualizacji wyszukiwania dla technologii alternatywnych (wg strategii wyszukiwania przedstawionej w Tabeli 5) nie zidentyfikowano nowych publikacji pełnotekstowych w zakresie baz medycznych *Pubmed*, *Cochrane*, *Embase* celem włączenia do analizowanych porównań tj. Kd vs Rd oraz Kd vs Pd. Natomiast, w zakresie badania *ASPIRE* wykorzystywanego w ramach zestawienia danych (ang. *unadjusted comparison*) dla porównania Kd (*ENDEAVOR*) vs Rd (*ASPIRE*), uwzględnione zostaną dodatkowe dane dotyczące jakości życia (wcześniej w analizie klinicznej nieanalizowane, z uwagi na brak oceny tego typu punktu końcowego dla Kd). Mając powyższe na uwadze, zdecydowano się na włączenie Analizy Weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib) (Nr: OT.4331.4.2018) z 2018 r. [7] przygotowanej na podstawie Analizy Klinicznej (wersja 1.2)

sporządzonej przez MAHTA w 2018 r.[9], w której uwzględniono dane z badania *ASPIRE* dla punktów końcowych dotyczących oceny jakości życia.

Diagram opisujący proces selekcji badań zgodnie z zaleceniami PRISMA dotyczący zastosowanego wyszukiwania dla komparatorów (tj. wyszukiwanie obejmujące jedynie brakujący okres) przedstawiono w Załączniku 1.1.

W załączniku 1, rozdział 1.3 przedstawiono zestawienie dane dotyczących jakości życia dla porównania Kd vs Rd (aktualizacja rozdziału 4.3 wersji AKL złożonej do Agencji).

▪ **Wynik wyszukiwania: badania nieopublikowane**

W wyniku przeszukiwania rejestrów do dnia 30.08.2019 r. odnaleziono łącznie 241 badań. W bazie *ClinicalTrials.gov* zidentyfikowano łącznie 184 trafienia (o 11 rekordy więcej niż w ramach pierwotnej wersji wyszukiwania), a w rejestrze *www.clinicaltrialsregister.eu* odnotowano 57 rekordów (o 7 rekordów względem wyszukiwania pierwotnego). Zidentyfikowane w ramach pierwotnej wersji raportu badanie *NCT03512353* w dalszym ciągu nie posiada publikacji, a jego status pozostał jako badanie w toku (bez wyników).

W wyniku zastosowanej aktualizacji wyszukiwania zidentyfikowano dwa badania (*NCT03934684*, *NCT03871829*), które również nie posiadają publikacji oraz dostępnych wyników. Informacje dotyczące odnalezionych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Zestawienie odnalezionych nieopublikowanych badań klinicznych

Identyfikator badania	Tytuł badania	Populacja	Interwencja	Metodyka	Status
<i>NCT03934684</i>	<i>Study to Evaluate Safety Tolerability & Efficacy of Kyprolis (Carfilzomib) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma</i>	Dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, którzy stosowali uprzednio co najmniej jeden, ale nie więcej niż trzy schematy leczenia (N=100)	Kd vs KRd	non-RCT, open-label, badanie kliniczne IV fazy (postmarketingowe)	Badanie w toku – nierozpoczęty proces rekrutacji
<i>NCT03871829</i> <i>EudraCT Number 2018-004185-34</i>	<i>Daratumumab Retreatment in Participants With Multiple Myeloma Who Have Been Previously Treated With Daratumumab Intravenous (Dara-IV)</i>	Dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, którzy stosowali uprzednio co najmniej 1 lub 2 schematy leczenia, w tym jeden obejmujący daratumumab i.v. (N=230)	Kd vs DKd	RCT, open-label, badanie kliniczne II fazy	Badanie w toku – na etapie rekrutacji

▪ **Wynik wyszukiwania: poszerzona ocena bezpieczeństwa**

W ramach przeprowadzonej (do dnia 30.08.2019 r.) aktualizacji wyszukiwania na stronach FDA oraz URPLiPB nie zidentyfikowano nowych, dodatkowych alertów bezpieczeństwa (tj. brak nowych informacji dotyczących działań niepożądanych) związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Kyprolis®.

Na stronie internetowej EMA zamieszczone zostało podsumowanie Planu Zarządzania Ryzykiem (ang. *Risk Management Plan, RMP*) dla produktu leczniczego Kyprolis® (publikacja z dnia 05 czerwca 2019 r.) [4], w którym

wskazuje się, że ChPL i ulotka dołączona do opakowania dają niezbędne informacje dla pracowników służby zdrowia i pacjentów na temat tego, jak powinno się prawidłowo stosować produkt leczniczy Kyprolis®, a ważne nowe kwestie dotyczące bezpieczeństwa zostaną uwzględnione w aktualizacjach RMP Kyprolis®. Uaktualniony RMP należy przedstawiać: na żądanie Europejskiej Agencji Leków; w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Ponadto, zidentyfikowano również wnioski z Okresowego Raportu o Bezpieczeństwie Leku (PSUR) obejmującego okres: 20.01.2018 – 19.07.2018 roku [5]. W dokumencie wskazuje się, iż ChPL dla ocenianej interwencji należy zaktualizować o działanie niepożądane: **'zakażenie cytomegalowirusem'** (częstotliwość: niezbyt często). Należy zauważyć, iż wnioski z przytoczonego PSUR zostały już przedstawione w pierwotnej wersji AKL (rozdział 7.5, str. 94-95) na podstawie dokumentu udostępnionego przez Wnioskodawcę.

Mając na uwadze fakt, iż na stronie EMA z dniem **05 czerwca 2019 r.** została zaktualizowana Charakterystyka Produktu Leczniczego Kyprolis®, zdecydowano o aktualizacji danych dotyczących zdarzeń niepożądanych w niej ujętych. Szczegółowe dane przedstawiono w **Załączniku 1 – rozdział 1.4.**

Ad. I Aktualność przedstawionej dokumentacji

UWAGA AOTMI:

„Analiza kliniczna nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§4. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia)”

ODPOWIEDŹ INAR:

Złożenie wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Kyprolis® w skojarzeniu z deksametazonem (Kd) miało miejsce 27 lutego 2019 r. Na dzień złożenia wniosku w analizie klinicznej uwzględniono następujące technologie alternatywne:

1. **Komparator główny:** lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Rd);
2. **Komparatory dodatkowe:**
 - bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem (Vd);
 - pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd).

Obowiązujący do 30.06.2019 r. program lekowy B.54. „*Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD-10 C90.0)*” obejmuje finansowanie ze środków publicznych terapie: lenalidomid + deksametazon (Rd) oraz pomalidomid + deksametazon (Pd), a zatem schematy uwzględnione w analizie klinicznej Wnioskodawcy. Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych oraz z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania, aktualny na dzień złożenia wniosku został przedstawiony w analizie problemu decyzyjnego (**rozdział 3 APD str. 36-48 oraz rozdział 8.2 i 8.3 str. 57-62**). **W związku z powyższym, na dzień 27.02.2019 r., tj. na dzień złożenia wniosku, spełniała Wymagania minimalne w zakresie podnoszonej niezgodności.**

Mając jednak na uwadze zmiany wprowadzone w programie lekowym B.54. (dodanie nowych terapii trójlekowych: karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem - KRd oraz daratumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem - DVd) [17] w okresie pomiędzy złożeniem wniosku refundacyjnego, a momentem oceny raportu HTA w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań przez Analityków Agencji, **w analizie problemu decyzyjnego przedstawiono zaktualizowany opis technologii alternatywnych.**

Analiza problemu decyzyjnego została zatem dostosowana i poszerzona o opis schematu KRd oraz DVd (rozdział 3.3.3 str. 50-53). Zaktualizowano ponadto informacje dotyczące finansowania alternatywnych

technologii medycznych w Polsce (APD rozdział 8.3) na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2019 r. [8]. Dodatkowo, zaktualizowano rozdział 2.8.2 - **zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej** o rekomendacje: **ASCO/CCO 2019 [18]** oraz **NICE 2019 [19]** oraz rozdział 2.10 - **rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji**, w którym uwzględniono najnowszą rekomendację w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Kyprolis (karfilzomib) we wskazaniu szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych [20].

Uzasadnienie dotyczące oceny zasadności uwzględnienia nowych technologii alternatywnych (tj. KRd, DVd) jako komparatorów dla analiz HTA Wnioskodawcy przedstawiono poniżej oraz w APD.

Ad. do dodatkowych zaleceń Agencji

UWAGA AOTMiT:

*„Dodatkowo Agencja zwraca się z prośbą o uwzględnienie aktualnego na dzień składania „uaktualnionych analiz”, opisu programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)” zawierającego nowe technologie alternatywne (daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oraz karfilzomibu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem). Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 przy wyborze komparatora „należy rozpatrzyć wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, **zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce.**”*

*Aktualizacja programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0), która weszła Obwieszczeniem z dnia 27 czerwca 2019 r. poszerzyła spektrum oferowanych opcji terapeutycznych dla pacjentów z opornym i nawrotowym szpiczakiem mnogim, co w sposób istotny wpływa na przyjęte założenia dotyczące aktualnej praktyki klinicznej jak i zmian jakie zajdą na rynku po wejściu wnioskowanej technologii, czyni to oszacowania przedstawione w analizie wpływu na budżet i analizie ekonomicznej **nieaktualnymi.***

W związku z powyższym należałoby dostosować przesłane analizy (analiza problemu decyzyjnego, analiza kliniczna, analiza wpływu na budżet) do aktualnie obowiązującego programu lekowego B.54 „leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C.90.0)”.

ODPOWIEDŹ INAR:

Autorzy raportu zgadzają się z opinią AOTMiT wskazującą, że aktualizacja programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0), która weszła Obwieszczeniem z dnia 27 czerwca 2019 r. [8] **poszerzyła** spektrum oferowanych opcji terapeutycznych dla pacjentów z opornym i nawrotowym szpiczakiem mnogim.

W związku z powyższym, autorzy raportu przeanalizowali, czy wskazane powyżej technologie alternatywne (KRd, DVd) wpływają na przyjęte założenia dotyczące aktualnej praktyki klinicznej, jak i zmian jakie zajdą na rynku po wejściu wnioskowanej technologii, jak również czy stanowią adekwatny komparator dla ocenianej interwencji.

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [1, 10] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne oceny technologii medycznych [3].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizy HTA opierają się na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [10]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [1].

W tabeli poniżej przedstawiono substancje czynne refundowane w Polsce w analizowanym wskazaniu.

Tabela 7. Substancje czynne refundowane w Polsce w analizowanym wskazaniu [8]

Kategoria refundacyjna	Substancja czynna	Wskazanie specyficzne dla szpiczaka mnogiego (jeśli dotyczy)
Program lekowy	lenalidomid	Program lekowy B.54. „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90.0)”
	deksametazon	stosowanie w skojarzeniu zgodnie z opisem ww. programu lekowego
	pomalidomid deksametazon	program lekowy B.54.
	daratumumab bortezomib deksametazon	program lekowy B.54.
	karfilzomib lenalidomid deksametazon	program lekowy B.54.
Chemioterapia	bortezomib	zgodnie z aktualnymi zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej
	bendamustyna	w drugiej i następnym liniach leczenia
	bleomycyna, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna liposomalna pegylowana, epirubicyna, etopozyd, ifosfamid, melfalan, winkrystyna, pleryksafor	szpiczak mnogi (bez doprecyzowań)
Import docelowy	talidomid	-
Wykaz otwarty (kat. A)	deksametazon, prednizon, melfalan	-

Daratumumab stosowany w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, jak wspomniano powyżej, objęty jest refundacją z budżetu płatnika publicznego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (CD10 C90.0), w populacji „dorosłych (≥ 18 lat) chorych na nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytozy, którzy spełniają jedno z poniższych kryteriów: 1) Pacjenci u których zastosowano jedną linię leczenia, obejmującą bortezomib oraz przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i celowe jest ponowne leczenie bortezomibem zgodnie z zaleceniami klinicznymi pod warunkiem niewystępowania polineuropatii obwodowej lub bólu neuropatycznego ≥ 2 stopnia; 2) Pacjenci u których zastosowano 2 lub 3 poprzedzające linie leczenia, obejmujące bortezomib i lenalidomid.” Daratumumab jest zatem rekomendowany (w zgodzie z uregulowanym prawnie zakresem leczenia terapią DvD w szpiczaku mnogim), do stosowania wśród chorych po 2-3 wcześniejszych liniach leczenia z udziałem bortezomibu i lenalidomidu lub u których zastosowano jedną linię leczenia (obejmującą bortezomib oraz przeszczep) i celowe jest ponowne leczenie inhibitorem proteasomu w postaci bortezomibu.

[REDACTED]

Z kolei schemat karfilzomib podawany w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem jest objęty refundacją w ramach populacji pacjentów z cyt. „*opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym w wieku 18 lat i powyżej, u których spełnione są następujące warunki: 1) stosowano jeden, dwa lub trzy poprzedzające protokoły leczenia; 2) w którymkolwiek z poprzedzających protokołów leczenia zastosowano bortezomib i/lub lek immunomodulujący (talidomid, lenalidomid lub pomalidomid); 3) nie uzyskano remisji częściowej po 4 cyklach wg protokołu zawierającego bortezomib lub stwierdzono progresję choroby po co najmniej 3 cyklach leczenia lenalidomidem i deksametazonem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta protokół leczenia; 4) pacjent kwalifikuje się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i przeszczepieniem komórek krwiotwórczych.*”, stanowiąc terapię pomostową do przeszczepu.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

„Analiza ekonomiczna **nie zawiera** zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§5. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). W analizie ekonomicznej (wersja „word” i „excel” nie wyszczególniono kosztów lenalidomidu związanych z zastosowaniem schematu Rd.”

W zaktualizowanych analizach (według stanu na wrzesień 2019 r.) w rozdziale 1.7.1 (strony 57-60) przedstawiono zestawienie kosztów i konsekwencji, gdzie zawarto informacje o kosztach lenalidomidu związanych z zastosowaniem schematu Rd.

Ad. II Analiza ekonomiczna

UWAGA AOTMiT:

„W jednokierunkowej analizie wrażliwości **pominięto** istotny parametr modelu. W ramach analizie wrażliwości nie testowano (§5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia):

- Horyzontu czasowego analizy ekonomicznej zgodnego z horyzontem badania klinicznego ENDEAVOR;

ODPOWIEDŹ INAR:

Zgodnie z Wymaganiami minimalnymi [1] horyzont czasowy właściwy dla analizy ekonomicznej jest zdefiniowany jako perspektywa czasowa, w której szacowane są wyniki zdrowotne i wydatki związane ze stosowaniem technologii porównywanych w analizie ekonomicznej, umożliwiającą odzwierciedlenie w analizach **wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów**, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami. Analogiczną definicję horyzontu czasowego przytaczają Wytyczne AOTMiT [3].

Przyjęcie w analizie ekonomicznej horyzontu czasowego z badania ENDEAVOR nie pozwala na przedstawienie wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów:

[REDACTED]

Przyjmując horyzont czasowy z badania ENDEAVOR analiza ekonomiczna nie uwzględnia przebiegu życia **bardzo dużych odsetków pacjentów**, a co a tym idzie nie pozwala odzwierciedlić wszystkich kosztów oraz wyników zdrowotnych istotnych w przebiegu życia chorych. Uwzględnienie przebiegu choroby tylko u połowy pacjentów można uznać za istotne niedoszacowanie kosztów oraz wyników zdrowotnych.

Przyjęte powyżej horyzonty czasowe z badania ENDEAVOR nie są zatem zgodne z Wymaganiami minimalnymi oraz Wytycznymi AOTMiT, gdyż nie pozwalają na oszacowanie całkowitego wpływu na przeżycie i koszty z nim związane. A taki wpływ jest możliwy do oszacowania przy horyzoncie dożywotnim lub przynajmniej w horyzoncie bliskim dożywotniego (tj. gdy % pacjentów z PFS i OS są bardzo małe).

Wobec powyższego obliczenia w analizie ekonomicznej z uwzględnieniem horyzontu czasowego z badania ENDEAVOR nie mają zastosowania.

UWAGA AOTMIT:

*„W jednokierunkowej analizie wrażliwości **pominięto** istotny parametr modelu. W ramach analizy wrażliwości nie testowano (§5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia):*

- *rozliczenia kosztu lenalidomidu w oparciu o nowy komunikat DGL z dnia 23.08.2019.;*

ODPOWIEDŹ INAR:

W zaktualizowanych analizach (według stanu na wrzesień 2019 r.) w oszacowaniu kosztu lenalidomidu uwzględniono dane sprzedażowe za okres 12 miesięcy (04.2018 – 03.2019), oszacowane na podstawie informacji o liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków oraz wyrobów medycznych, zamieszczonych w załączniku do Komunikatów DGL opublikowanych na stronie internetowej Narodowego Funduszu Zdrowia. Począwszy od 04.2019 NFZ zaprzestał publikowania informacji o liczbie zrefundowanych opakowań, publikując jedynie łączną kwotę refundacji dla poszczególnych leków oznaczonych kodami EAN.

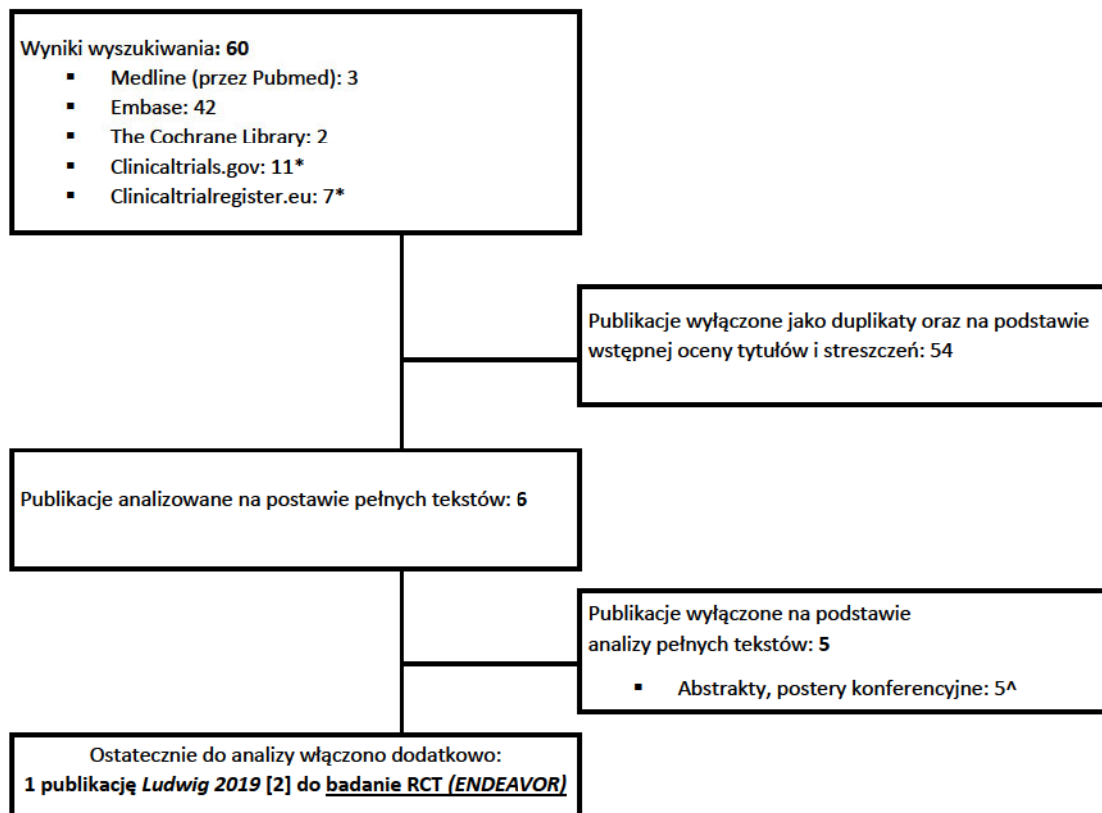
Komunikat DGL z dnia 23.08.2019 r. przedstawia wartość refundacji leków według kodów EAN (GTIN) od stycznia do maja 2019 r. Komunikat z dnia 23.08.2019 r. nie zawiera zatem informacji o liczbie zrefundowanych opakowań, a zatem nie może stanowić podstawy do wyliczenia kwoty refundacji za opakowanie jednostkowe produktów leczniczych zawierających lenalidomid.

W analizie ekonomicznej uwzględniono zatem możliwe najaktualniejsze dane NFZ pozwalające oszacować koszt jednostkowy lenalidomidu.

1. ZAŁĄCZNIKI – ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ

1.1. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 1. Diagram opisujący dotatkowe wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): karfilzomib i deksametazon

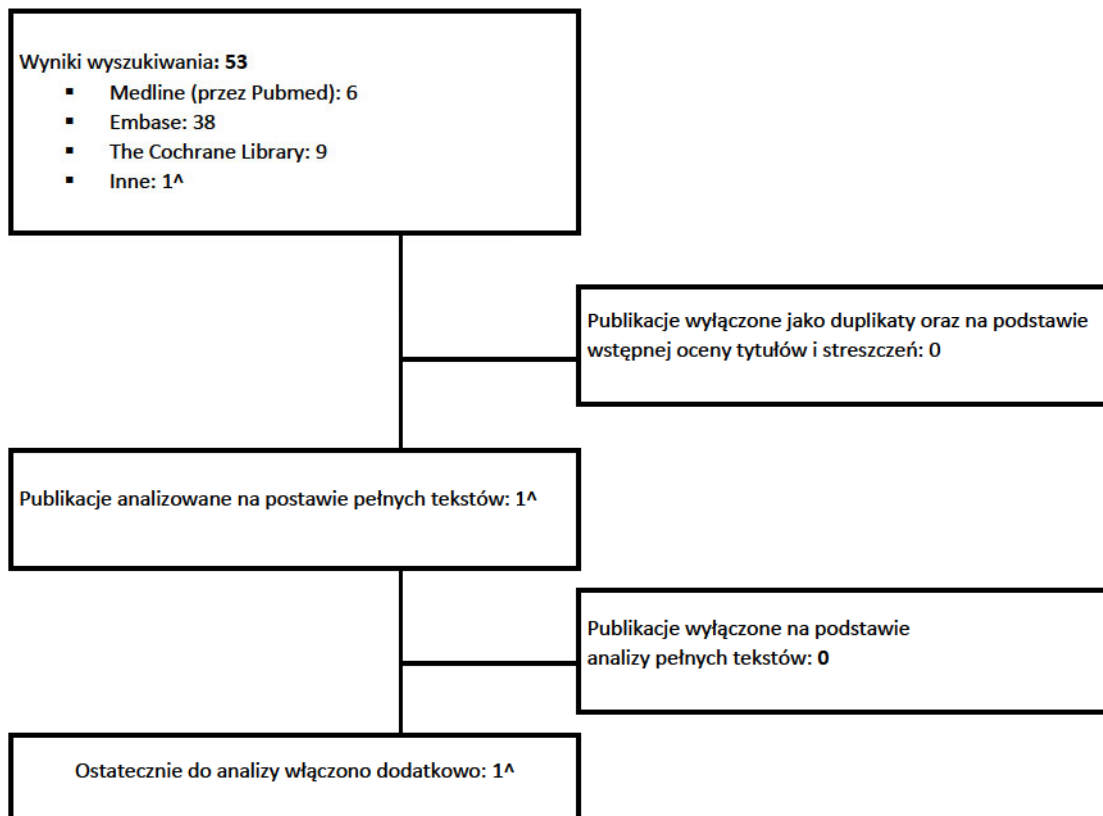


* Prezentowana liczba jest różnicą pomiędzy wyszukiwaniem przeprowadzonym dnia 29.01.2019 r., a dniem 30.08.2019 r. (aktualne wyszukiwanie);

^Publikacje wyłączone:

1. Aslam S.; Malik M.N.; Rafae A.; Riaz R.; Durer S.; Durer C.; Mahfooz F.; Khalil M.J.; Jose J.A.; Shah Z.; Sohail C.S.; Yusufi M.A.; Anwer F. Targeting intracellular signaling cascades for patients with relapsed, refractory multiple myeloma: A systematic review of clinical trials Blood (2018) 132 Suppl. 1. Date of Publication: 1 Nov 2018. (abstrakt konferencyjny do przeglądu systematycznego).
2. Peyrilles E.; Gaihier C.; Madelaine I. Clinical benefit and safety of carfilzomib in multiple myeloma European Journal of Oncology Pharmacy (2018) 1:3 Supplement 1 (32). Date of Publication: 1 Oct 2018 (abstrakt konferencyjny dot. efektywności praktycznej).
3. Sardar M.; Jose J.A.; Shah Z.; Sohail C.S.; Selene I.I.; Shafqat M.; Qureshi A.; Naseer R.; Khan A.Y.; Malik S.U.; Anwer F. Impact of newer agents on progression free survival of multiple myeloma in the 2nd 3rd and 4th line setting - A systematic review. Blood (2018) 132 Suppl. 1. Date of Publication: 1 Nov 2018 (abstrakt konferencyjny do przeglądu systematycznego).
4. Knauf W.; Ammon A.; Uhlig J.; Merling M.; Hurtz H.-J.; Vannier C.; Schulz H.; Marschner N.; Riedt T.; Potthoff K. Interim results of the observational study Caro: Twice weekly carfilzomib convenient treatment option for patients with multiple myeloma who have received at Least One Prior Therapy Blood (2018) 132 Suppl. 1. Date of Publication: 1 Nov 2018 (abstrakt konferencyjny dot. efektywności praktycznej).
5. Lysén A.; Haarstad I.; Schjesvold F.H. Carfilzomib-based regimens are efficacious and well tolerated in heavily pre-treated multiple myeloma patients: Real world data from a norwegian cohort Blood (2018) 132 Suppl. 1. Date of Publication: 1 Nov 2018. (abstrakt konferencyjny dot. efektywności praktycznej).

Wykres 2. Diagram opisujący dotatkowe wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA): komparatory



[^]Wniosek o objęciu refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD 10 C90.0)”, Analiza Weryfikacyjna, Nr: OT.4331.4.2018, Warszawa, 2018.

1.2. Badanie ENDEAVOR (Ludwig 2019) – Kd vs Vd

W ramach oceny skuteczności klinicznej stosowania karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem we wnioskowanej populacji przedstawionej w publikacji *Ludwig 2019* [2] do badania ENDEAVOR analizowano punkty końcowe związane z jakością życia. Poniżej przedstawione dodatkowe dane (w zakresie prezentowanych wyników), które nie zostały uwzględnione w pierwotnej wersji AKL.

1.2.1. Charakterystyka wyjściowa badania ENDEAVOR (Ludwig 2019)

Tabela 8. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (*badanie ENDEAVOR*) - zaktualizowana o nowe dane (*zaznaczone kursywą*) z publikacji *Ludwig 2019*

Charakterystyka badania	ENDEAVOR
Ocena wg skali Cochrane Collaboration	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Niskie ryzyko wystąpienia błędu selekcji; ▪ Niskie ryzyko wystąpienia błędu utraty; ▪ Niskie ryzyko wystąpienia innych błędów; ▪ Niskie ryzyko wystąpienia błędu raportowania; ▪ Wysokie ryzyko błędu detekcji (<i>detection bias</i>); ▪ Wysokie ryzyko błędu wykonania (<i>performance bias</i>)
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 27 ośrodków w Europie, Ameryce Północna, Ameryce Południowej oraz region Azji i Pacyfiku
Typ badania	Badanie kliniczne III fazy (podtyp II A)
Randomizacja	Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1 do dwóch grup interwencyjnych: Kd vs Vd; Pacjenci zostali poddani stratyfikacji ze względu na Międzynarodowy system klasyfikacji stadium (I vs II-III), poprzednie linie leczenia (1 vs 2-3), poprzednią terapię inhibitorami proteasomu (tak lub nie), oraz planowaną drogę podawania bortezomibu, jeśli pacjent został przydzielony do grupy bortezomibu (dożylnie lub podskórnie).
Zaślepienie	Brak, badanie typu <i>open-label</i>
Hipoteza badawcza	Badanie zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i> ; weryfikowano hipotezę wyższości karfilzomibu w połączeniu z deksametazonem nad bortezomibem w połączeniu z deksametazonem we wpływie na przeżycie wolne od progresji (PFS)
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p><u>Skuteczność:</u> I-rzędowe: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), II-rzędowe: przeżycie całkowite (OS), odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi, <i>ocena jakości życia</i>.</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> zgony, zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia, ciężkie zdarzenia niepożądane, poszczególne zdarzenia niepożądane.</p>
Analiza ITT	ITT _{Sk} (Chorzy losowo przydzieleni do ramion badania) N _{Karfilzomib} : 464 vs N _{Bortezomib} : 465 mITT _{BezP} (którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku) N _{Karfilzomib} : 463 vs N _{Bortezomib} : 456
Utrata pacjentów z badania	Podano informacje o utracie pacjentów z badania. Karfilzomib: 415/464, Bortezomib: 429/465
Źródła finansowania	Onyx Pharmaceuticals Inc (spółka zależna od Amgen Inc)
Numer NCT	NCT01568866
Nowe publikacje do badania	<i>Ludwig 2019</i> [2]

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Kyprolis® (karfilzomib) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4331.41.2018.TI.3

Charakterystyka badania		ENDEAVOR	
Kryteria włączenia			
<ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 18 lat, Oporna lub nawrotowa postać szpiczaka mnogiego, u których stwierdza się następujące parametry: białko M w surowicy $\geq 0,5$ g / dL, białko M w moczu ≥ 200 mg / 24 h; u pacjentów bez wykrywalnego białka M w surowicy lub moczu, łańcuch lekki w surowicy ≥ 100 mg / L [związany z łańcuchem lekkim w surowicy], oraz nieprawidłowy stosunek wolnych łańcuchów κ / λ w surowicy, 1-3 wcześniejszych terapii (z przynajmniej częściową odpowiedzią na co najmniej jedną z nich), Stan sprawności wg ECOG: 0-2, Klirens kreatyniny ≥ 15 ml/min, Frakcja wyrzutowa lewej komory $\geq 40\%$, Liczba płytek krwi $\geq 50\ 000 / \mu\text{L}$ ($\geq 30\ 000 / \mu\text{L}$, jeśli $>50\%$ komórek nowotworowych w szpiku kostnym) w ciągu 21 dni przed randomizacją; Liczba neutrofilii $\geq 1000 / \mu\text{L}$ w ciągu 21 dni przed randomizacją, Wyrażenie przez pacjenta świadomej zgody na udział w badaniu. 			
Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> Neuropatia obwodowa w stopniu nasilenia 3 lub 4 w ciągu 14 dni przed randomizacją Neuropatia obwodowa w stopniu nasilenia 2 przebiegająca z bólem w ciągu 14 dni przed randomizacją, Zawał mięśnia sercowego 4 miesiące przed randomizacją, Niewydolność serca (klasa III lub IV wg klasyfikacji NYHA); 			
Charakterystyka pacjentów			
Schemat leczenia		Grupa z karfilzomibem (Kd) [N=464]	Grupa z bortezomibem (Vd) [N=465]
Wiek	Mediana (zakres); lata	65 (35-89)	65 (30-88)
	<65 r.ż.; n (%)	223 (48)	210 (45)
	65-74 r.ż.; n (%)	164 (35)	189 (41)
	≥ 75 r.ż.; n (%)	77 (17)	66 (14)
Płeć	Mężczyzna, n (%)	240 (52)	229 (49)
	Kobieta, n (%)	224 (48)	236 (51)
Stan sprawności ECOG; n (%)	0	221 (48)	232 (50)
	1	210 (45)	203 (44)
	2	33 (7)	30 (6)
Region, n (%)	Europa Wschodnia	135 (29)	121 (26)
	Europa Zachodnia	182 (39)	169 (36)
	Ameryka Północna	35 (8)	49 (11)
	Ameryka Południowa	10 (2)	15 (3)
	Azja i Pacyfik	102 (22)	111 (24)
Wcześniejsza neuropatia obwodowa, n (%)		215 (46)	244 (52)
Wyjściowa liczba punktów EORTC QLQ-C30 – domeny funkcjonalne, średnia (SD)	Ogólny status zdrowia i jakości życia(GHS/QoL)	61,5 (21,3)	63,7 (21,7)
	Funkcjonowanie fizyczne	73,8 (22,0)	74,0 (22,0)
	Funkcjonowanie w rolach życiowych	73,7 (28,5)	73,6 (28,6)
	Funkcjonowanie emocjonalne	76,3 (20,1)	77,3 (19,4)

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Kyprolis® (karfilzomib) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4331.41.2018.TI.3

Charakterystyka badania		ENDEAVOR	
	<i>Funkcjonowanie kognitywne (poznawcze)</i>	83,7 (18,6)	84,7 (18,5)
	<i>Funkcje społeczne</i>	77,4 (26,0)	79,5 (23,9)
<i>Wyjściowa liczba punktów skali EORTC QLQ-C30 – domeny objawów choroby, średnia (SD)</i>	<i>Zmęczenie</i>	33,6 (23,3)	34,5 (24,0)
	<i>Nudności/wymioty</i>	4,9 (11,3)	5,2 (12,7)
	<i>Ból</i>	33,1 (28,5)	31,2 (27,4)
	<i>Duszności</i>	19,2 (23,7)	16,8 (23,4)
	<i>Bezsennaść</i>	27,2 (29,3)	20,9 (26,6)
	<i>Obniżenie apetytu</i>	15,7 (25,6)	13,4 (23,1)
	<i>Zaparcia</i>	12,8 (22,5)	12,8 (22,1)
	<i>Biegunka</i>	7,2 (17,7)	7,3 (18,1)
	<i>Problemy finansowe</i>	17,9 (27,7)	15,9 (25,2)
	<i>Wyjściowa liczba punktów skali QLQ-MY20, średnia (SD)</i>	<i>Symptomy chorobowe</i>	27,8 (20,5)
<i>Zdarzenia niepożądane</i>		16,8 (13,7)	16,8 (13,3)
<i>Przyszła perspektywa</i>		58,1 (24,0)	62,4 (23,8)
<i>Obraz ciała</i>		79,2 (27,5)	82,3 (26,6)
<i>Wyjściowa liczba punktów skali FACT-GOG/Ntx, średnia (SD)</i>		37,0 (6,0)	37,0 (6,3)
<i>Ryzyko cytogenetyczne (FISH); n (%)</i>	<i>Wysokie ryzyko</i>	97 (21)	113 (24)
	<i>Standardowe ryzyko</i>	284 (61)	291 (63)
	<i>Nieznane/nieokreślone</i>	83 (18)	61 (13)
<i>Stężenie β2- mikroglobuliny w osoczu; n (%)</i>	<3,5 mg/L	220 (47)	216 (46)
	≥3,5 mg/L	244 (53)	249 (54)
<i>Faza wg ISS (International Staging System); n (%)</i>	<i>Faza I</i>	205 (44)	204 (44)
	<i>Faza II lub III</i>	259 (56)	261 (56)
<i>Liczba poprzednich schematów oceniona za pomocą interaktywnego systemu głosowego oraz internetowego systemu odpowiedzi; n (%)</i>	<i>1</i>	231 (50)	229 (49)
	<i>2-3</i>	233 (50)	236 (51)
<i>Wcześniejsza terapia; n (%)</i>	<i>Bortezomib</i>	250 (54)	252 (54)
	<i>Lek immunomodulujący</i>	326 (70)	350 (75)
<i>Dawkowanie</i>	Karfilzomib: 20 mg/m ² w 1 i 2 dniu cyklu 1-go 56 mg/m ² w dniu 1,2, 8, 9, 15,16 cyklu Deksametazon: 20 mg w 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22,23 dniu 28 dniowego, powtarzanego cyklu	Bortezomib: 1 - 3 mg/m ² w 1, 4, 8, 11 dniu cyklu Deksametazon: 20 mg w 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 dniu powtarzanego, 21 dniowego cyklu	

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Kyprolis® (karfilzomib) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4331.41.2018.TI.3

Charakterystyka badania	ENDEAVOR	
Sposób podawania leku	- Karfilzomib: 30 minutowa infuzja; - Deksametazon: doustnie lub w postaci infuzji dożyłnej.	- Bortezomib: bolus dożylny lub iniekcja podskórna; - Deksametazon: doustnie lub w postaci infuzji dożyłnej.
Leczenie dodatkowe	Leki przeciwwirusowe Inhibitory pompy protonowej Profilaktyka przeciwzakrzepowa (na podstawie indywidualnej oceny korzyści i ryzyka)	
Okres leczenia	Mediana: 48 tygodni	Mediana: 27 tygodni
Okres obserwacji	37,5 miesiąca	36,9 miesiąca

W zakresie oceny jakości życia wg skali EORTC QLQ-C30 i QLQ-MY20 pomiędzy porównywanymi grupami (Kd vs Vd) nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w okresie wyjściowym dla prawie wszystkich analizowanych komponentów wskazanych skal. Wyjątek stanowi komponenta dotycząca bezsenności, gdzie w okresie wyjściowym pacjenci z grupy Kd mieli większe problemy z bezsennością, niż w grupie Vd (odpowiednio: 27,2 pkt i 20,9 pkt). Średnie wyjściowe wyniki dla FACT/GOG-NTx były takie same w obu porównywanych grupach (37,0 pkt).

1.2.2. Charakterystyka punktów końcowych QoL (Ludwig 2019)

Jakość życia w omawianym badaniu analizowano przy użyciu kwestionariuszy: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire–Core 30*: EORTC QLQ-C30¹ – moduł podstawowy, EORTC QLQ-MY20² – moduł specyficzny dla szpiczaka mnogiego (ang. *EORTC Quality of Life Questionnaire for Multiple Myeloma*) oraz *Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity (FACT/GOG-NTx)*³.

Kwestionariusze wypełniane były przez pacjentów w wersji elektronicznej (tablet) w pierwszy dzień rozpoczęcia terapii (1 dzień cyklu; *baseline*), a następnie co 28 dni do czasu progresji choroby, otrzymania innego leku przeciwnowotworowego lub do czasu wycofania zgody na badanie.

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 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 kilkupunktowej skali. Po zsumowaniu poszczególnych punktów uzyskuje się łączny wynik od 0 do 100, a wyższe wyniki oznaczają lepszą jakość życia i stan zdrowia dla skal funkcjonalnych, natomiast niższe wartości reprezentują lepszą jakość życia i stan zdrowia dla wyniku skal

¹ Bjordal, K. et al. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. EORTC Quality of Life Group. Eur. J. Cancer 36, 1796–1807 (2000).

² Stead, M. L. et al. Development of an EORTC questionnaire module to be used in health-related quality-of-life assessment for patients with multiple myeloma European Organization for Research and Treatment of Cancer Study Group on Quality of Life. Br. J. Haematol. 104, 605–611 (1999).

³ Calhoun, E. A. et al. Psychometric evaluation of the Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity (Fact/GOG-Ntx) questionnaire for patients receiving systemic chemotherapy. Int. J. Gynecol. Cancer 13, 741–748 (2003).

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Kyprolis® (karfilzomib) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4331.41.2018.TI.3

objawowych. Za minimalną istotną różnicę (MID, ang. *minimal important difference*) dla GHS/QoL uznano wartość wynoszącą 5 punktów (zmiana względem wartości początkowej).

Kwestionariusz EORTC QLQ-MY20 (kwestionariusz jakości życia – moduł dla szpiczaka mnogiego, ang. *EORTC Quality of Life Questionnaire for Multiple Myeloma*) jest kwestionariuszem pomocniczym dla QLO-C30 i obejmuje 4 skale związane z obrazem ciała, przyszłych perspektyw, działaniami niepożądanymi, objawami choroby; wszystkie wyniki są następnie liniowo przekształcone do skali od 0 do 100, wartości wyższe oznaczają gorszą jakość życia w zakresie odczuwalnych objawów choroby i działań niepożądanych. W przypadku kwestionariusza EORTC QLQ-MY20 wartość MID nie została opublikowana, a do określenia jej wykorzystano błąd standardowy pomiarów.

Kwestionariusz FACT/GOG-NTx zalicza się do skali oceny jakości życia dla pacjentów z neurotoksycznością. Podskala Ntx jest oceniana od zera do 44, przy czym niższe wyniki wskazują na więcej objawów neurotoksycznych. Autorzy wskazują, że minimalna klinicznie istotna różnica (MID) nie została jeszcze ustalona, ale szacuje się, że wynosi od 3,3 a 4,4 punktów.

Ponadto, autorzy przedstawili dane dotyczące stopnia dyscypliny terapeutycznej (ang. *compliance*) w zakresie omawianej jakości życia. Wartość *compliance* została wyliczona jako stosunek liczby pacjentów włączonych do badania (populacja ITT) do ilości wypełnionych kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 oraz proporcji liczby osób oczekujących na ocenę (żyjących oraz w trakcie leczenia) do ilości wypełnionych kwestionariuszy EORTC QLQ-C30.

W poniższej tabeli przedstawiono definicje wraz z interpretacją oraz określeniem istotności klinicznej punktów dotyczących jakości życia uwzględnionych w publikacji *Ludwig 2019* do badania *ENDEAVOR*. Pozostałe punkty końcowe zostały opisane w AKL (analiza efektywności klinicznej, rozdział 11.5).

Tabela 9. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy z publikacji *Ludwig 2019*

Punkt końcowy	Definicja / Kierunek zmian / istotność kliniczna	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Zmiana jakości życia - kwestionariusz EORTC QLQ-C30, QLQ-MY20 oraz FACT-GOG/Ntx	Średnie zmiany względem wartości wyjściowych analizowane w poszczególnych skalach i podskalach wyrażone w postaci różnicy średnich najmniejszych kwadratów (SEM). <u>Kierunek zmian:</u> EORTC QLQ-C30: im wyższy wynik liczbowy, tym lepszy poziom funkcjonowania i ocena stanu zdrowia. Skale funkcjonalne oraz oceny ogólnego stanu zdrowia: im wyższy wynik liczbowy, tym lepszy poziom funkcjonowania i ocena stanu zdrowia; skale dla pojedynczych objawów: im wyższy wynik liczbowy, tym większe nasilenie objawów. EORTC QLQ-MY20: im wyższy wynik liczbowy, tym gorsza jakość życia w zakresie odczuwalnych objawów choroby i działań niepożądanych.	Średnia LSM (SD), MD (95% CI), p
Częstość poprawy jakości życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 GHS/QoL	Poprawa ogólnego stanu zdrowia i jakości życia (GHS/QoL, ang. <i>Global Health Status/Quality of Life</i>) wyrażona w postaci liczb i odsetek pacjentów o co najmniej 5 punktów lub o co najmniej 15 punktów (analiza wrażliwości) względem wartości wyjściowych. Za minimalną istotną różnicę (MID, ang. <i>minimal important difference</i>) dla GHS/QoL uznano wartość wynoszącą 5 punktów (zmiana względem wartości początkowej).	n (%), OR (95% CI), p
Czas do pogorszenia jakości życia (EORTC QLQ-C30)	Czas do pogorszenia jakości życia porównano przy użyciu modelu hazardów proporcjonalnych Coxa względem czynników stratyfikacyjnych zastosowanych podczas randomizacji. Czas do pogorszenia jakości życia oceniano	Mediana, HR (95% CI);

GHS/QoL; podskale FACT-GOG/Ntx)	<p>dla pogorszenia wyniku według kwestionariusza QLQ-C30 GHS/QoL o ≥ 15, podskale: funkcjonowanie fizyczne, nudności/wymioty, zdarzenia niepożądane o ≥ 10 oraz FACT/GOG/Ntx o ≥ 5 punktów.</p> <p><u>Kierunek zmian:</u> im dłuższy czas do pogorszenia jakości życia, tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.</p>
--	--

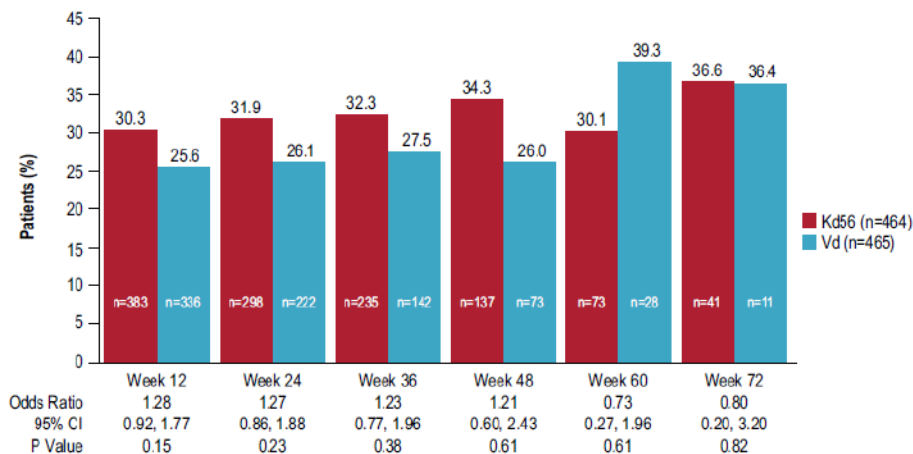
W ramach analizy przedstawiono wyniki badania ENDEAVOR [2] z zakresu jakości życia (QoL, ang. *Quality of life*) schematu karfilzomib + deksametazon (Kd) w porównaniu ze schematem bortezomib + deksametazon (Vd) we wnioskowanej populacji pacjentów, tj. dorośli z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim.

1.2.3. Częstość poprawy jakości życia (EORTC QLQ-C30 GHS/QoL)

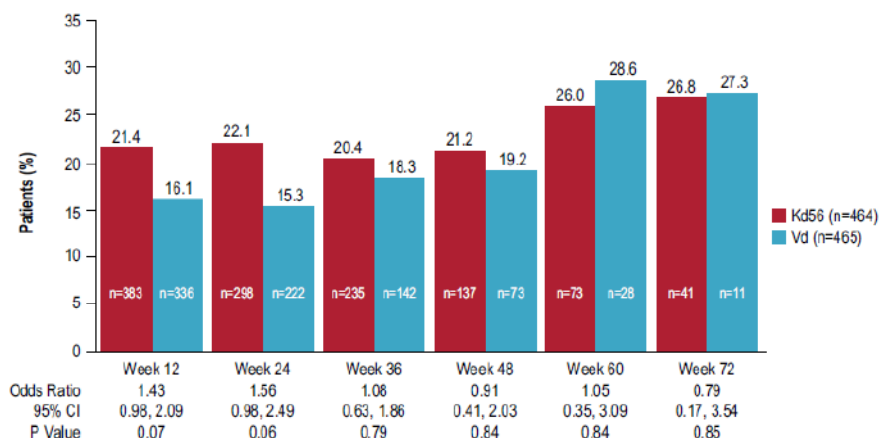
W zakresie poprawy ogólnego stanu zdrowia i jakości życia (GHS/QoL, ang. *Global Health Status/Quality of Life*) o co najmniej 5 punktów lub o co najmniej 15 punktów (analiza wrażliwości) nie odnotowano różnic istotnych statystycznie (na podstawie obliczonych przez autorów badania ilorazów szans z 95% CI) pomiędzy ocenianą interwencją Kd, a grupą kontrolną Vd w zakresie wszystkich analizowanych punktów czasowych (12-72 tyg.).

Należy jednak zauważyć, iż do 48 tyg. częstość wystąpienia poprawy GHS/QoL była wyższa w grupie Kd, niż Vd. Szczegółowe wyniki zamieszczono na poniższych wykresach, gdzie Kd56 oznacza ocenianą interwencję tj. karfilzomib podawany dwa razy w tygodniu w dawce 56 mg/m² + deksametazon.

Wykres 3. Częstość poprawy jakości życia ≥ 5 pkt. wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 GHS/QoL



Wykres 4. Częstość poprawy jakości życia ≥ 15 pkt. wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 GHS/QoL



1.2.4. Zmiana jakości życia

Wyniki oceny jakości życia (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20, FACT/GOG-Ntx) zostały przedstawione w postaci różnicy średnich zmian względem wartości wyjściowych w oparciu o skorygowane wartości średniej LSM (ang. *least-squares mean*).

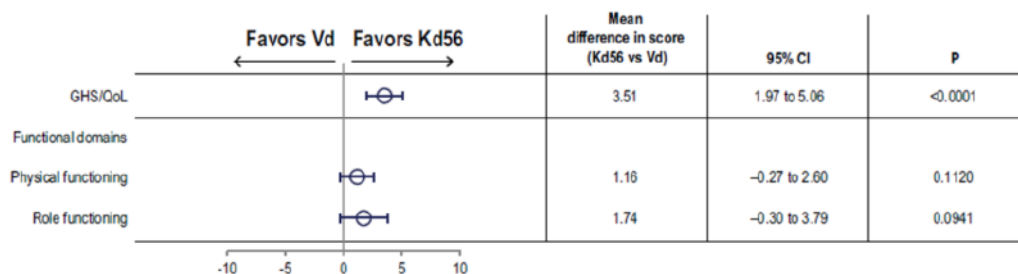
Uzyskana różnica pomiędzy porównywanymi grupami Kd vs Vd dla GHS/QLQ-C30 była istotna statystycznie na korzyść ocenianej interwencji (MD=3,51; 95% CI: 1,97; 5,06; $p < 0,0001$). Otrzymany wynik wykazuje istotność statystyczną na korzyść Kd, ale nie wykazuje istotności klinicznej.

W przypadku oceny skali funkcjonalnej kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie w rolach życiowych) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (odpowiednio $p=0,112$; $p=0,0941$).

W zakresie wyników dla domeny objawowej z kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-MY20 wykazano statystycznie istotne korzyści po stronie ramienia interwencji w zakresie zmęczenia ($p=0,04$), bólu ($p=0,02$) oraz działań niepożądanych ($p < 0,0001$). Znamienność statystyczną na korzyść Kd wykazano również w zakresie oceny jakości życia wg kwestionariusza FACT/GOG-Ntx ($p=0,0002$). Powyższe wyniki wykazują istotność statystyczną, ale nie uzyskały istotności klinicznej.

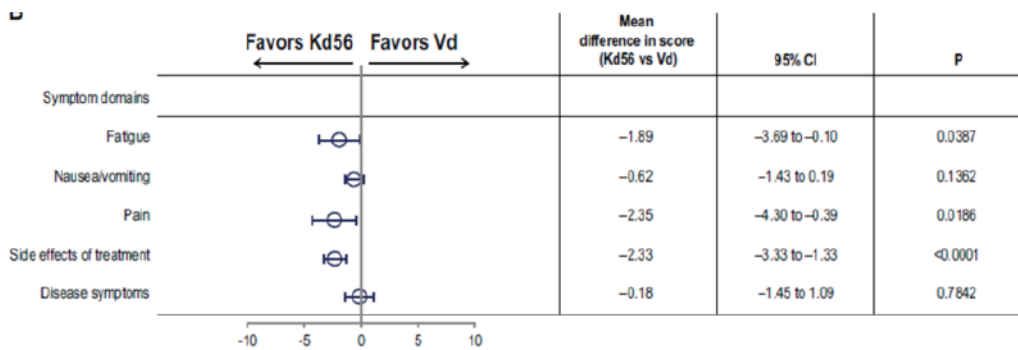
Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższych wykresach.

Wykres 5. Jakość życia oceniana według kwestionariusza EORTC QLQ-C30 GHS/QoL oraz domen funkcjonalnych (funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie w rolach życiowych) – Ludwig 2019

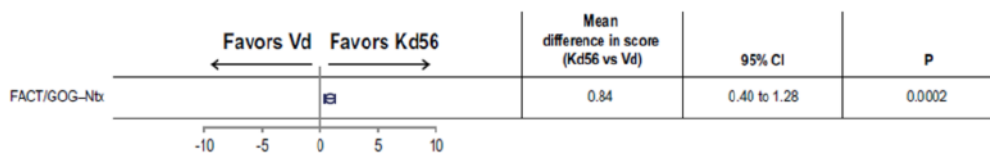


Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Kyprolis® (karfilzomib) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4331.41.2018.TI.3

Wykres 6. Jakość życia oceniana w zakresie domeny objawowej według kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-MY20 – Ludwig 2019



Wykres 7. Jakość życia oceniana według kwestionariusza FACT/GOG-Ntx – Ludwig 2019



Ponadto, w badaniu przedstawiono wyniki dla analizowanych skali jakości życia (GHS/QoL; domeny funkcjonalne QLQ-C30 oraz objawowe QLQ-C30 i QLQ-MY20) w poszczególnych punktach czasowych tj. po 12, 24, 36, 48, 60 i 72 tygodniach leczenia.

W grupie ocenianej interwencji (schemat Kd) odnotowano statystycznie oraz klinicznie istotne pogorszenie w ocenie podskali: zmęczenia od 48 tygodnia, pełnienia ról społecznych od 60 tygodnia oraz funkcjonowania fizycznego w 72 tyg. Z kolei poprawę wyników zaobserwowano dla skali bólu (12 tygodni). W przypadku pozostałych podskali nie uzyskano istotności klinicznej.

U pacjentów z grupy Vd zaobserwowano statystycznie oraz klinicznie istotnego pogorszenie w ocenie: ogólnego stanu zdrowia (GHS/QoL) od 24 tyg., zmęczenia od 24 tyg., pełnienia ról społecznych od 48 tygodnia, funkcjonowania fizycznego od 60 tyg. i działań niepożądanych w 72 tyg. W przypadku pozostałych podskali nie uzyskano istotności klinicznej.

1.2.5. Czas do pogorszenia jakości życia

Pogorszenie stanu ogólnego zdrowia i jakości życia następowało istotnie statystycznie później w grupie Kd w porównaniu z grupą Vd w zakresie: GHS/QoL ≥ 15 pkt; podskalach: funkcjonowanie fizyczne, nudności/wymioty, zdarzenia niepożądane ≥ 10 pkt oraz FACT/GOG/Ntx ≥ 5 pkt. W przypadku pozostałych podskali nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami.

Pacjenci przypisani do grupy Kd doświadczyli istotnie dłuższego czasu do pogorszenia jakości życia (GHS/QoL) o więcej niż 15 punktów w porównaniu do osób w grupie Vd (HR: 0,77%; 95% CI 0,65; 0,95) z medianą czasu do pogorszenia wynoszącą 3,7 versus 2,8 miesiąca w ramieniu komparatora.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Kyprolis® (karfilzomib) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4331.41.2018.TI.3

Tabela 10. Czas do pogorszenia jakości życia (ang. *time to deterioration in QoL*) – Ludwig 2019

Parametr	Karfilzomib + deksametazon	Bortezomib + deksametazon
Czas do pogorszenia jakości życia (GHS/QoL) ≥15 pkt		
Mediana [miesiące]	3,7	2,8
HR (95% CI)	0,77 (0,65; 0,92)	
Wartość p	0,0046	
Czas do pogorszenia jakości życia (funkcjonowanie fizyczne) ≥10 pkt		
Mediana [miesiące]	5,6	3,7
HR (95% CI)	0,82 (0,68; 0,99)	
Wartość p	0,0390	
Czas do pogorszenia jakości życia (nudności/wymioty) ≥10 pkt		
mediana [miesiące]	17,6	8,2
HR (95% CI)	0,78 (0,62; 0,98)	
Wartość p	0,0358	
Czas do pogorszenia jakości życia (zdarzenia niepożądane) ≥10 pkt		
mediana [miesiące]	6,4	3,7
HR (95% CI)	0,65 (0,54; 0,78)	
Wartość p	<0,0001	
Czas do pogorszenia jakości życia (FACT/GOG/Ntx) ≥5 pkt		
mediana [miesiące]	11,1	5,5
HR (95% CI)	0,69 (0,56; 0,85)	
Wartość p	0,0004	

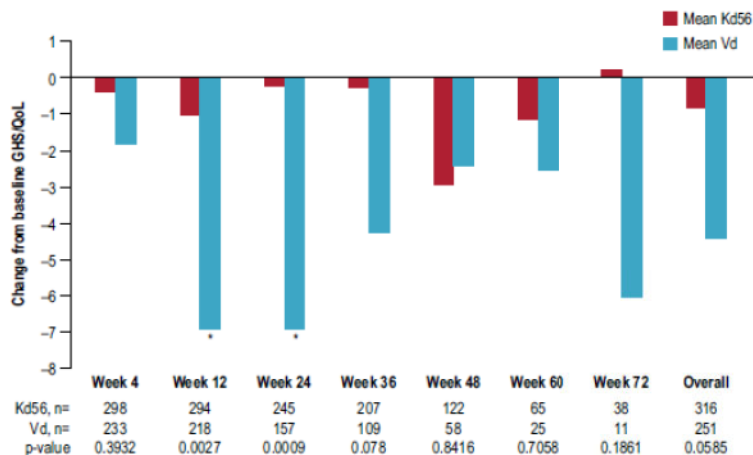
1.2.6. Ocena jakości życia (GHS/QoL) dla podgrupy pacjentów osiągających częściową lub całkowitą odpowiedź na leczenie

Autorzy publikacji *Ludwig 2019* przedstawili również ocenę jakości życia GHS/QoL podgrupy pacjentów osiągających co najmniej częściową odpowiedź na leczenie (PR, ang. *Partial response*). W badaniu *ENDEAVOR* 316 pacjentów leczonych schematem Kd oraz 251 pacjentów otrzymujących leczenie Vd uzyskało co najmniej częściową odpowiedź na leczenie.

W grupie ocenianej interwencji obserwowano mniejsze pogorszenie wyników skali GHS/QoL (prezentowanych jako średnie zmiany względem wartości wyjściowych) w porównaniu do pacjentów otrzymujących schemat Vd dla poszczególnych punktów czasowych. Po 12 (p=0,0027) i 24 tyg. (p=0,0009) odnotowana różnica pomiędzy porównywanymi grupami była istotna statystycznie oraz klinicznie na korzyść Kd. Szczegółowe dane przedstawiono na poniższym wykresie.

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Kyprolis® (karfilzomib) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4331.41.2018.TI.3

Wykres 8. Średnie zmiany jakości życia GHS/QoL względem wartości wyjściowych analizowane w podgrupie pacjentów, którzy uzyskali co najmniej częściową odpowiedź na leczenie – Ludwig 2019



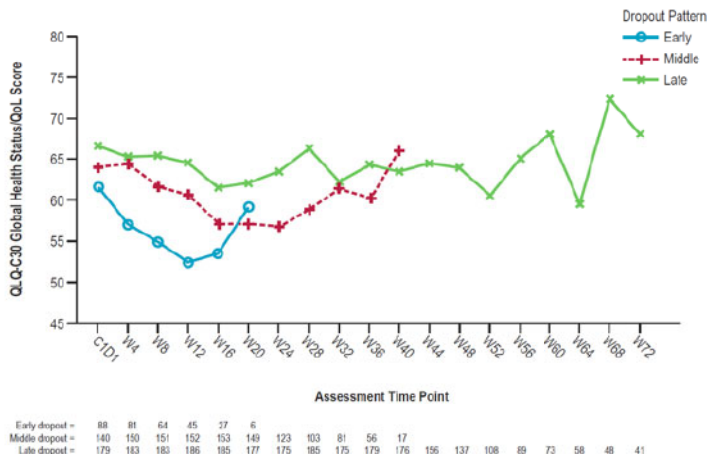
Aż 55% - 74% pacjentów otrzymujących schemat Kd w ramach analizowanej podgrupy (tj. pacjentów, którzy uzyskali co najmniej częściową odpowiedź na leczenie) utrzymało lub uzyskało poprawę w ocenie GHS/QoL względem wartości wyjściowych. Z kolei, w przypadku grupy kontrolnej Vd utrzymanie lub poprawa GHS/QoL obserwowana była u 47%-58% pacjentów.

1.2.7. Stopień dyscypliny terapeutycznej (ang. *compliance*)

Wartość *compliance* była podobna w obu ramionach. Nieco większy odsetek brakujących danych (pochodzących najczęściej od osób rezygnujących z wypełnienia kwestionariuszy) zaobserwowano dla grupy Vd (16% w porównaniu do 12% w grupie Kd). Liczba osób, które z różnych przyczyn nie kontynuowały badania przed 24 tygodniem była niższa w grupie Kd niż Vd (22% versus 40%). Natomiast, sytuacja była odwrotna po 44 tygodniu, gdzie odsetek osób, które nie kontynuowały badania wynosił 42% w ramieniu interwencji i 25% w ramieniu komparatora.

Na poniższym wykresie przedstawiono średnie wyniki oceny jakości życia wg kwestionariusza QLQ-C30 GHS/QoL w czasie z uwzględnieniem pacjentów rezygnujących z badania, gdzie 'early dropout' – rezygnacja przed 24 tygodniem, 'middle dropout' – rezygnacja między 24 a 44 tygodniem, 'late dropout' – rezygnacja po 44 tygodniu.

Wykres 9. Średnie wyniki jakości życia wg kwestionariusza QLQ-C30 GHS/QoL w czasie z uwzględnieniem osób rezygnujących z badania – Ludwig 2019



1.2.8. Podsumowanie

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 względem grupy kontrolnej (MD=3,51; 95% CI: 1,97; 5,06; $p<0,0001$). Ponadto, statystycznie istotną poprawę na korzyść Kd uzyskano dla podskali: zmęczenia, bólu, działań niepożądanych oraz skali FACT/GOG-Ntx. Różnice pomiędzy porównywanymi grupami (Kd vs Vd) wykazują istotność statystyczną, ale nie osiągnęły istotności klinicznej. Należy dodatkowo zauważyć, iż ocena czasu do pogorszenia jakości życia była statystycznie dłuższa w Kd, niż w Vd dla GHS/QoL (mediana 3,7 vs 2,8 miesiąca; $p=0,0046$), funkcjonowania fizycznego (5,5 vs 3,7 miesiąca; $p=0,0390$), nudności/wymiotów (17,6 vs 8,2 miesiąca; $p=0,0358$), działań niepożądanych (6,4 vs 3,7 miesiąca; $p<0,0001$) oraz FACT/GOG-Ntx (11,1 vs 5,5 miesiąca, $p=0,0004$).

1.3. Porównanie schematów Kd vs Rd (*unadjusted comparison*)

W badaniu *ENDEAVOR* (Ludwig 2019) ocena punktów końcowych istotnych z perspektywy pacjenta PROs (ang. *patient-reported outcomes*) została przeprowadzona dla populacji obejmującej wszystkich pacjentów, którzy zostali włączeni do badania, poddani randomizacji i przeprowadzono u nich co najmniej jedną (po okresie wyjściowym) ocenę PRO - 459 pacjentów w grupie Kd vs 452 pacjentów w grupie Vd. Należy podkreślić, iż w zakresie częstości wystąpienia poprawy jakości życia (QLQ-C30 GHS/QoL) analiza ITT została zachowana (wyniki przedstawiono na populację 464 pacjentów z Kd oraz 464 pacjentów z Vd).

W badaniu *ASPIRE* ocena skuteczności w zakresie jakości życia została przeprowadzona dla populacji ITT, obejmującej wszystkich pacjentów, którzy zostali włączeni do badania i poddani randomizacji (396 pacjentów w ramieniu KRd oraz Rd).

W zakresie danych dotyczących jakości życia dotyczących ramienia Rd uwzględniono informacje zamieszczone w Analizie Weryfikacyjnej (Nr: OT.4331.4.2018) z 2018 r. [7] przygotowanej na podstawie Analizy Klinicznej (wersja 1.2) sporządzonej przez MAHTA w 2018 r. [9]. Powyższe dokumenty zostały opublikowane w Biuletynie Informacji Publicznej. W związku z powyższym wszystkie informacje z zakresu oceny jakości życia zostały przedstawione we wskazanych dokumentach i należy je uznać za wiarygodne oraz poddane weryfikacji Agencji – treści w nich zawarte (AWA str. 40-41; MAHTA rozdział 3.9) nie będą ponownie powielane w niniejszym dokumencie.

Podobnie, jak w badaniu *ENDEAVOR*, jakość życia z próby klinicznej *ASPIRE* 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).

Wyniki z badania *ASPIRE* dla jakości życia przedstawiono po 3, 6, 12, 18 cyklach leczenia. W przypadku ocenianej interwencji (Kd) każdy okres trwający 28 dni jest uważany za jeden cykl leczenia, a wyniki zaprezentowano po 12, 24, 48 i 72 tygodniach. A zatem można przyjąć, że 3 cykle leczenia = 12 tyg. W związku z powyższym zastosowane w badaniach okres obserwacji, dla których przedstawiono punkty końcowe dotyczące jakości życia, są zbieżne.

W ocenie jakości życia uwzględniono zbieżne dla porównywanych badań *ENDEAVOR* (publikacja Ludwig 2019) oraz *ASPIRE* (AWA 2018 [7], MAHTA 2018 [9]) punkty końcowe. Szczegółowe dane zamieszczone w poniższych tabelach.

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Kyprolis® (karfilzomib) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4331.41.2018.TI.3

Tabela 11. Częstość poprawy jakości życia według kwestionariusza EORTC QLQ-C30 GHS/QoL [2, 7]

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)
Częstość poprawy jakości życia (GHS/QoL) ≥ 5 pkt	ENDEAVOR (Ludwig 2019)	Kd	12 tydzień	464	141* (30,3)
	ASPIRE (AWA 2018)	Rd	3 cykl leczenia	396	103 (26,0)
	ENDEAVOR (Ludwig 2019)	Kd	24 tydzień	464	148* (31,9)
	ASPIRE (AWA 2018)	Rd	6 cykl leczenia	396	101 (25,5)
	ENDEAVOR (Ludwig 2019)	Kd	48 tydzień	464	160* (34,4)
	ASPIRE (AWA 2018)	Rd	12 cykl leczenia	396	69 (17,4)
	ENDEAVOR (Ludwig 2019)	Kd	72 tydzień	464	170* (36,6)
	ASPIRE (AWA 2018)	Rd	18 cykl leczenia	396	51 (12,9)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

U pacjentów z grupy Kd odnotowano wyższe odsetki wynoszące 30,3% - 36,6% (12 – 72 tydzień) w ocenie poprawy ogólnego stanu zdrowia i jakości życia (GHS/QoL, ang. *Global Health Status/Quality of Life*) o co najmniej 5 punktów w porównaniu do tych odsetek w ramieniu Rd: 26,% - 12,9% pacjentów (3 – 18 cykl leczenia).

Tabela 12. Jakość życia oceniana według kwestionariusza QLQ-C30/QLQ-MY20 [2, 7, 9]

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji follow-up mediana (miesiące)	N	MD (95% CI)#
Jakość życia oceniana według kwestionariusza EORTC QLQ-C30 / QLO-MY20					
GHS/QoL	ENDEAVOR (Ludwig 2019)	Kd	37,5 [^]	459*	3,51 (1,97; 5,06)
	ASPIRE (AWA 2018)	Rd	31,5	348	4,23 (2,09; 6,37)
Funkcjonowanie fizyczne	ENDEAVOR (Ludwig 2019)	Kd	37,5 [^]	459*	1,16 (-0,27; 2,60)
	ASPIRE (MAHTA 2018)	Rd	31,5	348	1,26 (-0,74; 3,26)
Pełnienie roli	ENDEAVOR (Ludwig 2019)	Kd	37,5 [^]	459*	1,74 (-0,30; 3,79)
	ASPIRE (MAHTA 2018)	Rd	31,5	348	2,31 (-0,57; 5,19)
Zmęczenie	ENDEAVOR (Ludwig 2019)	Kd	37,5 [^]	459*	-1,89 (-3,69; -0,10)
	ASPIRE (MAHTA 2018)	Rd	31,5	348	-0,46 (-2,92; 1,99)
Nudności /wymioty	ENDEAVOR (Ludwig 2019)	Kd	37,5 [^]	459*	-0,62 (-1,43; 0,19)
	ASPIRE (MAHTA 2018)	Rd	31,5	348	-0,48 (-1,71; 0,75)
Ból	ENDEAVOR (Ludwig 2019)	Kd	37,5 [^]	459*	-2,35 (-4,30; -0,39)
	ASPIRE (MAHTA 2018)	Rd	31,5	348	-1,02 (-3,77; 1,73)
Działania niepożądane	ENDEAVOR (Ludwig 2019)	Kd	37,5 [^]	459*	-2,33 (-3,33; -1,33)
	ASPIRE (MAHTA 2018)	Rd	31,5	348	-0,47 (-2,05; 1,12)
Objawy choroby	ENDEAVOR (Ludwig 2019)	Kd	37,5 [^]	459*	-0,18 (-1,45; 1,09)
	ASPIRE (MAHTA 2018)	Rd	31,5	348	-1,84 (-3,79; 0,12)

[^] za okres obserwacji przyjęto ogólną medianę miesięcy podaną w publikacji *Dimopoulos, 2017*; *Brak danych, a zatem założono N=459 zgodnie z metodyką w zakresie danych dotyczących jakości życia zamieszczona w publikacji *Ludwig 2019*; # MD (95% CI) pomiędzy Kd vs Vd dla badania ENDEAVOR oraz KRd vs Rd dla badania ASPIRE; **wyniki istotne statystycznie zostały pogrubione**

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Kyprolis® (karfilizomib) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4331.41.2018.TI.3

Każdorazowa różnica zarówno w zakresie danych z badania ENDEAVOR oraz ASPIRE wskazywała na korzyść schematu zawierającego karfilizomib (tj. Kd z ENDEAVOR oraz KRd z ASPIRE). Odstąpiono od wnioskowania w zakresie porównania Kd vs Rd w ramach oceny danych MD (95% CI).

1.3.1. Podsumowanie

Podsumowując, badanie ENDEAVOR to pierwsze bezpośrednie badanie fazy 3, w którym porównano dwa inhibitory proteasomu u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim. W badaniu wykazano znaczącą przewagę schematu Kd w porównaniu z Vd w parametrach takich jak PFS, OS oraz ORR. Analiza QoL w badaniu Ludwig 2019 wskazuje na statystycznie istotną przewagę schematu Kd nad Vd w ocenie ogólnego stanu zdrowia i jakości życia (GHS/QoL), bez osiągnięcia istotności klinicznej MID. W zakresie częstości wystąpienia GHS/QoL o co najmniej 5 punktów odnotowano wyższe odsetki u pacjentów w grupie Kd (30,3% - 36,6%; ENDEAVOR), niż w grupie Rd (26,6% - 12,9%, ASPIRE). W ramieniu interwencji (Kd) wykazano dłuższy czas do pogorszenia jakości życia w przypadku skali: GHS/QoL, funkcji fizycznej, nudności/wymiotach, działaniach niepożądanych i FACT/GOG-Ntx.

1.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Kyprolis®

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych opisane na podstawie informacji zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Kyprolis® - aktualizacja z dnia 05 czerwca 2019 r. [6].

Działania niepożądane zostały pogrupowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości ich występowania. Uwzględniono działania niepożądane występujące: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$).

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=2944). W obrębie każdej grupy układów i narządów oraz kategorii częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 13. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Kyprolis® (ChPL)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania			
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie płuc	+			
	Zakażenie dróg oddechowych	+			
	Posocznica		+		
	Zakażenie płuc		+		
	Grypa		+		
	Wirus półpaśca*		+		
	Zakażenie dróg moczowych		+		
	Zapalenie oskrzeli		+		
	Zapalenie żołądka i jelit		+		
	Zakażenie wirusowe		+		

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Kyprolis® (karfilzomib) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4331.41.2018.TI.3

	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła		+		
	Zapalenie błony śluzowej nosa		+		
	Zapalenie jelita grubego spowodowane zakażeniem bakterią <i>Clostridium difficile</i>			+	
	Zakażenia cytomegalowirusem			+	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość	+			
	Neutropenia	+			
	Niedokrwistość	+			
	Limfopenia	+			
	Leukopenia	+			
	Gorączka neutropeniczna		+		
	HUS			+	
	TTP				+
	Mikroangiopatia zakrzepowa				+
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość na lek			+	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia	+			
	Hiperglikemia	+			
	Zmniejszenie łaknienia	+			
	Odwodnienie		+		
	Hiperkaliemia		+		
	Hipomagnezemia		+		
	Hiponatremia		+		
	Hiperkalcemia		+		
	Hipokalcemia		+		
	Hipofosfatemia		+		
	Hiperurykemia		+		
	Hipoalbuminemia		+		
	TLS			+	
Zaburzenia psychiczne	Bezsennaść	+			
	Zaburzenia lękowe		+		
	Splątanie		+		
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	+			
	Neuropatia obwodowa	+			
	Bóle głowy	+			
	Parestezje		+		
	Niedoczulica		+		
	Krwotok wewnątrzczaszkowy			+	

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Kyprolis® (karfilzomib) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4331.41.2018.TI.3

	Incydenty naczyniowomózgowe		+	
	PRES			+
Zaburzenia oka	Zaćma		+	
	Niewyraźne widzenie		+	
Zaburzenia ucha i błędnika	Szumy uszne		+	
Zaburzenia serca	Niewydolność serca		+	
	Zawał mięśnia sercowego		+	
	Migotanie przedsionków		+	
	Tachykardia		+	
	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej		+	
	Kołatanie serca		+	
	Zatrzymanie akcji serca			+
	Niedokrwienie mięśnia sercowego			+
	Zapalenie osierdzia			+
	Wysięk osierdziowy			+
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie		+	
	Zakrzepica żył głębokich			+
	Niedociśnienie			+
	Zaczerwienienie twarzy			+
	Przełom nadciśnieniowy			+
	Krwotok			+
	Stan zagrożenia w przebiegu nadciśnienia			+
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność		+	
	Kaszel		+	
	Zatorowość płucna			+
	Obrzęk płuc			+
	Krwawienie z nosa			+
	Ból jamy ustnej i gardła			+
	Dysfonia			+
	Świszczący oddech			+
	Nadciśnienie płucne			+
	ARDS			+
	Ostra niewydolność oddechowa			+
	Krwotok płucny			+
	Choroba śródmiąższowa płuc			+
	Zapalenie płuc			+

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Kyprolis® (karfilzomib) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4331.41.2018.TI.3

Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty	+		
	Biegunka	+		
	Zaparcie	+		
	Ból brzucha	+		
	Nudności	+		
	Krwotok z przewodu pokarmowego		+	
	Niestrawność		+	
	Ból zęba		+	
	Perforacja przewodu pokarmowego			+
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej		+	
	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej		+	
	Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy		+	
	Hiperbilirubinemia		+	
	Niewydolność wątroby			+
	Cholestaza			+
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka		+	
	Świąd		+	
	Rumień		+	
	Nadmierna potliwość		+	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	+		
	Bóle stawów	+		
	Ból kończyny	+		
	Skurcze mięśni	+		
	Ból kostno-mięśniowy		+	
	Ból kostno-mięśniowy w obrębie klatki piersiowej		+	
	Ból kości		+	
	Ból mięśni		+	
	Oslabienie siły mięśni		+	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	+		
	Ostre uszkodzenie nerek		+	
	Niewydolność nerek		+	
	Zaburzenia czynności nerek		+	
	Zmniejszenie klirensu nerkowego kreatyniny		+	
	Gorączka	+		

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Kyprolis® (karfilzomib) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4331.41.2018.TI.3

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk obwodowy	+	
	Oslabienie	+	
	Zmęczenie	+	
	Dreszcze	+	
	Ból w klatce piersiowej		+
	Ból		+
	Odczyny w miejscu podania infuzji		+
	Objawy grypopodobne		+
	Złe samopoczucie		+
	Zespół dysfunkcji wielonarządowych		
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego		+
	Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi		+
Uszkodzenia, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcja na infuzję		+

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

Do ciężkich działań niepożądanych, które mogą wystąpić podczas leczenia produktem Kyprolis®, zalicza się: niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, zatrzymanie akcji serca, niedokrwienie mięśnia sercowego, chorobę śródmiąższową płuc, zapalenie płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej, ostrą niewydolność oddechową, nadciśnienie płucne, duszność, nadciśnienie w tym przełom nadciśnieniowy, ostre uszkodzenie nerek, zespół rozpadu guza, reakcję na infuzję, krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok wewnątrzczaszkowy, krwotok płucny, małopłytkowość, niewydolność wątroby, PRES, mikroangiopatię zakrzepową 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, małopłytkowość, nudności, biegunka, gorączka, duszność, zakażenie dróg oddechowych, kaszel i neutropenia.

Niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego i niedokrwienie mięśnia sercowego

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

Duszność

Duszność zgłoszono u około 30% osób uczestniczących w badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem produktu Kyprolis®. W większości przypadków działania niepożądane w postaci duszności nie były uważane za ciężkie (u <5% pacjentów miały miejsce zdarzenia ≥ 3 . stopnia), ustępowały, rzadko wymagały rezygnacji z leczenia i pojawiały się we wczesnym okresie badania (<3 cykle leczenia).

Nadciśnienie tętnicze, w tym przełom nadciśnieniowy

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Kyprolis® (karfilzomib) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4331.41.2018.TI.3

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 7,5% pacjentów miały miejsce zdarzenia związane z nadciśnieniem tętniczym ≥ 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.

Małopłytkowość

Małopłytkowość zgłoszono u około 34% osób uczestniczących w badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem produktu Kyprolis®, a u około 20% pacjentów miały miejsce zdarzenia związane z małopłytkowością ≥ 3 . stopnia. Kyprolis® hamuje proces fragmentacji megakariocytów, w wyniku czego przyczynia się do wystąpienia klasycznej cyklicznej małopłytkowości, przy czym liczba płytek krwi jest najmniejsza w 8. lub 15. dniu każdego cyklu trwającego 28 dni i zazwyczaj powraca do wartości początkowych przed rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia.

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 (ASPIRE i ENDEAVOR). W badaniu ENDEAVOR częstość występowania żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych wynosiła 12,5% w ramieniu Kd oraz 3,3% w ramieniu z bortezomibem i deksametazonem (ramię Vd). Zdarzenia żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych ≥ 3 . stopnia zostały zgłoszone u 3,5% pacjentów w ramieniu Kd i u 1,8% pacjentów w ramieniu Vd.

Niewydolność wątroby

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

Neuropatia obwodowa

W randomizowanym, otwartym, wieloośrodkowym badaniu z udziałem pacjentów otrzymujących Kyprolis® w dawce 20/56 mg/m² pc., podawanej w infuzji przez 30 minut w połączeniu z deksametazonem (Kd, n=464), w porównaniu z grupą otrzymującą bortezomib i deksametazon (Vd, n=465), przypadki neuropatii obwodowej stopnia 2. lub wyższego zostały zgłoszone u 7% pacjentów z nawrotowym szpiczakiem mnogim w ramieniu Kd w porównaniu z 35% w ramieniu Vd w czasie wcześniej zaplanowanej analizy OS (całkowitego czasu przeżycia).

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 75 lat)

Ogólnie w badaniach klinicznych, w których stosowano Kyprolis®, pewne zdarzenia niepożądane (w tym zaburzenia rytmu serca, niewydolność serca, duszność, leukopenia i małopłytkowość) występowały z większą częstością u pacjentów w wieku ≥ 75 lat niż u osób w wieku < 75 lat.

Interakcje z innymi lekami

Karfilzomib jest metabolizowany głównie przez peptydazę i hydrolazę epoksydową, dlatego mało prawdopodobne jest, by jednocześnie stosowane inhibitory oraz induktory cytochromu P-450 wpływały na profil farmakokinetyczny karfilzomibu.

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Kyprolis® (karfilzomib) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4331.41.2018.TI.3

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania karfilzomibu w skojarzeniu z produktami będącymi substratami tych enzymów, takimi jak doustne środki antykoncepcyjne. Należy podjąć skuteczne działania w celu uniknięcia zajścia w ciążę (patrz punkt 4.6 i aktualna charakterystyka produktu leczniczego zawierającego lenalidomid), a jeśli pacjentka przyjmuje doustne środki antykoncepcyjne, należy zastosować alternatywne metody skutecznej antykoncepcji. Karfilzomib nie hamuje aktywności CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 i 2D6 w warunkach *in vitro* i w związku z tym nie przypuszcza się, że wpłynie na poziom ekspozycji na produkty będące substratami tych enzymów.

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania karfilzomibu w skojarzeniu z substratami P-gp (np. digoksyną, kolchicyną), natomiast ryzyko występowania klinicznie istotnych interakcji z substratami OATP1B1 i UGT1A1 jest prawdopodobnie niewielkie.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania karfilzomibu u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ na rozrodczość.

Na podstawie mechanizmu działania oraz wyników badań na zwierzętach ustalono, że Kyprolis® podawany kobietom w ciąży może mieć szkodliwy wpływ na płód. Kyprolis® nie powinien być stosowany w czasie ciąży, chyba że oczekiwane korzyści przeważają potencjalne ryzyko dla płodu. Jeśli Kyprolis® stosowany jest u kobiety w ciąży lub jeśli podczas stosowania tego produktu kobieta zajdzie w ciążę, należy poinformować ją o możliwym zagrożeniu dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy karfilzomib lub jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. W oparciu o właściwości farmakokinetyczne, ryzyko dla karmionego piersią dziecka nie może zostać wykluczone. Z tego względu, jako środek ostrożności, karmienie piersią jest przeciwwskazane w czasie leczenia produktem Kyprolis® i przez co najmniej 2 dni po jego zakończeniu.

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących płodności u zwierząt.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; karmienie piersią. Ponieważ Kyprolis® jest stosowany w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi należy zapoznać się z dodatkowymi przeciwwskazaniami wymienionymi w charakterystykach produktu leczniczego tych produktów.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

Ponieważ Kyprolis® jest stosowany w skojarzeniu z innymi produktami, przed rozpoczęciem leczenia produktem Kyprolis® należy skonsultować charakterystyki produktu leczniczego tych produktów. W związku z tym, że Kyprolis® może być stosowany w skojarzeniu z lenalidomidem, należy zwrócić szczególną uwagę na informacje o testach ciążowych i wymaganiach dotyczących zapobiegania ciąży. Ponadto ChPL wymienia:

- **Zaburzenia serca:** 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. Chociaż przed podaniem produktu w cyklu 1. konieczne jest odpowiednie nawodnienie pacjenta, wszystkich chorych należy obserwować w celu wykrycia przeciążenia objętościowego serca. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów, u których istnieje ryzyko rozwoju niewydolności serca. U pacjentów, u których w momencie rozpoczęcia leczenia występuje niewydolność serca lub istnieje ryzyko rozwoju niewydolności serca, całkowitą objętość płynów można zmodyfikować odpowiednio do wskazań klinicznych. W przypadku wystąpienia incydentów sercowych stopnia 3. lub 4. należy przerwać stosowanie produktu Kyprolis® do czasu ich ustąpienia, a następnie rozważyć ewentualne wznowienie leczenia dawką zmniejszoną o 1 rząd wielkości na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Ryzyko wystąpienia niewydolności serca jest zwiększone u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75 lat). Ryzyko wystąpienia niewydolności serca jest również zwiększone u pacjentów pochodzenia azjatyckiego.

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. U tych pacjentów ryzyko rozwoju powikłań kardiologicznych jest zwiększone. U pacjentów z przedmiotowymi lub podmiotowymi objawami niewydolności serca stopnia III lub IV wg klasyfikacji NYHA, po niedawno przeżytym zawale mięśnia sercowego (w ciągu poprzednich 4 miesięcy) i z niekontrolowaną dławicą piersiową lub zaburzeniami rytmu serca, przed rozpoczęciem leczenia produktem Kyprolis® należy przeprowadzić wszechstronną ocenę stanu zdrowia pacjenta. Ocena ta powinna być skoncentrowana na optymalizacji stanu pacjenta, a w szczególności kontrolowaniu ciśnienia krwi i przywróceniu równowagi płynów. Następnie należy zachować ostrożność w trakcie leczenia pacjentów i objąć ich ścisłym nadzorem.

- **Zmiany w zapisie elektrokardiograficznym:** Podczas badań klinicznych odnotowano przypadki wydłużenia odstępu QT. Nie można wykluczyć wpływu produktu Kyprolis® na wydłużenie odstępu QT.
- **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. Należy przeprowadzić ocenę i przerwać stosowanie produktu Kyprolis® do czasu ustąpienia objawów, a następnie rozważyć ewentualne wznowienie leczenia na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka.
- **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. W przypadku stwierdzenia nadciśnienia płucnego należy przerwać stosowanie produktu Kyprolis® do czasu jego ustąpienia lub powrotu do stanu na początku leczenia, a następnie rozważyć ewentualne wznowienie leczenia na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka.
- **Duszność:** U pacjentów leczonych produktem Kyprolis® często zgłaszano występowanie duszności. Należy ocenić duszność, aby wykluczyć zaburzenia układu krążenia i oddechowego, w tym niewydolność serca i zespoły płucne. W przypadku stwierdzenia duszności stopnia 3. i 4. należy przerwać stosowanie produktu Kyprolis do czasu jej ustąpienia lub powrotu do stanu początkowego, a następnie rozważyć ewentualne wznowienie leczenia na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka.
- **Nadciśnienie:** Podczas stosowania produktu Kyprolis® obserwowano występowanie nadciśnienia, w tym przełomu nadciśnieniowego i stanu zagrożenia w przebiegu nadciśnienia. Niektóre z tych przypadków zakończyły się zgonem. Zalecane jest kontrolowanie nadciśnienia przed rozpoczęciem leczenia. U wszystkich pacjentów przyjmujących Kyprolis® należy rutynowo przeprowadzać ocenę w celu wykrycia nadciśnienia i w razie potrzeby zastosować odpowiednie leczenie. Jeśli nadciśnienia nie można kontrolować, należy zmniejszyć dawkę produktu Kyprolis®. W przypadku stwierdzenia przełomu nadciśnieniowego należy przerwać stosowanie produktu Kyprolis® do czasu jego ustąpienia lub powrotu do stanu na początku leczenia, a następnie rozważyć ewentualne wznowienie leczenia na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka.

- **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 zaawansowany 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. W stosownych przypadkach należy zmniejszyć dawkę lub przerwać stosowanie leku.
- **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. Przed podaniem produktu Kyprolis® w cyklu 1., a w razie potrzeby także w kolejnych cyklach, należy upewnić się, że pacjenci są dobrze nawodnieni. U pacjentów, u których stwierdza się duże ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza, należy rozważyć podanie produktów obniżających stężenie kwasu moczowego. W trakcie leczenia pacjentów należy monitorować w celu wykrycia objawów zespołu rozpadu guza (w tym oznaczaniem stężeń elektrolitów w surowicy krwi w regularnych odstępach) i w razie ich wystąpienia bezzwłocznie zastosować odpowiednie postępowanie. Podawanie produktu Kyprolis® należy przerwać do czasu ustąpienia objawów zespołu rozpadu guza.
- **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.
- **Krwotok i małopłytkowość:** U pacjentów leczonych produktem Kyprolis® zgłaszano przypadki krwotoków (np. krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok płucny i krwotok wewnątrzczaszkowy), które były często związane z małopłytkowością. Niektóre z tych zdarzeń zakończyły się zgonem. Kyprolis® powoduje małopłytkowość, przy czym liczba płytek krwi jest najmniejsza w 8. lub 15. Dniu każdego cyklu trwającego 28 dni, a przed rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia zwiększa się ponownie do wartości na początku leczenia. W trakcie leczenia produktem Kyprolis® należy często kontrolować liczbę płytek krwi. W stosownych przypadkach należy zmniejszyć dawkę lub przerwać dawkowanie leku.
- **Zakrzepica żylna:** U pacjentów otrzymujących Kyprolis® zgłaszano przypadki zdarzeń zakrzepowozatorowych, obejmujących zakrzepicę żył głębokich i zator tętnicy płucnej zakończony zgonem. Należy ściśle monitorować pacjentów ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka występowania choroby zakrzepowozatorowej, w tym pacjentów z zakrzepicą w wywiadzie. Należy podjąć działania mające na celu minimalizację wszystkich modyfikowalnych czynników ryzyka (np. palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemia). Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków, które mogą zwiększać ryzyko zakrzepicy (np. leki pobudzające erytropoezę lub hormonalna terapia zastępcza). Zaleca się, aby pacjenci i lekarze zwracali uwagę na objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby zakrzepowo-zatorowej. Należy pouczyć pacjentów o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku wystąpienia takich objawów jak zadyszka, ból w klatce piersiowej, krwioplucie, obrzęk lub ból kończyn górnych lub dolnych. W zależności od indywidualnej oceny korzyści i ryzyka należy rozważyć stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej.
- **Hepatotoksyczność:** Zgłaszano przypadki niewydolności wątroby, w tym także śmiertelne. Kyprolis® może spowodować zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy krwi. W stosownych przypadkach należy zmniejszyć dawkę lub przerwać stosowanie leku. Aktywność enzymów wątrobowych i stężenie bilirubiny

należy oznaczyć na początku leczenia, a następnie kontrolować raz w miesiącu w trakcie leczenia karfilzomibem niezależnie od wartości na początku leczenia.

- **Mikroangiopatia zakrzepowa:** Wśród pacjentów otrzymujących produkt Kyprolis® zgłaszano przypadki mikroangiopatii zakrzepowej, w tym zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ang. *thrombotic thrombocytopenic purpura*, TTP) i zespołu hemolitycznomocznicowego (ang. *haemolytic uraemic syndrome*, HUS). Niektóre z tych przypadków zakończyły się zgonem. Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia występowania przedmiotowych i podmiotowych objawów TTP/HUS. W razie podejrzenia TTP/HUS należy przerwać podawanie produktu Kyprolis® i przeprowadzić ocenę pacjentów w celu ewentualnego występowania TTP/HUS. Po wykluczeniu TTP/HUS można wznowić leczenie produktem Kyprolis®. Nie wiadomo, czy wznowienie leczenia produktem Kyprolis® jest bezpieczne u pacjentów, u których wcześniej rozpoznano TTP/HUS.
- **Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii:** Wśród osób otrzymujących Kyprolis zgłaszano przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES). PRES, nazywany wcześniej zespołem odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (ang. *reversible posterior leukoencephalopathy syndrome*, RPLS), jest rzadkim zaburzeniem neurologicznym, które może objawiać się pod postacią drgawek, bólu głowy, letargu, splątania, utraty wzroku, zaburzeń świadomości oraz innych zaburzeń widzenia i neurologicznych z towarzyszącym nadciśnieniem. Rozpoznanie zespołu potwierdza się na podstawie wyników obrazowych badań neuroradiologicznych. W razie podejrzenia PRES należy przerwać podawanie produktu Kyprolis®. Nie wiadomo, czy wznowienie leczenia produktem Kyprolis® jest bezpieczne u pacjentów, u których wcześniej rozpoznano PRES.
- **Antykoncepcja:** Kobiety w wieku rozrodczym [i (lub) ich partnerzy] muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 1 miesiąc po jego zakończeniu. Mężczyźni muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 3 miesiące po jego zakończeniu, jeśli ich partnerka jest w ciąży lub jest w wieku rozrodczym i nie stosuje skutecznych metod antykoncepcji. Karfilzomib może zmniejszać skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych.
- **Zawartość sodu:** Ten produkt leczniczy zawiera 0,3 mmol (7 mg) sodu w mililitrze jego roztworu po rekonstytucji. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów wymagających diety niskosodowej.

2. PIŚMIENICTWO

1. 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388).
2. Ludwig H, Moreau P, Dimopoulos MA, Mateos MV, Kaiser M, Hajek R, Feng S, Cocks K, Buchanan J, Weisel K. Health-related quality of life in the ENDEAVOR study: carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2019 Feb 22 ;9(3):23. doi: 10.1038/s41408-019-0181-0.
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
4. PART VI: SUMMARY OF THE RISK MANAGEMENT PLAN: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/kyprolis-epar-risk-management-plan-summary_en-0.pdf
5. Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s). 28 February 2019. EMA/302553/2019: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/kyprolis-h-c-psusa-00010448-201807-epar-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing_en.pdf
6. ChPL Kyprolis (last updated: 05/06/2019) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyprolis-epar-product-information_pl.pdf
7. AOTMiT, Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD 10 C90.0)”, Analiza Weryfikacyjna, Nr: OT.4331.4.2018, Warszawa, 2018. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/AWA/020_AWA_OT.4331.4.2018_KYPROLIS_karfilzomib_szpiczak_mnogi_C90_2018.05.23.pdf
8. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.51).
9. MAHTA. Kyprolis® (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim (plazmocytowym) w II, III i IV linii leczenia (wersja 1.2). Warszawa, 25.04.2018 r. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/AW/020_AW_2_OT.4331.4.2018_KYPROLIS_\[karfilzomib\]_szpiczak_mnogi_2018.05.23.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/AW/020_AW_2_OT.4331.4.2018_KYPROLIS_[karfilzomib]_szpiczak_mnogi_2018.05.23.pdf)
10. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.)
11. Dmoszyńska A, et al. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytowego oraz innych dyskrazji plazmocytowych na rok 2018/2019. *Acta Haematologica Polonica*, 2018, 49.4: 157-206.
12. Subocz E., Hałka J. Analiza leczenia nawrotowych i opornych postaci szpiczaka plazmocytowego wśród polskich pacjentów, *Acta Haematologica Polonica* 2015; 46:385-392.
13. AOTMiT, Wniosek o objęcie refundacją leku Ninlaro (iksazomib) w ramach programu lekowego „Iksazomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C.90)” Analiza weryfikacyjna, Nr: OT.4331.33.2019, Warszawa, 2019.
14. [REDACTED]
15. Coriu D. Et.al. Real-world multiple myeloma management practice patterns and outcomes in selected Central and Eastern European countries. *Pol Arch Intern Med.* 2018 Sep 28;128(9):500-511
16. [REDACTED] Produkt leczniczy Kyprolis® (karfilzomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden, ale nie więcej niż trzy schematy leczenia - analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Kraków 2019 praca nieopublikowana
17. Program lekowy „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD10 C90.0)”, Załącznik B.54.

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Kyprolis® (karfilzomib) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4331.41.2018.TI.3

18. Mikhael, Joseph, et al. Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology* 37.14 (2019): 1228-1263.
19. Managing relapse of myeloma, NICE Pathways, July 2019.
20. Opinia nr 72/2019 z dnia 4 września 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Kyprolis (karfilzomib) we wskazaniu szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/175/REK/rdtI_72_2019_kyprolis_mkp_zaczerniona.pdf