



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

Nr: OT.4331.41.2019

Data ukończenia: październik 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Amgen Sp. z.o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., Nr 153, poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Amgen Sp. z.o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. Z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

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

KAR	karfilzomib
Kd	karfilzomib, niskodawkowy deksametazon
KRd	karfilzomib, lenalidomid, niskodawkowy deksametazon
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142 z późn. zm.)
LEN	lenalidomid
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
ORR	obiektywna odpowiedź na leczenie (overall response rate)
OS	przeżycie całkowite (overall survival)
PanoVD	panobinostat, bortezomib, deksametazon
PD	progresja choroby (progressive disease)
PFS	przeżycie wolne od progresji (progression-free survival)
PKB	produkt krajowy brutto
PO	poziom odpłatności
pts	pacjenci
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rd	lenalidomid, niskodawkowy deksametazon
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane (serious adverse events)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SMC	Scottish Medicines Consortium
TEAE	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (treatment emergent adverse events)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TESAE	zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia o ciężkim nasileniu (treatment-emergent serious adverse event)

UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.)
VCD	bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon
Vd	bortezomib, niskodawkowy deksametazon
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
pc.	powierzchnia ciała
NEC	jednostka chorobowa niezaklasyfikowana gdzie indziej, prawdopodobnie termin zbiorczy dla zdarzeń niepożądanych w danej kategorii (not elsewhere classified)
TLS	zespół rozpadu guza (Tumor Lysis Syndrome)
PRES	zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome)
ARDS	zespół ostrej niewydolności oddechowej (Acute Respiratory Distress Syndrome)
ASCT	autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (autologous stem cell transplantation)
HUS	zespół hemolityczno-mocznicowy (Haemolytic Uraemic Syndrome)
TTP	zakrzepowa plamica małopłytkowa (Thrombotic Thrombocytopenic Purpura)
CR	odpowiedź całkowita (complete response)
VGPR	bardzo dobra odpowiedź częściowa (very good partial response)
PR	odpowiedź częściowa (partial response)
sCR	rygorystyczna odpowiedź całkowita (stringent complete response)
GHS/QL	ogólny stan zdrowia i jakość życia (Global Health Status/Quality of Life)
MCID	minimalna istotna klinicznie poprawa (Minimal Clinically Important Difference)
MR	minimalna odpowiedź (minimal response)
SDi	stabilizacja choroby (stable disease),
PD	progresja choroby (progressive disease)
DCR	wskaźnik kontroli choroby (disease control rate)
CBR	odsetek korzyści klinicznych (clinical benefit rate)
TTR	czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (time to response)
DDC	czas trwania kontroli choroby (duration of disease control)
DOR	czas trwania odpowiedzi na leczenie (duration of response)
DCB	czas trwania korzyści klinicznych (duration of clinical benefit)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	18
3.5. Refundowane technologie medyczne	18
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	19
4. Ocena analizy klinicznej	21
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	21
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	21
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	22
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	26
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	27
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	27
4.2.1.2. Wyniki analizy skuteczności – badanie Arrow	32
4.2.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	32
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	37
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	37

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	38
4.3.	Komentarz Agencji	38
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	41
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	41
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	41
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	42
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	47
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	47
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	47
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	48
5.2.4.	Wariant dodatkowy – dawkowanie z badania ARROW	50
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	51
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	51
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	52
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	52
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	53
5.4.	Komentarz Agencji	53
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	55
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	55
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	55
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	56
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	57
6.2.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	60
6.2.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	60
6.2.3.	Obliczenia własne Agencji	60
6.3.	Komentarz Agencji	60
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	62
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	63
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	65
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	67
11.	Kluczowe informacje i wnioski	68
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	73
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	74
14.	Źródła.....	75
15.	Załączniki.....	77

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 30.07.2019 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLA.4600.369.2019.3.17.AP
PLA.4600.369.2019.4.17.AP

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

Wnioskowana technologia:

- Kyprolis (karfilzomib), 10 mg, 1 fiolka, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, EAN 05909991298463;
 - Kyprolis (karfilzomib), 30 mg, 1 fiolka, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, EAN 05909991298470;
- Wnioskowane wskazanie:
„Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0) z zastosowaniem karfilzomibu”
-

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

- lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie dla pacjenta
-

Proponowana cena zbytu netto:

EAN 05909991298463 -
EAN 05909991298470 -

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

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

Wnioskodawca

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 30.07.2019 r., znak PLR.4600.368.2019.3.17.AP, PLR.4600.369.2019.4.17.AP (data wpływu do AOTMiT 31.07.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego **Kyprolis (karfilzomib)**, proszek do sporządzania roztworu do infuzji (10 mg, 1 fiolka, kod EAN: 05909991298463 i 30 mg, 1 fiolka, kod EAN: 05909991298470) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0) z zastosowaniem karfilzombu”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 26.08.2019, znak OT.4331.41.2019.TI.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 03.10.2019 pismem z dnia 03.10.2019.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez Agencję zostały następujące analizy:

- Produkt leczniczy Kyprolis® (karfilzomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim - analiza problemu decyzyjnego. ██████████ Instytut Arcana, Kraków, wrzesień 2019.
- Produkt leczniczy Kyprolis® (karfilzomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim – analiza efektywności klinicznej. ██████████ Instytut Arcana, Kraków, wrzesień 2019.
- Produkt leczniczy Kyprolis® (karfilzomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim – analiza ekonomiczna. ██████████ Instytut Arcana, Kraków, wrzesień 2019.
- Produkt leczniczy Kyprolis® (karfilzomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim - analiza wpływu na system ochrony zdrowia. ██████████ Instytut Arcana, Kraków, wrzesień 2019.
- Analiza Racjonalizacyjna dla produktu leczniczego Kyprolis® (karfilzomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim. ██████████ Instytut Arcana, Kraków, wrzesień 2019.
- Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Kyprolis® (karfilzomib). Instytut Arcana, Kraków, wrzesień 2019.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Kyprolis (karfilzomib), proszek do sporządzania roztworu do infuzji (10 mg, 1 fiołka, kod EAN: 05909991298463) Kyprolis (karfilzomib), proszek do sporządzania roztworu do infuzji (30 mg, 1 fiołka, kod EAN: 05909991298470)
Kod ATC	L01XX45
Substancja czynna	karfilzomib
Wnioskowane wskazanie	[Redacted] [Redacted] [Redacted] 3) [Redacted]
Dawkowanie	<u>Dawkowanie</u> Dawkę wylicza się w oparciu o początkowe pole powierzchni ciała pacjenta (pc.). Pacjenci, u których pc. jest większe niż 2,2 m ² powinni otrzymywać dawkę obliczoną dla pc. wynoszącego 2,2 m ² . Zmiany masy ciała nie większe niż 20% nie wymagają modyfikacji dawki. <u>Kyprolis w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem</u> W przypadku użycia w skojarzeniu z deksametazonem Kyprolis jest podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 30 minut w dwa kolejne dni w każdym tygodniu przez okres trzech tygodni (dzień 1., 2., 8., 9., 15. i 16.), po czym następuje 12-dniowy okres bez leczenia (od 17. do 28. dnia), patrz Tabela 2. Każdy okres trwający 28 dni jest uważany za jeden cykl leczenia. Kyprolis jest podawany w dawce początkowej wynoszącej 20 mg/m ² pc. w 1. i 2. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 44 mg). Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę należy zwiększyć do 56 mg/m ² pc. w 8. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 123 mg). Leczenie można kontynuować do czasu wykazania progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności. Podczas leczenia skojarzonego produktem Kyprolis z deksametazonem, deksametazon jest podawany doustnie lub dożylnie w dawce wynoszącej 20 mg w 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22., i 23. dniu cyklu leczenia trwającego 28 dni. Deksametazon należy podać w czasie od 30 minut do 4 godzin przed podaniem produktu Kyprolis.
Droga podania	dożylnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Karfilzomib jest inhibitorem proteasomów z grupy tetrapeptydów epoksyketonowych. Wiąże się wybiórczo i nieodwracalnie z resztą N treoniny na końcu łańcucha zawierającego aktywne miejsca proteasomu 20S, rdzeniowym kompleksem katalitycznym w obrębie proteasomu 26S, ale nie działa lub działa w niewielkim stopniu na proteazy należące do innych klas. W modelach nieklinicznych karfilzomib wykazywał właściwości antyproliferacyjne i proapoptotyczne w nowotworach układu krwiotwórczego. U zwierząt karfilzomib hamował aktywność proteasomów we krwi i w tkankach, a także tempo wzrostu guza w modelach szpiczaka mnogiego. W badaniach in vitro wykazano niewielki toksyczny wpływ karfilzomibu na układ nerwowy oraz minimalną reakcję na proteazy inne niż proteasomalne.

Źródło: ChPL Kyprolis (data dostępu 27.08.2019), wniosek refundacyjny

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie – program lekowy „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0) z zastosowaniem karfilzomibu”


Program lekowy	„Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0) z zastosowaniem karfilzomibu”
Dawkowanie	[Redacted]
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[Redacted]
Wykaz badań przy kwalifikacji	[Redacted]
Monitorowanie leczenia	[Redacted]
Określenie czasu leczenia w programie	[Redacted]
Kryteria zakończenia udziału w programie	[Redacted]
Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo	[Redacted]



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

3.1.2.3. Ocena Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0) z zastosowaniem karfilzomibu” we wskazaniu węższym niż zarejestrowane. Wskazanie zarejestrowane dotyczy zastosowania produktu Kyprolis (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub tylko z deksametazonem u dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia. Natomiast kryteria włączenia do programu ograniczają populację do pacjentów, którzy otrzymali 1, ale niewięcej niż 3 wcześniejsze schematy leczenia lub linie terapii szpiczaka mnogiego.

Należy jednak podkreślić, że wnioskowany program lekowy posiada zapisy umożliwiające zmianę schematu dawkowania karfilzomibu na schemat off-label („”) Patrz rozdziały „8.Uwagi do zapisów programu lekowego” oraz „4.2.1.2. Wyniki analizy skuteczności – badanie Arrow”.

Wnioskowany program lekowy stanowi rozszerzenie populacji pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym kwalifikujących się do leczenia schematem trójlekowym opartym o karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w ramach programu lekowego „leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytwego (ICD10 C90.0)”. Pacjenci kwalifikowani do leczenia schematem trójlekowym KRd muszą spełnić następujące warunków:

- 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.

Uwagi Agencji do proponowanego programu lekowego przedstawiono w Rozdziale 8.

Kategoria refundacyjna oraz Instrument dzielenia ryzyka (RSS)

Agencja nie ma zastrzeżeń co do kategorii refundacyjnej, przynależności do istniejącej grupy limitowej („1189.0, Karfilzomib”), poziomu odpłatności oraz struktury zaproponowanego RSS.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja i klasyfikacja

Szpiczak mnogi (plazmocytowy) jest niejednorodnym genetycznie, klonalnym rozrostem komórek plazmatycznych, mających najczęściej zdolność do produkowania immunoglobuliny lub jej fragmentów. Jest nowotworem wywodzącym się z komórek B w końcowym etapie różnicowania, po dokonaniu rekombinacji klasy (zmiana izotypu) łańcucha ciężkiego immunoglobuliny, które w przypadkach typowych wydzielają białko monoklonalne, tzw. białko M [PGSz 2015].

Oporny szpiczak jest określany jako choroba, która nie odpowiada na pierwotną lub kolejne terapie bądź następuje progresja występująca w ciągu 60 dni od ostatniej terapii. Choroba nieodpowiadająca to zarówno niepowodzenie, jak i osiągnięcie minimalnej odpowiedzi lub też rozwój progresji choroby podczas terapii. Wyróżnia się dwa rodzaje opornego szpiczaka mnogiego: oporny i nawrotowy oraz pierwotnie oporny. Szpiczak oporny i nawrotowy jest definiowany jako choroba, która nie odpowiada na terapię ratunkową lub postępuje w ciągu 60 dni od ostatniej terapii u pacjentów, którzy osiągnęli minimalną odpowiedź lub lepiej w pewnym momencie wcześniej, a następnie postępuje w ich przebiegu choroby. Szpiczak pierwotnie oporny to choroba nieodpowiadająca u pacjentów, którzy nigdy nie osiągnęli minimalnej odpowiedzi lub lepiej na jakąkolwiek terapię.

Nawrót szpiczaka to wcześniej leczona choroba, która postępuje i wymaga rozpoczęcia leczenia ratunkowego, ale nie spełnia kryteriów pierwotnie opornego szpiczaka ani nawrotowego i opornego szpiczaka [Rajkumar 2011].

Tabela 6. Odpowiedzi na leczenie wg IMWG [Rajkumar 2011]

Odpowiedź	Kryteria wg IMWG
Minimalna odpowiedź	≥25 ale ≤49% redukcja białka M w surowicy i redukcja o 50-89% białka M w moczu podczas 24 h. Oprócz ww. kryterium wymaga się redukcji 25-49% plazmocytoza w tkankach miękkich, jeżeli są obecne w wartościach początkowych. Brak wzrostu w rozmiarze lub liczbie litycznych zmian kostnych (rozwój złamania kompresyjnego nie wyklucza odpowiedzi).
Progresja choroby	Wzrost ≥25% z najniższej wartości odpowiedzi w jednej lub więcej z następujących: <ul style="list-style-type: none"> • białka M w surowicy i/lub (absolutny wzrost wynosi ≥0,5 g/dl), • białka M w moczu i/lub (absolutny wzrost wynosi ≥200 mg/24 h), • tylko u pacjentów bez mierzalnego białka M w surowicy i moczu; różnica stężeń pomiędzy klonalnym wolnym łańcuchem lekkich a łańcuchem nieklonalnym (absolutny wzrost wynosi > 10 mg/dl), • odsetek plazmocytoz w szpiku (absolutny odsetek wynosi ≥10%), • wyraźny rozwój nowych zmian kostnych lub plazmocytoza w tkankach miękkich albo udokumentowane powiększenie istniejących zmian kostnych lub plazmocytoza w tkankach miękkich, • rozwój hiperkalcemii (skorygowany wapń w surowicy >11,5 mg/dl lub 2,65 mmol/l) jednoznacznie związanej z proliferacją.
Nawrót	Kliniczny nawrót wymaga jednego lub więcej z następujących bezpośrednich wskaźników postępu choroby i/lub dysfunkcji końcowej narządów (cechy CRAB), które uważane są za związane z proliferacyjnym zaburzeniami plazmocytoz: <ul style="list-style-type: none"> • rozwój nowych plazmocytoz w tkankach miękkich lub zmiany kostne w przeglądzie kostnym, obrazie rezonansu magnetycznego lub innym obrazie, • wyraźny wzrost rozmiaru istniejących plazmocytoz lub zmian kostnych. Udokumentowany wzrost jest definiowany jako 50% (ale min. o 1 cm) zwiększenie mierzonych kolejno sum produktów wzdłuż średnicy mierzalnych zmian chorobowych, • hiperkalcemia (>11,5 mg/dl lub 2,65 mmol/l), • spadek hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol) lub o mniej niż 10 g/dl, • wzrost kreatyniny w surowicy o ≥2 mg/dl (≥177 mmol/l), • lepkość krwi (<i>hyperviscosity</i>).

Epidemiologia

Szpiczak mnogi stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych i ok 14% nowotworów układu krwiotwórczego. Zapadalność roczna w Europie waha się od 4,5/100 000 do 5,8/100 000. Występuje nieco częściej u mężczyzn, szczyt zachorowań przypada na 7. dekadę życia (mediana wieku 70 lat). Około 5% chorych jest w wieku < 60 lat, a 2% przed 40 r.ż. [Szczeklik 2015].

W Polsce zarejestrowano: 1 504 w 2013 r. i 1 413 w 2012 r. nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych (wg ICD-10: C90), jednak dane te są najprawdopodobniej zaniżone z powodu niedorejestrowania, na co wskazuje niski wskaźnik zachorowania/zgony (odpowiednio: 1,3 i 1,2) [PGSz 2015, KRN]. Brak jest danych epidemiologicznych dla nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego.

Obraz kliniczny

Objawy są powodowane przez rozrost komórek nowotworowych i wydzielane przez nie białka i cytokiny. Najczęstszym symptomem jest ból kostny (łędźwiowy odcinek kręgosłupa, miednica, żebra), któremu towarzyszą objawy neurologiczne (niedowład i porażenia kończyn), hiperkalcemia i jej następstwa, nawracające zakażenia układu oddechowego i moczowego, niewydolność nerek (u ok. 30% w chwili rozpoznania), neuropatia obwodowa (zwykle ruchowo-czuciowa), zespół nadmiernej lepkości (u <10%), powiększenie wątroby, rzadko obwodowych węzłów chłonnych i śledziony, a także żółtaki na dłoniach i podeszwach stóp [Szczeklik 2012].

Charakterystyczne jest wystąpienie triady objawów: zwiększonego odsetka plazmocytoz w szpiku, obecność białka M (monoklonalnego) w surowicy lub moczu i zmian osteolitycznych w kościach. Rzadko, w tzw. postaci niewydzielającej, szpiczak przebiega bez obecności białka M w surowicy i moczu [Szczeklik 2012].

Diagnostyka

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

Rokowanie i przebieg naturalny

Szpiczak mnogi pozostaje nieuleczalną chorobą, w której ok. 1/3 pacjentów nie odpowiada na I linię leczenia a ewentualny nawrót choroby występuje u praktycznie wszystkich pacjentów, którzy uzyskali wstępną odpowiedź

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

Mediana czasu przeżycia chorych z objawową postępującą postacią choroby nie przekraczała dawniej 3-4 lat, ale ostatnio dzięki wprowadzeniu nowych leków wydłużyła się do 5-6 lat, zwłaszcza w grupie chorych młodszych [Szczeklik 2015]. Mediana czasu przeżycia u pacjentów z nawrotem choroby wynosi tylko 1,5 roku, a przebieg kliniczny charakteryzuje się skróceniem trwania odpowiedzi wraz ze wzrostem liczby schematów terapii ratunkowych [Cornell 2016].

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: C90.0 ogółem oraz leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy” wraz z podziałem na zastosowane substancje czynne, przedstawia tabela poniżej.

Tabela 7. Dane dotyczące liczby pacjentów (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta), u których postawiono rozpoznanie ICD-10: C90.0 „Szpiczak mnogi” w latach 2012 – 2019* (z podziałem na lata)

Rok	Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C90.0	Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C90.0 leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy”	liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C90.0 leczonych substancją czynną BORTEZOMIBUM
2014	8 560	768 lenalidomid	
2015	9 153	1 078 lenalidomid	
2016	9 546	1 230 lenalidomid	
2017	10 027	1 449 lenalidomid	2 589
2018	10 452	1655 łącznie w tym, 1 627 lenalidomid 67 pomalidomid	2 702
2019*	-	-	-

*Brak danych za 2019;

Opinia ekspertów

Tabela 8. Opinia otrzymana przez AOTMiT

Wskazanie	Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Oporny lub nawrotowy szpiczak mnogi	Prof. Marek Hus	10 000 – 12 000	1800 - 2000	25%-30%	Mapy Potrzeb Zdr., PGSz

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

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

Aktualizację wyszukiwania zamieszczonego w AWA OT.4331.4.2018 przeprowadzono dnia 28.08.2019 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<p>Polska Grupa Szpiczakowa PGSz 2018/2019</p>	<p>Leczenie opornych i nawrotowych postaci szpiczaka <i>Stosując kombinacje 2-lekowe (talidomid, lenalidomid, bortezomib, pomalidomid + deksametazon albo cytostatyk), można oczekiwać całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR) rzędu 41-61%. W przypadku kombinacji 3- i 4-lekowych (inhibitor proteasomów +/- lek immunomodulujący +/- deksametazon +/- cytostatyk) wyniki wielu badań wskazują na większą skuteczność, gdzie co najmniej PR uzyskało 57-87 % chorych. Przełomem w leczeniu chorych opornych/ nawrotowych jest wprowadzenie przeciwciał monoklonalnych elotuzumabu oraz daratumumabu. Daratumumab w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem wykazuje nieopisywaną dotychczas skuteczność, z odsetkami odpowiedzi > 90% i redukcją ryzyka progresji wobec schematu Rd o 63%.</i></p> <p>Pacjenci niekwalifikujący się do HDT (chemioterapia wysokodawkowa) <i>„Potencjalną alternatywą, dotychczas bez refundacji w Polsce, są karfilzomib, elotuzumab, daratumumab i iksazomib zarejestrowane przez EMA w latach 2015-16 w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem do leczenia chorych, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia, a także pomalidomid zarejestrowany przez EMA w 2013 r. do stosowania w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów z nawrotowym i opornym SzP, u których stosowano uprzednio, co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.”</i></p> <p>Podsumowanie aktualnych zaleceń dotyczących leczenia chorych na szpiczaka plazmocytozowego przebiegającego z uszkodzeniem nerek <i>„Jeśli istnieją przeciwwskazania do zastosowania bortezomibu, talidomidu i lenalidomidu u około 50% chorych, zwłaszcza na NDMM, mogą poprawić funkcję nerek, ale czas do uzyskania poprawy jest zazwyczaj dłuższy, a stopień poprawy raczej mniejszy w porównaniu z inhibitorami proteasomu.</i> <i>U chorych na RRMM z niewydolnością nerek wybór leczenia zależy od zastosowanej opcji w pierwszej linii i wyników tego leczenia. Wg IMWG u pacjentów, którzy odpowiedzieli na bortezomib i nie ma przeciwwskazań do jego zastosowania, należy powtórzyć leczenie bortezomibem. Jeśli są przeciwwskazania, rozpocząć leczenie lenalidomidem. U pacjentów opornych na bortezomib z RRMM, zaleca się leczenie lenalidomidem, karfilzomibem lub pomalidomidem”.</i></p>
<p>European Society for Medical Oncology ESMO 2017</p>	<p>Karfilzomib został zatwierdzony w dawce 27 mg/m² w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali już co najmniej jedną terapię. [II, A] Karfilzomib został także zatwierdzony w dawce 56 mg/m² w skojarzeniu z samym deksametazonem u pacjentów po co najmniej 1 wcześniejszej terapii. [II, A].</p> <p>Schematy Kd i KRd są wymienione w tabeli przedstawiającej opcje terapeutyczne w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytozowego oraz w poniższych grafach.</p> <div data-bbox="507 1167 1174 1778" style="text-align: center;"> <pre> graph TD A[pierwszy nawrót po indukcji opartej na IMiD] --> B[terapia 2-składnikowa Kd/Vd] A --> C[terapia 3-składnikowa oparta na bortezomibie DaraVD lub PanoVD lub EloVD lub VCD] D[pierwszy nawrót po indukcji opartej na bortezomibie] --> E[Rd] D --> F[terapia 3-składnikowa (Rd jako podstawa) DaraRd lub KRd lub IxaRd lub EloRd] </pre> </div>
<p>National Comprehensive Cancer Network NCCN 2018</p>	<p>U pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu karfilzomib w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem rekomendowany jest jako „inny rekomendowany schemat” po „preferowanych schematach” leczenia bortezomibem. U osób niekwalifikujących się do transplantacji sytuacja wygląda tak samo, tylko dodatkowo wymieniony jest też schemat karfilzomib + cyklofosfamid + deksametazon.</p> <p>U pacjentów uprzednio leczonych na szpiczaka plazmocytozowego karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem oraz karfilzomib (dwa razy w tygodniu) z samym deksametazonem wymieniony jest wśród schematów preferowanych. (kat. 1) Ponadto wymieniony jest też w „innych rekomendowanych schematach” w następujących skojarzeniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Karfilzomib + cyklofosfamid + deksametazon,

	<ul style="list-style-type: none"> • Karfilzomib (raz w tygodniu) + deksametazon, • Panobinostat + karfilzomib, • Panobinostat + karfilzomib + deksametazon.
National Institute for Health and Care Excellence NICE 2019	<p>Pierwszy nawrót</p> <p>Daratumumab z bortezomibem i deksametazonem jest zalecany do stosowania jako opcja leczenia nawrotowego szpiczaka mnogiego u osób, które były wcześniej leczone.</p> <p>Karfilzom b w skojarzeniu z deksametazonem jest zalecany jako opcja leczenia szpiczaka mnogiego u dorosłych, tylko jeśli: wcześniej mieli tylko 1 terapię, która nie obejmowała bortezomibu.</p> <p>Monoterapia bortezom bem jest zalecana jako opcja w leczeniu postępującego szpiczaka mnogiego u osób, które po pierwszym nawrocie otrzymały jedną wcześniejszą terapię i które przeszły lub nie są odpowiednie do przeszczepienia szpiku kostnego.</p> <p>Kolejne nawroty</p> <p>Iksazomib z lenalidomidem i deksametazonem, jest zalecany do stosowania jako opcja leczenia szpiczaka mnogiego u dorosłych tylko wtedy, gdy: mieli już 2 lub 3 linie leczenia.</p> <p>Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest zalecany jako opcja leczenia szpiczaka mnogiego ty ko u osób, które otrzymały 2 lub więcej wcześniejszych terapii.</p> <p>Panobinostat w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jest zalecany u dorosłych pacjentów z nawrotem i / lub opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze schematy leczenia, w tym bortezom b.</p> <p>Monoterapia daratumumabem jest zalecana jako opcja leczenia nawrotowego i opornego na leczenie szpiczaka mnogiego u osób dorosłych, których poprzednia terapia obejmowała inh biłor proteasomu i immunomodulator i których choroba postępowła w trakcie ostatniej terapii (daratumumab stosowany po 3 poprzednie terapiach).</p> <p>Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem w niskiej dawce jest zalecany jako opcja leczenia szpiczaka mnogiego u dorosłych przy trzecim lub kolejnym nawrocie; to znaczy po 3 poprzednich terapiach obejmujących zarówno lenalidomid, jak i bortezomib.</p>
American Society of Clinical Oncology i Cancer Care Ontario ASCO / CCO 2019	<p>Recommendation 7.3. Terapia trójlekowa powinna być stosowana przy pierwszym nawrocie, chociaż należy wziąć pod uwagę tolerancję pacjenta na zwiększoną toksyczność. Trójlekowa terapia definiowana jest jako schemat oparty na (PI - bortezomib, karfilzomib, iksazomib; lek immunomodulujący - lenalidomidem, talidomidem, pomalidomidem; lub przeciwciało monoklonalne - daratumumab lub elotuzumab) w skojarzeniu ze sterydem (jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silne);</p> <p>Recommendation 7.4. Leczenie nawrotowego szpiczaka mnogiego można kontynuować aż do progresji choroby (jakość dowodów: średnia; siła zalecenia: umiarkowanie silne);</p> <p>Recommendation 7.5. Wybierając leczenie przy pierwszym nawrocie, należy wziąć pod uwagę wcześniejsze terapie. Należy rozważyć schematy oparte na przeciwciałach monoklonalnych (daratumumab lub elotuzumab) w połączeniu z IMiD (lenalidomidem, talidomidem, pomalidomidem) i/ lub PI (bortezomib, karfilzomib, iksazomib). Preferowane są schematy trójlekowe (jakość dowodów: niska; siła zalecenia: umiarkowanie silne);</p> <p>W meta-analizie van Beurden-Tan 2017 przedstawiono dowody z 17 RCT dotyczących oceny metod leczenia nawrotowego szpiczaka mnogiego. Spośród 16 opcji leczenia połączenie daratumumabu, lenalidomidu i deksametazonu było najlepsza opcja zarówno pod względem rankingu (HR dla PFS) jak i prawdopodobieństwa bycie najlepszym leczeniem. Wszystkie najlepsze trójlekowe schematy leczenia są schematami złożonymi z trzech kombinacji i wszystkie są w połączeniu lenalidomidu i deksametazonu z (daratumumabem, karfilzomibem lub elotuzumabem). Jest to zgodne z wcześniejszymi obserwacjami, że schematy trójlekowe są lepsze niż dwulekowe i są preferowane, jeśli są tolerowane.</p>

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

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

Rekomendacja ASCO/CCO 2019 i PGSz 2018/2019 podkreślają wysoką skuteczność schematów opartych na daratumumabie oraz przewagę schematów trójlekowych nad schematami dwulekowymi.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Otrzymano opinię od 2 ekspertów, z których opinia od 1 eksperta nie została dopuszczona do dalszych prac decyzją Prezesa Agencji.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. Marek Hus		
	Technologie medyczne	aktualnie	W przypadku objęcia refundacją Kd
Technologia opcjonalna	Rd	40%-60%	30%-40%
	VTD, VCD, VD	10%, 10%, 5%	Bez zmian
	Td, BVd, BD	5%, 5%, 5%	Bez zmian

3.5. Refundowane technologie medyczne

Według obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrov. poz. 68), obecnie w rozpoznaniu C90.0 (szpiczak mnogi) wg ICD-10 są finansowane ze środków publicznych w Polsce:

- w ramach programu lekowego „leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90.0)”: lenalidomid, pomalidomid, daratumumab, karfilzomib (w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem);
- w ramach refundacji aptecznej: deksametazon;
- w ramach chemioterapii: bleomycyna, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazylna, dokсорubicyna, dokсорubicyna liposomalna pegylowana, epirubicyna, etopozyd, ifosfamid, melfalan, winkrystyna, bendamustyna (w drugiej i następnych liniach leczenia), pleriksaforum, bortezomib (zgodnie z aktualnymi zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej).

Ponadto zgodnie z zarządzeniem Nr 9/2019/DGL w ramach katalogu świadczeń dodatkowych – leczenie szpitalne – chemioterapia (substancje czynne wchodzące w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium Polski) dostępna jest procedura podania leku zawierającego substancję czynną (talidomid) – 100 mg, dla której wartość punktowa wynosi 8,0340.

Tabela 10. Przegląd interwencji refundowanych w kodzie ICD-10: C90.0 w ramach programu lekowego, na podstawie Obwieszczenia 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.

Nazwa substancji czynnej	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Nr programu lekowego
Lenalidomidum	Revlimid, kaps. twarde, 10 mg	21 kaps.	B.54.; B.84.
	Revlimid, kaps. twarde, 15 mg	21 kaps.	B.54.
	Revlimid, kaps. twarde, 25 mg	21 kaps.	B.54.
	Revlimid, kaps. twarde, 5 mg	21 kaps.	B.54.; B.84.
Daratumumabum	Darzalex, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml,	1 fiol. 20 ml	B.54.
	Darzalex, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml,	1 fiol. 5 ml	B.54.
Karfilzomib	Kyprolis, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 60 mg	1 fiol.	B.54.
Pomalidomidum	Imnovid, kaps. twarda, 1 mg	21 kaps	B.54.
	Imnovid, kaps. twarda, 2 mg	21 kaps	B.54.
	Imnovid, kaps. twarda, 3 mg	21 kaps	B.54.
	Imnovid, kaps. twarda, 4 mg	21 kaps	B.54.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Autorzy analizy wnioskodawcy dla schematu Kd, wymieniają następujące komparatory:

- lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Rd) - komparator główny;
- pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd) oraz bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem (Vd) – komparatory dodatkowe.

Szczegóły poniżej.

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Rd)	„lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Rd) – schemat rekomendowany przez polskie wytyczne PG Sz 2018/2019 w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego u pacjentów z pierwszym nawrotem (i dalszych) oraz z opornością na bortezomib lub gdy bortezomib był stosowany w pierwszej linii leczenia. Schemat Rd jest refundowany w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)”, do którego kwalifikowali się pacjenci, którzy stosowali co najmniej dwa poprzedzające protokoły leczenia lub stosowali uprzednio co najmniej jeden protokół leczenia i wystąpiła po nim polineuropatia obwodowa co najmniej 2 stopnia, jeśli ten protokół obejmował talidomid lub co najmniej 3 stopnia, jeśli ten protokół obejmował bortezomib. Wskazanie do stosowania zgodne z ChPL obejmuje pacjentów, którzy byli leczeni już co najmniej jednym nieskutecznym klinicznie schematem leczenia”	<p>Wybór zasadny, zgodny z wytycznymi praktyki klinicznej (PG Sz 2018/2019), potwierdzony w opinii ekspertów klinicznych (Prof. Marek Hus), finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)”, zgodnie z danymi uzyskanymi przez AOTMiT schemat lekowy Rd otrzymało 1627 pacjentów w 2018 roku, natomiast schematy oparte na bortezomibie zastosowano u 2702 pacjentów w 2018 roku (patrz poniżej).</p>
pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd) bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem (Vd)	<p>„bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem (Vd) - schemat rekomendowany w polskich wytycznych PG Sz 2018/2019, wymieniany jako podstawa leczenia po pierwszym nawrocie. Schematy oparte na bortezomibie są szczególnie wskazane w przypadkach upośledzenia funkcji nerek oraz przy zagrożeniu powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi. Bortezomib jest refundowany we wskazaniu „szpiczak mnogi zgodnie z aktualnymi zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej”. Bortezomib w monoterapii lub w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną lub deksametazonem jest wskazany do stosowania przez pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia. Dodatkowo dostępne są dowody na temat skuteczności klinicznej dla porównania Kd vs Vd w postaci badania klinicznego ENDEAVOR (randomizowane badanie rejestracyjne fazy III)”</p> <p>„pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd) – w polskich wytycznych PG Sz 2018/2019 pomalidomid jest wymieniony jako możliwa opcja leczenia dla pacjentów opornych na bortezomib z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim. Lek ten w skojarzeniu z deksametazonem od 1 listopada 2018 roku stanowi nową refundowaną opcję terapeutyczną dla nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego. Jego wskazanie do stosowania zawarte w ChPL obejmuje pacjentów z RRMM, którzy stosowali co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid jak i bortezomib. Populacja pacjentów, u których w polskiej praktyce klinicznej refundowany jest schemat z POM, stanowi zawężenie populacji docelowej rozważanej we wniosku refundacyjnym dla schematu Kd, ze względu na wymaganą oporność na bortezomib oraz lenalidomid i zastosowanie co najmniej dwóch linii leczenia.</p> <p>„Podsumowując analizę dostępnych leków z uwzględnieniem ich statusu refundacyjnego w Polsce, wskazań do stosowania w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego, aktualnych zaleceń polskich oraz zagranicznych wytycznych, jak i w oparciu o najnowsze dane o praktyce klinicznej w Polsce oraz wyniki ankiety eksperckiej zdecydowano o wyborze <u>lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (Rd)</u> jako <u>główną technologię alternatywną dla schematu Kd</u>, natomiast <u>dodatkowe komparatory</u> stanowić będą schematy składające się z <u>bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem (Vd)</u> oraz <u>pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (Pd)</u>”.</p>	

Komentarz AOTMiT:

W związku z aktualizacją (wynikającą z Obwieszczenia MZ MZ z dnia 27 czerwca 2019 r.) treści programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)”, polegającej na dodaniu nowych opcji terapeutycznych (daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oraz karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem) u pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, AOTMiT poprosiło wnioskodawcę o uwzględnienie w raporcie HTA nowych technologii alternatywnych.

Wnioskodawca odrzucił dodatkowe komparatory (daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oraz karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem) argumentując to:

- daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem

„(...) 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.



- karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

„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.

„Schemat KRd będzie dedykowany jeszcze węższej grupie pacjentów (terapia pomostowa do przeszczepu), niż schemat Dvd i również aktualnie nie stanowi powszechnej praktyki klinicznej w Polsce w analizowanej populacji pacjentów. (...)”

Za uwzględnieniem schematu daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w raporcie HTA wnioskodawcy, zdaniem AOTMiT przemawia:

O ile schemat karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem wydaje się być dedykowany do bardzo wąskiej grupy pacjentów, to schemat oparty na daratumumabie w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem dedykowane jest szerszej populacji.

Krótki okres jaki minął od wprowadzenia do refundacji nowych opcji terapeutycznych, może przemawiać za niewielkim wykorzystaniem ich w praktyce klinicznej, nie mniej jednak w ankiecie przeprowadzonej przez wnioskodawcę wśród ekspertów klinicznych (BIA wnioskodawcy z lutego 2019 w rozdział „1.6 Udziały w rynku”) „uwzględniony został również hipotetyczny program lekowy dla schematu leczenia opartego na daratumumabie (DaraVD) z uwagi na otrzymaną pozytywną opinię Rady Przejrzystości oraz Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (...)”. Eksperti kliniczni zapytani przez wnioskodawcę wskazali, że w sytuacji refundacji schematu opartego na daratumumabie (DaraVD) stosowałyby go 360 na 2752 a schemat Kd 530 na 2752.

Jedynym argumentem przedstawionym (BIA wnioskodawcy z lutego 2019) przez podmiot odpowiedzialny za nieuwzględnieniem schematu DaraVD, był brak refundacji w momencie złożenia wniosku, aktualnie tj od 1 lipca 2019 r. jest on (DaraVD) już finansowany w ramach programu lekowego a wnioskodawca dysponuje informacją o udziałach schematu opartego o daratumumab.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli ≥ 18 r.ż. z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, u których zastosowano co najmniej jeden, ale nie więcej niż trzy schematy leczenia	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia	
Interwencja	Produkt leczniczy Kyprolis (karfilzom b) stosowany w schemacie Kd (karfilzom b, deksametazon) dawkowanie, sposób podania zgodnie z ChPL dla Kyprolis	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia	
Komparator	KOMPARATOR GŁÓWNY: <ul style="list-style-type: none"> lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Rd); KOMPARATOR DODATKOWY: <ul style="list-style-type: none"> bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem (Vd); pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd); 	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia	
Punkty końcowe	<u>Ocena skuteczności:</u> przeżycie całkowite (OS); czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS); czas do następnego leczenia (TTNT); przeżycie całkowite od momentu progresji choroby; czas trwania odpowiedzi (DOR); czas uzyskania odpowiedzi na leczenie; czas leczenia (DOT) całkowity odsetek odpowiedzi (ORR); odpowiedź całkowita lub lepsza; rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR); odpowiedź całkowita (CR); bardzo dobra lub lepsza odpowiedź częściowa; bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR); odpowiedź częściowa (PR); minimalna odpowiedź (MR); stabilizacja choroby (SD); progresja choroby (PD); jakość życia; <u>Profil bezpieczeństwa:</u> czas obserwacji; liczba cykli leczenia; zgony; przerwanie leczenia (ogółem, z podziałem na przyczyny); zdarzenia niepożądane (AEs); poszczególne zdarzenia niepożądane (AEs); ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE).	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia	
Typ badań	Analiza główna efektywności klinicznej – badania pierwotne: pierwotne badania z randomizacją (RCT); prospektywne badania kliniczne z lub bez grupy kontrolnej.	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia tj. opisy przypadków, listy, komentarze, badania obserwacyjne, badania wtórne	
	Przeгляд badań wtórnych: przeglądy systematyczne, metaanalizy spełniające kryteria PICO(S) co najmniej w zakresie populacji i wnioskowanej interwencji	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia tj. przeglądy niesystematyczne	
	Dodatkowa analiza skuteczności praktycznej i dodatkowa ocena bezpieczeństwa: prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne; profil bezpieczeństwa wg ChPL;	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia	

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA;		
Inne kryteria	Publikacja w języku polskim lub angielskim; Badania opublikowane w postaci pełnej publikacji;	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia	

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

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

- MEDLINE (przez PubMed),
- Embase (przez Ovid),
- The Cochrane Library,
- rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- strony internetowe ASCO (American Society of Clinical Oncology), ASH (American Society of Hematology), EMA (European Medicine Agency), ESMO (European Society of Medical Oncology), FDA (Food and Drug Administration), URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych oraz Produktów Biobójczych).

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie dnia 27.02.2019 r. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 badanie randomizowane kliniczne spełniające kryteria włączenia:

- Badanie ENDEAVOR (publikacje: *Moreau, 2017; Chng, 2017; Dimopoulos MA, 2016, 2017; Ludwig, 2017*), oceniające efektywność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu do bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej 1, ale nie więcej niż 3 schematy leczenia.

W wyniku systematycznego wyszukiwania wnioskodawca nie odnalazł badań klinicznych bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem (Kd) z pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (Pd) oraz z lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (Rd) w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, u których zastosowano co najmniej jeden, ale nie więcej niż trzy schematy leczenia. Wnioskodawca nie zidentyfikował badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego ani wykonanie analizy sieciowej. Dodatkowo ze względu na różnice w populacjach pomiędzy badaniem MM-003 a badaniem ENDEAVOR odstąpiono od przedstawienia unadjusted comparison dla schematów Kd vs Pd.

W związku z powyższym wnioskodawca przeprowadził analizę efektywności klinicznej i bezpieczeństwa dla **karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem (Kd)** w porównaniu ze:

- **schematem Rd** na podstawie jakościowego zestawienia wyników badania ENDEAVOR dla ramienia Kd vs badanie ASPIRE zidentyfikowane dla schematu Rd;
- **schematem Vd** w oparciu o wyniki badania ENDEAVOR;

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (Pubmed), Embase oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji oraz analizowanego wskazania. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 21-22.10.2019. Odnaleziono jedną dodatkowo publikację (Orlowski 2019) nie uwzględnioną w analizie klinicznej wnioskodawcy, opisującą wyniki badania ENDEAVOR.

W AKL wnioskodawcy przedstawiono 4 opracowania wtórne: 1 przegląd systematyczny bez metaanalizy (*Mushtaq 2018*), 1 przegląd systematyczny z metaanalizą (*Shah 2018*), 1 przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową (*Maiese 2018, Luo 2018*), odnoszące się do oceny skuteczności klinicznej stosowanych terapii u pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Charakterystykę włączonych opracowań wtórnych zamieszczono w AKL wnioskodawcy w rozdziale „2. Opublikowane przeglądy systematyczne”.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 badanie randomizowane kliniczne spełniające kryteria włączenia:

- Badanie *ENDEAVOR* (publikacje: *Moreau, 2017; Chng, 2017; Dimopoulos MA, 2016, 2017; Ludwig, 2017; Ludwig 2019*), oceniające efektywność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu do bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej 1, ale nie więcej niż 3 schematy leczenia.

Dodatkowo celu zestawienia wyników dla schematu Kd vs schemat Rd włączono 1 randomizowane badanie kliniczne:

- *ASPIRE* (publikacje *Stewart 2015, 2017; Siegel 2018*). Badanie kliniczne *ASPIRE* – dotyczyło stosowania karfilzomibu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w porównaniu do lenalidomidu z deksametazonem (Rd) u chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, po 1-3 uprzednich terapiach.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

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

Tabela 13. Charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>ENDEAVOR</p> <p>[NCT01568866]</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Amgen Inc</p>	<p>Międzynarodowe, wieloośrodkowe (27 ośrodków), kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją.</p> <p>Badanie kliniczne III fazy (podtyp II A)</p> <p>Zaślepienie: brak</p> <p>Hipoteza: superiority</p> <p>Okres obserwacji: Kd: mediana stosowania wynosiła 12 cykli; mediana czasu leczenia (DOT) 48 tygodni, mediana okresu obserwacji wynosiła 37,5 miesięcy (<i>Dimopoulos 2017</i>)</p> <p>Porównywane grupy: <u>Grupa badana:</u> Karfilzomib: 20 mg/m² w 1 i 2 dniu cyklu 1-go 56 mg/m² 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 <u>Grupa kontrolna</u> Bortezomib: 1 - 3 mg/m² w 1, 4, 8, 11 dniu cyklu Deksametazon: 20 mg w 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 dniu powtarzanego, 21 dniowego cyklu</p> <p>Typ analizy: ITT (analiza skuteczności), mITT (analiza bezpieczeństwa) – pacjenci, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Wiek ≥18 lat, Oporna lub nawrotowa postać szpiczaka mnogiego, u których stwierdza się następujące parametry: białko M w surowicy ≥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, Fracja wyrzutowa lewej komory ≥ 40%, Liczba płytek krwi ≥50 000 / μL (≥30 000 / μL, jeśli >50% komórek nowotworowych w szpiku kostnym) w ciągu 21 dni przed randomizacją; Liczba neutrofilii ≥ 1000 / μL w ciągu 21 dni przed randomizacją, Wyrażenie przez pacjenta świadomej zgody na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> 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);</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> Analiza skuteczności ITT (Chorzy losowo przydzieleni do ramion badania): N_{Karfilzomib}: 464 vs N_{Bortezomib}: 465</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), <u>Pozostałe (wybrane):</u> przeżycie całkowite (OS), odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi zgonu, zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia, ciężkie zdarzenia niepożądane, poszczególne zdarzenia niepożądane</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Analiza bezpieczeństwa mITT (którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku): N _{Karfilzomib} : 463 vs N _{Bortezomib} : 456	

Szczegółowa charakterystyka badania ASPIRE znajduje się w rozdziale dodatkowo zostało szczegółowo opisanie w analizie weryfikacyjnej nr.: OT.4331.4.2018 oraz w analizie klinicznej wnioskodawcy w rozdziale „11.6. Charakterystyka badań klinicznych – lenalidomid”.

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych z badania ENDEAVOR została przedstawiona w analizie klinicznej wnioskodawcy w rozdziale „11.5. Charakterystyka badań klinicznych– karfilzomib” oraz w odpowiedzi wnioskodawcy na wymagania minimalne w rozdziale „1.2.2.Charakterystyka punktów końcowych QoL (Ludwig 2019)”.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

„Brak badań typu head-to-head porównujących efekty leczenia karfilzomibem w skojarzeniu z deksametazonem z wybranymi komparatorami (lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem, Rd i pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem, Pd)”;

„Brak badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną referencję tj. Vd z wybranymi komparatorami (Rd i Pd)”;

„Brak możliwości przedstawienia jakościowej analizy danych dla porównania Kd vs Pd z wykorzystaniem dostępnych badań klinicznych”;

„








„Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń statystycznych określających istotność statystyczną przedstawionych wyników w przypadku jakościowego zestawienia danych (unadjusted comparison)”;

„Czas leczenia schematem Vd w badaniu ENDEAVOR niezgodny z ChPL bortezomibu”.

Ocena ryzyka błędu systematycznego przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration

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

Tabela 14. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego badania ENDEAVOR na podstawie Cochrane Handbook

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

*Na obniżenie wiarygodności wpływa brak zaślepienia pacjentów i badacza. Ze względu na różne harmonogramy dawkowania porównywanych schematów leczenia (Kd vs Vd), badanie było otwarte, przydzielone leczenie nie było maskowane przed badaczami ani pacjentami. W publikacji Dimopoulos 2016 (badanie ENDEAVOR) przedstawiono informację o próbie zmniejszenia „ryzyka błędu” w ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego (PFS) poprzez zastosowanie niezależnego komitetu oceniającego (IRC).

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Patrz rozdz. 4.3.1.2.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją (ENDEAVOR) oceniająca efektywność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem (Kd) w porównaniu do stosowania bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem (Vd) w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej 1, ale nie więcej niż 3 schematy leczenia.

[redacted] oraz zestawienie ramion z badań bez dopasowania (unadjusted comparison) na podstawie danych z badań ENDEAVOR i ASPIRE.

Wyniki istotne statystycznie zaznaczono czcionką **bold**.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Porównanie schematów Kd vs Rd

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Porównanie schematów Kd vs Rd (dane na podstawie badania ENDEAVOR oraz ASPIRE, unadjusted comparison)

Na podstawie danych z badania *ENDEAVOR* (Dimopoulos, 2017, 2016) oraz *ASPIRE* (Stewart 2015, 2017) przy uwzględnieniu populacji ITT obejmującej wszystkich pacjentów, którzy zostali włączeni do badania i poddani randomizacji, przedstawiono wyniki dla punktów OS, PFS i odpowiedź na leczenie. W niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki uwzględniając najdłuższy okres obserwacji dla danego punktu końcowego.

Ze względu na przyjętą metodę analityczną (jakościowe zestawienie danych), wnioskodawca nie przeprowadził obliczeń statystycznych określających istotność statystyczną przedstawionych wyników.

Należy podkreślić istotne różnice w długości okresu obserwacji dla analizowanych punktów końcowych pomiędzy badaniem ENDEAVOR (mediana równa 11,9 i 37,5 miesięcy odpowiednio w publikacji Dimopoulos 2016 i Dimopoulos 2017) a ASPIRE (mediana równa 31,5, 48 i 67,1 miesięcy odpowiednio w w publikacji Stewart 2015, Siegel 2018 i Stewart 2017).

Dodatkowo na podstawie danych z badania ENDEAVOR (Ludwig 2019) i badania ASPIRE (020_AW_2_OT.4331.4.2018 i 020_AWA_OT.4331.4.2018) przy uwzględnieniu populacji ITT przedstawiono wyniki dla punktów oceniających jakość życia (kwestionariusz EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Module questionnaire) oraz kwestionariusz EORTC QLQ-MY20 (EORTC Quality of Life Questionnaire for Multiple Myeloma).

Przeżycie całkowite (OS)**Tabela 16. Analiza skuteczności – przeżycie całkowite (OS): Kd vs Rd - populacja ogólna** (dane na podstawie badania ENDEAVOR oraz ASPIRE, unadjusted comparison)

Punkty końcowe	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji follow-up mediana (miesiące)	N	n (%)	Mediana (95% CI) (miesiące)
OS	ENDEAVOR (Dimopoulos 2017)	Kd	37,5	464	189 (40,7)	47,6 (42,5; NA)
	ASPIRE (Steward 2017)	Rd	67,1	396	267 (67,4)	40,4 (33,6; 44,4)

Mediana przeżycia całkowitego (OS) w badaniu ENDEAVOR dla schematu Kd wynosiła 47,6 miesięcy, natomiast dla populacji pacjentów stosujących schemat Rd, mediana OS wynosiła 40,4 miesięcy.

Czas przeżycia wolny od progresji choroby lub zgonu (PFS)**Tabela 17. Analiza skuteczności – czas przeżycia wolny od progresji choroby lub zgonu (PFS): Kd vs Rd - populacja ogólna** (dane na podstawie badania ENDEAVOR oraz ASPIRE, unadjusted comparison)

Punkty końcowe	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji follow-up mediana (miesiące)	N	n (%)	Mediana (95% CI) (miesiące)
PFS	ENDEAVOR (Dimopoulos 2016)	Kd	11,9	464	171 (36,8)	18,7 (15,6; NA)
	ASPIRE (Siegel 2018)	Rd	48	396	272 (68,7)	16,6 (14,5; 19,4)

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (PFS) w badaniu ENDEAVOR dla schematu Kd wynosiła 18,7 miesięcy, natomiast dla populacji pacjentów stosujących schemat Rd, mediana PFS wynosiła 16,6 miesięcy.

Odpowiedź na leczenie**Tabela 18. Analiza skuteczności – odpowiedź na leczenie: Kd vs Rd - populacja ogólna** (dane na podstawie badania ENDEAVOR oraz ASPIRE, unadjusted comparison)

Punkty końcowe	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji follow-up mediana (miesiące)	N	n (%)
Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR)	ENDEAVOR (Dimopoulos 2016)	Kd	11,9	464	357 (77)
	ASPIRE (Steward 2015, 2017)	Rd	31	396	264 (66,7)
Odpowiedź całkowita (CR)	ENDEAVOR (Dimopoulos 2016)	Kd	11,9	464	50 (11)
	ASPIRE (Steward 2015)	Rd	31,5	396	20 (5,1)
Odpowiedź częściowa (PR)	ENDEAVOR (Dimopoulos 2016)	Kd	11,9	464	104 (22)
	ASPIRE (Steward 2015, EMA)	Rd	31,5	396	104 (26,3)
Progresja choroby (PD)	ENDEAVOR (Dimopoulos 2016)	Kd	11,9	464	25 (5)
	ASPIRE (Steward 2015, EMA)	Rd	31,5	396	16 (4)

W większości punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie, dla schematu Kd obserwujemy wyższe odsetki odpowiedzi: całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) (357 (77%) vs 264 (66,7%)), odpowiedź całkowita (CR) (50 (11%) vs 20 (5,1%)).

Pozostałe parametry dotyczące odpowiedzi na leczenie (stabilizacja choroby SD, minimalna odpowiedź MR, bardzo dobra odpowiedź częściowa VGPR, bardzo dobra lub lepsza odpowiedź częściowa, rygorystyczna odpowiedź całkowita sCR, odpowiedź całkowita lub lepsza) oraz pozostałe punkty końcowe jak czas trwania odpowiedzi (DOR), czas uzyskania odpowiedzi na leczenie, czas leczenia (DOT), czas do następnego leczenia (TTNT), przeżycie całkowite od momentu progresji choroby (SBP) znajdują się w analizie klinicznej wnioskodawcy w rozdziale „4.3. Porównanie schematów Kd vs Rd (unadjusted comparison) 4.3.1. Skuteczność kliniczna”.

Ocena jakości życia

W ocenie ogólnego stanu zdrowia i jakości życia (Global Health Status/Quality of Life) definiowane jako poprawa o conajmniej 5 punktów, odnotowano wyższe odsetki u pacjentów z poprawą o co najmniej 5 punktów otrzymujących schemat Kd (30,3% - 36,6%; ENDEAVOR) w porównaniu do pacjentów leczonych schematem Rd (26,% - 12,9%; ASPIRE).

Szczegółowe wyniki dotyczące oceny jakości życia znajdują się w odpowiedzi wnioskodawcy na wymagania minimalne w rozdziale „1.3. Porównanie schematów Kd vs Rd (unadjusted comparison)”.

Porównanie schematów Kd vs Vd (dane na podstawie badania ENDEAVOR, porównanie bezpośrednie)

Na podstawie danych z badania *ENDEAVOR* (wyniki dla całej badanej publikacji: *Dimopoulos 2017, Dimopoulos 2016 i Ludwig 2019*) przy uwzględnieniu populacji ITT obejmującej wszystkich pacjentów, którzy zostali włączeni do badania i poddani randomizacji, przedstawiono wyniki dla punktów OS, PFS, ocena jakości życia i odpowiedź na leczenie. Dodatkowo wnioskodawca prezentował wyniki z abstraktu konferencyjnego *Ludwig 2018* oraz opracowania NICE (STA - Carfilzomib for previously treated multiple myeloma), gdzie przedstawiono wyniki porównania pośredniego schematu Kd (na podstawie badania ENDEAVOR - *Dimopoulos 2017*) i schematu Vd stosowanego przez 8 cykli (na podstawie badania CASTOR - *Spencer 2017*).

W niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki uzyskane z pełnotekstowych publikacji.

Przeżycie całkowite (OS)

Tabela 19. Analiza skuteczności – przeżycie całkowite (OS): Kd vs Vd - populacja ogólna (dane na podstawie badania ENDEAVOR, porównanie bezpośrednie)

Punkty końcowe	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji follow-up mediana (miesiące)	N	n (%)	Mediana (95% CI) (miesiące)	HR (95% CI)	Wartość p
OS	ENDEAVOR (<i>Dimopoulos 2017</i>)	Kd	37,5	464	189 (40,7)	47,6 (42,5; NA)	0,79 (0,65; 0,96)	0,01
		Vd	36,9	465	209 (44,9)	40,0 (32,6; 42,3)		
OS	ENDEAVOR (<i>Dimopoulos 2019</i>)*	Kd	44,3	464	214 (46,1)	47,8	0,76 (0,633; 0,915)	0,0017
		Vd	43,7	465	248 (53,3)	38,8		

*Publikacja Dimopoulos 2019 nie została uwzględniona w analizie klinicznej wnioskodawcy;

Mediana przeżycia całkowitego (OS) w badaniu *ENDEAVOR* dla schematu Kd wynosiła 47,6 miesięcy, natomiast dla populacji pacjentów stosujących schemat Vd, mediana OS wynosiła 40 miesięcy. Stosowanie Kd wiązało się z mniejszym o 21% ryzykiem zgonu w stosunku do grupy leczonej Vd: HR=0,79 (95% CI: 0,65; 0,96), p=0,001.

Dane z dłuższego okresu obserwacji (median follow-up 44,3 miesiąca dla pacjentów stosujących Kd oraz 43,7 miesięcy dla pacjentów stosujących Vd) dowodzą że stosowanie Kd wiązało się z mniejszym o 24% ryzykiem zgonu w stosunku do grupy leczonej Vd: HR=0,76 (95% CI: 0,63; 0,91), p=0,0017.

Czas przeżycia wolny od progresji choroby lub zgonu (PFS)**Tabela 20. Analiza skuteczności – czas przeżycia wolny od progresji choroby lub zgonu (PFS): Kd vs Vd - populacja ogólna** (dane na podstawie badania ENDEAVOR, porównanie bezpośrednie)

Punkty końcowe	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji follow-up mediana (miesiące)	N	n (%)	Mediana (95% CI) (miesiące)	HR (95% CI)	Wartość p
PFS	ENDEAVOR (Dimopoulos 2016)	Kd	11,9	464	171 (36,8)	18,7 (15,6; NA)	0,53 (0,44; 0,65)	<0,0001
		Vd	11,1	465	243 (52,3)	9,4 (8,4; 10,4)		

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu (PFS) w badaniu ENDEAVOR dla schematu Kd wynosiła 18,7 miesięcy, natomiast dla populacji pacjentów stosujących schemat Vd, mediana PFS wynosiła 9,4 miesięcy. Stosowanie Kd wiązało się z mniejszym o 47% ryzykiem progresji choroby lub zgonu w stosunku do grupy leczonej Vd: HR=0,53 (95% CI: 0,44; 0,65), p<0,0001.

Ocena jakości życia

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 istotnych statystycznie różnic pomiędzy schematem Kd a Vd w odniesieniu do wszystkich analizowanych punktów czasowych (12-72 tyg.). Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w odniesieniu do skali oceniającej ogólny stan zdrowia i jakość życia (GHS/QoL) wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść schematu Kd, natomiast otrzymany wynik nie jest istotny klinicznie.

Ponadto, statystycznie istotną poprawę na korzyść schematu Kd uzyskano dla podskali: zmęczenia, bólu, działań niepożądanych oraz skali FACT/GOG-Ntx. Różnice pomiędzy porównywanymi schematami (Kd vs Vd) wykazują istotność statystyczną, ale nie osiągnęły istotności klinicznej. Natomiast nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w przypadku oceny skali funkcjonalnej kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie w rolach życiowych).

Pacjenci otrzymujący schemat Kd doświadczyli istotnie dłuższego czasu do pogorszenia jakości życia (GHS/QoL) o więcej niż 15 punktów w porównaniu do osób stosujących schemat Vd (mediana czasu do pogorszenia wyniosła 3,7 versus 2,8 miesiąca odpowiednio dla Kd vs Vd).

Szczegółowe wyniki dotyczące oceny jakości życia znajdują się w odpowiedzi wnioskodawcy na wymagania minimalne w rozdziałach 1.2.3-1.2.8.

Odpowiedź na leczenie**Tabela 21. Analiza skuteczności – odpowiedź na leczenie: Kd vs Vd - populacja ogólna** (dane na podstawie badania ENDEAVOR, porównanie bezpośrednie)

Punkty końcowe	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji follow-up mediana (miesiące)	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	Wartość p (OR)
Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR)	ENDEAVOR (Dimopoulos 2016)	Kd	11,9	464	357 (77)	2,03 (1,52; 2,72)	8 (6; 13)	<0,001
	ASPIRE (Steward 2015, 2017)	Vd	11,1	465	293 (63)			
Odpowiedź całkowita (CR)	ENDEAVOR (Dimopoulos 2016)	Kd	11,9	464	50 (11)	2,69 (1,57; 4,59)	16 (11; 33)	<0,001
	ASPIRE (Steward, 2015)	Vd	11,1	465	20 (4)			
Odpowiedź częściowa (PR)	ENDEAVOR (Dimopoulos 2016)	Kd	11,9	464	104 (22)	0,57 (0,42; 0,76)	9 (6; 18)	<0,001


	ASPIRE (Steward 2015, EMA)	Vd	11,1	465	157 (34)			
Progresja choroby (PD)	ENDEAVOR (Dimopoulos 2016)	Kd	11,9	464	40 (9)	0,73 (0,48; 1,13)	-	0,160@
	ASPIRE (Steward 2015, EMA)	Vd	11,1	465	53 (11)			

W większości punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie, dla schematu Kd obserwujemy wyższe odsetki odpowiedzi: całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) (357 (77%) vs 293 (63%)), odpowiedź całkowita (CR) (50 (11%) vs 20 (4%)), różnica w odsetkach była istotna statystycznie.

Pozostałe parametry dotyczące odpowiedzi na leczenie (stabilizacja choroby SD, minimalna odpowiedź MR, bardzo dobra odpowiedź częściowa VGPR, bardzo dobra lub lepsza odpowiedź częściowa, rygorystyczna odpowiedź całkowita sCR, odpowiedź całkowita lub lepsza) oraz pozostałe punkty końcowe jak czas do następnego leczenia (TTNT), przeżycie całkowite od momentu progresji choroby, czas trwania odpowiedzi (DOR), czas uzyskania odpowiedzi na leczenie znajdują się w analizie klinicznej wnioskodawcy w rozdziale „5.2. Porównanie bezpośrednie schematów Kd vs Vd, czas trwania leczenia – do momentu progresji choroby – badanie ENDEAVOR”.

W analizie klinicznej wnioskodawcy w rozdziale „5.3. Porównanie schematów Kd vs Vd, - Kd stosowany do momentu progresji choroby i Vd – ograniczony do 8 cykli” i rozdziale „5.4. Porównanie pośrednie – Kd (badanie ENDEAVOR) vs Vd (skorygowany czas leczenia bortezomibem – 8 cykli)” przedstawiono wyniki porównania pośredniego dla schematów Kd vs Vd (ograniczonego do 8 cykli) na podstawie abstraktu konferencyjnego *Ludwig 2018* oraz opracowania NICE (STA Carfilzomib for previously treated multiple myeloma [ID934]). W porównaniu pośrednim ocenie poddano czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS).

4.2.1.2. Wyniki analizy skuteczności – badanie Arrow


W związku z zapisami wnioskowanego programu lekowego („”) oraz mając na uwadze ostatnią aktualizację wytycznych Polskiej Grupy Szpiczakowej 2018/2019 („Schemat Kd ulega obecnie modyfikacji na wygodne podawanie karfilzomibu raz w tygodniu, co zostało zatwierdzone przez FDA w 2018 r. na podstawie wyników badania ARROW”) nie można wykluczyć dodania w zaleceniach PGSz schematu Kd opartego o dawkowanie z badania ARROW, co mogłoby skutkować dodaniem nowego schematu dawkowania do wnioskowanego programu lekowego.

W ramach dodatkowej analizy efektywności klinicznej wnioskodawca przedstawił wyniki randomizowanego badania klinicznego III fazy – ARROW (*Moreau, 2018*). Celem badania była ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa schematu Kd, podawanego raz w dawce 70 mg/m² lub dwa razy tygodniowo w dawce 27 mg/m². W badaniu brali udział pacjenci dorośli z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy byli uprzednio leczeni dwoma lub trzema terapiami składającymi się z inhibitora proteasomu i środka immunomodulującego. Kryterium włączenia stanowiła oporność na ostatnio stosowaną terapię (w tym bortezomib lub iksazomib).

Mediana PFS dla schematu stosowanego raz w tygodniu wyniosła 11,2 miesiący [95% CI: 8,6;13,0] w porównaniu do 7,6 miesiący [95% CI: 5,8-9,2] w grupie stosującej schemat Kd dwa razy w tygodniu. Stosowanie Kd raz w tygodniu wiązało się z mniejszym o 31% ryzykiem progresji choroby lub zgonu w stosunku do schematu Kd stosowanego dwa razy w tygodniu: HR=0,69; 95% CI: 0,54;0,88, p=0,0029.

Należy pamiętać, że w badaniu ARROW porównano schematy Kd stosowane w dwóch dawkach 70mg/m² raz dziennie oraz 27 mg/m² dwa razy dziennie, natomiast we wnioskowanym programie lekowym schemat Kd stosowany jest zgodnie z rejestracją EMA tzn.: 56 mg/m² dwa razy dziennie.

Wnioskodawca zwraca uwagę, że badanie ARROW „nie spełniało kryteriów włączenia do analizy głównej (zgodnie z PICOS) ze względu na odmienne od przyjętego w ChPL dawkowania produktu leczniczego Kyprolis w analizowanym wskazaniu. Co więcej, w badaniu analizowana jest węższa populacja pacjentów niż wnioskowana, tzn. chorzy z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, którzy zastosowali uprzednio co najmniej 2, ale nie więcej niż 3 linie leczenia”.


Szczegółowe wyniki z badania Arrow zostały przedstawione w analizie klinicznej wnioskodawcy w rozdziale „6. Dodatkowa analiza efektywności klinicznej schematu karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem (kd) w leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim – badanie Arrow”.

4.2.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie schematów Kd vs Rd (dane na podstawie badania ENDEAVOR oraz ASPIRE, unadjusted comparison)

Ocenę bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie danych z badania *ENDEAVOR* (*Dimopoulos, 2017*) oraz *ASPIRE* (*Stewart 2015, 2017*) przy uwzględnieniu populacji pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leku. W ocenie bezpieczeństwa dla porównania Kd vs Rd uwzględniono jedynie zbieżne punkty końcowe.

Ze względu na przyjętą metodę analityczną (jakościowe zestawienie danych), wnioskodawca nie przeprowadził obliczeń statystycznych określających istotność statystyczną przedstawionych wyników.

Należy podkreślić istotne różnice w długości okresu obserwacji dla analizowanych punktów końcowych pomiędzy badaniem ENDEAVOR (mediana równa 37,5 miesiący odpowiednio w w publikacji *Dimopoulos 2017*) a ASPIRE (mediana równa 31,5 i 67,1 miesiący odpowiednio w publikacji *Steward 2015 i Steward, 2017*).

Tabela 22. Ocena bezpieczeństwa: Kd vs Rd - populacja ogólna (dane na podstawie badania ENDEAVOR oraz ASPIRE, unadjusted comparison)

Punkty końcowe		Badanie	Interwencja	N	n (%)
Przerwanie leczenia ogółem		ENDEAVOR (Dimopoulos 2017)	Kd	463	415 (90)
		ASPIRE (Stewart 2017)	Rd	396	358 (90)
Przerwanie leczenia z powodu:	Progresji choroby	ENDEAVOR (Dimopoulos 2017)	Kd	463	183 (40)
		ASPIRE (Stewart 2017)	Rd	396	224 (56,6)
	AEs	ENDEAVOR (Dimopoulos 2017)	Kd	463	96 (21)
		ASPIRE (Stewart 2017)	Rd	396	85 (21,5)
	Wycofania zgody	ENDEAVOR (Dimopoulos 2017)	Kd	463	11 (2)
		ASPIRE (Stewart 2017)	Rd	396	12 (3)
	Niezgodności	ENDEAVOR (Dimopoulos 2017)	Kd	463	(1)
		ASPIRE (Stewart 2017)	Rd	396	1 (<1)
	Inne	ENDEAVOR (Dimopoulos 2017)	Kd	463	0
		ASPIRE (Stewart 2017)	Rd	396	35 (9)
Zgony z powodu:	Zdarzeń niepożądanych	ENDEAVOR (Dimopoulos 2017)	Kd	463	30 (7)
		ASPIRE (Stewart 2015)	Rd	389	27 (6,9)

Na podstawie powyższego zestawienia danych dla Kd i Rd można zaobserwować porównywalny profil bezpieczeństwa.

Tabela 23. Ocena bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane: Kd vs Rd - populacja ogólna (dane na podstawie badania ENDEAVOR oraz ASPIRE, unadjusted comparison)

Punkty końcowe		Badanie	Interwencja	N	n (%)
AEs ogółem w każdym stopniu nasilenia		ENDEAVOR (Dimopoulos 2017)	Kd	463	457 (99)
		ASPIRE (Stewart 2017)	Rd	396	388 (97,9)
	Anemia**	ENDEAVOR (Dimopoulos 2017)	Kd	463	197(43)
		ASPIRE (Stewart 2015)	Rd	389	155 (39,8)
	Biegunka	ENDEAVOR (Dimopoulos 2017)	Kd	463	168 (36)
		ASPIRE (Stewart 2015)	Rd	389	131 (33,7)
	Gorączka	ENDEAVOR (Dimopoulos 2017)	Kd	463	150 (32)
		ASPIRE (Stewart 2015)	Rd	389	81 (20,8)
AEs występujące u ≥30%/25% pacjentów*	Duszności	ENDEAVOR (Dimopoulos 2017)	Kd	463	149 (32)
		ASPIRE (Stewart 2015)	Rd	389	58 (14,9)
	Zmęczenie	ENDEAVOR (Dimopoulos 2017)	Kd	463	149 (32)
		ASPIRE (Stewart 2015)	Rd	389	119 (30,6)
AE ≥ 3 stopnia	Nadciśnienie	ENDEAVOR (Dimopoulos 2017)	Kd	463	149 (32)
		ASPIRE (Stewart 2015)	Rd	389	27 (6,9)
	niewydolność serca (według MedDRA)	ENDEAVOR (Dimopoulos 2017)	Kd	463	27 (6)
		ASPIRE (Stewart 2017)	Rd	396	8 (2,1)
	Ostra niewydolność nerek	ENDEAVOR (Dimopoulos 2017)	Kd	463	26 (6)
		ASPIRE (Stewart 2017)	Rd	396	13 (3,3)

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)	ENDEAVOR (Dimopoulos 2017)	Kd	463	273 (59)
	ASPIRE (Stewart 2015)	Rd	389	209 (53,7)

*w badaniu ASPIRE przedstawiono wyniki dla AE występujących u co najmniej 25% pacjentów w każdej z grup (Rd i KRd); natomiast w badaniu ENDEAVOR przedstawiono wyniki dla AE występujących u co najmniej 30% pacjentów w każdej z grup (Kd i Vd); **u co najmniej 20% pacjentów (ASPIRE);

Zdarzenia niepożądane ogółem w każdym stopniu nasilenia wystąpiły u 99% pacjentów stosujących schemat Kd, natomiast Rd u 97,9%. Do AEs występujących u 30% (w badaniu ENDEAVOR) i 25% (w badaniu ASPIRE) pacjentów należy anemia, biegunka, gorączka, duszności, zmęczenie oraz nadciśnienie. Niewydolność serca (≥ 3 stopnia) wystąpiła u 6% pacjentów w grupie Kd, a u 2,1% w Rd. Ostrą niewydolność nerek zgłosiło 6% i 3,3% odpowiednio leczonych Kd i Rd. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 59% (Kd) i 53,7% (Rd) uczestników badania.

Porównanie schematów Kd vs Vd (dane na podstawie badania ENDEAVOR, porównanie bezpośrednie)

Ocenę bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie danych z badania ENDEAVOR (Dimopoulos 2017) przy uwzględnieniu populacji pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leku.

Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych były zbierane od momentu przyjęcia pierwszej dawki leków do 30 dni po zażyciu przez pacjenta ostatniej dawki. W ocenie bezpieczeństwa przedstawiono wyniki dla najdłuższego okresu leczenia Kd i Vd, wynoszącego odpowiednio 48 i 27 tygodni (Dimopoulos 2017).

Tabela 24. Ocena bezpieczeństwa: Kd vs Vd - populacja ogólna (dane na podstawie badania ENDEAVOR, porównanie bezpośrednie)

Punkty końcowe		Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	Wartość p																																																																																																																																
Przerwanie leczenia ogółem		ENDEAVOR (Dimopoulos 2017)	Kd	463	415 (90)	0,54 (0,33; 0,89)	23 (13; 109)	0,015																																																																																																																																
			Vd	456	429 (94)				Przerwanie leczenia z powodu:	Progresji choroby	ENDEAVOR (Dimopoulos 2017)	Kd	463	183 (40)	0,78 (0,6; 1,01)	-	0,062	Vd	456	208 (46)	AEs	Kd	463	96 (21)	1,01 (0,73; 1,39)	-	0,964	Vd	456	94 (21)	Decyzji pacjenta	Kd	463	71 (15)	1,32 (0,9; 1,93)	-	0,15	Vd	456	55 (12)	Decyzji badacza	Kd	463	32 (7)	0,77 (0,48; 1,25)	-	0,295	Vd	456	40 (9)	Zgonu	Kd	463	18 (4)	1,8 (0,82; 3,95)	-	0,14	Vd	456	10 (2)	Wycofanie zgody	Kd	463	11 (2)	0,56 (0,26; 1,19)	-	0,132	Vd	456	19 (4)	Niezgodności	Kd	463	4 (1)	1,93 (0,39; 9,58)	-	0,424	Vd	456	2 (<1)	Inne	Kd	463	0	0,33 (0,01; 8,08)	-	0,498	Vd	456	1 (<1)	Przerwanie leczenia w wydłużonym okresie obserwacji		ENDEAVOR (Dimopoulos 2017)	Kd	391	262 (67)	0,85 (0,63; 1,15)	-	0,291	Vd	413	291 (70)	Zgony ogółem		Kd	465	189 (41)	0,84 (0,65; 1,09)	-	0,195	Vd	464	209 (45)	Zgon z powodu	Progresji choroby	Kd	464	118 (25)	0,88 (0,66; 1,18)	-	0,384	Vd	465	130 (28)	Zdarzeń niepożądanych	Kd	464	30 (7)	1,62 (0,9; 2,93)	-	0,108	Vd	465	19 (5)		
Przerwanie leczenia z powodu:	Progresji choroby	ENDEAVOR (Dimopoulos 2017)	Kd	463	183 (40)	0,78 (0,6; 1,01)	-	0,062																																																																																																																																
			Vd	456	208 (46)					AEs		Kd	463	96 (21)	1,01 (0,73; 1,39)	-	0,964	Vd	456	94 (21)	Decyzji pacjenta	Kd	463	71 (15)	1,32 (0,9; 1,93)	-	0,15	Vd	456	55 (12)	Decyzji badacza	Kd	463	32 (7)	0,77 (0,48; 1,25)	-	0,295	Vd	456	40 (9)	Zgonu	Kd	463	18 (4)	1,8 (0,82; 3,95)	-	0,14	Vd	456	10 (2)	Wycofanie zgody	Kd	463	11 (2)	0,56 (0,26; 1,19)	-	0,132	Vd	456	19 (4)	Niezgodności	Kd	463	4 (1)	1,93 (0,39; 9,58)	-	0,424	Vd	456	2 (<1)	Inne	Kd	463	0	0,33 (0,01; 8,08)	-	0,498	Vd	456	1 (<1)	Przerwanie leczenia w wydłużonym okresie obserwacji		ENDEAVOR (Dimopoulos 2017)	Kd	391	262 (67)	0,85 (0,63; 1,15)	-	0,291	Vd	413	291 (70)		Zgony ogółem		Kd	465	189 (41)	0,84 (0,65; 1,09)	-	0,195	Vd	464	209 (45)	Zgon z powodu	Progresji choroby	Kd	464	118 (25)	0,88 (0,66; 1,18)	-	0,384	Vd		465	130 (28)	Zdarzeń niepożądanych	Kd	464	30 (7)	1,62 (0,9; 2,93)	-	0,108	Vd	465	19 (5)			Kd	464	41 (9)		25 (13; 1374)	0,048		
	AEs		Kd	463	96 (21)	1,01 (0,73; 1,39)	-	0,964																																																																																																																																
			Vd	456	94 (21)					Decyzji pacjenta		Kd	463	71 (15)	1,32 (0,9; 1,93)	-	0,15	Vd	456	55 (12)	Decyzji badacza	Kd	463	32 (7)	0,77 (0,48; 1,25)	-	0,295	Vd	456	40 (9)	Zgonu	Kd	463	18 (4)	1,8 (0,82; 3,95)	-	0,14	Vd	456	10 (2)	Wycofanie zgody	Kd	463	11 (2)	0,56 (0,26; 1,19)	-	0,132	Vd	456	19 (4)	Niezgodności	Kd	463	4 (1)	1,93 (0,39; 9,58)	-	0,424	Vd	456	2 (<1)	Inne	Kd	463	0	0,33 (0,01; 8,08)	-	0,498	Vd	456	1 (<1)	Przerwanie leczenia w wydłużonym okresie obserwacji		ENDEAVOR (Dimopoulos 2017)	Kd	391	262 (67)	0,85 (0,63; 1,15)	-	0,291	Vd	413	291 (70)		Zgony ogółem		Kd	465	189 (41)	0,84 (0,65; 1,09)	-	0,195	Vd		464	209 (45)	Zgon z powodu	Progresji choroby	Kd	464	118 (25)	0,88 (0,66; 1,18)	-	0,384	Vd		465	130 (28)	Zdarzeń niepożądanych	Kd	464	30 (7)	1,62 (0,9; 2,93)	-	0,108	Vd	465	19 (5)			Kd	464	41 (9)		25 (13; 1374)	0,048											
	Decyzji pacjenta		Kd	463	71 (15)	1,32 (0,9; 1,93)	-	0,15																																																																																																																																
			Vd	456	55 (12)					Decyzji badacza		Kd	463	32 (7)	0,77 (0,48; 1,25)	-	0,295	Vd	456	40 (9)	Zgonu	Kd	463	18 (4)	1,8 (0,82; 3,95)	-	0,14	Vd	456	10 (2)	Wycofanie zgody	Kd	463	11 (2)	0,56 (0,26; 1,19)	-	0,132	Vd	456	19 (4)	Niezgodności	Kd	463	4 (1)	1,93 (0,39; 9,58)	-	0,424	Vd	456	2 (<1)	Inne	Kd	463	0	0,33 (0,01; 8,08)	-	0,498	Vd	456	1 (<1)	Przerwanie leczenia w wydłużonym okresie obserwacji		ENDEAVOR (Dimopoulos 2017)	Kd	391	262 (67)	0,85 (0,63; 1,15)	-	0,291	Vd	413	291 (70)		Zgony ogółem		Kd	465	189 (41)	0,84 (0,65; 1,09)	-	0,195	Vd		464	209 (45)	Zgon z powodu	Progresji choroby	Kd	464	118 (25)	0,88 (0,66; 1,18)	-		0,384	Vd		465	130 (28)	Zdarzeń niepożądanych	Kd	464	30 (7)	1,62 (0,9; 2,93)	-	0,108	Vd	465	19 (5)			Kd	464	41 (9)		25 (13; 1374)	0,048																				
	Decyzji badacza		Kd	463	32 (7)	0,77 (0,48; 1,25)	-	0,295																																																																																																																																
			Vd	456	40 (9)					Zgonu		Kd	463	18 (4)	1,8 (0,82; 3,95)	-	0,14	Vd	456	10 (2)	Wycofanie zgody	Kd	463	11 (2)	0,56 (0,26; 1,19)	-	0,132	Vd	456	19 (4)	Niezgodności	Kd	463	4 (1)	1,93 (0,39; 9,58)	-	0,424	Vd	456	2 (<1)	Inne	Kd	463	0	0,33 (0,01; 8,08)	-	0,498	Vd	456	1 (<1)	Przerwanie leczenia w wydłużonym okresie obserwacji		ENDEAVOR (Dimopoulos 2017)	Kd	391	262 (67)	0,85 (0,63; 1,15)	-	0,291	Vd	413	291 (70)		Zgony ogółem		Kd	465	189 (41)	0,84 (0,65; 1,09)	-	0,195	Vd		464	209 (45)	Zgon z powodu	Progresji choroby	Kd	464	118 (25)	0,88 (0,66; 1,18)	-		0,384	Vd		465	130 (28)	Zdarzeń niepożądanych	Kd	464	30 (7)		1,62 (0,9; 2,93)	-	0,108	Vd	465	19 (5)			Kd	464	41 (9)		25 (13; 1374)	0,048																													
	Zgonu		Kd	463	18 (4)	1,8 (0,82; 3,95)	-	0,14																																																																																																																																
			Vd	456	10 (2)					Wycofanie zgody		Kd	463	11 (2)	0,56 (0,26; 1,19)	-	0,132	Vd	456	19 (4)	Niezgodności	Kd	463	4 (1)	1,93 (0,39; 9,58)	-	0,424	Vd	456	2 (<1)	Inne	Kd	463	0	0,33 (0,01; 8,08)	-	0,498	Vd	456	1 (<1)	Przerwanie leczenia w wydłużonym okresie obserwacji		ENDEAVOR (Dimopoulos 2017)	Kd	391	262 (67)	0,85 (0,63; 1,15)	-	0,291	Vd	413	291 (70)		Zgony ogółem		Kd	465	189 (41)	0,84 (0,65; 1,09)	-	0,195	Vd		464	209 (45)	Zgon z powodu	Progresji choroby	Kd	464	118 (25)	0,88 (0,66; 1,18)	-		0,384	Vd		465	130 (28)	Zdarzeń niepożądanych	Kd	464	30 (7)		1,62 (0,9; 2,93)	-	0,108	Vd	465	19 (5)			Kd		464	41 (9)		25 (13; 1374)	0,048																																						
	Wycofanie zgody		Kd	463	11 (2)	0,56 (0,26; 1,19)	-	0,132																																																																																																																																
			Vd	456	19 (4)				Niezgodności	Kd	463	4 (1)	1,93 (0,39; 9,58)	-	0,424	Vd	456	2 (<1)	Inne	Kd	463	0	0,33 (0,01; 8,08)	-	0,498	Vd	456	1 (<1)	Przerwanie leczenia w wydłużonym okresie obserwacji		ENDEAVOR (Dimopoulos 2017)	Kd	391	262 (67)	0,85 (0,63; 1,15)	-	0,291	Vd	413	291 (70)	Zgony ogółem			Kd	465	189 (41)	0,84 (0,65; 1,09)	-	0,195	Vd	464	209 (45)		Zgon z powodu	Progresji choroby	Kd	464	118 (25)	0,88 (0,66; 1,18)	-	0,384	Vd		465	130 (28)		Zdarzeń niepożądanych	Kd	464	30 (7)	1,62 (0,9; 2,93)	-		0,108	Vd	465	19 (5)			Kd	464	41 (9)			25 (13; 1374)	0,048																																																		
Niezgodności	Kd	463	4 (1)	1,93 (0,39; 9,58)	-	0,424																																																																																																																																		
	Vd	456	2 (<1)				Inne	Kd	463	0	0,33 (0,01; 8,08)	-	0,498	Vd	456	1 (<1)	Przerwanie leczenia w wydłużonym okresie obserwacji		ENDEAVOR (Dimopoulos 2017)	Kd	391	262 (67)	0,85 (0,63; 1,15)	-	0,291	Vd	413	291 (70)	Zgony ogółem			Kd	465	189 (41)	0,84 (0,65; 1,09)	-	0,195	Vd	464	209 (45)	Zgon z powodu	Progresji choroby		Kd	464	118 (25)	0,88 (0,66; 1,18)	-	0,384	Vd	465	130 (28)			Zdarzeń niepożądanych	Kd	464	30 (7)	1,62 (0,9; 2,93)	-	0,108	Vd		465	19 (5)			Kd	464	41 (9)		25 (13; 1374)		0,048																																																														
Inne	Kd	463	0	0,33 (0,01; 8,08)	-	0,498																																																																																																																																		
	Vd	456	1 (<1)				Przerwanie leczenia w wydłużonym okresie obserwacji		ENDEAVOR (Dimopoulos 2017)	Kd	391	262 (67)	0,85 (0,63; 1,15)	-	0,291	Vd	413	291 (70)		Zgony ogółem		Kd	465	189 (41)	0,84 (0,65; 1,09)	-	0,195	Vd	464	209 (45)		Zgon z powodu	Progresji choroby	Kd	464	118 (25)	0,88 (0,66; 1,18)	-	0,384	Vd		465		130 (28)	Zdarzeń niepożądanych	Kd	464	30 (7)	1,62 (0,9; 2,93)	-	0,108	Vd		465	19 (5)			Kd	464	41 (9)		25 (13; 1374)		0,048																																																																								
Przerwanie leczenia w wydłużonym okresie obserwacji		ENDEAVOR (Dimopoulos 2017)	Kd	391	262 (67)	0,85 (0,63; 1,15)				-	0,291																																																																																																																													
			Vd	413	291 (70)		Zgony ogółem					Kd	465	189 (41)	0,84 (0,65; 1,09)	-	0,195	Vd		464	209 (45)	Zgon z powodu	Progresji choroby	Kd	464	118 (25)	0,88 (0,66; 1,18)	-	0,384	Vd			465	130 (28)	Zdarzeń niepożądanych	Kd	464	30 (7)	1,62 (0,9; 2,93)	-	0,108	Vd		465	19 (5)			Kd	464	41 (9)		25 (13; 1374)		0,048																																																																																		
Zgony ogółem			Kd	465	189 (41)	0,84 (0,65; 1,09)				-	0,195																																																																																																																													
			Vd	464	209 (45)		Zgon z powodu	Progresji choroby				Kd	464	118 (25)	0,88 (0,66; 1,18)	-	0,384	Vd		465	130 (28)		Zdarzeń niepożądanych	Kd	464	30 (7)	1,62 (0,9; 2,93)	-	0,108	Vd		465	19 (5)			Kd	464	41 (9)		25 (13; 1374)	0,048																																																																																															
Zgon z powodu	Progresji choroby		Kd	464	118 (25)	0,88 (0,66; 1,18)				-	0,384																																																																																																																													
			Vd	465	130 (28)			Zdarzeń niepożądanych				Kd	464	30 (7)	1,62 (0,9; 2,93)	-	0,108	Vd		465	19 (5)			Kd	464	41 (9)		25 (13; 1374)	0,048																																																																																																											
	Zdarzeń niepożądanych		Kd	464	30 (7)	1,62 (0,9; 2,93)				-	0,108																																																																																																																													
			Vd	465	19 (5)							Kd	464	41 (9)		25 (13; 1374)	0,048																																																																																																																							
			Kd	464	41 (9)		25 (13; 1374)	0,048																																																																																																																																

	Przyczyn nieznanых	Vd	465	60 (13)	0,65 (0,43; 1,0)		
	Leczenia	Kd	463	5 (1)	2,48 (0,48; 12,84)	-	0,28
Czas do przerwania leczenia z powodu AE		Vd	456	2 (<1)			
		Kd	391		Mediana miesiący 6,8 (2,8; 14,3)		
		Vd	413		Mediana miesiący 4,3 (2,4; 8,7)		

Ocena bezpieczeństwa dla porównania Kd vs Rd wykazała, iż stosowanie schemat Kd wiązało się z mniejszym o 46% ryzykiem przerwania leczenia ogółem w porównaniu do stosowania schematu Vd, **OR=0,54** ((95%CI: 0,33; 0,89) p=0,015).

Dla pozostałych punktów końcowych, takich jak: przerwanie leczenia z powodu: progresji choroby, AEs, decyzji pacjenta, decyzji badacza, zgonu, wycofania zgody, niezgodności lub innych oraz przerwanie leczenia w wydłużonym okresie obserwacji, nie uzyskano istotnych statystycznie różnic.

W grupie pacjentów stosujących schemat Kd zaobserwowano mniejszy odsetek zgonów ogółem, zgonów z powodu progresji, zgonów z przyczyn nieznanых oraz większy odsetek zgonów z powodu działań niepożądanych, zaobserwowane odsetki zgonów w obu badanych grupach nie różniły się istotnie statystycznie. Jedynie istotnie więcej zgonów miało miejsce z przyczyn nieznanых, w populacji chorych stosujących schemat Vd (OR=0,65 (95%CI: 0,43; 1,0)).

Tabela 25. Ocena bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane: Kd vs Vd - populacja ogólna (dane na podstawie badania ENDEAVOR porównanie bezpośrednie)

Punkty końcowe		Interwencja	N	n	OR	NNT/NNH	Wartość p
AEs ogółem w każdym stopniu nasilenia		Kd	463	457 (99)	0,84 (0,26; 2,79)	-	0,781
		Vd	456	451 (99)			
AEs występujące u $\geq 30\%$ pacjentów (w obu grupach)	Anemia	Kd	463	197(43)	1,88 (1,43; 2,47)	8 (5; 13)	<0,001
		Vd	456	129 (28)			
	Biegunka	Kd	463	168 (36)	0,83 (0,64; 1,09)	-	0,182
		Vd	456	185 (41)			
	Gorączka	Kd	463	150 (32)	2,69 (1,95; 3,71)	6 (5; 9)	<0,001
		Vd	456	69 (15)			
	Duszności	Kd	463	149 (32)	3,02 (2,17; 4,20)	6 (5; 8)	<0,001
		Vd	456	62 (14)			
	Zmęczenie	Kd	463	149 (32)	1,07 (0,81; 1,42)	-	0,629
		Vd	456	140 (31)			
	Nadciśnienie	Kd	463	149 (32)	4,33 (3,01; 6,24)	5 (4;6)	<0,001
		Vd	456	45 (10)			
AEs ≥ 3 stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów (w obu grupach)	Anemia	Kd	463	76 (16)	1,75 (1,18; 2,59)	16 (10; 51)	0,005
		Vd	456	46 (10)			
	Nadciśnienie	Kd	463	67 (15)	4,97 (2,80; 8,85)	9 (7; 14)	<0,001
		Vd	456	15 (3)			
Zapalenie płuc	Kd	463	42 (9)	1,07 (0,68; 1,68)	-	0,782	

		Vd	456	39 (9)			
	Małopłytkowość	Kd	463	41 (9)	0,93 (0,60; 1,46)	-	0,763
		Vd	456	43 (9)			
	Zmęczenie	Kd	463	31 (7)	0,86 (0,52; 1,43)	-	0,565
		Vd	456	35 (8)			
	Duszności	Kd	463	29 (6)	2,98 (1,44; 6,19)	25 (16; 68)	0,003
		Vd	456	10 (2)			
	Zmniejszona liczba limfocytów	Kd	463	29 (6)	3,32 (1,55; 7,09)	24 (15; 58)	0,002
		Vd	456	9 (2)			
	Biegunka	Kd	463	18 (4)	0,43 (0,24; 0,77)	22 (13; 65)	0,004
		Vd	456	39 (9)			
	Neuropatia obwodowa	Kd	463	6 (1)	0,20 (0,08; 0,49)	21 (14; 42)	<0,001
		Vd	456	28 (6)			
AE ≥3 stopnia	niewydolność serca (według MedDRA)	Kd	463	27 (6)	3,08 (1,43; 6,62)	26 (16; 73)	0,004
		Vd	456	9 (2)			
	ostra niewydolność nerek	Kd	463	26 (6)	1,75 (0,91; 3,35)	-	0,091
		Vd	456	15 (3)			
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)		Kd	463	273 (59)	2,16 (1,66; 2,82)	6 (4; 8)	<0,001
		Vd	456	182 (40)			
SAE występujące u ≥2% pacjentów (w obu grupach)	Zapalenie płuc	Kd	463	39 (8)	0,91 (0,57; 1,43)	-	0,674
		Vd	456	42 (9)			
	Gorączka	Kd	463	19 (4)	6,46 (1,90; 21,99)	30 (19; 68)	0,003
		Vd	456	3 (1)			
	Duszności	Kd	463	18 (4)	18 (2,45; 138,45)	28 (19; 54)	0,005
		Vd	456	1 (1)			
	Ostra niewydolność nerek	Kd	463	11 (2)	1,56 (0,60; 4,06)	-	0,362
		Vd	456	7 (2)			
	Zatorowość płucna	Kd	463	10 (2)	3,33 (0,91; 12,19)	-	0,069
		Vd	456	3 (1)			
	Infekcje dróg oddechowych	Kd	463	10 (2)	1,99 (0,68; 5,87)	-	0,212
		Vd	456	5 (1)			
AEs ≥2 stopnia	Neuropatia obwodowa	Kd	463	32 (7)	0,14 (0,09; 0,21)	(4; 5)	<0,001
		Vd	456	159 (35)			

Hematologicznych i niehematologicznych zdarzenia niepożądane, które występowały istotnie statystycznie częściej w grupie stosującej schemat Kd niż w grupie stosującej schemat Vd:

AEs występujące u $\geq 30\%$ pacjentów

- Anemia (43% vs 28%; OR=1,88 (1,43; 2,47), $p < 0,001$);
- Gorączka (32% vs 15%; OR=2,69 (1,95; 3,71), $p < 0,001$);
- Duszności (32% vs 14%; OR=3,02 (2,17; 4,2), $p < 0,001$);
- Nadciśnienie (32% vs 10%; OR=4,33 (3,01; 6,24), $p < 0,001$);

AEs ≥ 3 stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów

- Anemia (16% vs 10%; OR=1,75 (1,18; 2,59), $p = 0,005$);
- Nadciśnienie (15% vs 3%; OR=4,97 (2,8; 8,85), $p < 0,001$);
- Duszności (6% vs 2%; OR=2,98 (1,44; 6,19), $p = 0,003$);
- Zmniejszona liczba limfocytów (6% vs 2%; OR=3,32 (1,55; 7,09), $p = 0,002$);

AE ≥ 3 stopnia

- Niewydolność serca (według MedDRA) (6% vs 2%; OR=3,08 (1,43; 6,62), $p = 0,004$);

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) (59% vs 40%; OR=2,16 (1,66; 2,82), $p < 0,001$);

SAE występujące u $\geq 2\%$ pacjentów

- Gorączka (4% vs 1%; OR=6,46 (1,9; 21,99), $p = 0,003$);
- Duszności (4% vs 1%; OR=18 (2,45; 138,45), $p = 0,005$);

Natomiast schemat Kd charakteryzował znamienne statystycznie mniejszą ilością zdarzeń niepożądanych dla punktów końcowych takich jak: neuroptia obwodowa (AEs ≥ 3 stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów oraz AEs ≥ 2 stopnia), biegunka (AEs ≥ 3 stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów).

Spośród najczęstszych hematologicznych i niehematologicznych zdarzeń niepożądanych na podstawie publikacji Dimopoulos 2017 (badanie ENDEAVOR) w grupie stosującej schemat Kd należą:

- 1-2 stopnia: biegunka (32%) gorączka (29%), kaszel (28%), zaparcia, duszności, zmęczenie i anemia (26%);
- 3 stopnia: anemia (16%), nadciśnienie (14%), biegunka, zmęczenie, zapalenie płuc (8%);
- 4 stopnia: małopłytkowość (5%), zmniejszona liczba płytek krwi (3%);
- 5 stopnia: zapalenie płuc i nerwoból serca (1%).

Poszczególne zdarzenia niepożądane w podziale na stopnie nasilenia dla bezpośredniego porównania Kd vs Vd na podstawie danych z badania ENDEAVOR przedstawiono w analizie klinicznej wnioskodawcy w rozdziale „5.2.2.3. Poszczególne zdarzenia niepożądane w stopniach nasilenia”.

Dodatkowo w analizie klinicznej wnioskodawcy w rozdziale „5.3. Porównanie schematów Kd vs Vd, - Kd stosowany do momentu progresji choroby i Vd – ograniczony do 8 cykli” i rozdziale „5.4. Porównanie pośrednie – Kd (badanie ENDEAVOR) vs Vd (skorygowany czas leczenia bortezomibem – 8 cykli)” przedstawiono wyniki porównania pośredniego dla schematów Kd vs Vd (ograniczonego do 8 cykli) na podstawie abstraktu konferencyjnego *Ludwig 2018* oraz opracowania NICE (STA Carfilzomib for previously treated multiple myeloma [ID934]). W porównaniu pośrednim ocenie poddano zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia (TEAEs) trwającym 8 cykli i 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki dla schematu Vd, natomiast dla schematu Kd analizowano zdarzenia niepożądane z całego okresu trwania badania ENDEAVOR.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Brak danych odnośnie efektywności praktycznej.

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

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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 kardi toksyczne 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.

Po dawce początkowej karfilzomibu wynoszącej 20 mg/m² pc., dawka ta została zwiększona do 27 mg/m² pc. w badaniu PX-171-009 i do 56 mg/m² pc. w badaniu 2011-003. Porównanie krzyżowe działań niepożądanych mających miejsce w ramieniu z produktem Kyprolis i deksametazonem (Kd) badania 2011-003 z działaniami niepożdanymi z ramienia z produktem Kyprolis, lenalidomidem i deksametazonem (KRd) badania PX-171-009 sugeruje potencjalny związek z wielkością dawki następujących działań niepożądanych: niewydolność serca (Kd 8,2%; KRd 6,4%), duszność (Kd 30,9%; KRd 22,7%), nadciśnienie tętnicze krwi (Kd 25,9%; KRd 15,8%), oraz nadciśnienie płucne (Kd 1,3%; KRd 0,8%).

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

Informacje zamieszczone w odnalezionym przez wnioskodawcę komunikacie EMA, zostały uwzględnione w ChPL Kyprolis.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

W analizie klinicznej wnioskodawcy w rozdziale „7.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie danych przedstawionych w PSUR” przedstawiono podsumowanie Okresowego Raportu o Bezpieczeństwie Leku (PSUR za okres 6 miesięcy (20.01.20018 – 19.07.2018 roku).

4.3. Komentarz Agencji

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 badanie randomizowane kliniczne spełniające kryteria włączenia:

- Badanie *ENDEAVOR* oceniające efektywność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu do bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej 1, ale nie więcej niż 3 schematy leczenia.

W wyniku systematycznego wyszukiwania wnioskodawca nie odnalazł badań klinicznych bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem (Kd) z pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (Pd) oraz z lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (Rd) w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, u których zastosowano co najmniej jeden, ale nie więcej niż trzy schematy leczenia. Wnioskodawca nie zidentyfikował badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego ani wykonanie analizy sieciowej. Dodatkowo ze względu na różnice w populacjach pomiędzy badaniem MM-003 a badaniem ENDEAVOR odstąpiono od przedstawienia unadjusted comparison dla schematów Kd vs Pd.

W celu zestawienia wyników dla schematu Kd vs schemat Rd włączono 1 randomizowane badanie kliniczne:

- ASPIRE, które dotyczyło stosowania karfilzomibu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w porównaniu do lenalidomidu z deksametazonem (Rd) u chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, po 1-3 poprzednich terapiach.

Wyniki:

➤ Porównanie schematów Kd vs Rd

➤ Porównanie schematów Kd vs Vd (badanie ENDEAVOR)

Mediana OS w badaniu *ENDEAVOR* dla schematu Kd wynosiła 47,6 miesięcy, natomiast dla populacji pacjentów stosujących schemat Vd, mediana OS wynosiła 40 miesięcy. Stosowanie Kd wiązało się z mniejszym o 21% ryzykiem zgonu w stosunku do grupy leczonej Vd: HR=0,79 (95% CI: 0,65; 0,96), p=0,001.

Mediana PFS w badaniu *ENDEAVOR* dla schematu Kd wynosiła 18,7 miesięcy, natomiast dla populacji pacjentów stosujących schemat Vd, mediana PFS wynosiła 9,4 miesięcy. Stosowanie Kd wiązało się z mniejszym o 37% ryzykiem progresji choroby lub zgonu w stosunku do grupy leczonej Vd: HR=0,53 (95% CI: 0,44; 0,65), p<0,0001.

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 istotnych statystycznie różnic pomiędzy schematem Kd a Vd w odniesieniu do wszystkich analizowanych punktów czasowych (12-72 tyg.). Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w odniesieniu do skali oceniającej ogólny stan zdrowia i jakość życia (GHS/QoL) wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść schematu Kd, natomiast otrzymany wynik nie był istotny klinicznie. Ponadto, statystycznie istotną poprawę na korzyść schematu Kd uzyskano dla podskali: zmęczenia, bólu, działań niepożądanych oraz skali FACT/GOG-Ntx. Różnice pomiędzy porównywanymi schematami (Kd vs Vd) wykazują istotność statystyczną, ale nie osiągnęły istotności klinicznej. Natomiast nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w przypadku oceny skali funkcjonalnej kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie w rolach życiowych). Pacjenci otrzymujący schemat Kd doświadczyli istotnie dłuższego czasu do pogorszenia jakości życia (GHS/QoL) o więcej niż 15 punktów w porównaniu do osób stosujących schemat Vd (mediana czasu do pogorszenia wyniosła 3,7 versus 2,8 miesiąca odpowiednio dla Kd vs Vd).

W większości punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie, zaobserwowano wyższe odsetki odpowiedzi w ramieniu Kd względem Vd: całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) (357 (77%) vs 293 (63%)), odpowiedź całkowita (CR) (50 (11%) vs 20 (4%)) - różnica w odsetkach była istotna statystycznie.

Analiza bezpieczeństwa

➤ Porównanie schematów Kd vs Rd (dane na podstawie badania ENDEAVOR oraz ASPIRE, adjusted comparison)

Zdarzenia niepożądane ogółem w każdym stopniu nasilenia wystąpiły u 99% pacjentów stosujących schemat Kd, natomiast w ramieniu Rd odsetek ten wyniósł 97,9%. Do AEs występujących u 30% (w badaniu *ENDEAVOR*) i 25% (w badaniu *ASPIRE*) pacjentów należy: anemia, biegunka, gorączka, duszności, zmęczenie oraz nadciśnienie. Niewydolność serca (≥ 3 stopnia) wystąpiła u 6% pacjentów w grupie Kd i u 2,1% w Rd. Ostrą niewydolność nerek zgłosiło 6% i 3,3% odpowiednio leczonych Kd i Rd. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 59% (Kd) i 53,7% (Rd) uczestników badania.

➤ Porównanie schematów Kd vs Vd (badanie ENDEAVOR)

Ocena bezpieczeństwa dla porównania Kd vs Rd wykazała, iż stosowanie schemat Kd wiązało się z mniejszym o 46% ryzykiem przerwania leczenia ogółem w porównaniu do stosowania schematu Vd, **OR=0,54** (95%CI: 0,33; 0,89, p=0,015). Dla pozostałych punktów końcowych, takich jak: przerwanie leczenia z powodu: progresji choroby, AEs, decyzji pacjenta, decyzji badacza, zgonu, wycofania zgody, niezgodności lub innych oraz przerwanie leczenia w wydłużonym okresie obserwacji, nie uzyskano istotnych statystycznie różnic.

W grupie pacjentów stosujących schemat Kd zaobserwowano mniejszy odsetek zgonów ogółem, zgonów z powodu progresji, zgonów z przyczyn nieznanych oraz większy odsetek zgonów z powodu działań niepożądanych - zaobserwowane odsetki zgonów w obu badanych grupach nie różniły się istotnie statystycznie. Jedynie istotnie więcej zgonów miało miejsce z przyczyn nieznanych, w populacji chorych stosujących schemat Vd (OR=0,65 (95%CI: 0,43; 1,0)).

Schemat Kd charakteryzował znamienne statystycznie mniejszą ilością zdarzeń niepożądanych dla punktów końcowych takich jak: neuroptia obwodowa (AEs ≥ 3 stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów oraz AEs ≥ 2 stopnia), biegunka (AEs ≥ 3 stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów).

Według publikacji Dimopoulos 2017 (badanie ENDEAVOR) do najczęstszych hematologicznych i niehematologicznych zdarzeń niepożądanych w grupie stosującej schemat Kd należą:

- 1-2 stopnia: biegunka (32%) gorączka (29%), kaszel (28%), zaparcia, duszności, zmęczenie i anemia (26%);
- 3 stopnia: anemia (16%), nadciśnienie (14%), biegunka, zmęczenie, zapalenie płuc (8);
- 4 stopnia: małopłytkowość (5%), zmniejszona liczba płytek krwi (3%);
- 5 stopnia: zapalenie płuc i nerwoból serca (1%).

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel

Celem analizy wnioskodawcy była ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Kyprolis (karfilzomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden, ale nie więcej niż trzy schematy leczenia.

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności, CUA

Porównywane interwencje

Głównym komparatorem w ramach niniejszej analizy był lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Rd). Jako dodatkowy komparator wybrano bortezomib w połączeniu z deksametazonem (schemat Vd).

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ).

W związku z niewielkimi kosztami ponoszonymi przez pacjentów odstąpiono od przeprowadzenia analizy z perspektywy wspólnej.

Horyzont czasowy

30-letni (dożywotni)

Dyskontowanie

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

Model

W ramach analizy wykorzystano model globalny, który następnie zaadaptowano do polskich warunków. Specyficzne polskie dane objęły zużycie zasobów, koszty oraz zapisy programu lekowego.

W modelu wyodrębniono następujące stany zdrowia:

- przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free*, PF);
- progresja choroby (ang. *post progression*, PP);
- zgon.

Wykonano model typu *partitioned survival* (oparty o krzywe OS i PFS). W modelu pacjenci rozpoczynają leczenie w stanie PF. W ramach stanu PF wyodrębniono okres leczenia (ang. *on treatment*) oraz okres bez leczenia w przypadku remisji choroby (ang. *off treatment*). Odsetek pacjentów w stanie PF bez leczenia wyznaczono jako obszar między krzywą PFS a krzywą TTD (czas do przerwania leczenia, ang. *time to treatment discontinuation*). Założono, że chorzy w stanie PP mogą otrzymać kolejną linię leczenia lub najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

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

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Modelowanie efektów zdrowotnych oparto na danych z dwóch badań:

- ENDEAVOR – dla schematu karfilzomib + deksametazon (Kd) i bortezomib + deksametazon (Vd)
- ASPIRE – dla schematu lenalidomid + deksametazon (Rd).

Wnioskodawca na potrzeby analizy dokonał modelowania wyników w/w badań poza jego horyzont czasowy poprzez ekstrapolację krzywych Kaplana-Meiera dla OS, PFS i TTD. Wyniki modelowania następnie zostały zaimplementowane do modelu.

Przeżycie wolne od progresji

Krzywą PFS dla porównania **Kd vs Vd** wyznaczono w wyniku

Zapisy ChPL Velcade wskazują, iż bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem (Vd) w leczeniu postępującego szpiczaka mnogiego można stosować maksymalnie przez osiem 21-dniowych cykli terapii, czyli łącznie 168 dni.

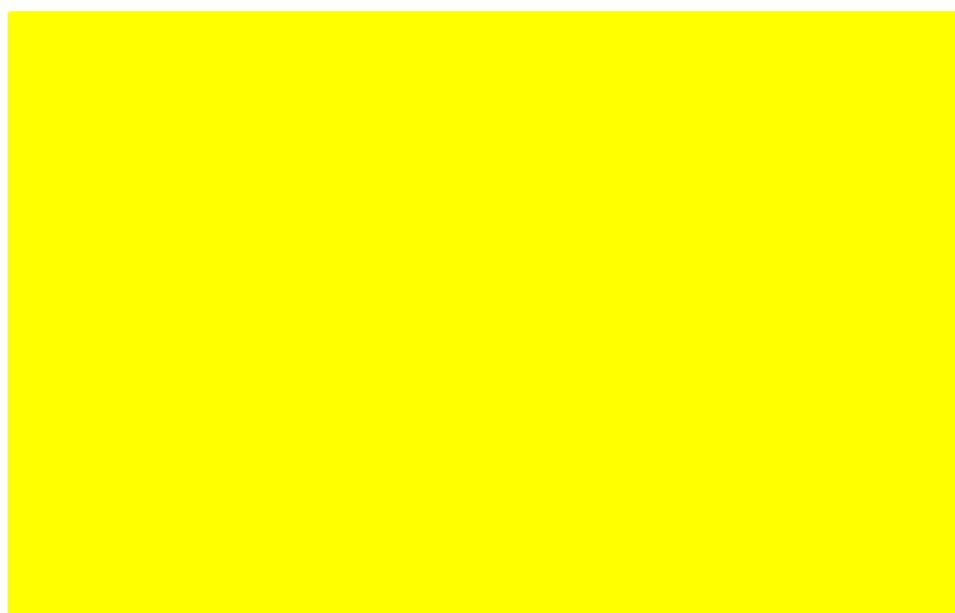
Z kolei dla porównania **Kd vs Rd**, wykorzystano

Rysunek 1. Krzywe PFS przyjęte w modelu ekonomicznym wnioskodawcy

Przeżycie całkowite



Dla porównania Kd vs Rd,



Rysunek 2. Krzywe OS przyjęte w modelu wnioskodawcy

Czas do przerwania leczenia



W związku z maksymalnym zalecanym czasem leczenia schematem Vd wynoszącym 168 dni (ChPL Velcade) w modelu przyjęto,

Zdarzenia niepożądane

Do modelu zaimplementowano zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia nasilenia. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych na jeden cykl modelu obliczono na podstawie częstości AE oraz średniego czasu leczenia w badaniach ENDEAVOR i ASPIRE (9,15 miesięcy dla Kd, 6,9 miesięcy dla Vd oraz 16,26 miesięcy dla Rd). Założono stałe ryzyko tych zdarzeń w czasie, niezależnie od uzyskania lub braku odpowiedzi na leczenie. W modelu nie uwzględniono zdarzeń niepożądanych dla kolejnych linii leczenia.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty leków;
- koszty podania leków;
- koszty leczenia działań niepożądanych stopnia 3. i 4.;

- koszty diagnostyki i monitorowania;
- koszty leczenia po progresji;
- koszt opieki paliatywnej.

Cena karfilzomibu pochodzi od wnioskodawcy i wynosi [redacted] PLN netto ([redacted] brutto) za opakowanie 10 mg oraz [redacted] PLN netto ([redacted] PLN brutto) za opakowanie 30 mg. Wnioskodawca proponuje RSS, w ramach którego zobowiązuje się [redacted].

Cenę za mg lenalidomidu, bortezomibu i deksametazonu oraz innych leków stosowanych po progresji oszacowano w oparciu o komunikat NFZ dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres styczeń 2018 – czerwiec 2019. W przypadku substancji nie uwzględnionych w tym komunikacie, wykorzystywano dane NFZ DGL odnośnie kwoty i wielkości refundacji za okres kwiecień 2018 – marzec 2019. Dla leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP (talidomid) korzystano z Załącznika nr 3 do Zarządzenia Nr 97/2019/DGL Prezesa NFZ z dnia 30 lipca 2019 r.

Dawkowanie leków stosowanych w porównywanych schematach, tj. Kd, Vd i Rd ustalono na podstawie badania ENDEAVOR i ASPIRE. Dawkowanie innych leków, wchodzących w skład terapii po progresji choroby przyjęto na podstawie danych z modelu globalnego.

Udział poszczególnych terapii stosowanych po progresji choroby i czas ich trwania zaczerpnięto z modelu globalnego.

Średnią powierzchnię ciała ([redacted]), średnią masę ciała ([redacted]) oraz średni wiek ([redacted]) przyjęto na podstawie badania ENDEAVOR.

Koszty podania wyliczono wg Zarządzeń Prezesa NFZ. Przyjęto, że karfilzomib podawany jest w trybie ambulatoryjnym, zaś bortezomib w ramach hospitalizacji jednego dnia. Lenalidomid występuje w postaci tabletek - założono, że będzie on przyjmowany samodzielnie przez pacjenta, a koszt przyjęcia w trybie ambulatoryjnym związany z wydaniem leku naliczany będzie raz na cykl. W przypadku deksametazonu będącego w postaci tabletek przyjęto, że będzie on przyjmowany przez pacjenta – koszt podania równy 0,00 PLN. Analogicznie określono koszty podania leków stosowanych po progresji.

Koszty diagnostyki i monitorowania oszacowano na podstawie wyceny obowiązującej w aktualnie realizowanym programie lekowym B.54: „Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)”. Dodatkowo, dla chorych bez progresji choroby, nieotrzymujących aktywnego leczenia założono, że monitorowanie odbywa się w ramach porady ambulatoryjnej raz na dwa miesiące (świadczenie specjalistyczne W12).

Koszt monitorowania terapii stosowanych po progresji choroby wyznaczono tak jak opisano powyżej, przy jednoczesnym założeniu, że 21,4% chorych otrzymuje lenalidomid i pomalidomid w ramach programu lekowego (koszt rozliczony jako świadczenie diagnostyka w programie leczenia chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego). Z kolei koszt monitorowania pozostałych pacjentów rozliczany jest w ramach świadczenia „okresowa ocena skuteczności chemioterapii”. Koszt monitorowania bez aktywnego leczenia przyjęto jako koszt jednej wizyty ambulatoryjnej w miesiącu.

Spośród działań niepożądanych uwzględniono działania 3. i 4. stopnia. Częstość występowania oparto na danych z badania ENDEAVOR i ASPIRE. Koszty leczenia określono na podstawie innych analiz ekonomicznych¹, danych Instytutu Arcana (praca nieopublikowana), publikacji Śliwczyński 2017, kosztów hospitalizacji dla grup JGP E88, A31, D16 oraz założeń własnych.

Koszt opieki terminalnej przyjęto za analizą ekonomiczną „Kyprolis (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim (plazmocytowym) w II, III i IV linii leczenia”.

Tabela 25. Kluczowe założenia kosztowe uwzględnione w modelu wnioskodawcy [PLN]

Rodzaj kosztu	Wartość	Źródło
	Koszt schematu/ cykl	

¹ MAHTA, Kyprolis® (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim (plazmocytowym) w II, III i IV linii leczenia, Analiza ekonomiczna, Nr. 20/2018; HealthQuest, Pomalidomid (Imnovid®) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia lenalidomidem i bortezomibem, Analiza ekonomiczna, Nr. 038/2017.

Rodzaj kosztu		Wartość	Źródło
Kd	karfilzomib	1. cykl: [] bez RSS/ [] z RSS Kolejne cykle: [] bez RSS/ [] z RSS	Dane Wnioskodawcy
	deksametazon	87,98	Komunikaty DGL za okres kwiecień 2018 – marzec 2019
Vd	bortezomib	974,92	Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do czerwca 2019 r.
	deksametazon	112,87	Komunikaty DGL za okres kwiecień 2018 – marzec 2019
Rd	lenalidomid	18 637,88	Komunikaty DGL za okres kwiecień 2018 – marzec 2019
	deksametazon	89,59	Komunikaty DGL za okres kwiecień 2018 – marzec 2019
Leczenie po progresji*		5 403,23	Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do czerwca 2019 r., Komunikaty DGL za okres kwiecień 2018 – marzec 2019, Załącznik nr 3 do Zarządzenia nr 97/2019/DGL Prezesa NFZ z dnia 30 lipca 2019 roku, Obwieszczenie MZ z 30.08.2019 r.
RDI			
Kd	karfilzomib	[]	Badanie ENDEAVOR
	deksametazon	84,6%	
Vd	bortezomib	82,3%	Badanie ENDEAVOR
	deksametazon	81,4%	
Rd	lenalidomid	93,2%	Badanie ASPIRE
	deksametazon	86,1%	
Koszt podania/ cykl			
karfilzomib		648,96	Załącznik nr 1 Zarządzenie Nr 100/2019/DGL Prezesa NFZ
bortezomib		1 559,68	Załącznik nr 1 Zarządzenie Nr 81/2019/DGL Prezesa NFZ
lenalidomid		108,16	Załącznik nr 1 Zarządzenie Nr 100/2019/DGL Prezesa NFZ
deksametazon		0,00	Założenie Wnioskodawcy
Leczenie po progresji*		582,48	Załącznik nr 1 Zarządzenie Nr 100/2019/DGL Prezesa NFZ, Załącznik nr 1 Zarządzenie Nr 81/2019/DGL Prezesa NFZ
Koszt diagnostyki i monitorowania/ cykl			
Stan bez progresji	Aktywne leczenie	256,81	Załącznik nr 2 Zarządzenie nr Zarządzenie Nr 100/2019/DGL Prezesa NFZ (Diagnostyka w programie leczenia chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego)
	Brak aktywnego leczenia	29,90	Załącznik nr 5a Zarządzenie nr 22/2018/DSOZ Prezesa NFZ (Świadczenie specjalistyczne W12)
Stan po progresji	Aktywne leczenie	120,13	Załącznik nr 2 Zarządzenie nr Zarządzenie Nr 100/2019/DGL Prezesa NFZ, Załącznik nr 99/2019/DGL Prezesa NFZ (katalog świadczeń wspomagających)
	Brak aktywnego leczenia	59,79	Załącznik nr 5a Zarządzenie nr 22/2018/DSOZ Prezesa NFZ
Koszt opieki paliatywnej/ pacjent			

Rodzaj kosztu	Wartość	Źródło
Opieka paliatywna	4 960,35	AE „Kyprolis (karfilzom b) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim (plazmocytowym) w II, III i IV linii leczenia”

*koszty całkowite, jednakowe dla porównywanych ramion

Użyteczności stanów zdrowia

Podstawę do wyznaczenia użyteczności stanów zdrowia stanowiły wartości użyteczności zaczerpnięte z publikacji Agthoven 2004. Następnie wyniki jakości życia uzyskane w badaniu ENDEAVOR zmapowano za pomocą algorytmu z publikacji Proskorovsky 2014 i oszacowano średnie zmiany użyteczności, zależne od obecności progresji choroby oraz otrzymywanej terapii. Ostatecznie wartości użyteczności w modelu wyznaczono, wychodząc od wartości początkowej z Agthoven 2004 (0,81), i korygując ją o średnie zmiany użyteczności. Ze względu na to, że schemat Rd nie był podawany w badaniu ENDEAVOR, przyjęto taką samą użyteczność jak dla ramienia Kd. Wartości użyteczności zastosowane w modelu zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 26. Wartości użyteczności przyjęte w analizie wnioskodawcy

Stan zdrowia	Kd, Rd	Vd
Przed progresją – stan wyjściowy	0,810	0,810
Przed progresją – kolejne cykle	0,818	0,791
Progresja	0,742	0,715
Zgon	0,000	0,000

W analizie przyjęto dodatkowo utratę użyteczności związaną z występowaniem zdarzeń niepożądanych. Wartości spadku użyteczności oraz średnie długości trwania dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych zostały ustalone na podstawie raportu przedłożonego do NICE dla pomalidomidu w leczeniu szpiczaka. Wartości zagregowanych spadków użyteczności dla zdarzeń niepożądanych uzyskano poprzez pomnożenie obniżek wartości użyteczności przez prawdopodobieństwo ich wystąpienia oraz czas trwania, które określono na podstawie próby klinicznej ENDEAVOR i ASPIRE (0,00015 dla Kd i 0,00016 dla Vd, 0,00014 dla Rd).

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Analiza kosztów-użyteczności

Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej – wariant bez RSS/z RSS.

Parametr	Interwencja	Komparator
Porównanie Kd vs Rd		
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
Efekt [QALY]	4,58	3,54
Efekt inkrementalny [QALY]	1,04	
ICUR [PLN/QALY]	242 003/	
Porównanie Kd vs Vd		
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
Efekt [QALY]	4,58	2,26
Efekt inkrementalny [QALY]	2,32	
ICUR [PLN/QALY]	259 682/	

Kd – karfilzomib + deksametazon; Rd – lenalidomid + deksametazon; Vd – bortezomib + deksametazon

Wnioskodawca oszacował, że Kd przynosi dodatkowy efekt zdrowotny w porównaniu z Rd w wysokości 1,04 QALY, a w porównaniu z Vd dodatkowy efekt wynosi 2,32 QALY. Stosowanie wnioskowanej interwencji jest przy tym droższe od Rd o w wariantcie bez RSS/ z RSS. Natomiast dla porównania Kd vs Vd koszt inkrementalny wyniósł w wariantcie bez RSS/ z RSS.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Kd zarówno w miejsce Rd, jak i Vd jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania **Kd vs Rd** wyniósł **242 003/ PLN/QALY** bez RSS/ z RSS. Wnioskowana interwencja jest więc terapią kosztowo nieużyteczną w porównaniu z Rd wariantcie bez RSS i kosztowo-użyteczną. Z kolei dla porównania **Kd vs Vd** oszacowany ICUR wyniósł **259 682/ PLN/QALY** bez RSS/ z RSS. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji - wnioskowana interwencja jest więc terapią kosztowo nieużyteczną w porównaniu z Vd w wariantcie bez RSS.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto jednego opakowania leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności (139 953 PLN/QALY), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi z perspektywy płatnika publicznego:

- **Kd vs Rd:** PLN netto odpowiednio dla opakowania 10 mg/30 mg;
- **Kd vs Vd:** PLN netto odpowiednio dla opakowania 10 mg/30 mg.

Cena karfilzomibu zaproponowana przez wnioskodawcę to PLN netto za opakowanie 10 mg oraz PLN netto za opakowanie 30 mg.

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

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Analiza deterministyczna

W przypadku porównania **Kd vs Rd** największy wpływ na uzyskane wyniki miała wartość

Dodatkowo, przyjęcie

Na poniższym wykresie

(rys. 3) przedstawiono wyniki analizy deterministycznej dla parametrów o największym wpływie na wynik w wariancie z RSS. Szczegółowe wyniki, w tym dla wariantu bez RSS, znajdują się w rozdz. 1.7.2.2. analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Rysunek 3. Wyniki analizy deterministycznej dla porównania Kd vs Rd w wariancie z RSS

W porównaniu **Kd vs Vd**

Na poniższym wykresie

(rys. 4) przedstawiono wyniki analizy deterministycznej dla parametrów o największym wpływie na wynik w wariancie z RSS. Szczegółowe wyniki, w tym dla wariantu bez RSS, znajdują się w rozdz. 1.7.2.2. analizy ekonomicznej wnioskodawcy.



Rysunek 4. Wyniki analizy deterministycznej dla porównania Kd vs Vd w wariancie z RSS

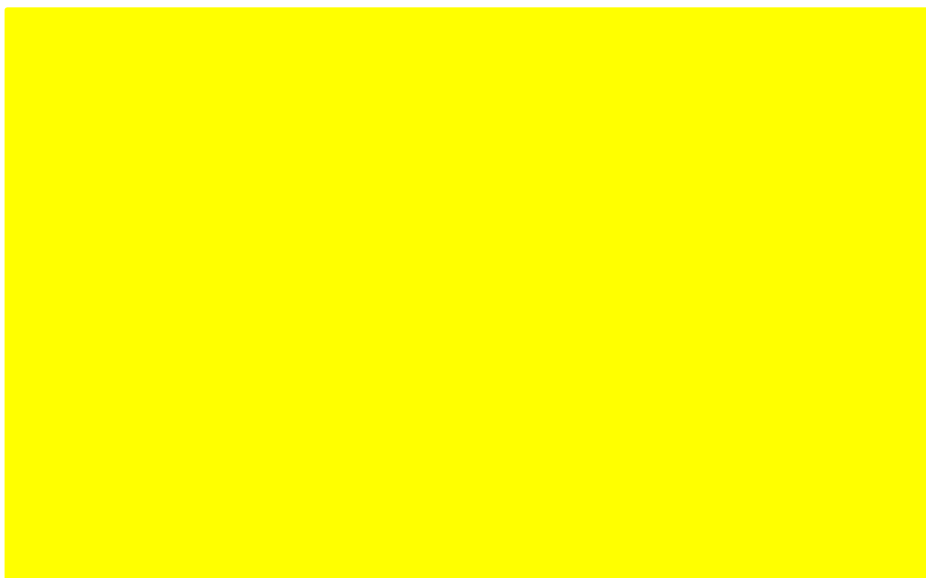
Analiza probabilistyczna

W ramach analizy probabilistycznej wnioskodawcy przeprowadzono 2000 symulacji.

Prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności Kd względem Rd wynosi [redacted] w wariancie bez RSS oraz ~ [redacted] w wariancie z RSS (dla progu opłacalności równego 135 000 PLN/QALY).

Z kolei prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności Kd względem Vd wynosi [redacted] zarówno w wariancie bez RSS jak i z RSS (dla progu opłacalności równego 135 000 PLN/QALY).

Poniżej przedstawiono wykresy krzywych opłacalności dla porównania Kd vs Rd (rys. 5) oraz Kd vs Vd (rys. 6) w wariancie RSS.



Rysunek 5. Krzywa akceptowalności dla porównania Kd vs Rd, wariant z RSS



Rysunek 6. Krzywa akceptowalności dla porównania Kd vs Vd, wariant z RSS

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości znajdują się w rozdz. 1.7.2.3. AE wnioskodawcy.

5.2.4. Wariant dodatkowy – dawkowanie z badania ARROW

W ramach dodatkowego wariantu analizy ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono dawkowanie karfilzomibu na podstawie badania ARROW (70,0 mg/m², 3 podania/cykl). W analizie podstawowej dawkowanie przyjęto zgodnie z ChPL Kyprolis – 56,0 mg/m² (6 podań/cykl).

Przedstawienie dodatkowego wariantu, opartego na dawkowaniu z badania ARROW, wynika z zapisu wnioskowanego programu lekowego:

W zaleceniach PGSz z 2019 r. wspomniano o pracach nad alternatywnym dawkowaniem karfilzomibu: „Schemat Kd ulega obecnie modyfikacji na wygodne podawanie karfilzomibu raz w tygodniu, co zostało zatwierdzone przez FDA w 2018 r. na podstawie wyników badania ARROW”. Wobec tego nie można wykluczyć dodania w zaleceniach PGSz alternatywnego schematu dawkowania Kd opartego o badanie ARROW, co mogłoby skutkować dodaniem nowego schematu dawkowania do wnioskowanego programu lekowego (patrz również rozdz. 4.2.1.2. oraz rozdz.8.).

Wyniki dodatkowego wariantu prezentuje poniższa tabela.

Tabela 28. Wyniki analizy ekonomicznej dla wariantu z dawkowaniem z badania ARROW – wariant bez RSS/z RSS.

Parametr	Interwencja	Komparator
Porównanie Kd vs Rd		
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
Efekt [QALY]	4,58	3,54
Efekt inkrementalny [QALY]	1,04	
ICUR [PLN/QALY]		
Porównanie Kd vs Vd		
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
Efekt [QALY]	4,58	2,26
Efekt inkrementalny [QALY]	2,32	

Parametr	Interwencja	Komparator
ICUR [PLN/QALY]		

Kd – karfilzomib + deksametazon; Rd – lenalidomid + deksametazon; Vd – bortezomib + deksametazon

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/?	Patrz rozdział 0 Błąd! Wynik nieprawidłowy dla tabeli. W wybór komparatorów jest spójny z analizą kliniczną.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ, przy czym, ze względu na kategorię dostępności – program lekowy – odbiegać od wyników z perspektywy płatnika publicznego.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Analizę wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym (30 lat). Należy mieć jednak na uwadze, że wyniki dotyczące skuteczności ekstrapolowano znacznie poza horyzont czasowy badania.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT: 5% dla kosztów, 3,5% dla wyników zdrowotnych.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wybór techniki analitycznej jest uzasadniony wynikami analizy klinicznej.

Przyjęty w analizie wnioskodawcy horyzont czasowy był dożywotni (30-letni). Przedstawiona przez wnioskodawcę ekstrapolacja OS wykazała, że odsetek żyjących pacjentów po 30 latach wynosi [] w ramieniu karfilzomibu, [] w grupie lenalidomidu oraz [] po stronie bortezomibu. W związku z powyższym przyjęty horyzont czasowy wydaje się być wystarczający dla uchwycenia różnic w generowanych efektach i kosztach między porównywanymi technologiami. Niemniej jednak dożywotni horyzont analizy może stanowić ograniczenie w przypadku, gdy zaimplementowane do modelu dane dotyczące przeżycia pacjentów pochodzą ze stosunkowo krótkiego okresu obserwacji i konieczna jest ekstrapolacja danych znacznie poza horyzont badania (patrz także rozdz. 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu).

Ocena wyboru technologii alternatywnych została przedstawiona w rozdz. 3.6. Wybór komparatorów w analizie ekonomicznej był spójny z analizą kliniczną. Należy zauważyć, że w ramach analizy wpływu na budżet przeprowadzono porównanie z dodatkowym komparatorem – Pd (pomalidomid + deksametazon). W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię ze schematem Pd. Nie zidentyfikowano także żadnych badań dla schematu Pd, które umożliwiłyby przeprowadzenie porównania pośredniego lub jakościowe zestawienie wyników. W związku z powyższym, porównanie Kd vs Pd ogranicza się tylko do analizy wpływu na budżet.

Nie zidentyfikowano błędów z strukturze ani formułach w dostarczonym modelu farmakoekonomicznym, zatem pod tym kątem model można uznać za poprawny. Struktura modelu jest klasyczna dla chorób onkologicznych.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Tak jak w przypadku analizy klinicznej, kluczowym ograniczeniem jest brak badań klinicznych bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z głównym komparatorem – Rd, a także z komparatorem dodatkowym – Pd. Co więcej odnalezione dowody naukowe nie pozwoliły Wnioskodawcy na przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego. W związku z powyższym porównanie Kd vs Rd, przeprowadzone [REDAKTOWANE]. Z kolei dla porównania Kd vs Pd, dostępne dowody nie umożliwiły nawet na przedstawienie jakościowego zestawienia wyników.

Ograniczeniem analizy jest brak danych długookresowych i wynikająca z tego faktu konieczność ekstrapolacji danych na długi horyzont czasowy. W ramach analizy wrażliwości nie badano wpływu skrócenia horyzontu czasowego na wyniki analizy. Zgodnie z uzasadnieniem wnioskodawcy: „Przyjmując horyzont czasowy z badania ENDEAVOR analiza ekonomiczna nie uwzględnia przebiegu życia bardzo dużych odsetków pacjentów, a co za 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.” Warto zwrócić uwagę, że aktualnie dostępne dane kliniczne dla OS odnoszą się do mediany okresu obserwacji wynoszącej ok. 37 miesięcy. Przy skróceniu horyzontu czasowego do 4 lat, ICUR dla porównania Kd vs Rd wynosi [REDAKTOWANE] PLN/QALY, a dla porównania Kd vs Vd [REDAKTOWANE] PLN/QALY w wariancie z RSS.

Uwzględnione w modelu dane kosztowe były aktualne na miesiąc wrzesień 2019 r.

Dane dotyczące użyteczności uzyskano z publikacji Agthoven 2004. Następnie wartości te zostały skorygowane o wartości użyteczności zmapowane w oparciu o wyniki badania ENDEAVOR i wzór z publikacji Proskorovsky 2014. Takie podejście zastosowano również w celu oceny przez NICE w 2017 r. W ówczesnej ocenie ERG (ang. Evidence Review Group) zastosowanie wyłącznie użyteczności zaczerpniętych z badania zostało uznane za bardziej poprawne. Model wnioskodawcy umożliwiał zmianę danych dla użyteczności na wartości oparte o wyniki badania klinicznego – zmiana ta nie powodowała zmiany wnioskowania z analizy podstawowej wnioskodawcy. Warto dodatkowo zwrócić uwagę, że populacja z badania Agthoven 2004 różni się od populacji wnioskowanej – w raportowanym badaniu wzięli udział wcześniej nieleczeni chorzy na szpiczaka mnogiego ≤ 65 r.ż. w II lub III stadium choroby.

Wykonana przez autorów analizy deterministyczna analiza wrażliwości wykazała, że w przypadku porównania Kd vs Rd największy wpływ na wyniki [REDAKTOWANE] została zaczerpnięta z badania ENDEAVOR [REDAKTOWANE] i jest zbliżona do wartości tego parametru przyjętych w innych analizach ekonomicznych dla omawianego wskazania (patrz np. AE Kyprolis nr zlecenia 20/2018 lub AE Ninlaro nr zlecenia 126/2019).

[REDAKTOWANE] zaś lenalidomid podawany jest w postaci doustnej.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizie ekonomicznej wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną oraz ocenę konwergencji. Walidacja wewnętrzna polegała na wprowadzeniu do modelu zerowych i skrajnych wartości oraz testowaniu powtarzalności uzyskiwanych wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych. Dodatkowo dokonano zmiany wartości poszczególnych parametrów, aby sprawdzić, czy model w oczekiwany sposób reaguje na wprowadzone zmiany (w analogiczny sposób sprawdzono także deterministyczną analizę wrażliwości).

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. W wyniku wyszukiwania

odnaleziono trzy analizy ekonomiczne: NCPE 2017, Jakubowiak 2017 oraz Jakubowiak 2016 (w postaci abstraktu konferencyjnego).

Publikacja NCPE 2017 dotyczyła oceny efektywności kosztowej icksazomibu (Ninlaro) we wskazaniu: leczenie dorosłych ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia. Jednym z komparatorów był karfilzomib + deksametazon. Jednak ze względu na odmienną niż analizowana interwencję, analitycy Agencji zdecydowali się odstąpić od omawiania wyników tej analizy.

Celem Jakubiak 2017 była ocena efektywności kosztowej wnioskowanej interwencji Kd w względem schematu Vd w warunkach amerykańskich. Model przedstawiony w niniejszej publikacji także opiera się na modelu globalnym, w związku z czym generalnie założenia analizy ekonomicznej z tej publikacji są bardzo zbliżone do założeń uwzględnionych w analizie wnioskodawcy. W modelu tym również uwzględniono trzy stany zdrowia: bez progresji (on treatment i off treatment), progresji oraz zgonu. Model był modelem typu partitioned survival w 30-letnim horyzoncie czasowym. Zastosowano podobne podejście do szacowania OS: również wyznaczono

Określenie OS dla ramienia Vd po okresie 48 miesięcy oparto o dane z SEER (ang. Surveillance, Epidemiology and End Results). W modelu przyjęto podobne założenia odnośnie zdarzeń niepożądanych (≥ 3 stopnia) oraz wyznaczenia wartości (źródła) takich parametrów jak: użyteczności, utraty użyteczności związanej z AE oraz względnej intensywności dawki - wartości tych parametrów są takie same jak w modelu wnioskodawcy. W analizie amerykańskiej przyjęto inne stopy dyskontowe (3% dla kosztów i efektów). Ponadto nie uwzględniono schematu Rd jako komparatora. Uzyskano następujące wyniki: 5,12 QALY w ramieniu Kd, 3,62 QALY w ramieniu Vd, a efekt inkrementalny wyniósł 1,50 QALY – wartości te są niższe od uzyskanych w niniejszej analizie. W analizie wnioskodawcy nie odniesiono się do różnic w uzyskanych wartościach QALY. Oszacowany w analizie podstawowej współczynnik ICER był równy 121 828 \$/QALY (terapia Kd jest kosztowo efektywna względem Vd – próg opłacalności wynoszący 150 000\$).

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

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

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wnioskodawcy była ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Kyprolis (karfilzomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden, ale nie więcej niż trzy schematy leczenia. Wnioskowaną technologię porównano do:

- lenalidomidu + deksametazon (Rd);
- bortezomibu + deksametazon (Vd).

Wyniki

Wnioskodawca oszacował, że Kd przynosi dodatkowy efekt zdrowotny w porównaniu z Rd w wysokości 1,04 QALY, a w porównaniu z Vd dodatkowy efekt wynosi 2,32 QALY. Stosowanie wnioskowanej interwencji jest przy tym droższe od Rd o [redacted] w wariacie bez RSS/ z RSS. Natomiast dla porównania Kd vs Vd koszt inkrementalny wyniósł [redacted] w wariacie bez RSS/ z RSS.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Kd zarówno w miejsce Rd, jak i Vd jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania **Kd vs Rd** wyniósł **242 003/ [redacted] PLN/QALY** bez RSS/ z RSS. Wnioskowana interwencja jest więc terapią kosztowo nieużyteczną w porównaniu z Rd w wariacie bez RSS i kosztowo-użyteczną [redacted]. Z kolei dla porównania **Kd vs Vd** oszacowany ICUR wyniósł **259 682/ 205 383 PLN/QALY** bez RSS/ z RSS. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji - wnioskowana interwencja jest więc terapią kosztowo nieużyteczną w porównaniu z Vd w wariacie bez RSS [redacted]

Oszacowana wartość progowa ceny zbytu netto jednego opakowania leku, wynosi z perspektywy płatnika publicznego:

- **Kd vs Rd:** [redacted] PLN netto odpowiednio dla opakowania 10 mg/30 mg;
- **Kd vs Vd:** [redacted] PLN netto odpowiednio dla opakowania 10 mg/30 mg.

Cena karfilzomibu zaproponowana przez wnioskodawcę to [redacted] PLN netto za opakowanie 10 mg oraz [redacted] PLN netto za opakowanie 30 mg.

Deterministyczna analiza wrażliwości wykazała, że w przypadku porównania Kd vs Rd [redacted]

Prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności Kd względem Rd wynosi [redacted] w wariacie bez RSS oraz ~ [redacted] % w wariacie z RSS, a dla porównania z Vd prawdopodobieństwo to wynosi [redacted] dla wariantu z/bez RSS.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

„Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Kyprolis® (karfilzomib) stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem w terapii dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden, ale nie więcej niż trzy schematy leczenia”.

Populacja docelowa

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

Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0) z zastosowaniem karfilzomibu”, populacja jest ograniczona i zakłada się stosowanie karfilzomibu tylko w skojarzeniu z deksametazonem, u chorych dorosłych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, u których stosowano jeden ale nie więcej niż 3 wcześniejsze schematy leczenia lub linie terapii szpiczaka mnogiego.

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (od stycznia 2020 r. do grudnia 2021 r.).

Porównywane scenariusze

W analizie rozpatrywano dwa scenariusze:

- **istniejący**, stanowiący przedłużenie stanu aktualnego na lata 2020-2021, w którym karfilzomib nie podlega finansowaniu ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, a pacjenci z analizowanej grupy przyjmują lenalidomid + deksametazon (Rd), bortezomib + deksametazon (Vd), pomalidomid + deksametazon (Pd);
- **nowy**, przedstawiający sytuację, w której Minister Zdrowia wyda pozytywną decyzję o finansowaniu ze środków publicznych karfilzomibu w schemacie Kd w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0) z zastosowaniem karfilzomibu”. W tym wypadku wnioskodawca zakłada, że nastąpi częściowe zastąpienie technologii opcjonalnych przez karfilzomib skojarzony z deksametazonem.

Koszty

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

- koszty leków (schematów Kd i Rd oraz Vd podawanych w II, III i IV linii leczenia oraz leków stosowanych w kolejnych liniach po progresji);
- koszty podania leków;
- koszty diagnostyki i monitorowania;
- koszty leczenia po progresji choroby oraz koszty opieki paliatywnej.
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Koszt karfilzomibu określono na podstawie danych od wnioskodawcy - cena hurtowa brutto wnioskowanego opakowania karfilzomibu:

- 30 mg, 1 fiolka to ██████████ PLN w wariantcie bez RSS, z RSS cena hurtowa brutto nie wyższa niż ██████████ PLN.

- 10 mg, 1 fiołka to [redacted] PLN w wariantcie bez RSS, z RSS cena hurtowa brutto nie wyższa niż [redacted] PLN.

Średnią cenę za mg substancji czynnej (bortezomib, deksametazon, lenalidomid) oszacowano na podstawie danych sprzedażowych NFZ za okres 12 miesięcy (11.2017-10.2018).

Uwzględniając zużycie leków (średnia względna intensywność dawki - RDI), średnią powierzchnię ciała, liczbę cykli terapii oraz dawkowanie zaczerpnięte z badań ENDEAVOR i ASPIRE oraz średnie ceny jednostkowe substancji czynnych obliczono koszty schematów Vd, Kd i Rd.

Czas leczenia pacjentów, czas bez progresji choroby czy przeżycie również określono na podstawie analizy ekonomicznej.

Powyżej przedstawione kategorie kosztowe wyznaczono w oparciu o te same założenia co w analizie ekonomicznej.

Należy zauważyć, że zgodnie z obowiązującym programem lekowym leczenia szpiczaka mnogiego, lenalidomid (+DEX) także ma określony czas stosowania - zgodnie z kryteriami zakończenia udziału w programie leczenie jest przerywane w przypadku progresji choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia i w przypadku braku remisji częściowej po 4 cyklach leczenia.

Wszystkie kalkulacje przeprowadzono w wariantcie bez i z RSS.

Kategoria odpłatności i kwalifikacja do grupy limitowej

Kyprolis ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta. Wnioskowane jest włączenie do istniejącej grupy limitowej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja i udziały w rynku

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego KAR w skojarzeniu deksametazonem będzie stosowany w terapii dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden, ale nie więcej niż trzy schematy leczenia (czyli obejmuje pacjentów, którzy otrzymają II, III lub IV linię leczenia).

W analizie przyjęto, że w przypadku włączenia do programu lekowego schematu Kd przejmie udziały w rynku terapii Vd, Rd oraz Pd. W tabeli poniżej zaprezentowano szacowaną przez wnioskodawcę liczbę pacjentów z populacji docelowej oraz udziały poszczególnych schematów ustalone na podstawie konsultacji eksperckich.

Tabela 30. Liczba pacjentów i udziały w rynku poszczególnych schematów u pacjentów ze szpiczakiem mnogim w scenariuszu istniejącym i nowym.

Schemat leczenia	Scenariusz istniejący – liczba pacjentów (udziały w rynku %)		Scenariusz nowy – liczba pacjentów (udziały w rynku %)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Kd	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Vd	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rd	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pd	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Suma	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Wyniki – wariant podstawowy

Wyniki analizy wnioskodawcy przedstawił w uwzględnianym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego. Dodatkowo wyniki przedstawiono bez uwzględnienia lub z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka (wersja bez RSS, wersja z RSS).

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego (bez RSS, z RSS).

Wariant	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
	I rok refundacji	II rok refundacji	I rok refundacji	II rok refundacji	I rok refundacji	II rok refundacji
Kd						
z RSS	■	■	■	■	■	■
Bez RSS	■	■	■	■	■	■
Vd						
z RSS	■	■	■	■	■	■
Bez RSS	■	■	■	■	■	■
Rd						
z RSS	■	■	■	■	■	■
Bez RSS	■	■	■	■	■	■
Pd						
z RSS	■	■	■	■	■	■
Bez RSS	■	■	■	■	■	■
Całkowite wydatki						
z RSS	■	■	■	■	■	■
Bez RSS	■	■	■	■	99 828 446	186 662 452

Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych karfilzomibu nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego. W wersji bez RSS, wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej wzrosną w wariantcie prawdopodobnym o 99,8 mln PLN w I roku refundacji oraz o 186,6 mln PLN w II roku refundacji. Natomiast w przypadku uwzględnienia proponowanego przez podmiot odpowiedzialny RSS wydatki wzrosną odpowiednio o ■ mln PLN w I roku refundacji i o ■ mln PLN w II roku refundacji,

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane wyłącznie z refundacją ceny leku Kyprolis w populacji docelowej bez uwzględnienia RSS wyniosą w wariantcie prawdopodobnym ■ mln PLN w I roku refundacji oraz ■ mln PLN w II roku refundacji, natomiast z uwzględnieniem RSS wyniosą w wariantcie prawdopodobnym ■ mln PLN w I roku refundacji i ■ mln PLN w II roku refundacji.

Wyniki – wariant dodatkowy

W wariantcie dodatkowym analizy wrażliwości oceniono wpływ przyjęcia dawkowania karfilzomibu na podstawie badanie ARROW. W analizie podstawowej wykorzystano schemat dawkowania przedstawiony w badaniu ENDEAVOR (56 mg/m² na 6 podań na cykl), natomiast w badaniu ARROW pacjenci stosowali schemat Kd między innymi w dawce 70 mg/m² na 3 podania na cykl.

W wariantcie dodatkowym testującym dawkowanie z badania ARROW dodatkowe koszty płatnika związane z refundacją produktu leczniczego Kyprolis w ramach programu lekowego, wyniosły:

- w wariantcie z RSS w I roku ■ mln PLN; w II roku ■ mln PLN;
- w wariantcie bez RSS w I roku ■ mln PLN; w II roku ■ mln PLN.

Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy w tabeli poniżej.

Tabela 32. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Oszacowania wnioskodawcy są zbieżne z oszacowaniami ekspertów klinicznych (prof. Marek Hus)
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	NIE	Według wnioskodawcy: „Przyjęty w niniejszej analizie dwuletni horyzont analizy pozwala na uwzględnienie czasu niezbędnego do ustalenia równowagi rynkowej (tj. do osiągnięcia stabilnego wzrostu liczby pacjentów w programie w kolejnych latach), uwzględniającej skumulowaną liczbę leczonych pacjentów”. Patrząc na stosowanie schematu Rd w ramach aktualnego programu lekowego B.54, to okres prawie pięciu lat był niewystarczający do ustalenia równowagi rynkowej (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów), z kolei stabilny wzrost liczby pacjentów obserwowany w programie B54 dla schematu Rd i tak nie został zaimplementowany do modelu wnioskodawcy.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Udziały w rynku technologii wnioskowanej i komparatora w scenariuszu nowym określono na podstawie opinii ekspertów klinicznych. Wnioskodawca zakłada, że schemat Kd przejmie przede wszystkim udziały schematu Rd, co dodatkowo zostało potwierdzone w opinii eksperta klinicznego (prof. Marek Hus). Dużą wątpliwość budzi czy w dłuższym horyzoncie czasowym przejęcie rynku dla schematu Kd na poziomie [] procent zostanie utrzymane. Można się spodziewać stałego wzrostu liczby pacjentów jak i wzrostu udziałów schematu Kd w kolejnych latach refundacji, tak jak miało to miejsce w przypadku schematu Rd. Porównując populację kwalifikującą się do stosowania schematu Rd z populacją kwalifikującą się do stosowania schematu Kd, można stwierdzić że docelowa populacja dla schematu Kd jest co najmniej zbliżonej jeśli nie szersza. W związku z powyższym populacja docelowa dla schematu Kd wydaje się niedoszacowana.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	<p>W rozdziale „3.3.Liczebność populacji wnioskowanej” przedstawiono dane NFZ, dotyczące refundacji substancji bortezomib i lenalidomid.</p> <p><u>Stać liczbę pacjentów w kolejnych latach analizy</u> Mimo jednoznacznych danych wskazujący na wzrost liczby pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka mnogiego i wzrost liczby pacjentów stosujących lenalidomid w kolejnych latach, wnioskodawca przyjął stałą liczbę pacjentów w pierwszym i drugim roku refundacji (tj.: 2752 i 2755). Trend wzrostowy w liczbie pacjentów stosujących lenalidomid jest obserwowany w danych NFZ od 2014 do 2018 roku i wydaje się że nie ma podstaw by wykluczyć utrzymanie się tego trendu w kolejnych latach.</p> <p><u>Koszty lenalidomid</u> Koszty związane ze stosowaniem lenalidomidu wydają się znacznie przeszacowane w analizie wnioskodawcy. Oszacowania wnioskodawcy dla schematu Rd w pierwszym roku w scenariuszu istniejącym można zestawiać z danymi NFZ dla lenalidomidu za lata 2018. Koszt refundacji lenalidomidu w 2018 roku wyniósł 163 737 444 PLN (przy populacji 1627 pacjentów), natomiast w analizie wnioskodawcy ██████████ PLN (przy populacji ██████████);</p> <p>Oceniając rzeczywisty wzrost kosztów refundacji lenalidomidu w latach 2017 i 2018, należy stwierdzić, że jest on proporcjonalny do wzrostu liczby pacjentów w analogicznym okresie. Natomiast wnioskodawca przyjął znaczną kumulację liczby pacjentów w drugim roku refundacji wynikającą ze stopniowego włączania nowych pacjentów do programu (w każdym miesiącu włączano 1/12 całkowitej liczby pacjentów). Rzeczywiste dane NFZ jednoznacznie podważają przyjęte w budżecie wnioskodawcy założenie. Stopniowe włączenie pacjentów w kolejnych miesiącach jest uzasadnione dla nowo powstałego programu lekowego. Schemat Rd jest refundowany w ramach programu lekowego od co najmniej 2014 roku.</p> <p>Przy wzroście populacji o 12% koszt refundacji lenalidomidu wzrósł o 16%, natomiast w analizie wnioskodawcy przy praktycznie identycznej populacji w pierwszym i drugim roku refundacji (tj.: ██████████) wzrost kosztów w drugim roku względem pierwszego wyniósł 2,08 razy.</p> <p><u>Koszty bortezomib</u> Analogiczną sytuację jak z lenalidomidem obserwujemy w przypadku bortezomibu. Koszty refundacji bortezomibu w oparciu o dane NFZ w roku 2018 zmalał o 13% w porównaniu do poprzedniego roku, natomiast w BIA wnioskodawcy wzrost kosztów w drugim roku względem pierwszego wyniósł 2,23 razy.</p>
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości.

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

6.2.1. Ocena modelu wnioskodawcy

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

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

Wybrane ograniczenia według wnioskodawcy (na podstawie rozdziału „1.9.Ograniczenia i dyskusja”):

„Z uwagi na fakt, iż w literaturze brak jest danych pozwalających opracować wiarygodny przebieg leczenia z wyróżnieniem schematów leczenia stosowanych w poszczególnych liniach leczenia, wobec czego przeprowadzono konsultacje eksperckie, które dostarczyły dane na temat aktualnej polskiej praktyki leczenia dorosłych chorych na szpiczaka plazmocytozy. Analizowany przez ekspertów przebieg leczenia uwzględniał hipotetyczną sytuację, w której wprowadzony zostanie program lekowy dla karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem, w leczeniu chorych, po co najmniej jednym nawrocie choroby lub w przypadku oporności na wcześniejsze leczenie”.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analiza wrażliwości pokazała, że największy wpływ na wyniki BIA (spośród dwóch analizowanych parametrów - zapadalność na szpiczaka plazmocytozy i przejęcie rynku przez produkt leczniczy Kyprolis) mają alternatywne wartości dla przejęcia rynku przez produkt leczniczy Kyprolis. Przy najwyższej wartości parametru (28,3% dla schematu Kd) koszty inkrementalne w wariacie bez i z RSS rosną o 27% w I i II roku refundacji. Natomiast przy najniższej wartości tego parametru – 18,7%, koszty zmniejszają się o 17% w I i II w wariacie bez i z RSS.

6.2.3. Obliczenia własne Agencji

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

6.3. Komentarz Agencji

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego finansowania produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib) stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0) z zastosowaniem karfilzomibu”.

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

Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0) z zastosowaniem karfilzomibu”, populacja jest ograniczona i zakłada się stosowanie karfilzomibu tylko w skojarzeniu z deksametazonem, u chorych dorosłych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, u których stosowano jeden ale nie więcej niż 3 wcześniejsze schematy leczenia lub linie terapii szpiczaka mnogiego.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (od stycznia 2020 r. do grudnia 2021 r.) i perspektywę płatnika publicznego (NFZ).

W analizie rozpatrywano dwa scenariusze:

- istniejący, stanowiący przedłużenie stanu aktualnego na lata 2020-2021, w którym karfilzomib nie podlega finansowaniu ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, a pacjenci z analizowanej grupy przyjmują lenalidomid + deksametazon (Rd), bortezomib + deksametazon (Vd), pomalidomid + deksametazon (Pd);

- nowy, przedstawiający sytuację, w której Minister Zdrowia wyda pozytywną decyzję o finansowaniu ze środków publicznych karfilzomibu w schemacie Kd w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0) z zastosowaniem karfilzomibu”. W tym wypadku wnioskodawca zakłada, że nastąpi częściowe zastąpienie technologii opcjonalnych przez karfilzomib skojarzony z deksametazonem.

Wyniki

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wykazały, iż objęcie finansowaniem produktu leczniczego Kyprolis w ramach wnioskowanego programu lekowego będzie związane z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego wielkości 99,8 mln PLN (z RSS █████ mln PLN) w I roku refundacji, 186,7 mln PLN (z RSS █████ mln PLN) w II roku refundacji.

W analizie wrażliwości największy wpływ na wyniki BIA (spośród dwóch analizowanych parametrów - zapadalność na szpiczaka plazmocytoowego i przejście rynku przez produkt leczniczy Kyprolis) mają alternatywne wartości dla przejścia rynku przez produkt leczniczy Kyprolis. Przy najwyższej wartości parametru (28,3% dla schematu Kd) koszty inkrementalne w wariacie bez i z RSS rosną o 27% w I i II roku refundacji. Natomiast przy najniższej wartości tego parametru – 18,7%, koszty zmniejszają się o 17% w I i II w wariacie bez i z RSS.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę



W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy przedstawiono rozwiązania oszczędnościowe, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej wzrostowi kosztów płatnika związanych z finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib) stosowanego w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0) z zastosowaniem karfilzomibu”, wykazanych w analizie wpływu na budżet (BIA).

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

W tabeli poniżej przedstawiono porównawczą analizę kryteriów włączenia/ wyłączenia w badaniu ENDEAVOR z treścią wnioskowanego programu lekowego.

Tabela 33. Porównanie zgodności zapisów programu lekowego z badaniem ENDEAVOR

Program lekowy	Badanie ENDEAVOR																		
Kryteria kwalifikacji																			
[REDACTED]	wiek \geq 18. r.ż.; 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 \geq 200 mg / 24 h; u pacjentów bez wykrywalnego białka M w surowicy lub moczu, łańcuch lekki w surowicy \geq 100 mg / L [związany z łańcuchem lekkim w surowicy], oraz nieprawidłowy stosunek wolnych łańcuchów κ / λ w surowicy,																		
[REDACTED]	Frakcja wyrzutowa lewej komory \geq 40%,																		
[REDACTED]	ECOG 0-2																		
[REDACTED]	1-3 wcześniejszych terapii (z przynajmniej częściową odpowiedzią na co najmniej jedną z nich), Wcześniejsze leczenie mogło obejmować karfilzomib lub bortezomib, jeśli pacjenci uzyskali przynajmniej częściową odpowiedź przed nawrotem lub progresją oraz nie zostali wyłączeni z powodu efektów toksycznych i mieli co najmniej 6-miesięczny okres przerwy w leczeniu inhibitorami proteasomów przed rekrutacją																		
[REDACTED]	<u>Charakterystyka pacjentów</u>																		
[REDACTED]	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th>Gupa Kd</th> <th>Grupa Vd</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Liczba poprzednich schematów</td> <td>1</td> <td>231 (50)</td> <td>229 (49)</td> </tr> <tr> <td>2-3</td> <td>233 (50)</td> <td>236 (51)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Wcześniejsza terapia; n (%)</td> <td>Bortezomib</td> <td>250 (54)</td> <td>252 (54)</td> </tr> <tr> <td>Lek immunomodulujący</td> <td>326 (70)</td> <td>350 (75)</td> </tr> </tbody> </table>			Gupa Kd	Grupa Vd	Liczba poprzednich schematów	1	231 (50)	229 (49)	2-3	233 (50)	236 (51)	Wcześniejsza terapia; n (%)	Bortezomib	250 (54)	252 (54)	Lek immunomodulujący	326 (70)	350 (75)
		Gupa Kd	Grupa Vd																
Liczba poprzednich schematów	1	231 (50)	229 (49)																
	2-3	233 (50)	236 (51)																
Wcześniejsza terapia; n (%)	Bortezomib	250 (54)	252 (54)																
	Lek immunomodulujący	326 (70)	350 (75)																
Kryteria wyłączenia																			
[REDACTED]	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);																		
Określenie czasu leczenia w programie																			
[REDACTED]	Pacjenci otrzymywali leczenie aż do progresji. Pacjenci byli leczeni do czasu progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności lub wycofania zgody. Przechodzenie między grupami było niedozwolone.																		
Dawkowanie																			

 	Zgodnie z zapisami ChPL dla schematu karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonu
--	---

Porównując kryteria włączenia/ wyłączenia do wnioskowanego programu lekowego z kryteriami włączenia/ wyłączenia do badania ENDEAVOR, należy podkreślić dużą zbieżność populacji.

Należy jednak podkreślić, że wnioskowany program lekowy posiada zapisy umożliwiające zmianę schematu dawkowania karfilzomibu na schemat off-label. Mając na uwadze ostatnią aktualizację wytycznych Polskiej Grupy Szpiczakowej 2018/2019 („Schemat Kd ulega obecnie modyfikacji na wygodne podawanie karfilzomibu raz w tygodniu, co zostało zatwierdzone przez FDA w 2018 r. na podstawie wyników badania ARROW”) nie można wykluczyć dodania w zaleceniach PGSz schematu Kd opartego o dawkowanie z badania ARROW, co mogłoby skutkować dodaniem nowego schematu dawkowania do wnioskowanego programu lekowego.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu Kyprolis (karfilzomib) w leczeniu pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim (tj. w populacji szerszej niż wnioskowana) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Wielka Brytania – NICE, <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – SMC, <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – AWMSG, <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – NCPE, <http://www.ncpe.ie/>
- Australia – PBAC, <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – PTAC, <http://www.pharmac.health.nz>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 20.09.2019r. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji dotyczących finansowania karfilzomibu w leczeniu pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim. Dodatkowo odnaleziono informację o finansowaniu karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem w ramach Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) oraz, że Karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem spełnia kryteria wykluczenia AWMSG ze względu na ocenę NICE. Z odnalezionych rekomendacji 6 były pozytywne, w tym dwie pozytywne warunkowe. CADTH wydał rekomendację pozytywną warunkową, przy założeniu poprawy efektywności kosztowej, natomiast PTAC zawęził populację docelową.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 34. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
IQWiG 2016	Karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem u dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię	Wykazana dodatkowa korzyść wynika z samej rejestracji leku Kyprolis w szpiczaku mnogim, czyli chorobie rzadkiej. Zgodnie z zapisami ustawy (§ 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V) w przypadku leku sierocego IQWiG oceniał liczbę pacjentów i koszty terapii.
AWMSG 2016	Karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem u dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię	Produkt spełnia kryteria wykluczenia AWMSG ze względu na ocenę NICE.
CADTH 2017	Karfilzomid w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów ze nawrotowym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej od jednego do trzech schematów	<p>Rekomendacja jest pozytywna pod warunkiem zapewnienia kosztowej efektywności.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Leczenie schematem Karfilzomid + deksametazon wykazało kliniczną korzyść w porównaniu do schematu Vd:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Istotna statystycznie i znacząco klinicznie poprawia PFS (badanie ENDEAVOR); <ul style="list-style-type: none"> • Tendencja w kierunku poprawy OS; <ul style="list-style-type: none"> • Utrzymanie jakości życia <p>Zdaniem Expert Review Committee (pERC) schemat trójlekowy karfilzomidu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (KRd) jest preferowaną opcją w stosunku do schematu dwulekowego Kd. pERC wskazał populację kwalifikującą się do zastosowania schematu Kd, są to pacjenci, którzy byli uprzednio leczeni lenalidomidem i nie kwalifikują się już do leczenia trójlekowego KRd (np. starsi pacjenci z zaburzeniem czynności nerek).</p> <p>Zdaniem pERC schemat dwu i trójlekowy nie będą stosowane kolejno, ponieważ pacjenci nie powinni się kwalifikować jednocześnie do zastosowania schematu dwu i trójlekowego.</p>
NICE 2017	Karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej tylko 1 terapię, która nie obejmowała bortezomibu	<p>Rekomendacja pozytywna.</p> <p>Karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem jest zalecany jako opcja leczenia u dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy mieli wcześniej tylko 1 terapię, która nie obejmowała bortezomibu oraz pod warunkiem że wnioskodawca dostarczy karfilzom b po obniżonej cenie w ramach patient access scheme.</p> <p><u>Wybrane wnioski</u></p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<ul style="list-style-type: none"> Istnieje korzyść dla karfilzomibu w PFS w porównaniu do komapartora (badanie ENDEAVOR); Dla schematu dwulekowego Kd kryteria „end-of-life” nie zostały spełnione; karfilzomib podawany w skojarzeniu z deksametazonem jest kosztowo-efektywny w porównaniu do schematu Vd;
SMC 2017	Karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem u dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię	<p>Rekomendacja pozytywna.</p> <p>Karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem, w porównaniu z innym inhibitorem proteasomu w połączeniu z deksametazonem, wydłużał czas przeżycia wolnego od progresji u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali od jednej do trzech wcześniejszych linii leczenia (badanie ENDEAVOR).</p> <p>Rekomendacja SMC uwzględnia również korzyści z dostępu pacjentów do systemu PAS (Patient Access Scheme), który poprawia opłacalność kosztową karfilzomibu.</p>
HAS 2018	Karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem u dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię	<p>Rekomendacja pozytywna.</p> <p>Wysoka korzyść kliniczna (actual clinical benefit - ACB) karfilzomibu stosowanego w połączeniu z samym deksametazonem u pacjentów z szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia.</p> <p>Niewielka (IV) kliniczna wartość dodana (clinical added value – CAV) w porównaniu z schematem opartym o bortezomib i deksametazon.</p> <p><u>Wybrane wnioski</u></p> <p>Wykazano przewagę schematu karfilzomibu podawanego w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z kombinacją bortezomibu i deksametazonu pod względem czasu przeżycia bez progresji choroby (przyrost bezwzględny o 9,3 miesiąca). Zaobserwowano zmniejszenie ryzyka zgonu o 21% w porównaniu z bortezomibem podawanym z deksametazonem.</p> <p>Skojarzenie karfilzomibu z deksametazonem zwiększa ryzyko niewydolności serca w porównaniu z schematem opartym na bortezomibie i deksametazonie: (8,6% vs. 3,3%), a w szczególności zmniejsza frakcję wyrzutową komór (2,4% vs. 0,9%).</p>
PTAC 2019	Nawrotowy lub oporny na leczenie szpiczak mnogi	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa.</p> <p>Komitet zalecił umieszczenie karfilzomibu w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego z niskim priorytetem, przy spełnieniu następujących kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> Pacjent ma nawrót lub opornego szpiczaka mnogiego z progresją chorobą; Karfilzomib stosowany jako leczenie drugiej linii szpiczaka mnogiego <p>albo:</p> <p>Karfilzomib stosowany jako leczenie trzeciej linii szpiczaka mnogiego oraz pacjent doświadczył ciężkich (stopnia 3 lub wyższego) zdarzeń niepożądanych ograniczających dawkę bortezomibu, lenalidomidu lub talidomidu, co wyklucza dalsze leczenie jedną z tych substancji;</p> <ol style="list-style-type: none"> Karfilzomib podawany w skojarzeniu z deksametazonem; Pacjent ma klirens kreatyniny większy niż 30 ml/min; Pacjent nie jest oporny na leczenie bortezomibem lub lenalidomidem.
PBAC/ PBS	Karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem u dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię	<p>Kyprolis (karfilzomib) finansowany u pacjentów z szpiczakiem mnogim: z progresją choroby po co najmniej jednym wcześniejszym leczeniu; po przeszczepieniu komórek macierzystych bądź nie kwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych;</p> <p>którzy nie otrzymywali wcześniej karfilzomibu z powodu szpiczaka mnogiego;</p> <p>którzy nie otrzymywali jednocześnie bortezomibu, talidomidu lub jego analogów z dofinansowaniem PBS;</p> <p>Pacjent nie może otrzymywać więcej niż trzy cykle;</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 35. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			
Bułgaria			
Chorwacja			
Cypr			
Czechy			
Dania			
Estonia			
Finlandia			
Francja*			
Grecja			
Hiszpania*			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein			
Litwa			
Łotwa			
Luksemburg			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
Portugalia			
Rumunia			
Słowacja			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
Węgry			
Wielka Brytania			
Włochy			

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 30.07.2019 r., znak PLR.4600.368.2019.3.17.AP, PLR.4600.369.2019.4.17.AP (data wpływu do AOTMiT 31.07.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego **Kyprolis (karfilzomib)**, proszek do sporządzania roztworu do infuzji (10 mg, 1 fiolka, kod EAN: 05909991298463 i 30 mg, 1 fiolka, kod EAN: 05909991298470) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0) z zastosowaniem karfilzombu”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 26.08.2019, znak OT.4331.41.2019.TI.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 03.10.2019 pismem z dnia 03.10.2019.

Wnioskowana technologia jest aktualnie finansowana w schemacie trójlekowym (w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90.0)”.

Problem zdrowotny

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

Szpiczak mnogi stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych i ok 14% nowotworów układu krwiotwórczego. Zapadalność roczna w Europie waha się od 4,5/100 000 do 5,8/100 000. Występuje nieco częściej u mężczyzn, szczyt zachorowań przypada na 7. dekadę życia (mediana wieku 70 lat). W Polsce zarejestrowano: 1 504 w 2013 r. i 1 413 w 2012 r. nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych (wg ICD-10: C90). Brak jest danych epidemiologicznych dla nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego.

Mediana czasu przeżycia chorych z objawową postępującą postacią choroby nie przekraczała dawniej 3-4 lat, ale ostatnio dzięki wprowadzeniu nowych leków wydłużyła się do 5-6 lat, zwłaszcza w grupie chorych młodszych. Mediana czasu przeżycia u pacjentów z nawrotem choroby wynosi tylko 1,5 roku, a przebieg kliniczny charakteryzuje się skróceniem trwania odpowiedzi wraz ze wzrostem liczby schematów terapii ratunkowych.

Alternatywne technologie medyczne

Ocenianą technologię – schemat Kd (karfilzomib+deksametazon) porównano ze schematem Rd (lenalidomid+deksametazon). Jako komparatory dodatkowe uznano schemat Vd (bortezomib+deksametazon) oraz Pd (pomalidomid+deksametazon).

Wybór komparatorów został uznany za zasadny, zgodny z aktualną praktyką kliniczną, wytycznymi praktyki klinicznej (PGSz 2018/2019) oraz potwierdzony w opinii ekspertów klinicznych.

Zdaniem Agencji jako dodatkowy komparator można rozważyć schemat DVd (daratumumab+bortezomib+deksametazon). Za jego uwzględnieniem przemawia fakt, że został on wskazany przez ekspertów ankietowanych przez Wnioskodawcę (BIA wnioskodawcy z lutego 2019 w rozdział „1.6 Udziały w rynku”) „uwzględniony został również hipotetyczny program lekowy dla schematu leczenia opartego na daratumumabie (DaraVD) z uwagi na otrzymaną pozytywną opinię Rady Przejrzystości oraz Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (...)”. Eksperti kliniczni zapytani przez wnioskodawcę wskazali, że w sytuacji refundacji schematu opartego na daratumumabie (DaraVD) stosowałoby go 360 na 2752 chorych, a schemat Kd 530 na 2752 pacjentów. Schemat DVd jest finansowany od 1 lipca 2019 r. w ramach programu lekowego.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 badanie randomizowane kliniczne spełniające kryteria włączenia:

- Badanie *ENDEAVOR* oceniające efektywność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu do bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej 1, ale nie więcej niż 3 schematy leczenia.

W wyniku systematycznego wyszukiwania wnioskodawca nie odnalazł badań klinicznych bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem (Kd) z pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (Pd) oraz z lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (Rd) w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, u których zastosowano co najmniej jeden, ale nie więcej niż trzy schematy leczenia. Wnioskodawca nie zidentyfikował badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego ani wykonanie analizy sieciowej. Dodatkowo ze względu na różnice w populacjach pomiędzy badaniem MM-003 a badaniem ENDEAVOR odstąpiono od przedstawienia unadjusted comparison dla schematów Kd vs Pd.

W celu zestawienia wyników dla schematu Kd vs schemat Rd włączono 1 randomizowane badanie kliniczne:

- ASPIRE, które dotyczyło stosowania karfilzomibu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w porównaniu do lenalidomidu z deksametazonem (Rd) u chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, po 1-3 poprzednich terapiach.

Wyniki:

➤ Porównanie schematów Kd vs Rd

➤ Porównanie schematów Kd vs Vd (badanie ENDEAVOR)

Mediana OS w badaniu *ENDEAVOR* dla schematu Kd wynosiła 47,6 miesięcy, natomiast dla populacji pacjentów stosujących schemat Vd, mediana OS wynosiła 40 miesięcy. Stosowanie Kd wiązało się z mniejszym o 21% ryzykiem zgonu w stosunku do grupy leczonej Vd: HR=0,79 (95% CI: 0,65; 0,96), p=0,001.

Mediana PFS w badaniu *ENDEAVOR* dla schematu Kd wynosiła 18,7 miesięcy, natomiast dla populacji pacjentów stosujących schemat Vd, mediana PFS wynosiła 9,4 miesięcy. Stosowanie Kd wiązało się z mniejszym o 47% ryzykiem progresji choroby lub zgonu w stosunku do grupy leczonej Vd: HR=0,53 (95% CI: 0,44; 0,65), p<0,0001.

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 istotnych statystycznie różnic pomiędzy schematem Kd a Vd w odniesieniu do wszystkich analizowanych punktów czasowych (12-72 tyg.). Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 w odniesieniu do skali oceniającej ogólny stan zdrowia i jakość życia (GHS/QoL) wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść schematu Kd, natomiast otrzymany wynik nie był istotny klinicznie. Ponadto, statystycznie istotną poprawę na korzyść schematu Kd uzyskano dla podskali: zmęczenia, bólu, działań niepożądanych oraz skali FACT/GOG-Ntx. Różnice pomiędzy porównywanymi schematami (Kd vs Vd) wykazują istotność statystyczną, ale nie osiągnęły istotności klinicznej. Natomiast nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w przypadku oceny skali funkcjonalnej kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie w rolach życiowych). Pacjenci otrzymujący schemat Kd doświadczyli istotnie dłuższego czasu do pogorszenia jakości życia (GHS/QoL) o więcej niż 15 punktów w porównaniu do osób stosujących schemat Vd (mediana czasu do pogorszenia wyniosła 3,7 versus 2,8 miesiąca odpowiednio dla Kd vs Vd).

W większości punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie, zaobserwowano wyższe odsetki odpowiedzi w ramieniu Kd względem Vd: całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) (357 (77%) vs 293 (63%)), odpowiedź całkowita (CR) (50 (11%) vs 20 (4%)) - różnica w odsetkach była istotna statystycznie.

Analiza bezpieczeństwa

➤ Porównanie schematów Kd vs Rd (dane na podstawie badania ENDEAVOR oraz ASPIRE, unadjusted comparison)

Zdarzenia niepożądane ogółem w każdym stopniu nasilenia wystąpiły u 99% pacjentów stosujących schemat Kd, natomiast w ramieniu Rd odsetek ten wyniósł 97,9%. Do AEs występujących u 30% (w badaniu ENDEAVOR) i 25% (w badaniu ASPIRE) pacjentów należy: anemia, biegunka, gorączka, duszności, zmęczenie oraz nadciśnienie. Niewydolność serca (≥ 3 stopnia) wystąpiła u 6% pacjentów w grupie Kd i u 2,1% w Rd. Ostrą niewydolność nerek zgłosiło 6% i 3,3% odpowiednio leczonych Kd i Rd. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 59% (Kd) i 53,7% (Rd) uczestników badania.

➤ Porównanie schematów Kd vs Vd (badanie ENDEAVOR)

Ocena bezpieczeństwa dla porównania Kd vs Rd wykazała, iż stosowanie schemat Kd wiązało się z mniejszym o 46% ryzykiem przerwania leczenia ogółem w porównaniu do stosowania schematu Vd, **OR=0,54** (95%CI: 0,33; 0,89, $p=0,015$). Dla pozostałych punktów końcowych, takich jak: przerwanie leczenia z powodu: progresji choroby, AEs, decyzji pacjenta, decyzji badacza, zgonu, wycofania zgody, niezgodności lub innych oraz przerwanie leczenia w wydłużonym okresie obserwacji, nie uzyskano istotnych statystycznie różnic.

W grupie pacjentów stosujących schemat Kd zaobserwowano mniejszy odsetek zgonów ogółem, zgonów z powodu progresji, zgonów z przyczyn nieznanych oraz większy odsetek zgonów z powodu działań niepożądanych - zaobserwowane odsetki zgonów w obu badanych grupach nie różniły się istotnie statystycznie. Jedynie istotnie więcej zgonów miało miejsce z przyczyn nieznanych, w populacji chorych stosujących schemat Vd (OR=0,65 (95%CI: 0,43; 1,0)).

Do hematologicznych i niehematologicznych zdarzeń niepożądanych, które występowały istotnie statystycznie częściej w grupie stosującej schemat Kd niż w grupie stosującej schemat Vd należały:

AEs występujące u $\geq 30\%$ pacjentów

- Anemia (43% vs 28%; OR=1,88 (1,43; 2,47), $p<0,001$);
- Gorączka (32% vs 15%; OR=2,69 (1,95; 3,71), $p<0,001$);
- Duszności (32% vs 14%; OR=3,02 (2,17; 4,2), $p<0,001$);
- Nadciśnienie (32% vs 10%; OR=4,33 (3,01; 6,24), $p<0,001$);

AEs ≥ 3 stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów

- Anemia (16% vs 10%; OR=1,75 (1,18; 2,59), $p=0,005$);
- Nadciśnienie (15% vs 3%; OR=4,97 (2,8; 8,85), $p<0,001$);
- Duszności (6% vs 2%; OR=2,98 (1,44; 6,19), $p=0,003$);
- Zmniejszona liczba limfocytów (6% vs 2%; OR=3,32 (1,55; 7,09), $p=0,002$);

AE ≥ 3 stopnia

- Niewydolność serca (według MedDRA): (6% vs 2%; OR=3,08 (1,43; 6,62), $p=0,004$);

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE): (59% vs 40%; OR=2,16 (1,66; 2,82), $p<0,001$);

SAE występujące u $\geq 2\%$ pacjentów

- Gorączka (4% vs 1%; OR=6,46 (1,9; 21,99), $p=0,003$);
- Duszności (4% vs 1%; OR=18 (2,45; 138,45), $p=0,005$);

Schemat Kd charakteryzował znamienne statystycznie mniejszą ilością zdarzeń niepożądanych dla punktów końcowych takich jak: neuroptia obwodowa (AEs ≥ 3 stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów oraz AEs ≥ 2 stopnia), biegunka (AEs ≥ 3 stopnia występujące u $\geq 5\%$ pacjentów).

Według publikacji Dimopoulos 2017 (badanie ENDEAVOR) do najczęstszych hematologicznych i niehematologicznych zdarzeń niepożądanych w grupie stosującej schemat Kd należą:

- 1-2 stopnia: biegunka (32%) gorączka (29%), kaszel (28%), zaparcia, duszności, zmęczenie i anemia (26%);
- 3 stopnia: anemia (16%), nadciśnienie (14%), biegunka, zmęczenie, zapalenie płuc (8);
- 4 stopnia: małopłytkowość (5%), zmniejszona liczba płytek krwi (3%);
- 5 stopnia: zapalenie płuc i nerwoból serca (1%).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy wnioskodawcy była ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Kyprolis (karfilzomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden, ale nie więcej niż trzy schematy leczenia. Wnioskowaną technologię porównano do:

- lenalidomidu + deksametazon (Rd);
- bortezomibu + deksametazon (Vd).

Wnioskodawca oszacował, że Kd przynosi dodatkowy efekt zdrowotny w porównaniu z Rd w wysokości 1,04 QALY, a w porównaniu z Vd dodatkowy efekt wynosi 2,32 QALY. Stosowanie wnioskowanej interwencji jest przy tym droższe od Rd o [redacted] w wariacie bez RSS/ z RSS. Natomiast dla porównania Kd vs Vd koszt inkrementalny wyniósł [redacted] w wariacie bez RSS/ z RSS.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Kd zarówno w miejsce Rd, jak i Vd jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania **Kd vs Rd** wyniósł **242 003/ [redacted] PLN/QALY** bez RSS/ z RSS. Wnioskowana interwencja jest więc terapią kosztowo nieużyteczną w porównaniu z Rd w wariacie bez RSS i kosztowo-użyteczną [redacted]. Z kolei dla porównania **Kd vs Vd** oszacowany ICUR wyniósł **259 682/ [redacted] PLN/QALY** bez RSS/ z RSS. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji - wnioskowana interwencja jest więc terapią kosztowo nieużyteczną w porównaniu z Vd w wariacie bez RSS [redacted].

Oszacowana wartość progowa ceny zbytu netto jednego opakowania leku, wynosi z perspektywy płatnika publicznego:

- **Kd vs Rd:** [redacted] PLN netto odpowiednio dla opakowania 10 mg/30 mg;
- **Kd vs Vd:** [redacted] PLN netto odpowiednio dla opakowania 10 mg/30 mg.

Cena karfilzomibu zaproponowana przez wnioskodawcę to [redacted] PLN netto za opakowanie 10 mg oraz [redacted] PLN netto za opakowanie 30 mg.

Deterministyczna analiza wrażliwości wykazała, że w przypadku porównania Kd vs Rd [redacted]

Prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności Kd względem Rd wynosi [redacted] w wariacie bez RSS oraz ~ [redacted] % w wariacie z RSS, a dla porównania z Vd prawdopodobieństwo to wynosi [redacted] dla wariantu z/bez RSS.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego finansowania produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib) stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem w terapii dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden, ale nie więcej niż trzy schematy leczenia.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wykazały, iż objęcie finansowaniem produktu leczniczego Kyprolis w ramach wnioskowanego programu lekowego będzie związane z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego wielkości 99,8 mln PLN (z RSS [redacted] mln PLN) w I roku refundacji, 186,7 mln PLN (z RSS [redacted] mln PLN) w II roku refundacji.

W analizie wrażliwości największy wpływ na wyniki BIA (spośród dwóch analizowanych parametrów - zapadalność na szpiczaka plazmocytozy i przejęcie rynku przez produkt leczniczy Kyprolis) mają alternatywne wartości dla przejęcia rynku przez produkt leczniczy Kyprolis. Przy najwyższej wartości parametru (28,3% dla schematu Kd) koszty inkrementalne w wariacie bez i z RSS rosną o 27% w I i II roku refundacji. Natomiast przy najniższej wartości tego parametru – 18,7%, koszty zmniejszają się o 17% w I i II w wariacie bez i z RSS.


Uwagi do zapisów programu lekowego

Należy jednak podkreślić, że wnioskowany program lekowy posiada zapisy umożliwiające zmianę schematu dawkowania karfilzomibu na schemat off-label. Mając na uwadze ostatnią aktualizację wytycznych Polskiej Grupy Szpiczakowej 2018/2019 („Schemat Kd ulega obecnie modyfikacji na wygodne podawanie karfilzomibu raz w tygodniu, co zostało zatwierdzone przez FDA w 2018 r. na podstawie wyników badania ARROW”) nie można wykluczyć dodania w zaleceniach PGSz schematu Kd opartego o dawkowanie z badania ARROW, co mogłoby skutkować dodaniem nowego schematu dawkowania do wnioskowanego programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej




W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji dotyczących finansowania karfilzomibu w leczeniu pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim. Dodatkowo odnaleziono informację o finansowaniu karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem w ramach Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) oraz, że Karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem spełnia kryteria wykluczenia AWMSG ze względu na ocenę NICE. Z odnalezionych rekomendacji 6 były pozytywne, w tym dwie pozytywne warunkowe. CADTH wydał rekomendację pozytywną warunkową, przy założeniu poprawy efektywności kosztowej, natomiast PTAC zawęził populację docelową.

Uwagi dodatkowe





W związku z zapisami wnioskowanego programu lekowego („”) oraz mając na uwadze ostatnią aktualizację wytycznych Polskiej Grupy Szpiczakowej 2018/2019 („Schemat Kd ulega obecnie modyfikacji na wygodne podawanie karfilzomibu raz w tygodniu, co zostało zatwierdzone przez FDA w 2018 r. na podstawie wyników badania ARROW”) nie można wykluczyć dodania w zaleceniach PGSz schematu Kd opartego o dawkowanie z badania ARROW, co mogłoby skutkować dodaniem nowego schematu dawkowania do wnioskowanego programu lekowego.

Dawkowanie karfilzomibu w ramach niniejszego wniosku polega na podawaniu leku w dawce 56 mg/m² dwa razy dziennie. Z kolei schemat podawania leku w badaniu ARROW opiera się na stosowaniu dawki 70 mg/m² raz dziennie.

W ramach dodatkowej analizy efektywności klinicznej wnioskodawca przedstawił wyniki randomizowanego badania klinicznego III fazy – ARROW (*Moreau 2018*). Celem badania była ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa schematu Kd, podawanego raz w dawce 70 mg/m² lub dwa razy tygodniowo w dawce 27 mg/m².

W związku z powyższym wnioskodawca przedstawił także dodatkowy wariant analizy ekonomicznej. w ramach tego wariantu wykazano, iż stosowanie Kd w alternatywnej dawce (70 mg/m² raz dziennie) w miejsce Rd jest tańsze i skuteczniejsze  (droższe i skuteczniejsze bez RSS). Oszacowany ICUR dla tego porównania wyniósł  bez RSS (przy uwzględnieniu RSS KD jest terapia dominującą). Natomiast w porównaniu z Vd, Kd w alternatywnej dawce był droższy i skuteczniejszy bez RSS i z RSS. Oszacowany ICUR wyniósł  PLN/QALY bez RSS/ z RSS.

W wariantcie dodatkowym analizy wpływu na budżet testującym dawkowanie z badania ARROW dodatkowe koszty płatnika związane z refundacją produktu leczniczego Kyprolis w ramach programu lekowego, wyniosły:

- w wariantcie z RSS w I roku  mln PLN; w II roku  mln PLN;
- w wariantcie bez RSS w I roku  mln PLN; w II roku  mln PLN.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Analiza kliniczna i Analiza Problemu Decyzyjnego

Nie przeprowadzono dodatkowego porównania z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (nie uwzględniono w raporcie HTA wnioskodawcy schematu: daratumumab podawany w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem).

Analiza ekonomiczna:

W ramach analizy wrażliwości nie testowano wpływu zmiany długości horyzontu czasowego na wyniki analizy.

Analiza wpływu na budżet

Wydatki budżetu nie zostały oszacowane tak, aby odpowiadały rzeczywiście dokonywanym opłatom i realnym oszczędnościom uzyskiwanym przez płatnika publicznego/ pacjenta (patrz uwagi w rozdziale ...

14. Źródła

Badania pierwotne		
ENDEAVOR	Moreau 2017	Moreau P, Joshua D, Chng WJ, Palumbo A, Goldschmidt H, Hajek R, et. al. Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study <i>Leukemia</i> . 2017; 31(1): 115 - 122
	Dimopoulos 2016	Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et. al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study <i>Lancet Oncol</i> . 2016; 17(1): 27 - 38
	Dimopoulos 2017	Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, et. al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase3 trial <i>Lancet Oncol</i> . 2017; 18(10): 1327 - 1337
	Chng 2017	Chng WJ, Goldschmidt H, Dimopoulos MA, Moreau P, et.al. Carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma by cytogenetic risk in the phase 3 study ENDEAVOR <i>Leukemia</i> . 2017; 31(6): 1368 - 1374
	Ludwig 2018	Ludwig H. et.al. Carfilzomib and Dexamethasone versus 8 Cycles of Bortezomib and Dexamethasone: an Indirect Comparison and Exploratory Analysis of the Efficacy and Safety of the Randomized, Phase 3 ENDEAVOR Trial. ESH International Conference on Multiple Myeloma; October 5-7, 2018 – Mandelieu, France; Abstract #11335
	Ludwig 2019	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. <i>Blood Cancer J</i> . 2019 Feb 22 ;9(3):23
	Orlowski 2019	Orlowski Robert Z. et al. Carfilzomib-Dexamethasone Versus Bortezomib-Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Overall Survival, Safety, and Subgroups. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk</i> . 2019 Aug;19(8):522-530
ASPIRE	Stewart 2015	Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, et. al. ASPIRE Investigators. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. <i>N Engl J Med</i> . 2015 Jan 8;372(2):142-52
	Stewart 2017	Stewart AK, Siegel D, Ludwig H, Facon T, Goldschmidt H, Jakubowiak AJ, San Miguel JF, Obreja M, Dimopoulos MA, Blaedel J Overall survival (OS) of patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) treated with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) versus lenalidomide and dexamethasone (RD): Final analysis from the randomized phase 3 aspire trial <i>Blood</i> . 2017; 130
	Siegel 2018	Siegel DS, Dimopoulos MA, Ludwig H, Facon T, Goldschmidt H, Jakubowiak A, San-Miguel J, Obreja M, Blaedel J, Stewart AK Improvement in overall survival with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma <i>J Clin Oncol</i> . 2018; 36(8): 728 – 734
	Dimopoulos 2018	Dimopoulos M, Wang M, Maisnar V, Minarik J, Bensinger W, et. al. Response and progression-free survival according to planned treatment duration in patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in the phase III ASPIRE study <i>J Hematol Oncol</i> . 2018; 4;11(1):49
ARROW	Moreau 2018	Moreau P, Mateos M-V, Berenson JR, Weisel K, et. al. Once weekly versus twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomised, phase 3 study <i>Lancet Oncol</i> . 2018; 19(7): 953 – 964
Analiza kliniczna		
NICE 2017	NICE, 2017 Technology appraisal guidance [TA457] Carfilzomib for previously treated multiple myeloma. https://www.nice.org.uk/guidance/TA457	
020_AW_2_OT.4331.4.2018	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	
020_AWA_OT.4331.4.2018	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	
Problem zdrowotny		
Szczekliak 2015	Szczekliak A., Choroby wewnętrzne 2012, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2015	
PGSz 2015	Dmoszyńska A., et al., Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytowego oraz innych dyskrazji plazmocytowych na rok 2015. <i>Acta Hematologica Polonica</i> 46 (2015) 159 – 211	
KRN	Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii http://epid.coi.waw.pl/krn/	
Szczekliak 2012	Szczekliak A., Choroby wewnętrzne 2012, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2012: 1676-1682	
IMWG 2013	Ludwig H. et al. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. <i>Leukemia</i> (2013), 1–1	

Cornell 2016	Cornell RF., Kassim AA., Evolving paradigms in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: increased options and increased complexity. Bone Marrow Transplantation (2016) 51, 479–491
Rekomendacje kliniczne	
ACSO/CCO 2019	Mikhael J. et al. Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 37.
ESMO 2017	Moreau P. et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 28 (Supplement 4): iv52–iv61, 2017
NCCN 2018	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Multiple Myeloma, Version 4.2018-February 12.2018
NICE 2019	Managing relapse of myeloma. NICE Pathway last updated: 30 July 2019
PGSz 2019	Giannopoulos K. et al. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskracji plazmocytoowych na rok 2018/2019. Acta Haematologica Polonica 49(4), December 2018, 157-206.
Rekomendacje refundacyjne	
AWMSG 2016	Carfilzomib (Kyprolis®) powder for solution for injection. May 2016
CADTH 2017	pCODR Expert Review Committee (pERC). Final recommendation for Carfilzomib for Relapsed Multiple Myeloma.
HAS 2018	Summary Of The Transparency Committee Opinion. Kyprolis (carfilzomib), antineoplastic. January 2018
IQWiG 2016	IQWiG-Berichte – Nr. 452. Carfilzomib (multiples Myelom, Kombination mit Dexamethason allein)
NICE 2017	Carfilzomib for previously treated multiple myeloma. Technology appraisal guidance. Published: 19 July 2017.
PTAC 2019	Record of the Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee Meeting Held on 21 & 22 February 2019.
PBAC/ PBS	http://www.pbs.gov.au/medicine/item/11229B-11230C
SMC 2017	Carfilzomib 1 0mg, 30 mg, 60 mg powder for solution for infusion (Kyprolis®). SMC No. (1242/17).
Analiza ekonomiczna i wpływu na budżet	
Agthoven 2004	Agthoven M., Segeren C.M., Buijtt I. i in., A cost-utility analysis comparing intensive chemotherapy alone to intensive chemotherapy followed by myeloablative chemotherapy with autologous stem-cell rescue in newly diagnosed patients with stage II/III multiple myeloma: a prospective randomized phase III study, European Journal of cancer 40: 1159-1169, 2004
Jakubowiak 2017	Jakubowiak A.J. et al. Cost-effectiveness of carfilzomib plus dexamethasone compared with bortezomib plus dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma in the United States, EXPERT REVIEW OF HEMATOLOGY, 2017 VOL. 10, NO. 12, 1107–1119.

15. Załączniki

- Produkt leczniczy Kyprolis® (karfilzomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim - analiza problemu decyzyjnego. [REDACTED] Instytut Arcana, Kraków, wrzesień 2019.
- Produkt leczniczy Kyprolis® (karfilzomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim – analiza efektywności klinicznej. [REDACTED] Instytut Arcana, Kraków, wrzesień 2019.
- Produkt leczniczy Kyprolis® (karfilzomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim – analiza ekonomiczna. [REDACTED] Instytut Arcana, Kraków, wrzesień 2019.
- Produkt leczniczy Kyprolis® (karfilzomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim - analiza wpływu na system ochrony zdrowia. [REDACTED] Instytut Arcana, Kraków, wrzesień 2019.
- Analiza Racjonalizacyjna dla produktu leczniczego Kyprolis® (karfilzomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim. [REDACTED] Instytut Arcana, Kraków, wrzesień 2019.
- Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Kyprolis® (karfilzomib). Instytut Arcana, Kraków, wrzesień 2019.