



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

**Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 101/2019 z dnia 4 listopada 2019 roku  
w sprawie oceny leku Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu  
lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka  
mnogiego (ICD-10 C90.0) z zastosowaniem karfilzomibu”**

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:*

- *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,*

*w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0) z zastosowaniem karfilzomibu”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia kosztów leku do [redacted] i wprowadzenia dodatkowego mechanizmu dzielenia ryzyka (capping).*

*Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.*

### **Uzasadnienie**

#### *Problem decyzyjny*

*Szpiczak mnogi (plazmocytowy) jest nowotworem wywodzącym się z komórek B, polegającym na klonalnym rozroście komórek plazmatycznych, wytwarzających białko monoklonalne, tzw. białko M. Szpiczak mnogi stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych i ok. 14% nowotworów układu krwiotwórczego. Występuje nieco częściej u mężczyzn, szczyt zachorowań przypada na 7. dekadę życia (mediana wieku 70 lat). W Polsce jest ok. 1500 nowych zachorowań rocznie. Brak jest danych epidemiologicznych dla nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego. Mediana czasu przeżycia wydłużyła się do 5-6 lat, ale u pacjentów z nawrotem choroby wynosi tylko 1,5 roku.*

*W leczeniu szpiczaka opornego lub nawrotowego stosuje się wiele schematów, zwykle dwulekowych lub trójlekowych. Karfilzomib (K) jest obecnie stosowany w Polsce w skojarzeniu z lenalidomidem (Revimid – R) i deksametazonem-(d) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego*



lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego (ICD-10 C90.0)”. Obecnie refundowane w Polsce schematy dwulekowe to Rd, bortezomib – Velcade + deksametazon (Vd) oraz pomalidomid+deksametazon (Pd). Ocenianą obecnie technologią jest – schemat Kd.

#### Dowody naukowe

Efektywność kliniczną i profil bezpieczeństwa Kd, w porównaniu z Vd, oceniono w badaniu ENDEAVOR, które dotyczyło populacji pacjentów odpowiadających wnioskowanemu programowi. Nie ma badań klinicznych bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną Kd z Pd w przedmiotowej populacji. Mediana przeżycia całkowitego (OS) w badaniu ENDEAVOR dla schematu Kd wynosiła 47,6 miesięcy vs. 40 miesięcy dla Vd, czyli mniejszym o 21% ryzykiem zgonu (HR=0,79 (95% CI: 0,65; 0,96), p=0,001). Mediana okresu do progresji (PFS) dla schematu Kd wynosiła 18,7 miesięcy vs. 9,4 miesięcy. Stwierdzono też statystycznie istotnie wyższe odsetki odpowiedzi w ramieniu Kd względem Vd. Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) wynosił 357 (77%) vs 293(63%), zaś odpowiedzi całkowitej (CR) (50 (11%) vs 20 (4%). 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 celu zestawienia wyników dla schematu Kd vs schemat Rd włączono 1. randomizowane badanie kliniczne (ASPIRE), które wykazało [redacted] K, w skojarzeniu z R i d, w porównaniu do Rd, u chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, po 1-3 uprzednich terapiach.

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 należały: anemia, biegunka, gorączka, duszności, zmęczenie oraz nadciśnienie. Niewydolność serca ( $\geq 3$  stopnia) wystąpiła u 6% pacjentów w grupie Kd i u 2,1% w Rd. Ostre uszkodzenie nerek miało 6% i 3,3% odpowiednio leczonych Kd i Rd. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano odpowiednio u 59% (Kd) i 53,7% (Rd) uczestników badania.

#### Problem ekonomiczny

Stosowanie Kd zarówno w miejsce Rd, jak i Vd jest droższe i skuteczniejsze. W porównaniu z Rd, Kd jest terapią nieużyteczną w wariacie bez RSS i [redacted] w wariacie z RSS. W porównaniu z Vd wnioskowana interwencja jest terapią kosztowo nieużyteczną w wariacie bez RSS [redacted].

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 oraz 186,7 mln PLN (z RSS [redacted] mln PLN) w II roku refundacji. W analizie wrażliwości, największy wpływ na wydatki będzie mieć

wielkość leczonej populacji, wynikająca głównie z procentu przejęcia rynku przez produkt leczniczy Kyprolis. Analiza wrażliwości, przeprowadzona przez Wnioskodawcę, wskazuje, że mogą one wzrosnąć o około 27%, w związku z czym zasadne jest wprowadzenie dodatkowego mechanizmu dzielenia ryzyka w postaci cappingu.

Wnioskowany program lekowy posiada zapisy umożliwiające zmianę schematu dawkowania karfilzomibu z 2 x w tyg. 56 mg/m<sup>2</sup>, na, oparte o badanie ARROW, podawanie go raz w tygodniu w dawce 70 mg/m<sup>2</sup>, co zostało zatwierdzone przez FDA w 2018 r. i może zmienić efektywność kosztową terapii.

#### Główne argumenty decyzji

W badaniu ENDEAVOUR Kyprolis wydłużył OS o 7,6 miesięcy i PFS o 9,3 miesięcy. Stwierdzono też statystycznie istotnie większe odsetki odpowiedzi w ramieniu Kd względem Vd (ORR wynosił 77% vs 63%), w tym odpowiedzi całkowitej u 11% vs 4%. W Polsce, od 30 sierpnia 2019 r. lek jest finansowany, w skojarzeniu z R i d, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego (ICD-10 C90.0)”.

Z uwagi na nieefektywność kosztową i niepewność dotyczącą wielkości leczonej populacji (głównie wielkość przejęcia rynku), koszt terapii Kyprolis powinien być znacznie obniżony.

#### Uwaga Rady

Oceniany program powinien być scalony z obecnym programem leczenia chorych na opornego i nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego.

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr: OT.4331.41.2019 „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)«”. Data ukończenia: październik 2019 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

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