



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

**Kyprolis (karfilzomib)**  
**we wskazaniu**  
**szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0)**  
Opracowanie w sprawie zasadności  
finansowania ze środków publicznych

Nr: OT.422.66.2019

Data ukończenia: 28 sierpnia 2019 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novartis Poland sp. z o.o., Takeda Pharma sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Novartis Poland sp. z o.o., Takeda Pharma 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 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Novartis Poland sp. z o.o., Takeda Pharma sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (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 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., 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:** nie dotyczy

**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

<b>AE/AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ASCO</b>	ang. American Society of Clinical Oncology
<b>ASCT</b>	autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych szpiku (ang. autologous stem cell transplant)
<b>ATC</b>	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>b.d.</b>	brak danych
<b>CCO</b>	ang. Cancer Care Ontario
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CR</b>	odpowiedź całkowita (ang. complete response)
<b>CrI</b>	przedział wiarygodności (ang. credible interval)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DP</b>	progresja choroby (ang. Disease Progression)
<b>EAN</b>	europejski kod towarowy (ang. european article number)
<b>EFTA</b>	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. European Free Trade Association)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>ESMO</b>	ang. European Society for Medical Oncology
<b>FDA</b>	Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>HUS</b>	zespołu hemolityczno-mocznicowego (ang. haemolytic uraemic syndrome)
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
<b>IMiD</b>	leki immunomodulujące
<b>IMWG</b>	ang. International Myeloma Working Group
<b>IS</b>	wynik istotny statystycznie (ang. Statistically Significant)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. –Prawo farmaceutyczne (Dz. U. Z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>LOT</b>	Linie terapii (ang. line of therapy)
<b>MR</b>	Rezonans magnetyczny
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>n</b>	liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
<b>N</b>	liczebność grupy
<b>NCCN</b>	ang. National Comprehensive Cancer Network
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	ang. National Institute for Health and Care Excellence

<b>NMA</b>	Metaanaliza sieciowa (ang. network meta-analysis)
<b>NRR</b>	odsetek braku odpowiedzi (ang. nonresponse rate)
<b>NS</b>	wynik nieistotny statystycznie (ang. Statistically Insignificant)
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. Odds Ratio)
<b>ORR</b>	obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ang. objective response rate)
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival)
<b>PGSz</b>	Polska Grupa Szpiczakowa
<b>PICO</b>	schemat: Populacja, Interwencja, Komparator, Efekty zdrowotne (ang. Population, Intervention, Comparator, Outcome)
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PR</b>	odpowiedź częściowa (ang. partial response)
<b>RCT</b>	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją (ang.randomized controlled trial)
<b>Rd</b>	lenalidomid + deksametazon
<b>RD</b>	bezwzględna różnica ryzyka (ang. Risk Difference)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. Relative Risk, Risk Ratio)
<b>RSS</b>	instrument podziału ryzyka (ang. risk schering scheme)
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art.2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TK</b>	Tomografia komputerowa
<b>TTP</b>	zakrzepowa plamica małopłytkowa (ang. thrombotic thrombocytopenic purpura)
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>UE</b>	Unia Europejska
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510)
<b>VTD</b>	bortezomib, talidomid, deksametazon
<b>VTD + PACE</b>	bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid i etopozyd

## Spis treści

Wykaz wybranych skrótów .....	3
Spis treści .....	5
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Podsumowanie .....</b>	<b>7</b>
<b>3. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>10</b>
<b>4. Problem decyzyjny .....</b>	<b>11</b>
4.1 Problem zdrowotny.....	11
4.2 Technologia wnioskowana .....	13
4.2.1 Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	13
4.2.2 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	13
<b>5. Istotność stanu klinicznego .....</b>	<b>14</b>
<b>6. Skuteczność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>15</b>
6.1 Przegląd Agencji .....	15
6.1.1 Opis metodyki przeglądu .....	15
6.1.2 Opis badań włączonych do przeglądu .....	16
6.2 Wyniki badań włączonych do przeglądu .....	18
6.2.1 Analiza skuteczności .....	18
6.2.2 Bezpieczeństwo stosowania .....	22
6.2.3 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	23
<b>7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>	<b>29</b>
<b>8. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>30</b>
<b>9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>31</b>
<b>10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania .....</b>	<b>32</b>
<b>11. Piśmiennictwo .....</b>	<b>37</b>
<b>12. Załączniki.....</b>	<b>38</b>
13.1 Strategie wyszukiwania publikacji .....	38

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

05.08.2019 r., PLD.46434.4099.2019.AK

Wnioskowana technologia:

Produkt leczniczy:

- Kyprolis (karfilzomib), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 60 mg.

Wnioskowane wskazanie:

- Szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz.U. z 2000 r. nr 114 poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. nr 98 poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
- art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu

Wartość netto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia, wraz z jej uzasadnieniem:

- 1 fiolka: ██████████
- Koszt 36 fiolek: ██████████

## 2. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka à 60 mg. we wskazaniu: szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Zlecenie wystosowano w oparciu o art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach. Technologia lekowa, o której mowa powyżej, była oceniana przez Agencję w ramach programu lekowego: „Karfilzomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10: C90.0)”.

Rada Przejrzystości uznała wówczas za zasadne (SRP 55/2018 z dnia 4 czerwca 2018 roku) objęcie refundacją produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib), 60 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, kod EAN: 5909991256388, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Prezes Agencji (REK 54/2018 z dnia 8 czerwca 2018 roku) mając na uwadze całość zgromadzonych informacji, uznał wówczas za niezasadne objęcie refundacją Kyprolisu, w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem.

### Problem zdrowotny

Szpiczak mnogi (szpiczak plazmocytowy) (ICD-10 C90.0) jest nadmiernym i nieprawidłowym mnożeniem się nieprawidłowych plazmacytów najczęściej zlokalizowanym w kościach płaskich. 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. 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). Najczęstszym symptomem jest ból kostny (łędźwiowy odcinek kręgosłupa, miednica, żebra), któremu towarzyszą objawy neurologiczne, hiperkalcemia i jej następstwa, nawracające zakażenia układu oddechowego i moczowego, niewydolność nerek, neuropatia obwodowa. 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. 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. W przypadku opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego stosuje się schematy 2- i 3-lekowe, złożone z leków takich jak talidomid, lenalidomid, bortezomib – najczęściej z glikokortykosteroidami i ewentualnie tradycyjnymi lekami cytotoksycznymi. Wybór terapii zależy od wcześniejszego leczenia, czasu utrzymywania się odpowiedzi, wieku, stanu sprawności chorego, chorób współistniejących, dostępności leków oraz od dynamiki choroby. Zastosowanie mają także nowe leki, m.in. icksazomib, karfilzomib. U wybranych pacjentów wykonuje się autologiczny lub allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych.

### Istotność stanu klinicznego

Analitycy Agencji zwrócili się z prośbą o opinię do 5 ekspertów, otrzymano odpowiedź od jednego eksperta.

W opinii eksperta, ankietowanego przez Agencję, skutki następstw choroby, której dotyczy zlecenie MZ obejmują: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekłą chorobę oraz obniżenie jakości życia. Szczegóły dotyczące wpływu na jakość życia pacjentów przedstawiono w rozdz. 5. niniejszego opracowania.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Odnaleziono 3 przeglądy systematyczne z metaanalizami: Dimopoulos 2018, Luo 2018 i van Beurden-Tan 2017.

Publikacja Luo 2018 stanowi aktualizację przeglądu van Beurden-Tan 2017, dlatego odstąpiono od opisu badania van Beurden-Tan 2017. Ponadto odnaleziono przegląd systematyczny Brioli 2017, w którym oceniono bezpieczeństwo stosowania elouzumabu, karfilzomibu, icksazomibu i panobinostat.

Na podstawie wnioskowanego dawkowania i zapisów ChPL Kyprolis można przyjąć, że lek ma być stosowany w skojarzeniu z deksametazonem. Do przeglądu włączono również badania dotyczące stosowania karfilzomibu w innych schematach m.in. z lenalidomidem + deksametazonem.



W metaanalizie Dimopoulos 2018 wykazano, że zastosowanie DRd (daratumumab, lenalidomide, dexamethasone) wpływa na znaczącą przewagę w przedłużaniu PFS u pacjentów z RRMM w porównaniu z innymi schematami zawierającymi leki immunomodulujące IMiD (*ang. immunomodulatory drug*). Wszystkie inne komparatory (ERd, KRd i NRd) wykazały znaczącą przewagę w przedłużaniu PFS w porównaniu z Rd. Wyniki nie były istotny statystycznie dla porównania ERd z KRd. W porównaniu z ERd i NRd pacjenci leczeni KRd mieli większe szanse na uzyskanie ogólnej odpowiedzi, chociaż ta przewaga nie była istotna statystycznie.

W metaanalizie Luo 2018 połączenie daratumumabu, lenalidomidu i deksametazonu było najskuteczniejszą terapią pod względem NRR, TTP i PFS (NRR: OR= 0,046 (95% CrI: 0,024; 0,085); TTP: HR= 0,14 (95% CrI: 0,092; 0,2); PFS: HR= 0,12 (95% CrI: 0,077; 0,18) Schemat iksazomib, lenalidomid i deksametazon uzyskał najlepszy wynik pod względem OS (HR= 0,30 (95% CrI: 0,17; 0,54). Stosowanie schematu karfilzomib + deksametazon w porównaniu do monoterapii deksametazonem w IS sposób wiąże się z dłuższym przeżyciem wolnym od progresji, ryzyko niższe o 59% HR=0,41 (95% CrI: 0,26; 0,67).

W badaniu Shuo 2018 na podstawie analizy przeżycia przy pomocy estymatora Kaplana-Meiera osiągnięto dłuższą medianę przeżycia bez progresji choroby w grupie karfilzomibu: mediana PFS= 26,6 miesięcy (95% CI: 24,2; 31,0), niż w grupie elotuzumabu: mediana PFS= 19,3 miesięcy (95% CI: 16,7; 22,8). Analiza przeżycia wykazała lepszy wynik dla PFS w grupie karfilzomibu (grupa elotuzumabu vs. grupa karfilzomibu: HR= 1,36 (95% CI: 1,11; 1,67).

### **Bezpieczeństwo stosowania**

W przeglądzie Brioli 2017 oceniono profil bezpieczeństwa karfilzomibu, panobinostatu, iksazomibu oraz elotuzumabu.

EMA dopuściła do obrotu karfilzomib w listopadzie 2015 r. pozwolenie zostało wydane na podstawie wyników fazy III badanie ASPIRE. W badaniu tym porównano karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (Rd) do monoterapii deksametazonem. Dodanie karfilzomibu do Rd spowodowało nieco wyższy odsetek zdarzeń niepożądanych w grupie badanej (83,7% vs. 80,7% stopień  $\geq 3$  odpowiednio dla KRd i Rd). Do głównych zdarzeń niepożądanych występujących w grupie badanej należały: biegunka, duszność, gorączka, zakażenie górnych dróg oddechowych i zdarzenia niepożądane kardiologiczne, w tym nadciśnienie tętnicze. Całkowita liczba zgłoszonych zdarzeń niepożądanych nie różni się znacząco między ramieniem KRd i Rd. W analizie zbiorczej (*ang. pool analysis*) w 2013 oceniono bezpieczeństwo stosowania karfilzomibu u 526 pacjentów włączonych do 4 różnych badań klinicznych fazy II. Zdarzeniami niepożądanymi występującymi u ponad jednej trzeciej pacjentów były: zmęczenie (55%), niedokrwistość (47%), nudności (45%), duszność (42%), małopłytkowość (36%) i biegunka (33%). U około 30% pacjentów wystąpiła gorączka lub ból głowy. Odpowiednio 24% i 14% pacjentów miało zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy krwi i ciśnienie tętnicze.

W badaniu klinicznym fazy I u pacjentów leczonych panobinostatem w skojarzeniu z bortezomibem zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$  obejmowały małopłytkowość (85,1%), neutropenie (63,8%) i astenie (29,8%). Leczenie przerwało ośmiu pacjentów (47,1%) w wyniku zdarzeń niepożądanych. Zdarzenia niepożądane występujące w badaniu fazy III u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej 2 linie leczenia, obejmowały: małopłytkowość (97%), neutropenię (83%), biegunkę (76%) i zmęczenie (60%). U prawie wszystkich pacjentów z badania fazy III (PANORAMA) włączonych do grupy panobinostat + deksametazon wystąpiła małopłytkowość dowolnego stopnia, u 68% stopnia  $\geq 3$  (w porównaniu z 84% i 31% stopnia  $\geq 3$  w grupie deksametazonu).

W randomizowanym badaniu fazy III TOURMALINE-1 pacjentom z nawrotowym / opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym podano schemat iksazomib + lenalidomid + deksametazon (IRd) lub schemat lenalidomid + deksametazon (Rd). Częstość poważnych zdarzeń niepożądanych była podobna w obu grupach (47% dla IRd i 49% dla Rd). Zgodnie z oczekiwaniami małopłytkowość stopnia  $\geq 3$  występowało częściej w grupie IRd (19% vs. 9%), podobnie jak występowanie wysypki (36% vs. 23%). Częstość neuropatii obwodowej była podobna w obu grupach (27% vs. 22% odpowiednio dla IRd i Rd). Tylko 2% pacjentów w każdym ramieniu zgłasza neuropatię 3. stopnia.

W badaniu klinicznym fazy I w grupie elotuzumabu reakcje związane z infuzją wystąpiły u 13 z 25 pacjentów (w tym jedna stopnia 3). Najczęściej obserwowanymi reakcjami związanymi z infuzją były dreszcze (34%), gorączka (18%) i zaczerwienienie (11%). Inne zdarzenia niepożądane zgłoszone w badaniu obejmowały zmęczenie, ból głowy, tachykardię i kłatkę piersiową, dyskomfort, duszność, nudności i anoreksja.

### **Informacje o bezpieczeństwie wg ChPL Kyprolis:**

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych (występujących u  $\geq 1/10$  pacjentów) należały bezsenność, zawroty głowy, neuropatia obwodowa, bóle głowy, nadciśnienie, duszność, kaszel, wymioty, biegunka, zaparcie, ból brzucha, nudności, ból pleców, bóle stawów, ból kończyny, skurcze mięśni, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, gorączka, obrzęk obwodowy, osłabienie, zmęczenie, dreszcze.



### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Kyprolis jest zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu. Na tej podstawie można przyjąć, że relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona jako korzystna.

### Konkurencyjność cenowa

Zgodnie ze złożonym wnioskiem koszt 3-miesięcznej (36 fiolek à 60 mg) terapii lekiem Kyprolis wyniesie [REDACTED] zł brutto. Na podstawie wnioskowanego dawkowania i zapisów ChPL Kyprolis można przyjąć, że lek ma być stosowany w skojarzeniu z deksametazonem. Koszt trzech 28-dniowych cykli deksametazonu (łącznie 24 podania po 20 mg) wyniesie 344,17 zł z perspektywy wspólnej<sup>1</sup>. Koszt łączny wyniesie [REDACTED] zł.

Koszt trzech 28-dniowych cykli leczenia lekiem Ninlaro (iksazomib), stosowanym w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem, wynosi [REDACTED].

Koszt czterech 21-dniowych cykli leczenia lekiem Farydak (panobinostat), stosowanym w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, wynosi [REDACTED].

### Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Koszt terapii lekiem Kyprolis w skojarzeniu z deksametazonem wynosi [REDACTED] zł dla 5 pacjentów i [REDACTED] zł dla 20 pacjentów. Koszt terapii lekiem Ninlaro, stosowanym w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem, wynosi [REDACTED] zł dla 5 pacjentów i [REDACTED] zł dla 20 pacjentów [REDACTED]. Te same koszty [REDACTED] wynoszą odpowiednio [REDACTED] zł i [REDACTED] zł. Koszt terapii lekiem Farydak, stosowanym w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem, wynosi [REDACTED] zł dla 5 pacjentów i [REDACTED] zł dla 20 pacjentów [REDACTED]. Te same koszty [REDACTED] wynoszą odpowiednio [REDACTED] zł i [REDACTED] zł.

### Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Jako terapię alternatywną dla karfilzomibu, nierefundowaną w Polsce wytyczne wymieniają elotuzumab, iksazomib oraz panobinostat.

<sup>1</sup> Na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2019 r.

### 3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 02.08.2019 r., znak PLD.46434.4099.2019.AK (data wpływu do AOTMiT 05.08.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Kyprolis (karfilzomib), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka à 60 mg.

we wskazaniu: szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Produkt leczniczy Kyprolis był przedmiotem oceny Agencji w ramach programu lekowego: „Karfilzomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10: C90.0)”.

Rada Przejrzystości uznała wówczas za zasadne (SRP 55/2018 z dnia 4 czerwca 2018 roku) objęcie refundacją produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib), 60 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, kod EAN: 5909991256388, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Rada nie zaakceptowała zaproponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka i wnioskowała o obniżenie ceny leku oraz wprowadzenie dodatkowego mechanizmu RSS ograniczającego niepewność wpływu na budżet płatnika (wprowadzenie górnego limitu wydatków płatnika publicznego – capping). Rada nie zgłosiła uwag do projektu programu lekowego. W uzasadnieniu swojej decyzji RP powołała się na najnowsze wytyczne leczenia szpiczaka, jak i na wyniki badania ASPIRE, w którym pacjenci stosujący produkt leczniczy Kyprolis, w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem wykazywali wydłużony całkowity czas przeżycia. Jednocześnie RP zwróciła uwagę, iż populacja wnioskowana i schemat leczenia nie są w pełni zgodne z populacją w badaniu ASPIRE, tym samym wskazując na zasadność modyfikacji protokołu w programie lekowym na potrzeby populacji polskiej.

Prezes Agencji (REK 54/2018 z dnia 8 czerwca 2018 roku) mając na uwadze całość zgromadzonych informacji, uznał wówczas za niezasadne objęcie refundacją Kyprolisu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem.

## 4. Problem decyzyjny

### 4.1 Problem zdrowotny

#### Definicja problemu zdrowotnego

Szpiczak mnogi (szpiczak plazmocytowy) (ICD-10 C90.0) jest nadmiernym i nieprawidłowym mnożeniem się nieprawidłowych plazmocytów najczęściej zlokalizowanym w kościach płaskich.

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 odpowiedź minimalną lub lepszą w jakimś momencie wcześniej, a następnie dochodzi u nich do postępu choroby. Szpiczak pierwotnie oporny to choroba nieodpowiadająca na leczenie u pacjentów, którzy nie osiągnęli odpowiedzi minimalnej lub lepszej za pomocą jakiegokolwiek terapii.

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.

Tabela 1. Odpowiedzi na leczenie wg IMWG

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

Źródło: PGSz 2015, Rajkumar 2011, <http://onkologia.org.pl/szpiczak-mnogi-nowotwory-komerek-plazmatycznych/> (data dostępu: 29.07.2019 r.), AWA Ninalro (OT.4331.33.2019)

#### Etiologia i patogenezę

Szpiczak mnogi 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. Etiologia choroby jest nieznaną.

Źródło: PGSz 2015, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.15> (data dostępu: 29.07.2019 r.), AWA Ninalro OT.4331.33.2019)

## Rozpoznanie choroby

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).

Źródło: Szczekliak 2012, AWA Ninlaro (OT.4331.33.2019)

## Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

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 (niedowładny 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.

Charakterystyczne jest wystąpienie triady objawów: zwiększonego odsetka plazmocytów 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.

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. Nawrót szpiczaka może rozwijać się powoli bez klinicznych oznak i objawów lub szybko z lub bez klinicznych komplikacji. 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.

Źródło: Szczekliak 2018, IMWG 2013, Cornell 2016, MSAG 2015, AWA Ninlaro (OT.4331.33.2019)

## 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. Nawrót szpiczaka może rozwijać się powoli bez klinicznych oznak i objawów lub szybko z lub bez klinicznych komplikacji.

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.

Źródło: AWA Kyprolis (OT.4331.4.2018)

## 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 6/100 000. 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.

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). Brak jest danych epidemiologicznych dla nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego.

Źródło: Szczekliak 2018, PGSz 2015, KRN, AWA Ninlaro (OT.4331.33.2019)

Prezes Polskiego Stowarzyszenia Pomocy Chorym na Szpiczaka podkreślił, że chorzy „po wyczerpaniu wszelkich terapii finansowanych obecnie ze środków publicznych doznają: ciągłego bólu, bardzo znaczącego obniżenia jakości życia. Stan pacjentów nie pozwala im na samodzielną egzystencję. Pacjenci doświadczają stałej, głębokiej depresji”.

## 4.2 Technologia wnioskowana

### 4.2.1 Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Kyprolis (karfilzomib), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 60 mg, kod EAN: 5909991256388
<b>Kod ATC</b>	L01XX45- Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące
<b>Substancja czynna</b>	Karfilzom b
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0)
<b>Dawkowanie</b>	20 mg/m <sup>2</sup> w dniu 1 i 2; 56 mg/m <sup>2</sup> pc. w dniach 8, 9, 15, 16; przerwa 12 dni
<b>Droga podania</b>	Produkt leczniczy Kyprolis jest przeznaczony tylko do stosowania dożylnego.
<b>Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia</b>	3 miesiące
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Karfilzom b 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 karfilzom bu na układ nerwowy oraz minimalną reakcją na proteazy inne niż proteasomalne.

#### Dodatkowe uwagi:

Zgodnie ze zleceniem MZ, wnioskowana terapia dotyczy leczenia pacjenta ze szpiczakiem plazmocytowym. Wcześniejsze leczenie obejmowało – schemat VTD (5 cykli), przeszczep autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych poprzedzone chemioterapią melfalanem (200 mg/m<sup>2</sup>), podtrzymująco lenalidomid, schemat leczenia BBD (1 cykl), schemat VTD + PACE (1 cykl), daratumumab + pomalidomid + deksametazon.

Pacjent nie kwalifikuje się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych.

Źródło: ChPL Kyprolis, zlecenie MZ

\*dawkowanie zgodne ze zleceniem MZ, tożsamy z dawkowaniem podanym w CHPL

### 4.2.2 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Pierwsze dopuszczenie do obrotu: 19.11.2015, EMA
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Kyprolis w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub tylko z deksametazonem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia
<b>Status leku sierocego</b>	TAK
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Produkt leczniczy jest dodatkowo monitorowany

Źródło: ChPL Kyprolis

## 5. Istotność stanu klinicznego

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją

Tabela 4. Istotność wnioskowanej technologii medycznej

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	X
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	X
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	X

Tabela 5. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia<sup>2</sup>

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	
Przedwczesny zgon	x
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X
Niezdolność do pracy	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X
Obniżenie jakości życia	x

### Jakość życia pacjentów przed leczeniem

Tabela 6. Jakość życia pacjentów przed leczeniem

Stan pacjenta	
Zdolność poruszania się	Jakieś problemy z chodzeniem Brak możliwości chodzenia
Samoopieka	Jakieś problemy z samoopieką Brak możliwości mycia i ubierania się
Zwykłe czynności	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności
Ból / dyskomfort	Krańcowy ból lub dyskomfort
Niepokój / przygnębienie	Umiarkowany niepokój lub przygnębienie Krańcowy niepokój lub przygnębienie

### Jakość życia pacjentów po leczeniu

Tabela 7. Jakość życia pacjentów po leczeniu

Stan pacjenta	
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem Jakieś problemy z chodzeniem
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką Jakieś problemy z samoopieką
Zwykłe czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności
Ból / dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu Umiarkowany ból i dyskomfort
Niepokój / przygnębienie	Brak niepokoju lub przygnębienia Umiarkowany niepokój lub przygnębienie

<sup>2</sup>Wg Ustawy o świadczeniach

## 6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

### 6.1 Przegląd Agencji

#### 6.1.1 Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących zastosowania karfilzomibu w leczeniu opornego/nawrotowego szpiczaka plazmocyowego dokonano przeszukiwania w bazach informacji medycznej *The Cochrane Library*, Embase via Ovid i Medline via PubMed. Przeszukiwano też referencje bibliograficzne w odnalezionych publikacjach. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 23.08.2019 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 12. *Załączniki*.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

**Populacja:** Osoby dorosłe (wiek  $\geq 18$  lat) z opornym/nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym

**Interwencja:** karfilzomibu

**Komparator:** elotuzumab, panobinosta, iksazomib

**Punkty końcowe:** nie ograniczono

**Typ badań:**

- badania wtórne – przeglądy systematyczne RCT z metaanalizą lub bez,
- badania pierwotne – RCT, *quasi*-RCT, CCT, badania obserwacyjne, wykluczano badania typu opis przypadku lub serii przypadków

**Inne:** włączano badania opublikowane w jęz. polskim i angielskim, opublikowane w postaci pełnego tekstu (wykluczano publikacje dostępne jedynie w formie abstraktu/posteru lub gdy nie był dostępny abstrakt)

Ograniczeniem niniejszego opracowania jest to, że wyszukiwania i selekcji abstraktów dokonała tylko jedna osoba.

Na podstawie wnioskowanego dawkowania i zapisów ChPL Kyprolis można przyjąć, że lek ma być stosowany w skojarzeniu z deksametazonem. Do przeglądu włączono również badania dotyczące stosowania karfilzomibu w innych schematach m.in. z lenalidomid + deksametazon.

Odnaleziono 3 przeglądy systematyczne z metaanalizami: Dimopoulos 2018, Luo 2018 i van Beurden-Tan 2017.

Publikacja Luo 2018 stanowi aktualizację publikacji van Beurden-Tan 2017, dlatego odstąpiono od opisu badania van Beurden-Tan 2017.

Ponadto odnaleziono przegląd systematyczny Brioli 2017, w którym oceniono bezpieczeństwo stosowania elotuzumabu, karfilzomibu, ixazomibu i panobinostatu.



## 6.1.2 Opis badań włączonych do przeglądu

Tabela 8. Opis przeglądów systematycznych i metaanaliz

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Punkty końcowe
<p><b>Dimopoulos 2018</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Janssen</p>	<p><b>Cel:</b> Porównanie efektów klinicznych leków immunomodulujących zastosowanych u pacjentów z nawrotowym / opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (RRMM- <i>ang. relapsed/refractory multiple myeloma</i>).</p> <p>Przegląd systematyczny (8 badań RCT) i metaanaliza (4 badań RCT).</p> <p>Do przeglądu włączono badania opublikowane od 1 stycznia 1995 r. do 3 listopada 2016 r.. Wyszukiwanie przeprowadzono w 3 bazach: The Cochrane Library, Embase i Medline.</p>	<p><b>Populacja:</b> Dorośli pacjenci z pierwotną diagnozą RRMM</p> <p><b>Interwencja:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• karfilzomib + Rd (KRd);</li> <li>• daratumumab + Rd (DRd);</li> <li>• elotuzumab + Rd (ERd);</li> <li>• iksazomib + Rd (NRd)</li> </ul> <p><b>Komparator:</b> Rd (lenalidomid + deksametazon) stanowiące leczenie referencyjne</p> <p><b>Metodyka:</b> Badania RCT II lub III fazy; badania, w których porównywano <math>\geq 2</math> terapie lekami immunomodulującymi w leczeniu RRMM, (w tym terapie już stosowane w praktyce klinicznej lub przygotowywane do oceny przez organ regulacyjny)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PFS</b> - przeżycie bez progresji choroby; analiza podgrup obejmowała stratyfikację ze względu na stosowanie poprzedniej linii leczenia (1 poprzednia linia leczenia lub <math>\geq 2</math> poprzednie linie leczenia),</li> <li>• <b>OS</b> – przeżycie całkowite</li> <li>• <b>ORR</b> - ogólny wskaźnik odpowiedzi (liczba / odsetek pacjentów osiągających odpowiedź)</li> </ul>
<p><b>Luo 2018</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p>Autorzy badania zadeklarowali brak potencjalnego konfliktu interesów.</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena skuteczności schematów leczenia nawrotowego / opornego szpiczaka plazmocytoowego.</p> <p>Do metaanalizy sieciowej NMA (<i>ang. network meta-analysis</i>) włączono badania opublikowane od 1 stycznia 2000 r. do 30 czerwca 2017 r.. Wyszukiwanie przeprowadzono w bazie PubMed.</p> <p>Włączono 24 badania RCT z udziałem ogółem 10 853 pacjentów i 21 różnymi schematami leczenia.</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z RRMM;</p> <p><b>Interwencja:</b> 21 różnych schematów leczenia, uwzględniających: (BOR) bortezomib; (BEV) bewacyzumab; (CAR) karfilzomib; (DAR) daratumumab; (DEX) deksametazon; (pIDOX) Pegylowana doksorubicyna liposomalna; (ELO) elotumumab; (IXA) ixazomib; (LEN) lenalidomid; (OBL) oblimersen; (POM) pomalidomid; (SIL) siltuksymab; (THA) talidomid; (PAN) panobinostat; (VOR) worinostat.</p> <p><b>Komparator:</b> monoterapia deksametazonem ustalono jako schemat referencyjny</p> <p><b>Metodyka:</b> badania RCT badaniu porównano co najmniej dwa różne schematy leczenia, z wyjątkiem tych, które porównują różne schematy dawkowania lub sposoby podawania; dostępne były dane dla co najmniej jednego punktu końcowego</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>NRR</b> - odsetek braku odpowiedzi (NRR),</li> <li>• <b>TTP</b> - czas do progresji choroby</li> <li>• <b>PFS</b> - przeżycie bez progresji choroby</li> <li>• <b>OS</b> - przeżycie całkowite</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Punkty końcowe
<p><b>Shuo Li 2018</b></p> <p><u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Fundamental Research Funds for the Central Universities i the 351 Talent Project of Wuhan University (LuoJia Young Scholars: SL)</p> <p>Autorzy badania zadeklarowali brak potencjalnego konfliktu interesów.</p>	<p><b>Cel:</b> porównanie czasu przeżycia bez progresji (PFS) pacjentów z RRMM leczonych lenalidomidem i małą dawką deksametazonu plus elotuzumabem lub karfilzomibem (ELD vs. CLD), wykorzystując zrekonstruowane dane dotyczące poszczególnych pacjentów na podstawie dwóch opublikowanych badań.</p> <p>Włączono 2 badania RCT</p> <p><b>Liczba pacjentów:</b> grupa elouzumabu: N= 321; grupa karfilzomibu: N=396</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z RRMM</p> <p><b>Interwencja:</b> grupa elouzumabu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• elotuzumab: 10 mg/kg w 1, 8, 15 i 22 dniu w pierwszych dwóch cyklach; 10 mg / kg w 1. i 15. dniu w następnych cyklach</li> <li>• lenalidomid: 25 mg / kg w dniach 1-21 w każdym cyklu.</li> <li>• deksametazon: 40 mg doustnie w tygodniu bez elotuzumabu; 8 mg dożylnie plus 28 mg doustnie w dniu podania elotuzumabu.</li> </ul> <p>Podawany do czasu wycofania zgody, postępu choroby lub wystąpienia efektów toksyczności</p> <p>grupa karfilzomibu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• karfilzomib: 10-minutowy wlew w dniach 1, 2, 8, 9, 15 i 16 (dawka początkowa, 20 mg / m<sup>2</sup> w 1. i 2. dniu 1. Cyklu. Dawka docelowa, 27 mg / m<sup>2</sup> w cyklu 1-12 oraz w dniach 1, 2, 15 i 16 podczas cykli od 13 do 18.</li> <li>• lenalidomid: 25 mg / kg w dniach 1-21 w każdym cyklu.</li> <li>• deksametazon: 40 mg podawany w dniach 1, 8, 15 i 22.</li> </ul> <p>Podawany do czasu wycofania zgody, postępu choroby lub wystąpienia efektów toksyczności.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PFS</b> - przeżycie bez progresji choroby</li> </ul>
<p><b>Brioli 2017</b></p> <p><u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> publikacja nie była sponsorowana</p> <p>Autorzy badania zadeklarowali brak potencjalnego konfliktu interesów</p>	<p><b>Cel:</b> Ocena profilu bezpieczeństwa nowych leków stosowanych w leczeniu szpiczaka plazmocytozowego</p> <p>Wyszukiwanie przeprowadzono w bazie PubMed oraz clinicaltrial.gov. Włączono badania kliniczne I i II fazy.</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z RRMM</p> <p><b>Interwencja:</b> elouzumab, karfilzom b, ixazom b, panobinostat</p> <p><b>Metodyka:</b> przegląd systematyczny badań klinicznych I i II fazy.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena profilu bezpieczeństwa</li> </ul>

Jakość badań włączonych do metaanalizy Dimopoulos 2018 oceniono na podstawie wytycznych Centre for Reviews and Dissemination. Badania zostały ocenione jako umiarkowanej jakości (w skali niska, umiarkowana, wysoka).

## 6.2 Wyniki badań włączonych do przeglądu

### 6.2.1 Analiza skuteczności

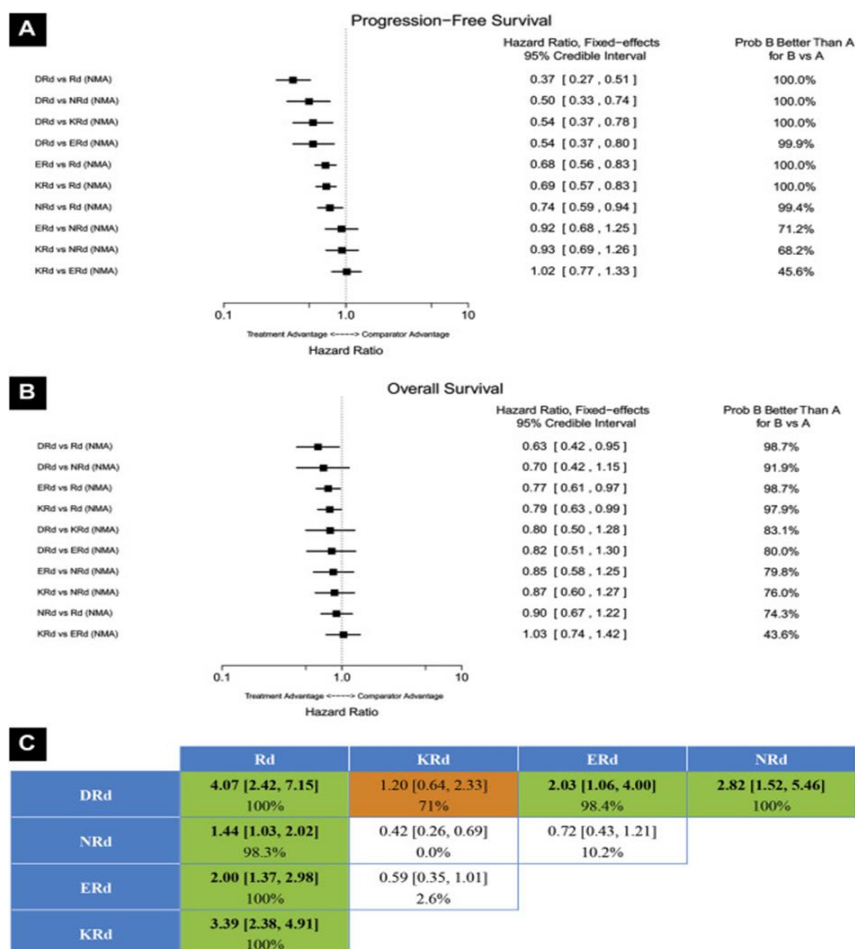
#### **Dimopoulos 2018**

Analiza z zastosowaniem modelu stałego (*ang. fixed-effects model*) że DRd (daratumumab, lenalidomide, dexamethasone) wykazał znaczącą przewagę w przedłużaniu PFS u pacjentów z RRMM w porównaniu z innymi schematami zawierającymi leki immunomodulujące IMiD (*ang. immunomodulatory drug*). Prawdopodobieństwo, że DRd zapewnia lepsze wyniki niż jego komparator, wynosi od 99,9% (w porównaniu z ERd) do 100% (w porównaniu z Rd, KRd i NRd). Wszystkie inne komparatory (ERd, KRd i NRd) wykazały znaczącą przewagę w przedłużaniu PFS w porównaniu z Rd. Wyniki nie były istotny statystycznie dla porównania ERd z KRd.

Rd był istotnie statystycznie mniej skuteczny w wydłużaniu OS w porównaniu z KRd, ERd i DRd. NRd był również mniej skuteczny w poprawie OS w porównaniu z KRd i ERd jednak wyniki nie były istotne statystycznie. Stwierdzono tendencję DRd do zwiększania OS w porównaniu ze wszystkimi komparatorami.

Pacjenci z RRMM, którzy otrzymali DRd istotnie statystycznie częściej uzyskiwali ogólną odpowiedź na leczenie (tj. wykazali przewagę statystyczną, z  $OR > 1,20$ ) w porównaniu z pacjentami leczonymi Rd, ERd i NRd. W porównaniu z ERd i NRd pacjenci leczeni KRd mieli większe szanse na uzyskanie ogólnej odpowiedzi, chociaż ta przewaga nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano na Rycinie 1.



Źródło: badanie Dimopoulos 2018

Ryc. 1 Przeżycie bez progresji choroby (A), przeżycie całkowite (B) i ogólny wskaźnik odpowiedzi (C) na schematy zawierające leki immunomodulujące (IMiD). Współczynniki hazardu (HR) dla danego leczenia w porównaniu z innym schematem zawierającym IMiD przedstawione dla (A) przeżycia wolnego od progresji i (B) przeżycia całkowitego. (C) Porównanie schematu leczenia A do B. Iloraz szans ( $OR > 1$ ) wskazuje liczbową przewagę leczenia. Prawdopodobieństwo, że  $OR$  dla leczenia A w porównaniu do B wynosi  $< 1$  (tzn. że schemat leczenia A jest bardziej

skuteczny) przedstawiono pod wskaźnikiem OR. Interwencje z istotną statystycznie przewagą są pogrubione i zaznaczone na zielono; interwencje z tendencją do poprawy ogólnej odpowiedzi (np. OR > 1,20, ale wynik nie jest istotny statystycznie) są zaznaczone na pomarańczowo. CrI (*ang. credible interval*) – przedział wiarygodności (w metaanalizie sieciowej odpowiednik przedziału ufności)

Wyniki analizy podgrup, która obejmowała stratyfikację ze względu na stosowanie poprzednie linii leczenia (1 poprzednia linia leczenia lub ≥ 2 poprzednie linie leczenia) dla oceny PFS były zasadniczo zgodne z analizą podstawową.

Szczegółowe wyniki przedstawia rycina 2.

<b>A</b>		Two or more prior LOT		
<b>DRd</b>	--	<b>0.58 [0.35, 0.97]</b> 98.1%	<b>0.55 [0.34, 0.89]</b> 99.2%	<b>0.38 [0.25, 0.58]</b> 100%
<b>0.43 [0.25, 0.74]</b> 99.9%	<b>NRd</b>	--	--	--
<b>0.48 [0.29, 0.80]</b> 99.7%	1.11 [0.71, 1.72] 32.6%	<b>ERd</b>	0.95 [0.65, 1.37] 61.6%	<b>0.65 [0.49, 0.87]</b> 99.8%
<b>0.52 [0.31, 0.86]</b> 99.4%	1.20 [0.78, 1.84] 20.8%	1.08 [0.72, 1.61] 35.1%	<b>KRd</b>	<b>0.69 [0.54, 0.87]</b> 99.9%
<b>0.36 [0.23, 0.55]</b> 100%	0.83 [0.59, 1.16] 86.3%	<b>0.75 [0.56, 1.00]</b> 97.4%	<b>0.69 [0.53, 0.91]</b> 99.5%	<b>Rd</b>
<b>One prior LOT</b>				

<b>B</b>		Prior bortezomib		
<b>DRd</b>	<b>0.58 [0.39, 0.85]</b> 99.7%	<b>0.56 [0.38, 0.83]</b> 99.8%	<b>0.39 [0.28, 0.54]</b> 100%	
<b>0.30 [0.12, 0.79]</b> 99.3%	<b>ERd</b>	0.97 [0.71, 1.33] 57.1%	<b>0.68 [0.55, 0.85]</b> 100%	
<b>0.35 [0.13, 0.88]</b> 98.7%	1.14 [0.69, 1.88] 30.5%	<b>KRd</b>	<b>0.70 [0.56, 0.88]</b> 99.9%	
<b>0.25 [0.10, 0.61]</b> 99.9%	0.83 [0.57, 1.20] 84.1%	<b>0.73 [0.52, 1.02]</b> 96.7%	<b>Rd</b>	
<b>No prior bortezomib</b>				

<b>C</b>		Prior lenalidomide		
<b>DRd</b>	<b>0.72 [0.22, 2.31]</b> 70.9%	<b>0.53 [0.22, 1.31]</b> 91.4%	<b>0.42 [0.19, 0.94]</b> 98.2%	
<b>0.52 [0.35, 0.76]</b> 100%	<b>ERd</b>	0.74 [0.28, 1.94] 73.2%	<b>0.59 [0.25, 1.41]</b> 88.5%	
<b>0.52 [0.35, 0.77]</b> 100%	1.01 [0.75, 1.38] 46.2%	<b>KRd</b>	<b>0.80 [0.52, 1.22]</b> 84.7%	
<b>0.36 [0.26, 0.50]</b> 100%	<b>0.70 [0.57, 0.87]</b> 100%	<b>0.69 [0.55, 0.86]</b> 100%	<b>Rd</b>	
<b>No prior lenalidomide</b>				

Źródło: badanie Dimopoulos 2018

Ryc. 2 Analizy podgrup: Przeżycie bez progresji choroby (PFS) u pacjentów z 1 lub 2 wcześniejszymi liniami leczenia (LOTs; A), u pacjentów poddanych wcześniej terapii bortezomibem i bez (B) oraz leczonych wcześniej lenalidomidem i bez (C). Prawdopodobieństwo, że HR wynosi <1, przedstawiono pod HR. ( A ) Dla 1 poprzedniego LOTu wartości HR <1 wskazuje liczbową korzyść dla schematu leczenia na górze kolumny. Dla ≥ 2 poprzednich LOTów, HR <1 wskazuje na liczbową przewagę schematu leczenia na początku rzędu. ( B ) W przypadku braku wcześniejszego bortezomibu, HR <1 wskazuje na liczbową zaletę schematu leczenia na górze kolumny. W przypadku poprzedniego bortezomibu

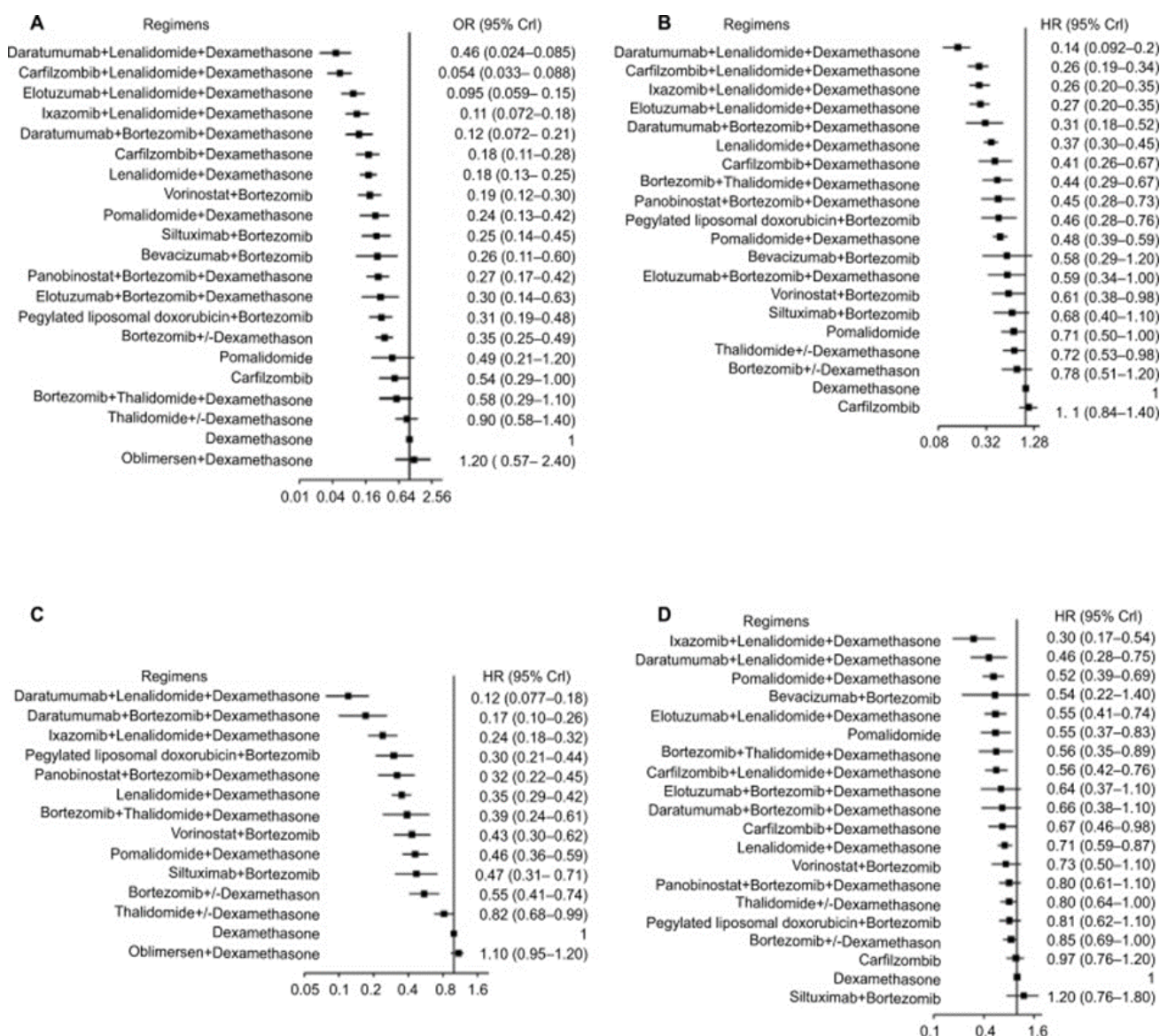


wartość HR <1 wskazują na liczbową przewagę schematu leczenia na początku rzędu. (C) W przypadku braku poprzedniego leczenia lenalidomidu, HR <1 wskazuje na liczbową korzyść dla leczenia na górze kolumny. W przypadku poprzedniego lenalidomidu wartość HR <1 wskazuje na liczbową przewagę leczenia na początku rzędu

### Luo 2018

Zgodnie z wynikami metaanalizy sieciowej (NMA), połączenie daratumumabu, lenalidomidu i deksametazonu było najskuteczniejszą terapią pod względem NRR, TTP i PFS (NRR: OR= 0,046 (95% CrI: 0,024; 0,085); TTP: HR= 0,14 (95% CrI: 0,092; 0,2); PFS: HR= 0,12 (95% CrI: 0,077; 0,18). Schemat icksazomib, lenalidomid i deksametazon uzyskał najlepszy wynik pod względem OS (HR= 0,30 (95% CrI: 0,17; 0,54). Stosowanie schematu karfilzomib + deksametazon w porównaniu do monoterapii deksametazonem w IS sposób wiąże się z dłuższym przeżyciem wolnym od progresji, ryzyko niższe o 59% HR=0,41 (95% CrI: 0,26; 0,67) oraz ze zmniejszeniem ryzyka zgonu o 33% HR= 0,67 (95% CrI: 0,46; 0,98).

Szczegółowe wyniki przedstawiono na rycinie 3.



Ryc 3. Wykresy typu forest plot przedstawiające wyniki metaanalizy sieci: (A) NRR - wskaźnik braku odpowiedzi, (B) PFS - przeżycie wolne od progresji, (C) TTP - czas do progresji choroby, (D) OS - przeżycie całkowite

Aby uszeregować wszystkie schematy pod względem skuteczności, obliczono powierzchnię pod skumulowaną krzywą rankingową (SUCRA) dla każdego wyniku. Większy wynik SUCRA wskazuje na lepszą skuteczność pod względem określonej miary wyniku. Powierzchnia pod skumulowaną krzywą rankingową (SUCRA, *ang. Surface Under the Cumulative Ranking*): parametr używany do rangowania interwencji w oparciu o prawdopodobieństwo

zajęcia poszczególnych pozycji w rankingu (pierwszej, drugiej, itd.). SUCRA mieści się w przedziale od 0% (tzn. leczenie zawsze zajmuje w rankingu ostatnią pozycję) do 100% (tzn. leczenie zawsze zajmuje pierwszą pozycję).

Kombinacja daratumumabu, lenalidomidu i deksametazonu zajęła pierwsze miejsce pod względem NRR (SUCRA = 0,984), TTP (SUCRA = 0,988) i PFS (SUCRA = 0,999). Kombinacja icksazomibu, lenalidomidu i deksametazonu zajęła pierwsze miejsce w pod względem OS (SUCRA = 0,972).

Pod względem ogólnej skuteczności mierzonej średnią ważoną SUCRA, najwyższy wynik uzyskał schemat daratumumabu, lenalidomidu i deksametazonu (średnia ważona = 0,920), a następnie schemat icksazomibu, lenalidomidu i deksametazonu (średnia ważona = 0,907).

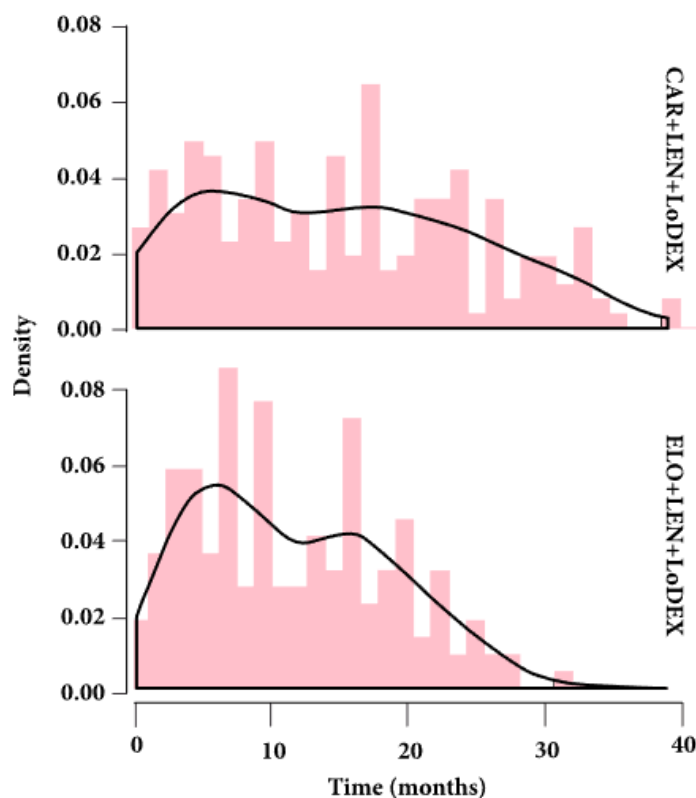
W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki rankingu SUCRA.

**Tabela 9 Ranking SUCRA, średnie ważone dla NRR, TTP i OS oraz rangi pod względem ogólnej skuteczności**

Schemat leczenia	NRR	TTP	PFS	OS	Średnia ważona	Nr w rankingu
Daratumumab + lenalidomide + dexamethasone	0.984	0.988	0.999	0.829	0.920	1
Ixazomib + lenalidomide + dexamethasone	0.828	0.828	0.869	0.972	0.907	2
Carfilzomib + lenalidomide + dexamethasone	0.964	NA	0.887	0.697	0.817	3
Elotuzumab + lenalidomide + dexamethasone	0.873	NA	0.855	0.72	0.798	4
Daratumumab + bortezom b + dexamethasone	0.813	0.927	0.812	0.539	0.689	5
Pomalidomide + dexamethasone	0.539	0.393	0.512	0.771	0.634	6
Carfilzomib + dexamethasone	0.683	NA	0.638	0.527	0.597	7
Lenalidomide + dexamethasone	0.66	0.609	0.685	0.447	0.572	8
Bortezomib + thalidomide + dexamethasone	0.202	0.531	0.581	0.689	0.554	9
Bevacizumab + bortezomib	0.5	NA	0.38	0.656	0.528	10
Elotuzumab + bortezomib + dexamethasone	0.429	NA	0.358	0.564	0.465	11
Pomalidomide monotherapy	0.252	NA	0.25	0.698	0.452	12
Vorinostat + bortezomib	0.661	0.446	0.342	0.433	0.447	13
Panobinostat + bortezom b + dexamethasone	0.472	0.678	0.566	0.327	0.43965	14
Pegylated liposomal doxorubicin + bortezom b	0.406	0.715	0.55	0.305	0.41095	15
Thalidomide ± dexamethasone	0.083	0.153	0.221	0.325	0.2402	16
Bortezomib ± dexamethason	0.329	0.263	0.149	0.235	0.2237	17
Siltuximab + bortezomib	0.511	0.391	0.259	0.048	0.21445	18
Carfilzomib monotherapy	0.214	NA	0.029	0.132	0.11235	19
Dexamethasone monotherapy	0.057	0.068	0.059	0.089	0.0721	20
Oblimersen + dexamethasone	0.041	0.011	NA	NA	0.017	21

### **Shuo Li 2018**

Na podstawie analizy przeżycia przy pomocy estymatora Kaplana-Meiera osiągnięto dłuższą medianę przeżycia bez progresji choroby w grupie karfilzomibu: mediana PFS= 26,6 miesięcy (95% CI: 24,2; 31,0), niż w grupie elotuzumabu: mediana PFS= 19,3 miesięcy (95% CI: 16,7; 22,8). Analiza przeżycia wykazała lepszy wynik dla PFS w grupie karfilzomibu (grupa elotuzumabu vs. grupa karfilzomibu: HR,= 1,36 (95% CI: 1,11; 1,67).



Ryc. 4 Histogram i estymator gęstość rozkładu zdarzeń w czasie na podstawie zrekonstruowanych danych dla poszczególnych pacjentów dla grupy karfilzomibu i elotuzumabu

## 6.2.2 Bezpieczeństwo stosowania

### **Brioli 2017**

#### **Karfilzomib**

FDA wydała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu karfilzomibu jako monoterapii oraz podawanego w schemacie z lenalidomidem i deksametazon w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym odpowiednio w lipcu 2012 r. i w lipcu 2015 r. EMA dopuściła do obrotu karfilzomib w listopadzie 2015 r. pozwolenie zostało wydane na podstawie wyników fazy III badanie ASPIRE. W badaniu tym porównano karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (Rd) do monoterapii deksametazonem. Dodanie karfilzomibu do Rd spowodowało nieco wyższy odsetek zdarzeń niepożądanych w grupie badanej (83,7% vs. 80,7% stopień  $\geq 3$  odpowiednio dla KRd i Rd). Do głównych zdarzeń niepożądanych występujących w grupie badanej należały: biegunka, duszność, gorączka, zakażenie górnych dróg oddechowych i zdarzenia niepożądane kardiologiczne, w tym nadciśnienie tętnicze. Całkowita liczba zgłoszonych zdarzeń niepożądanych nie różni się znacząco między ramieniem KRd i Rd. W przypadku niektórych zdarzeń niepożądanych, w tym biegunka, kaszel, gorączka i nadciśnienie tętnicze, częstość była co najmniej 5% wyższa w grupie karfilzomibu. Wskaźnik przerwania leczenia (15,3% vs. 17,7% pacjentów przerwało leczenie) nie różnił się między grupami.

W analizie zbiorczej (*ang. pool analysis*) w 2013 oceniono bezpieczeństwo stosowania karfilzomibu u 526 pacjentów włączonych do 4 różnych badań klinicznych fazy II. Zdarzeniami niepożądanymi występującymi u ponad jednej trzeciej pacjentów były: zmęczenie (55%), niedokrwistość (47%), nudności (45%), duszność (42%), małopłytkowość (36%) i biegunka (33%). U około 30% pacjentów wystąpiła gorączka lub ból głowy. Odpowiednio 24% i 14% pacjentów miało zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy krwi i ciśnienie tętnicze.

Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych stopnia  $\geq 3$  należały: toksyczność hematologiczna (niedokrwistość i małopłytkowość odpowiednio u 22% i 23% pacjentów), zapalenie płuc (10,5%), toksyczność serca (9,5%), zmęczenie (7,5%), zaburzenia czynności nerek (7,2%) i duszność (5%). U prawie jednej czwartej (22%) pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami serca dowolnego stopnia. Należy jednak zauważyć, że 73,6% pacjentów miało w przeszłości zdarzenia sercowo-naczyniowe.



Zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami serca stopnia  $\geq 3$  występowały częściej u pacjentów w grupie KRd w badaniu ASPIRE w porównaniu do grupy Rd (niewydolność serca 3,8% vs 1,8%, choroba niedokrwienna serca 3,3% vs 2,1%, nadciśnienie 4,3% vs 1,8%).

W randomizowanym badaniu fazy III ENDEAVOR pacjenci z nawrotowym / opornym szpiczakiem plazmocytowym otrzymywali karfilzomib z deksametazonem lub bortezomib z deksametazonem. Zdarzenia sercowe dowolnego stopnia zgłaszano u 12% i 4% pacjentów odpowiednio leczonych karfilzomibem i bortezomibem.

#### Panobinostat

W badaniu klinicznym fazy I u pacjentów leczonych panobinostatem w skojarzeniu z bortezomibem zdarzenia niepożądane stopnia  $\geq 3$  obejmowały małopłytkowość (85,1%), neutropenie (63,8%) i astenie (29,8%). Leczenie przerwało ośmiu pacjentów (47,1%) w wyniku zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenia niepożądane występujące w badaniu fazy III u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej 2 linie leczenia, obejmowały: małopłytkowość (97%), neutropenię (83%), biegunkę (76%) i zmęczenie (60%). U prawie wszystkich pacjentów z badania fazy III (PANORAMA) włączonych do grupy panobinostat + deksametazon wystąpiła małopłytkowość dowolnego stopnia, u 68% stopnia  $\geq 3$  (w porównaniu z 84% i 31% stopnia  $\geq 3$  w grupie deksametazonu).

#### Iksazomib

W randomizowanym badaniu fazy III TOURMALINE-1. pacjentom z nawrotowym / opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym podano schemat iksazomib + lenalidomid + deksametazon (IRd) lub schemat lenalidomid + deksametazon (Rd). Częstość poważnych zdarzeń niepożądanych była podobna w obu grupach (47% dla IRd i 49% dla Rd). Zgodnie z oczekiwaniami małopłytkowość stopnia  $\geq 3$  występowało częściej w grupie IRd (19% vs. 9%), podobnie jak występowanie wysypki (36% vs. 23%). Częstość neuropatii obwodowej była podobna w obu grupach (27% vs. 22% odpowiednio dla IRd i Rd). Tylko 2% pacjentów w każdym ramieniu zgłasza neuropatię 3. stopnia.

#### Elotuzumab

W badaniu klinicznym fazy I w grupie elotuzumabu reakcje związane z infuzją wystąpiły u 13 z 25 pacjentów (w tym jedna stopnia 3). Najczęściej obserwowanymi reakcjami związanymi z infuzją były dreszcze (34%), gorączka (18%) i zaczerwienienie (11%). Inne zdarzenia niepożądane zgłoszone w badaniu obejmowały zmęczenie, ból głowy, tachykardię i kłatkę piersiową, dyskomfort, duszność, nudności i anoreksja.

Chociaż nowe leki znacznie poprawiły przeżycie pacjentów ze szpiczakiem, to jednak jest to związane z innym spektrum zdarzeń niepożądanych, które mogą stanowić wyzwanie w codziennej praktyce klinicznej

Reakcje związane z infuzją są głównym efektem ubocznym leczenia monoklonalnym przeciwciałami monoklonalnymi. Należy monitorować czynność serca u wszystkich pacjentów leczonych karfilzomibem. Pacjenci otrzymujący panobinostat powinni być monitorowani pod kątem zaburzeń przewodzenia pokarmowego i serca.

### 6.2.3 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

#### **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności (ChPL Kyprolis)**

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

#### Zaburzenia serca

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

Chociaż przed podaniem produktu w cyklu 1. konieczne jest odpowiednie nawodnienie pacjenta, wszystkich chorych należy obserwować w celu wykrycia przeciążenia objętościowego serca. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów, u których istnieje ryzyko rozwoju niewydolności serca. U pacjentów, u których w momencie

rozpoczęcia leczenia występuje niewydolność serca lub istnieje ryzyko rozwoju niewydolności serca, całkowitą objętość płynów można zmodyfikować odpowiednio do wskazań klinicznych.

W przypadku wystąpienia incydentów sercowych stopnia 3. lub 4. należy przerwać stosowanie produktu Kyprolis do czasu ich ustąpienia, a następnie rozważyć ewentualne wznowienie leczenia dawką zmniejszoną o 1 rząd wielkości na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka.

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

Do udziału w badaniach klinicznych nie kwalifikowano pacjentów z niewydolnością serca stopnia III i IV wg klasyfikacji NYHA (ang. New York Heart Association), po niedawno przeżytym zawale mięśnia sercowego i z niekontrolowanymi farmakologicznie nieprawidłowymi zmianami przewodzenia impulsów w sercu. U tych pacjentów ryzyko rozwoju powikłań kardiologicznych jest zwiększone. U pacjentów z rzedmiotowymi lub podmiotowymi objawami niewydolności serca stopnia III lub IV wg klasyfikacji NYHA, po niedawno przeżytym zawale mięśnia sercowego (w ciągu poprzednich 4 miesięcy) i z niekontrolowaną dławicą piersiową lub zaburzeniami rytmu serca, przed rozpoczęciem leczenia produktem Kyprolis należy przeprowadzić wszechstronną ocenę stanu zdrowia pacjenta. Ocena ta powinna być skoncentrowana na optymalizacji stanu pacjenta, a w szczególności kontrolowaniu ciśnienia krwi i przywróceniu równowagi płynów. Następnie należy zachować ostrożność w trakcie leczenia pacjentów i objąć ich ścisłym nadzorem.

#### Zmiany w zapisie elektrokardiograficznym

Podczas badań klinicznych odnotowano przypadki wydłużenia odstępu QT. Nie można wykluczyć wpływu produktu Kyprolis na wydłużenie odstępu QT.

#### Toksyczny wpływ na układ oddechowy

U pacjentów otrzymujących produkt Kyprolis występowały przypadki zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ang. Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS), ostra niewydolność oddechowa i ostre rozlane naciekowe zapalenie płuc, takie jak zapalenie płuc i śródmiąższowe zapalenie płuc. Niektóre z tych przypadków zakończyły się zgonem. Należy przeprowadzić ocenę i przerwać stosowanie produktu Kyprolis do czasu ustąpienia objawów, a następnie rozważyć ewentualne wznowienie leczenia na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka.

#### Nadciśnienie płucne

U pacjentów leczonych produktem Kyprolis zgłaszano przypadki nadciśnienia płucnego. Niektóre z tych przypadków zakończyły się zgonem. Należy przeprowadzić ocenę pacjenta zależnie od okoliczności. W przypadku stwierdzenia nadciśnienia płucnego należy przerwać stosowanie produktu Kyprolis do czasu jego ustąpienia lub powrotu do stanu na początku leczenia, a następnie rozważyć ewentualne wznowienie leczenia na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka.

#### Duszność

U pacjentów leczonych produktem Kyprolis często zgłaszano występowanie duszności. Należy ocenić duszność, aby wykluczyć zaburzenia układu krążenia i oddechowego, w tym niewydolność serca i zespoły płucne. W przypadku stwierdzenia duszności stopnia 3. i 4. należy przerwać stosowanie produktu Kyprolis do czasu jej ustąpienia lub powrotu do stanu początkowego, a następnie rozważyć ewentualne wznowienie leczenia na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka.

#### Nadciśnienie

Podczas stosowania produktu Kyprolis obserwowano występowanie nadciśnienia, w tym przełomu nadciśnieniowego i stanu zagrożenia w przebiegu nadciśnienia. Niektóre z tych przypadków zakończyły się zgonem. Zalecane jest kontrolowanie nadciśnienia przed rozpoczęciem leczenia. U wszystkich pacjentów przyjmujących Kyprolis należy rutynowo przeprowadzać ocenę w celu wykrycia nadciśnienia i w razie potrzeby zastosować odpowiednie leczenie. Jeśli nadciśnienia nie można kontrolować, należy zmniejszyć dawkę produktu Kyprolis. W przypadku stwierdzenia przełomu nadciśnieniowego należy przerwać stosowanie produktu Kyprolis do czasu jego ustąpienia lub powrotu do stanu na początku leczenia, a następnie rozważyć ewentualne wznowienie leczenia na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka.

#### Ostra niewydolność nerek

U osób otrzymujących produkt Kyprolis zgłaszano występowanie ostrej niewydolności nerek. Niektóre z tych przypadków zakończyły się zgonem. Przypadki ostrej niewydolności nerek zgłaszano częściej u chorych z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim w zaawansowanym stadium rozwoju klinicznego stosujących produkt Kyprolis w monoterapii. W badaniach klinicznych fazy 3., częstość występowania zdarzeń niepożądanych dotyczących ostrej niewydolności nerek była większa u pacjentów z niższą wartością klirensu

kreatyniny na początku leczenia niż wśród pacjentów z wyższą wartością klirensu kreatyniny na początku leczenia. U większości pacjentów wartość klirensu kreatyniny była niezmienna w czasie. Przynajmniej raz w miesiącu lub według uznanych zaleceń postępowania terapeutycznego należy kontrolować czynność nerek, zwłaszcza u pacjentów z niską wartością klirensu kreatyniny na początku leczenia. W stosownych przypadkach należy zmniejszyć dawkę lub przerwać stosowanie leku.

#### Zespół rozpadu guza

Wśród pacjentów otrzymujących Kyprolis zgłaszano przypadki zespołu rozpadu guza (ang. Tumor Lysis Syndrome, TLS), w tym ze skutkiem śmiertelnym. Pacjentów z rozległymi zmianami nowotworowymi należy uważać za osoby, u których ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza jest zwiększone. Przed podaniem produktu Kyprolis w cyklu 1., a w razie potrzeby także w kolejnych cyklach, należy upewnić się, że pacjenci są dobrze nawodnieni. U pacjentów, u których stwierdza się duże ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza, należy rozważyć podanie produktów obniżających stężenie kwasu moczowego. W trakcie leczenia pacjentów należy monitorować w celu wykrycia objawów zespołu rozpadu guza (w tym oznaczaniem stężeń elektrolitów w surowicy krwi w regularnych odstępach) i w razie ich wystąpienia bezzwłocznie zastosować odpowiednie postępowanie. Podawanie produktu Kyprolis należy przerwać do czasu ustąpienia objawów zespołu rozpadu guza.

#### Reakcje na wlew

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

#### Krwotok i małopłytkowość

U pacjentów leczonych produktem Kyprolis zgłaszano przypadki krwotoków (np. krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok płucny i krwotok wewnątrzczaszkowy), które były często związane z małopłytkowością. Niektóre z tych zdarzeń zakończyły się zgonem.

Kyprolis powoduje małopłytkowość, przy czym liczba płytek krwi jest najmniejsza w 8. lub 15. Dniu każdego cyklu trwającego 28 dni, a przed rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia zwiększa się ponownie do wartości na początku leczenia. W trakcie leczenia produktem Kyprolis należy często kontrolować liczbę płytek krwi. W stosownych przypadkach należy zmniejszyć dawkę lub przerwać dawkowanie leku.

#### Zakrzepica żylna

U pacjentów otrzymujących Kyprolis zgłaszano przypadki zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, obejmujących zakrzepicę żył głębokich i zator tętnicy płucnej zakończony zgonem.

Należy ściśle monitorować pacjentów ze stwierdzonymi czynnikami ryzyka występowania choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym pacjentów z zakrzepicą w wywiadzie. Należy podjąć działania mające na celu minimalizację wszystkich modyfikowalnych czynników ryzyka (np. palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemia). Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków, które mogą zwiększać ryzyko zakrzepicy (np. leki pobudzające erytropoezę lub hormonalna terapia zastępcza). Zaleca się, aby pacjenci i lekarze zwracali uwagę na objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby zakrzepowo-zatorowej. Należy pouczyć pacjentów o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku wystąpienia takich objawów jak zadyszka, ból w klatce piersiowej, krwioplucie, obrzęk lub ból kończyn górnych lub dolnych.

W zależności od indywidualnej oceny korzyści i ryzyka należy rozważyć stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej.

#### Hepatotoksyczność

Zgłaszano przypadki niewydolności wątroby, w tym także śmiertelne. Kyprolis może spowodować zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy krwi. W stosownych przypadkach należy zmniejszyć dawkę lub przerwać stosowanie leku. Aktywność enzymów wątrobowych i stężenie bilirubiny należy oznaczyć na początku leczenia, a następnie kontrolować raz w miesiącu w trakcie leczenia karfilzomibem niezależnie od wartości na początku leczenia.

#### Mikroangiopatia zakrzepowa

Wśród pacjentów otrzymujących produkt Kyprolis zgłaszano przypadki mikroangiopatii zakrzepowej, w tym zakrzepowej płamicy małopłytkowej (ang. thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP) i zespołu hemolityczno-mocznicowego (ang. haemolytic uraemic syndrome, HUS). Niektóre z tych przypadków zakończyły się zgonem.

Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia występowania przedmiotowych i podmiotowych objawów TTP/HUS. W razie podejrzenia TTP/HUS należy przerwać podawanie produktu Kyprolis i przeprowadzić ocenę pacjentów w celu ewentualnego występowania TTP/HUS. Po wykluczeniu TTP/HUS można wznowić leczenie produktem Kyprolis. Nie wiadomo, czy wznowienie leczenia produktem Kyprolis jest bezpieczne u pacjentów, u których wcześniej rozpoznano TTP/HUS.

#### Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii

Wśród osób otrzymujących Kyprolis zgłaszano przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES). PRES, nazywany wcześniej zespołem odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (ang. reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS), jest rzadkim zaburzeniem neurologicznym, które może objawiać się pod postacią drgawek, bólu głowy, letargu, splątania, utraty wzroku, zaburzeń świadomości oraz innych zaburzeń widzenia i neurologicznych z towarzyszącym nadciśnieniem. Rozpoznanie zespołu potwierdza się na podstawie wyników obrazowych badań neuroradiologicznych. W razie podejrzenia PRES należy przerwać podawanie produktu Kyprolis. Nie wiadomo, czy wznowienie leczenia produktem Kyprolis jest bezpieczne u pacjentów, u których wcześniej rozpoznano PRES.

#### Antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym [i (lub) ich partnerzy] muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 1 miesiąc po jego zakończeniu. Mężczyźni muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 3 miesiące po jego zakończeniu, jeśli ich partnerka jest w ciąży lub jest w wieku rozrodczym i nie stosuje skutecznych metod antykoncepcji. Karfilzomib może zmniejszać skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych.

#### Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera 0,3 mmol (7 mg) sodu w mililitrze jego roztworu po rekonstytucji. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów wymagających diety niskosodowej.

**Tabela 10. Tabela zestawienia działań niepożądanych**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	Zapalenie płuc Zakażenie dróg oddechowych	Posocznica Zakażenie płuc Grypa Wirus półpaśca* Zakażenie dróg moczowych Zapalenie oskrzeli Zapalenie żołądka i jelit Zakażenie wirusowe Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła Zapalenie błony śluzowej nosa	Zapalenie jelita grubego spowodowane zakażeniem bakterią <i>Clostridium difficile</i> Zakażenie cytomegalowirusem	
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>			Nadwrażliwość na lek	
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	Małopłytkowość Neutropenia Niedokrwistość Limfopenia Leukopenia	Gorączka neutropeniczna	HUS	TTP Mikroangiopatia zakrzepowa
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	Hipokaliemia Hiperglikemia Zmniejszenie łaknienia	Odwodnienie Hiperkaliemia Hipomagnezemia Hiponatremia Hiperkalcemia Hipokalcemia Hipofosfatemia Hiperurykemia	TLS	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)
		Hipoalbuminemia		
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność	Zaburzenia lękowe Splątanie		
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy Neuropatia obwodowa Bóle głowy	Parestezje Niedoczulica	Krwotok wewnątrzczaszkowy Incydenty naczyniowomózgowe	PRES
Zaburzenia oka		Zaćma Niewyraźne widzenie		
Zaburzenia ucha i błędnika		Szumy uszne		
Zaburzenia serca		Niewydolność serca Zawał mięśnia sercowego Migotanie przedsionków Tachykardia Zmniejszenie frakcji wyrzutowej Kołatanie serca	Zatrzymanie akcji serca Niedokrwienie mięśnia sercowego Zapalenie osierdzia Wysięk osierdziowy	
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie	Zakrzepica żył głębokich Niedociśnienie Zaczerwienienie twarzy	Przełom nadciśnieniowy Krwotok	Stan zagrożenia w przebiegu nadciśnienia
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność Kaszel	Zatorowość płucna Obrzęk płuc Krwawienie z nosa Ból jamy ustnej i gardła Dysfonia Świszczący oddech Nadciśnienie płucne	ARDS Ostra niewydolność oddechowa Krwotok płucny Choroba śródmiąższowa płuc Zapalenie płuc	
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty Biegunka Zaparcie Ból brzucha Nudności	Krwotok z przewodu pokarmowego Niestrawność Ból zęba	Perforacja przewodu pokarmowego	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy Hiperbilirubinemia	Niewydolność wątroby Cholestaza	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka Świąd Rumień Nadmierna potliwość		

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Ból pleców Bóle stawów Ból kończyny Skurcze mięśni	Ból kostno-mięśniowy Ból kostno-mięśniowy w obrębie klatki piersiowej Ból kości Ból mięśni Osłabienie siły mięśni		
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Ostre uszkodzenie nerek Niewydolność nerek Zaburzenia czynności nerek Zmniejszenie klirensu nerkowego kreatyniny		
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Gorączka Obrzęk obwodowy Osłabienie Zmęczenie Dreszcze	Ból w klatce piersiowej Ból Odczyny w miejscu podania infuzji Objawy grypopodobne Złe samopoczucie	Zespół dysfunkcji wielonarządowych	
<b>Badania diagnostyczne</b>		Zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi		
<b>Uszkodzenia, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>		Reakcja na infuzję		

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

### Ostrzeżenia i komunikaty

Nie odnaleziono dodatkowych komunikatów dot. bezpieczeństwa.



## **7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

Produkt leczniczy Kyprolis jest zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu. Na tej podstawie można przyjąć, że relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona jako korzystna.



## 8. Konkurencyjność cenowa

Nie zidentyfikowano leków generycznych.

Poniżej zamieszczono dane o kosztach wnioskowanej technologii (zgodnie z art. 47 e ust. 1 pkt 12 ustawy o świadczeniach), tj. wartość netto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia wskazane we wniosku świadczeniodawcy.

**Tabela 11. Koszty technologii wnioskowanej zgodnie ze zleceniem MZ [zł]**

Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	Opakowanie	Koszt netto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia	Koszt brutto (netto + 8% VAT) wnioskowanej terapii albo cykli leczenia
3 miesiące	proszek do sporządzania roztworu do infuzji, fio ka 60 mg 36 fiolek na 3 miesiące terapii	██████████	██████████

Zgodnie ze złożonym wnioskiem koszt 3-miesięcznej (36 fiolek à 60 mg) terapii lekiem Kyprolis wyniesie ██████████ zł brutto. Na podstawie wnioskowanego dawkowania i zapisów ChPL Kyprolis można przyjąć, że lek ma być stosowany w skojarzeniu z deksametazonem. Koszt trzech 28-dniowych cykli deksametazonu (łącznie 24 podania po 20 mg) wyniesie 344,17 zł z perspektywy wspólnej<sup>3</sup>. Koszt łączny wyniesie ██████████ zł.

Na podstawie przeglądu wytycznych klinicznych, jako komparatory dla wnioskowanej terapii przyjęto stosowanie leków Empliciti (elotuzumab), Farydak (panobinostat) i Ninlaro (iksazomib). Koszty leku Farydak na podstawie AWA OT.4351.24.2016, koszty leku Ninlaro na podstawie AWA OT.4331.33.2019. Nie odnaleziono danych kosztowych dot. leku Empliciti. Koszty lenalidomidu i bortezomibu na podstawie DGL NFZ za IKAR pro<sup>4</sup>. Dawkowanie na podstawie ChPL, pow. ciała do obliczeń 1,7 m<sup>2</sup>.

**Tabela 12. Koszty technologii alternatywnych [zł]**

<b>3 cykle po 28 dni</b>		██████████	██████████
<b>Ninlaro</b>	9 podań po 4 mg	██████████	██████████
<b>lenalidomid</b>	63 podania po 25 mg	46 372,45	
<b>deksametazon</b>	12 podań po 40 mg	331,91	
<b>SUMA</b>		██████████	██████████
<b>4 cykle po 21 dni</b>		██████████	██████████
<b>Farydak</b>	24 podania po 20 mg	██████████	██████████
<b>bortezomib</b>	16 podań 1,3 mg/m <sup>2</sup> (2,21 mg)	4 075,13	
<b>deksametazon</b>	32 podania po 20 mg	458,90	
<b>SUMA</b>		██████████	██████████

Koszt trzech 28-dniowych cykli leczenia lekiem Ninlaro (iksazomib), stosowanym w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem, wynosi ██████████.

Koszt czterech 21-dniowych cykli leczenia lekiem Farydak (panobinostat), stosowanym w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, wynosi ██████████.

<sup>3</sup> Na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2019 r.

<sup>4</sup> Do obliczeń wybrano najtańsze opakowanie bortezom bu 3,5 mg, tj. Bortezomib Zentiva.

## 9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Zgodnie z oszacowaniem [REDACTED], liczebność populacji docelowej wynosi od 5 do 20 osób rocznie. Poniżej przedstawiono oszacowanie wydatków NFZ dla ww. populacji.

Tabela 13. Koszty technologii alternatywnych [zł]

Liczebność populacji	5 osób		20 osób	
Kyprolis + deksametazon	[REDACTED]		[REDACTED]	
Liczebność populacji	5 osób		20 osób	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Ninlaro + lenalidomid + deksametazon	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczebność populacji	5 osób		20 osób	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Farydak + bortezomib + deksametazon	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Koszt terapii lekiem Kyprolis w skojarzeniu z deksametazonem wynosi [REDACTED] zł dla 5 pacjentów i [REDACTED] zł dla 20 pacjentów. Koszt terapii lekiem Ninlaro, stosowanym w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem, wynosi [REDACTED] zł dla 5 pacjentów i [REDACTED] zł dla 20 pacjentów [REDACTED]. Te same koszty [REDACTED] wynoszą odpowiednio [REDACTED] zł i [REDACTED] zł. Koszt terapii lekiem Farydak, stosowanym w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem, wynosi [REDACTED] zł dla 5 pacjentów i [REDACTED] zł dla 20 pacjentów [REDACTED]. Te same koszty [REDACTED] wynoszą odpowiednio [REDACTED] zł i [REDACTED] zł.

## 10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W dniu 14.08.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej w wytycznych praktyki klinicznej.

W tym celu przeszukano następujące źródła:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Guideline Clearinghouse, ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov));
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, ([www.nzgg.org.nz/search](http://www.nzgg.org.nz/search));
- Trip DataBase, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- European Society for Medical Oncology, (<https://www.esmo.org/>);
- National Comprehensive Cancer Network, (<https://nccn.org/>);
- American Society of Clinical Oncology, (<https://www.asco.org/>);
- Polska Grupa Szpiczakowa, <https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa>.

Do niniejszego opracowania włączono rekomendacje dotyczące leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD-10: C90.0). Przy opisie wytycznych uwzględniono informacje dotyczące niekwalifikowania się pacjentów do transplantacji allogenicznych komórek krwiotwórczych (alloHSCT).

Wszystkie odnalezione wytyczne rekomendują stosowanie karfilzomibu u pacjentów z opornym szpiczakiem plazmocytozy. Karfilzomib jest wymieniany głównie w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem, jednak przydatne są również inne schematy np. z deksametazonem, cyklofosfamidem czy panobinostatem. Karfilzomib zalecany jest jako kolejna terapia u pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim.

Jako terapię alternatywną dla karfilzomibu, nier refundowaną w Polsce wytyczne wymieniają elotuzumab, iksazomib oraz panobinostat.

Poniżej w tabeli przedstawiono informacje dotyczące leczenia pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozy.

Tabela 14. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok	Zalecane postępowanie terapeutyczne
<p><b>PGSz 2018/2019</b> (Polska) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Podstawą doboru leczenia jest zasada stosowania co najmniej 1 leku nowej generacji, w połączeniu z kortykosteroidem i/lub cytostatykiem w układzie, na który nie rozwinęła się oporność i który nie spowoduje nieakceptowalnej toksyczności. (...) Część chorych nie odpowiada na nowe leki, a ci, którzy odpowiedzieli na to leczenie, ponownie mają nawrót choroby a bo z czasem stają się oporni na nowe leki. Najgorsze rokowanie mają chorzy z nawrotem opornym na lenalidomid i bortezomib, u których mediany PFS i OS wynoszą odpowiednio tylko 5 i 9 miesięcy.</p> <p>Alternatywą dla chorych, których podano wcześniej <b>przynajmniej jednemu schematowi leczenia</b> jest podanie <b>karfilzomibu, elotuzumabu, daratumumabu i iksazomibu</b> zarejestrowanych przez EMA w latach 2015-16 w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem.</p> <p>U pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytozy, u których stosowano uprzednio, <b>co najmniej dwa schematy leczenia</b> (obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib), i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby rekomendowane jest podanie również <b>pomalidomidu</b> zarejestrowanego przez EMA w 2013 r. do stosowania w skojarzeniu z deksametazonem. W tej grupie chorych może być również stosowany <b>panobinostat</b> zarejestrowany w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem. Innym nowym lekiem zarejestrowanym do leczenia chorych opornych/nawrotowych w połączeniu z Vd (bortezomib, deksametazon) jest <b>daratumumab</b>.</p>

	<p>Możliwe jest również stosowanie schematu dwulekowego <b>karfilzomib z deksametazonem</b>. 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.</p> <p><u>Sila rekomendacji: brak informacji</u></p>
<p><b>ASCO/CCO 2019</b> <u>Konflikt interesów:</u> Większość autorów zadeklarowało brak konfliktu interesów</p>	<p>Sposób leczenia w przypadku nawrotu biochemicznego szpiczaka należy dobrać indywidualnie. W personalizacji terapii należy uwzględnić tolerancję wcześniej stosowanych leków, poziom markerów progresji choroby, ryzyko cytogenetyczne, obecność chorób współistniejących (m.in. niewydolności nerek), poziom kruchości (ang. frailty) i preferencje własne pacjenta. Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka (ze zmianami cytogenetycznymi wysokiego ryzyka i wczesnym nawrotem choroby po autoHSCT lub wstępnej terapii) powinni natychmiast rozpocząć leczenie kolejnej linii. Ścisła obserwacja jest odpowiednim postępowaniem w przypadku wolno postępującego i bezobjawowego nawrotu (jakość dowodów: średnia; siła zalecenia: umiarkowanie silne);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wszyscy pacjenci z klinicznym nawrotem choroby powinni niezwłocznie rozpocząć leczenie (jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silne);</li> <li>• Terapię trójlekową definiowaną jako schemat zawierający dwa nowe leki inhibitory proteasomów – PI (<b>bortezomib, karfilzomib, iksazomib</b>), leki immunomodulujące – IMiD (<b>lenalidomid, talidomid, pomalidomid</b>) lub przeciwciało monoklonalne (<b>daratumumab i elotuzumab</b>) plus steroid należy zastosować podczas pierwszego nawrotu, biorąc pod uwagę tolerancję pacjentów na leczenie o potencjalnie większej toksyczności (jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silne).</li> <li>• Leczenie nawrotowego szpiczaka można kontynuować aż do progresji choroby (jakość dowodów: średnia; siła zalecenia: umiarkowanie silne);</li> <li>• Ustalając leczenie w przypadku pierwszego nawrotu choroby należy mieć na uwadze leki zastosowane w pierwszej linii. Powinno się rozważyć terapię z przeciwciałem monoklonalnym (<b>daratumumab lub elotuzumab</b>) w połączeniu z IMiD (<b>lenalidomidem, talidomidem, pomalidomidem</b>) i/ lub PI (<b>bortezomib / karfilzomib / iksazomib</b>), preferencyjnie schemat trójlekowy (jakość dowodów: niska; siła zalecenia: umiarkowanie silne);</li> <li>• Procedura autoHSCT, jeśli nie została przeprowadzona w pierwszej linii leczenia, może być zastosowana w nawrocie choroby u osób kwalifikujących się do przeszczepienia. Natomiast ponowne autoHSCT można rozważyć w przypadku nawrotu, jeśli czas przeżycia wolnego od progresji wynosił co najmniej 18 miesięcy (jakość dowodów: niska; siła zalecenia: słabe);</li> <li>• Profil ryzyka należy ocenić na podstawie zmodyfikowanego systemu oceny zaawansowania choroby (Revised International Staging System – R-ISS) u wszystkich pacjentów w momencie rozpoznania choroby (jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silne);</li> <li>• Ocenę profilu ryzyka należy powtórzyć w momencie nawrotu choroby, uwzględniając badanie szpiku kostnego pod kątem nieprawidłowości cytogenetycznych (w tym tych najczęściej obserwowanych w momencie progresji (jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silne);</li> <li>• Wskazana jest także ocena dodatkowych czynników ryzyka, nieuwzględnionych w R-ISS, takich jak: niewydolność nerek, choroba pozaszpikowa, białaczka plazmatychnokomórkowa, stopień kruchości (ang. frailty) (jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silne);</li> <li>• U pacjentów z wysokim ryzykiem cytogenetycznym należy w terapii pierwszej linii zastosować schemat trójlekowy z PI, IMiD i steroidem, a następnie autoHSCT (pojedyncze lub tandemowe) i leczenie podtrzymujące oparte na inhibitorze proteasomów — aż do momentu progresji (jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silne);</li> <li>• U pacjentów z niewydolnością nerek dawki leków należy dostosowywać do klirensu kreatyniny (jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silna);</li> <li>• U pacjentów z białaczką plazmatychnokomórkową lub chorobą pozaszpikową konwencjonalna chemioterapia może odgrywać pewną rolę (jakość dowodów: średnia; siła zalecenia: umiarkowanie silne);</li> <li>• W ocenie odpowiedzi na leczenie stosuje się zmodyfikowane kryteria IMWG (Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka (International Myeloma Working Group) (jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silne);</li> <li>• Oceniając odpowiedź na leczenie, należy śledzić mierzalne parametry, w tym: stężenie łańcuchów lekkich i łańcuchów ciężkich (jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silne);</li> <li>• Wszystkie składowe oceny odpowiedzi, z wyłączeniem analizy szpiku i obrazowania medycznego, powinny być potwierdzone zgodnie z kryteriami IMWG (jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silne);</li> <li>• Ocenę odpowiedzi należy przeprowadzić po jednym cyklu terapii, a po zaobserwowaniu dobrego trendu odpowiedzi, ewaluacji można dokonywać co drugi cykl lub rzadziej, gdy pacjent znajduje się w plateau (jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silne).</li> </ul> <p><u>Jakość dowodów:</u> <b>Wysoka</b> – duża pewność, że dostępne dowody naukowe odzwierciedlają kierunek i wielkość (ang. magnitude) efektu zdrowotnego (np. równowaga korzyści w stosunku do ryzyka), a dalsze badania raczej nie zmienią wnioskowania w tym zakresie <b>Średnia</b> – pośrednie zaufanie, że dostępne dowody naukowe odzwierciedlają kierunek i wielkość efektu zdrowotnego. Dalsze badania raczej nie zmienią kierunku efektu zdrowotnego, jednak mogą zmienić jego wielkość <b>Niska</b> – niska pewność, że dostępne dowody naukowe odzwierciedlają kierunek i wielkość efektu zdrowotnego. Dalsze badania mogą zmienić wielkość i/lub kierunek tego efektu</p>

	<p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p><b>Silne</b> – istnieje duża pewność, że zalecenie odzwierciedla najlepszą praktykę, co jest oparte na: a) mocnych dowodach naukowych oceniających efekt zdrowotny (np. korzyść przewyższa ryzyko); b) spójnych wynikach, bez lub z niewielkimi wyjątkami; c) niewielkich lub żadnych obawach dotyczących jakości badań; i/lub d) zakresie zgody panelistów</p> <p><b>Słabe</b> – istnieje niewielka pewność, że zalecenie odzwierciedla najlepszą praktykę, co jest oparte na: a) ograniczonych dowodach naukowych oceniających efekt zdrowotny; b) spójnych wynikach, ale ze znaczącymi wyjątkami; c) obawach dotyczących jakości badań; i/lub d) zakresie zgody panelistów.</p>
<p><b>NCCN 2018</b></p> <p><u>Konfl kt interesów:</u> Część autorów zadeklarowało potencjalny konflikt interesów</p>	<p>U pacjentów uprzednio leczonych na szpiczaka plazmocytozowego preferowane schematy terapeutyczne obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Powtórzenie terapii indukcyjnej (jeśli nawrót nastąpił po min. 6 miesiącach) (kategoria 2A)</li> <li>• Bortezom b + lenalidomid + deksametazon (kategoria 2A)</li> <li>• <b>Karfilzomib (2 razy w tygodniu) + deksametazon</b> (kategoria 1)</li> <li>• <b>Karfilozomib + lenalidomid + deksametazon</b> (kategoria 1)</li> <li>• Daratumumab + bortezomib + deksametazon (kategoria 1)</li> <li>• Daratumumab + lenalidomid + deksametazon (kategoria 1)</li> <li>• <b>Elotuzumab + lenalidomid + deksametazon</b> (kategoria 1)</li> <li>• <b>Iksazomib + lenalidomid + deksametazon</b> (kategoria 1) – ksazomib wskazany jest u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej jeden schemat terapeutyczny</li> </ul> <p>Rekomendowany jest również <b>panobinostat w schemacie z bortezomibem + deksametazonem</b> (kategoria 1) lub <b>karfilozomibem</b> (kategoria 2A) lub <b>lenalidomidem + deksametazonem</b> (kategoria 2A)</p> <p><u>Siła i jakość dowodów:</u></p> <p>Kategoria 1 – zalecenie oparte na dowodach wysokiej jakości oraz poparte jednolitym konsensusem ekspertów</p> <p>Kategoria 2A – zalecenie oparte na dowodach niższej jakości oraz poparte jednolitym konsensusem ekspertów</p>
<p><b>ESMO 2017</b></p> <p><u>Konfl kt interesów:</u> Część autorów zadeklarowało potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Oporny/nawrotowy szpiczak mnogi</p> <p>Wybór terapii zależy od kilku czynników takich jak wiek; stan pacjenta; choroby współistniejące; rodzaj, skuteczność i tolerancja poprzedniego leczenia; liczba wcześniejszych linii leczenia; dostępność pozostałych opcji terapeutycznych; odstęp czasu od poprzedniego leczenia oraz rodzaj nawrotu (kliniczny lub biochemiczny).</p> <p>Zaleca się następujące schematy terapeutyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Karfilzomib + lenalidomid + deksametazon</b> – u pacjentów leczonych wcześniej co najmniej jednym schematem terapeutycznym [II, A];</li> <li>• <b>Bortezomib + deksametazon + panobinostat</b> – u pacjentów leczonych wcześniej co najmniej dwoma schematami terapeutycznymi zawierającymi bortezom b i lek immunomodulujący [II, C];</li> <li>• <b>Karfilzomib + deksametazon</b> – u pacjentów leczonych wcześniej co najmniej jednym schematem terapeutycznym [II, A];</li> <li>• <b>Lenalidomid + deksametazon + elotuzumab</b> – u pacjentów leczonych wcześniej co najmniej jednym schematem terapeutycznym [II, B];</li> <li>• Daratumumab + deksametazon + lenalidomid/bortezomib – u pacjentów leczonych wcześniej in bitorem proteasomów i lekiem immunomodulującym, i u których stan zdrowia się pogorszył po leczeniu z ich wykorzystaniem [II, A];</li> <li>• <b>Iksazomib + lenalidomid + deksametazon</b> – u pacjentów leczonych wcześniej co najmniej jednym schematem terapeutycznym [II, A];</li> <li>• Pomalidomid + deksametazon – u pacjentów leczonych wcześniej co najmniej dwoma schematami terapeutycznymi zawierającymi zarówno bortezomib, jak i lenalidomid, i u których doszło do progresji po leczeniu z ich wykorzystaniem [II, A].</li> </ul> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p><b>II</b> – małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z wysokim ryzykiem bias lub metaanalizy z takich badań lub z badań wykazujących heterogeniczność</p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p><b>A</b> – silne dowody naukowe potwierdzające skuteczność terapii z istotną korzyścią zdrowotną, silnie zalecana terapia</p> <p><b>B</b> – silne lub umiarkowane dowody naukowe potwierdzające skuteczność terapii, lecz z ograniczoną korzyścią zdrowotną, terapia generalnie zalecana</p> <p><b>C</b> – niewystarczające dowody naukowe potwierdzające skuteczność terapii lub korzyści nie przewyższają ryzyka stosowania, terapia zalecana jako opcjonalna</p>
<p><b>NICE 2019</b></p> <p><u>Konfl kt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><b>Karfilzomib</b> w skojarzeniu z deksametazonem jest rekomendowany jako opcja leczenia opornego szpiczaka plazmocytozowego u dorosłych, którzy byli poddani jednej wcześniejszej terapii, która nie obejmowała bortezom b.</p> <p>Bortezomib w monoterapii jest rekomendowany jako opcja leczenia w postępującym szpiczaku plazmocytozowym, którzy mają nawrót po wcześniejszej terapii i nie kwalifikują się do przeszczepu komórek krwiotwórczych, spełniając następujące kryteria: odpowiedź na bortezom b jest mierzona za pomocą obecności białka M w surowicy po maksymalnie czterech cyklach leczenia, a leczenie jest kontynuowane tylko u osób, które mają</p>

	<p>pełną lub częściową odpowiedź (to znaczy zmniejszenie białka M w surowicy o 50% lub więcej lub, gdy pomiar obecności M białka w surowicy nie jest możliwy do oceny, należy zastosować odpowiednią alternatywę w postaci biochemicznej miary odpowiedzi)</p> <p><b>Iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem</b> jest zalecany do stosowania jako opcja leczenia szpiczaka mnogiego u dorosłych tylko wtedy, gdy: pacjent miał już 2 lub 3 linie wcześniejszej terapii</p> <p>Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest zalecany w ramach jego zarejestrowanego wskazania, jako opcja leczenia szpiczaka mnogiego tylko u osób, które otrzymały 2 lub więcej wcześniejszych terapii.</p> <p><b>Panobinostat w schemacie z bortezomibem i deksametazonem</b> jest zalecany jako opcja leczenia szpiczaka mnogiego dorosłych pacjentów z nawrotem i / lub opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze schematy w tym bortezomib i środek immunomodulujący, o ile firma zapewnia panobinostat ze zniżką uzgodnioną w programie dostępu dla pacjentów</p> <p>Daratumumab w monoterapii jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy u dorosłych pacjentów, u których zastosowano poprzednią terapię obejmującą inhibitor proteasomu i leki immunomodulujące</p> <p>Pomalidomid w połączeniu 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>
	<p><i>Sila rekomendacji: brak informacji</i></p>
<p><b>IMWG 2016</b> Konflikt interesów: Część autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Oporny/nawrotowy szpiczak mnogi</p> <p><u>Pierwszy nawrót:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie i przerwa od leczenia wyniosła 6-9 miesięcy można ponownie podać wcześniej przyjmowaną terapię;</li> <li>• U pacjentów, którzy w 1. linii nie mieli auto-HSCT lub mieli długotrwałą odpowiedź po jego przeprowadzeniu, należy rozważyć auto-HSCT;</li> <li>• U pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją stosowanego leczenia, należy wprowadzić schemat z co najmniej 1 nowym lekiem;</li> <li>• Wybór leków do schematów opartych na LEN, BOR lub obu równocześnie jest dobrowolny, uzależniony od indywidualnych preferencji i stanu zdrowia pacjenta;</li> <li>• Schematy 3- lub 4-lekowe są rekomendowane u pacjentów ze złymi cechami rokowniczymi w momencie nawrotu;</li> <li>• U pacjentów z opornym szpiczakiem i/lub nietolerancją na BOR i LEN zaleca się stosowanie KAR i POM.</li> </ul> <p><u>Kolejne nawroty:</u></p> <p>Rekomendowane jest podanie schematu ratunkowego z co najmniej jednym lekiem, dla którego nie wykazano oporności lub nietolerancji; u pacjentów z agresywną postacią choroby rekomenduje się schematy 3- 4-lekowe;</p> <p>Możliwe opcje terapeutyczne obejmują:</p> <p><b>Monoterapię:</b> bortezom b, <b>karfilzomib</b>, talidomid, lenalidomid;</p> <p><b>Schemat 2-lekowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bortezom b+deksametazon,</li> <li>• bortezom b+doksorubicyna,</li> <li>• talidomid+deksametazon,</li> <li>• lenalidomid+deksametazon,</li> <li>• pomalidomid+deksametazon,</li> <li>• lenalidomid+bortezomib;</li> </ul> <p><b>Schemat 3-lekowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bortezom b+talidomid+deksametazon,</li> <li>• cyklofosfamid+bortezomib+prednizon,</li> <li>• cyklofosfamid+lenalidomid+deksametazon,</li> <li>• cyklofosfamid+talidomid+deksametazon,</li> <li>• lenalidomid+bortezomib+deksametazon,</li> <li>• bendamustyna+bortezomib+deksametazon,</li> <li>• bendamustyna+lenalidomid+deksametazon,</li> <li>• talidomid+doksorubicyna+deksametazon,</li> <li>• <b>karfilzomib+lenalidomid+deksametazon;</b></li> </ul> <p><b>Schemat 4-lekowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cyklofosfamid+bortezomib+talidomid+deksametazon,</li> <li>• lenalidomid+melfalan+prednizon+talidomid;</li> </ul> <p>U pacjentów z opornością na lenalidomid i bortezomib zaleca się schemat oparty na <b>karfilzombie</b> lub pomalidomidzie.</p>
	<p><i>Sila rekomendacji: brak informacji</i></p>



W tabeli poniżej przedstawiono opinie ekspertów klinicznych odnoszące się do alternatywnych technologii medycznych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu.

**Tabela 15. Przegląd interwencji stosowanych w ocenianym wskazaniu**

Ekspert	
<b>Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak aktywnego leczenia</li> <li>• obserwacja</li> <li>• brak innych technologii medycznych możliwych do zastosowania</li> </ul>
<b>Najtańsze technologie medyczne stosowane we wnioskowanym wskazaniu</b>	Kyprolis (karfilzom b) – we wskazaniu i stanie pacjenta po wyczerpaniu wszystkich możliwych terapii finansowanych ze środków publicznych
<b>Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</b>	Kyprolis (karfilzomib) oraz możliwe, że wszelkie inne, ale nowsze i jeszcze nie dostępne w Polsce (niektóre w Europie), we wskazaniu i stanie pacjenta po wyczerpaniu wszystkich możliwych terapii finansowanych ze środków publicznych
<b>Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce, we wnioskowanym wskazaniu</b>	Kyprolis (karfilzomib) oraz możliwe, że wszelkie inne, ale nowsze i jeszcze nie dostępne w Polsce (niektóre w Europie), we wskazaniu i stanie pacjenta po wyczerpaniu wszystkich możliwych terapii finansowanych ze środków publicznych



## 11. Piśmiennictwo

Badania	
<b>Dimopoulos 2017</b>	M. A. Dimopoulos , et al. „ <i>Comparison of the Efficacy of Immunomodulatory-Containing Regimens in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Network Meta-analysis</i> ”, <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> , 2018, Volume 18, Issue 3, 163 - 173.e6,
<b>Luo 2018</b>	X. W. Luo, et al. „ <i>Treatment options for refractory/relapsed multiple myeloma: an updated evidence synthesis by network meta-analysis</i> ” <i>Cancer Management Research</i> , 2018; 10: 2817–2823.
<b>Shuo Li 2018</b>	S. Li, et al. „ <i>Lenalidomide and Low Dose Dexamethasone Plus Elotuzumab or Carfilzomib for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: A Comparison of Progression-Free Survival with Reconstructed Individual Participant Data</i> ”, <i>BioMed Research International</i> , 2018
<b>Brioli 2017</b>	A. Brioli, et al. „ <i>Safety issues and managment of toxicities associated with new treatments for multiple myeloma</i> ”, <i>Expert Review of Hematology</i> , 2017
Wytyczne kliniczne	
<b>ASCO/CCO 2019</b>	Mikhael, Joseph, et al. "Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline." <i>Journal of Clinical Oncology</i> 37.14 (2019): 1228-1263.
<b>ESMO 2017</b>	Moreau P., San Miguel J., Sonneveld P., et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> 2017; 0:1-11.
<b>IMWG 2016</b>	Laubach J., Garderet L., Mahindra A., et al. Management of relapsed multiple myeloma: Recommendations of the International Myeloma Working Group. <i>Leukemia</i> 2016; 30(5):1005-1017.
<b>NCCN 2018</b>	Kumar SK., Callander NS., Alsina M., et al. NCCN Guidelines Insights Multiple Myeloma, Version 3.2018. <i>J Natl Compr Canc Netw</i> 2018; 16(1):11-20.
<b>NICE 2019</b>	Managing relapse of myeloma, NICE Pathways, July 2019.
<b>PGSz 2018/2019</b>	Giannopoulos, Krzysztof, et al. "Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2018/2019." <i>Acta Haematologica Polonica</i> 49.4 (2018): 157-206.
Pozostałe publikacje	
<b>AWA Kyprolis</b>	Analiza weryfikacyjna Agencji dla leku Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90)”, nr raportu OT.4331.4.2018
<b>AWA Ninlaro</b>	Analiza weryfikacyjna Agencji dla leku Ninlaro (iksazomib) w ramach programu lekowego „Iksazomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C.90)”, nr raportu OT.4331.33.2019
<b>ChPL Empliciti</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Empliciti (26.08.2019 r)
<b>ChPL Farydak</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Farydak (26.08.2019 r.)
<b>ChPL Kyprolis</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Kyprolis (13.08.2019 r.)
<b>ChPL Ninlaro</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ninlaro (26.08.2019 r.)
<b>Szczeklik 2018</b>	Szczeklik A., <i>Choroby wewnętrzne 2012</i> , Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2018
<b>Szczeklik 2015</b>	Szczeklik A., <i>Choroby wewnętrzne 2012</i> , Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2015

## 12. Załączniki

### 13.1 Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 23.08.2019 r.)

#27	Search (((((((("Multiple Myeloma"[Mesh]) OR (Cell Myeloma\$, Plasma OR Disease\$ Kahler OR Kahler Disease OR Multiple Myeloma\$ OR Myeloma\$ Multiple OR Myeloma, Plasma Cell OR Myeloma, Plasma-Cell OR Myeloma-Multiple\$ OR Myeloma\$, Multiple OR Myelomas, Plasma\$Cell OR Myelomatos\$s OR Plasma Cell Myeloma\$ OR Plasma\$Cell Myeloma OR Plasma-Cell Myeloma\$))) AND ((refractory) OR resistant))) AND (("carfilzomib" [Supplementary Concept]) OR (Carfilzomib OR Kyprolis))) AND (random* OR randomised OR randomized OR RCT OR controlled OR control OR prospective OR prospectiv* OR comparative OR comparativ* OR study OR studies OR cohort OR cohort* OR retrospective OR retrospectiv* OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trial* OR blind OR blind* OR mask OR mask* OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis")	<u>232</u>
#26	Search (((((((("Multiple Myeloma"[Mesh]) OR (Cell Myeloma\$, Plasma OR Disease\$ Kahler OR Kahler Disease OR Multiple Myeloma\$ OR Myeloma\$ Multiple OR Myeloma, Plasma Cell OR Myeloma, Plasma-Cell OR Myeloma-Multiple\$ OR Myeloma\$, Multiple OR Myelomas, Plasma\$Cell OR Myelomatos\$s OR Plasma Cell Myeloma\$ OR Plasma\$Cell Myeloma OR Plasma-Cell Myeloma\$))) AND ((refractory) OR resistant))) AND (("carfilzomib" [Supplementary Concept]) OR (Carfilzomib OR Kyprolis))	<u>300</u>
#25	Search (((("Multiple Myeloma"[Mesh]) OR (Cell Myeloma\$, Plasma OR Disease\$ Kahler OR Kahler Disease OR Multiple Myeloma\$ OR Myeloma\$ Multiple OR Myeloma, Plasma Cell OR Myeloma, Plasma-Cell OR Myeloma-Multiple\$ OR Myeloma\$, Multiple OR Myelomas, Plasma\$Cell OR Myelomatos\$s OR Plasma Cell Myeloma\$ OR Plasma\$Cell Myeloma OR Plasma-Cell Myeloma\$))) AND ((refractory) OR resistant)	<u>4353</u>
#24	Search (refractory) OR resistant	<u>537245</u>
#23	Search refractory	<u>120766</u>
#22	Search resistant	<u>426111</u>
#11	Search (((("carfilzomib" [Supplementary Concept]) OR (Carfilzomib OR Kyprolis))) AND (("Multiple Myeloma"[Mesh]) OR (Cell Myeloma\$, Plasma OR Disease\$ Kahler OR Kahler Disease OR Multiple Myeloma\$ OR Myeloma\$ Multiple OR Myeloma, Plasma Cell OR Myeloma, Plasma-Cell OR Myeloma-Multiple\$ OR Myeloma\$, Multiple OR Myelomas, Plasma\$Cell OR Myelomatos\$s OR Plasma Cell Myeloma\$ OR Plasma\$Cell Myeloma OR Plasma-Cell Myeloma\$)))	<u>648</u>
#13	Search (((((((("carfilzomib" [Supplementary Concept]) OR (Carfilzomib OR Kyprolis))) AND (("Multiple Myeloma"[Mesh]) OR (Cell Myeloma\$, Plasma OR Disease\$ Kahler OR Kahler Disease OR Multiple Myeloma\$ OR Myeloma\$ Multiple OR Myeloma, Plasma Cell OR Myeloma, Plasma-Cell OR Myeloma-Multiple\$ OR Myeloma\$, Multiple OR Myelomas, Plasma\$Cell OR Myelomatos\$s OR Plasma Cell Myeloma\$ OR Plasma\$Cell Myeloma OR Plasma-Cell Myeloma\$))) AND (random* OR randomised OR randomized OR RCT OR controlled OR control OR prospective OR prospectiv* OR comparative OR comparativ* OR study OR studies OR cohort OR cohort* OR retrospective OR retrospectiv* OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trial* OR blind OR blind* OR mask OR mask* OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis")	<u>463</u>
#12	Search random* OR randomised OR randomized OR RCT OR controlled OR control OR prospective OR prospectiv* OR comparative OR comparativ* OR study OR studies OR cohort OR cohort* OR retrospective OR retrospectiv* OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trial* OR blind OR blind* OR mask OR mask* OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis"	<u>14509688</u>
#10	Search ("Multiple Myeloma"[Mesh]) OR (Cell Myeloma\$, Plasma OR Disease\$ Kahler OR Kahler Disease OR Multiple Myeloma\$ OR Myeloma\$ Multiple OR Myeloma, Plasma Cell OR Myeloma, Plasma-Cell OR Myeloma-Multiple\$ OR Myeloma\$, Multiple OR Myelomas, Plasma\$Cell OR Myelomatos\$s OR Plasma Cell Myeloma\$ OR Plasma\$Cell Myeloma OR Plasma-Cell Myeloma\$)	<u>51226</u>
#9	Search Cell Myeloma\$, Plasma OR Disease\$ Kahler OR Kahler Disease OR Multiple Myeloma\$ OR Myeloma\$ Multiple OR Myeloma, Plasma Cell OR Myeloma, Plasma-Cell OR Myeloma-Multiple\$ OR Myeloma\$, Multiple OR Myelomas, Plasma\$Cell OR Myelomatos\$s OR Plasma Cell Myeloma\$ OR Plasma\$Cell Myeloma OR Plasma-Cell Myeloma\$	<u>51226</u>
#8	Search "Multiple Myeloma"[Mesh]	<u>39566</u>
#6	Search ("carfilzom b" [Supplementary Concept]) OR (Carfilzomib OR Kyprolis)	<u>857</u>
#5	Search Carfilzomib OR Kyprolis	<u>857</u>
#3	Search "carfilzomib" [Supplementary Concept]	<u>406</u>

**Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 23.08.2019 r.)**

1	exp carfilzomib/	3492
2	(Carfilzomib or Kyprolis).ab,kw,ti.	2262
3	1 or 2	3654
4	exp multiple myeloma/	64836
5	(Myeloma\$, Plasma or Disease\$ Kahler or Kahler Disease or Multiple Myeloma\$ or Myeloma\$ Multiple or Myeloma, Plasma Cell or Myeloma, Plasma-Cell or Myeloma-Multiple\$ or Myeloma\$, Multiple or Myelomas, Plasma\$Cell or Myelomatos\$s or Plasma Cell Myeloma\$ or Plasma\$Cell Myeloma or Plasma-Cell Myeloma\$).ab,kw,ti.	56235
6	4 or 5	71148
7	(refractory or resistant).ab,kw,ti.	652391
8	6 and 7	9249
9	3 and 8	1238
10	(random* or randomised or randomized or RCT or controlled or control or prospective or prospectiv* or comparative or comparativ* or study or studies or cohort or cohort* or retrospective or retrospectiv* or observational or experimental or "cross-sectional" or "cross sectional" or "follow up" or "follow-up" or trial or trial* or blind or blind* or mask or mask* or "systematic overview" or "systematic review" or metaanalysis or "meta-analysis" or "meta analysis").ab,kw,ti.	14181194
11	9 and 10	1029

**Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 08.07.2019 r.)**

#1	(Kyprolis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	21
#2	(carfilzomib):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	305
#3	#1 or #2	305
#4	(multiple myeloma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4677
#5	MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees	1369
#6	(Cell Myeloma\$, Plasma OR Disease, Kahler OR Kahler Disease OR Multiple Myeloma\$ OR Myeloma\$ Multiple OR Myeloma, Plasma\$Cell OR Myeloma-Multiple\$ OR Myelomas, Multiple OR Myelomas, Plasma\$Cell OR Myelomatos\$s OR Plasma Cell Myeloma\$ OR Plasma-Cell Myeloma\$):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4708
#7	#5 or #6 or #4	4708
#8	(refractory or resistant):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	81183
#9	#7 and #8	1149
#10	#7 and #3	286
#11	(random* or randomised or randomized or RCT or controlled or control or prospective or prospectiv* or comparative or comparativ* or study or studies or cohort or cohort* or retrospective or retrospectiv* or observational or experimental or "cross-sectional" or "cross sectional" or "follow up" or "follow-up" or trial or trial* or blind or blind* or mask or mask* or "systematic overview" or "systematic review" or metaanalysis or "meta-analysis" or "meta analysis"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1371979
#12	#10 and #11	285