Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego:

„Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD-10: C90.0)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.63.2022

Data ukończenia: 26.01.2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).*

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

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

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

***Zakres wyłączenia jawności**: dane osobowe.*

***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) 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.*

*Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).*

***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*

***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).*

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

***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: nie dotyczy.*

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CR	odpowiedź całkowita
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
DCR	częstość kontroli choroby
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
DKd	schemat: daratumumab, karfilzomib, deksametazon
DOR	czas trwania odpowiedzi na leczenie
DRd	schemat: daratumumab, lenalidomid, deksametazon
DVd	schemat: daratumumab, bortezomib, deksametazon
ECOG	skala oceny stanu sprawności
EloPd	schemat: elotuzumab, pomalidomid, deksametazon
EloRd	schemat: elotuzumab, lenalidomid, deksametazon
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30	skala oceny jakości życia pacjentów z nowotworem
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GTIN	Globalny Numer Jednostki Handlowej
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HSCT	przeszczepienie szpiku kostnego
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IMWG	International Myeloma Working Group
IRd	schemat: iksazomib, lenalidomid, deksametazon
IzaKd	schemat: izatuksymab, karfilzomib, deksametazon
IzaPd	schemat: izatuksymab, pomalidomid, deksametazon

KAR	karfilzomib
Kd	schemat: karfilzomib, deksametazon
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRd	schemat: karfilzomib, lenalidomid, deksametazon
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory
MAIC	dopasowaneg porównanie pośrednie (ang. Matching Adjusted Indirect Comparison)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MDR	minimalna choroba resztkowa
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
NYHA	skala ciężkości objawów niewydolności serca
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
ORR	częstość odpowiedzi klinicznej
OS	przeżycie całkowite
PD	progresja choroby
Pd	schemat: pomalidomid, deksametazon
PFS	przeżycie wolne od progresji
PKB	produkt krajowy brutto
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
PVd	schemat: pomalidomid, bortezomib, deksametazon
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (ang. relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
Rd	schemat: lenalidomid, deksametazon
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RRMM	oporny/nawrotowy szpiczak mnogi (refractory/relapse multiple myeloma)

RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
RWE	badanie rzeczywistej praktyki
sCR	rygorystyczna remisja całkowita
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
StD	stabilizacja choroby
TEAEs	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem
Technologia	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
TTP	czas do progresji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285)
VCd	schemat: bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon
Vd	schemat: bortezomib, deksametazon
VGPR	bardzo dobra remisja częściowa
VTd	schemat: bortezomib, talidomid, deksametazon
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów ... **3**
Spis treści ... **6**
1. Informacje o wniosku ... **8**
2. Przedmiot i historia zlecenia ... **9**
2.1. Korespondencja w sprawie ... 9
2.2. Kompletność dokumentacji ... 9
3. Problem decyzyjny ... **10**
3.1. Technologia wnioskowana ... 10
3.1.1. Informacje podstawowe ... 10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii ... 10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii ... 11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii ... 11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją ... 12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania ... 12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie ... 13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji ... 14
3.2. Problem zdrowotny ... 15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej ... 17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne ... 19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne ... 19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych ... 28
3.5. Refundowane technologie medyczne ... 29
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę ... 29
4. Ocena analizy klinicznej ... **32**
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy ... 32
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia ... 32
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania ... 33
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy ... 34
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy ... 36
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy ... 38
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy ... 40
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa ... 40
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy ... 40
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności ... 40
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa ... 47
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł ... 53
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ... 53

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne ... 54
4.3. Komentarz Agencji ... 55
5. Ocena analizy ekonomicznej ... 56
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 56
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy ... 56
5.1.2. Dane wejściowe do modelu ... 57
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 61
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej ... 61
5.2.2. Wyniki analizy progowej ... 62
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości ... 63
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 64
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy ... 65
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu ... 66
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej ... 66
5.3.4. Obliczenia własne Agencji ... 67
5.4. Komentarz Agencji ... 67
6. Ocena analizy wpływu na budżet ... 68
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy ... 68
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy ... 68
6.1.2. Dane wejściowe do modelu ... 68
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy ... 70
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy ... 70
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy ... 71
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości ... 72
6.3.3. Obliczenia własne Agencji ... 73
6.4. Komentarz Agencji ... 73
7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę ... 74
8. Uwagi do zapisów programu lekowego ... 75
9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych ... 76
10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach ... 78
11. Kluczowe informacje i wnioski ... 81
12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych ... 85
13. Źródła ... 86
14. Załączniki ... 90

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	4.11.2022 r. PLR.4500.1708.2022.17.PRU PLR.4500.1709.2022.17.PRU PLR.4500.1710.2022.17.PRU

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

Wnioskowana technologia:
- Produkt leczniczy:
  - Kyprolis (karfilzomib), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 1 fiol. proszku, GTIN: 05909991298463;
  - Kyprolis (karfilzomib), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg, 1 fiol. proszku, GTIN: 05909991298470;
  - Kyprolis (karfilzomib), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 60 mg, 1 fiol. proszku, GTIN: 05909991256388.
- Wnioskowane wskazanie:
  zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD-10: C90.0)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):
- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:
- Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:
- Kyprolis (karfilzomib), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 1 fiol. proszku, GTIN: 05909991298463: [redacted];
- Kyprolis (karfilzomib), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg, 1 fiol. proszku, GTIN: 05909991298470: [redacted];
- Kyprolis (karfilzomib), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 60 mg, 1 fiol. proszku, GTIN: 05909991256388: [redacted]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?
X TAK _ NIE

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

Podmiot odpowiedzialny
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda, Holandia

Wnioskodawca
Amgen Sp. z o.o.
Villa Metro Business House
ul. Puławska 145
02-715 Warszawa, Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 4.11.2022 r., znak PLR.4500.1708.2022.17.PRU, PLR.4500.1709.2022.17.PRU, PLR.4500.1710.2022.17.PRU (data wpływu do AOTMiT 4.11.2022 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Kyprolis (karfilzomib), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 1 fiol. proszku, GTIN: 05909991298463;
- Kyprolis (karfilzomib), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg, 1 fiol. proszku, GTIN: 05909991298470;
- Kyprolis (karfilzomib), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 60 mg, 1 fiol. proszku, GTIN: 05909991256388;

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD-10: C90.0)".

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 7.12.2022 r., znak OT.4231.63.2022.KDe.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 2.01.2023 r. pismem z dnia 2.01.2023 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Kyprolis (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem stosowanego w leczeniu chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, [redacted] Wersja 1.0, Kraków 2022;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Kyprolis (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem stosowanego w leczeniu chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, [redacted] Wersja 1.0, Kraków 2022;
- Analiza ekonomiczna dla leku Kyprolis (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem stosowanego w leczeniu chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, [redacted] Kraków 2022;
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Kyprolis (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem stosowanego w leczeniu chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, [redacted] Kraków 2022;
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Kyprolis (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem stosowanego w leczeniu chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, [redacted] Kraków 2022;
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Kyprolis (karfilzomib) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4231.63.2022.KDe.2 z dnia 7 grudnia 2022 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	• Kyprolis (karfilzomib), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 1 fiol. proszku, GTIN: 05909991298463 • Kyprolis (karfilzomib), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg, 1 fiol. proszku, GTIN: 05909991298470 • Kyprolis, (karfilzomib), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 60 mg, 1 fiol. proszku, GTIN: 05909991256388
Kod ATC	L01XG02 (Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe)
Substancja czynna	karfilzomib
Wnioskowane wskazanie	Zgodne z zapisami programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD-10: C90.0)”
Dawkowanie	Kyprolis w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem W przypadku użycia w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem Kyprolis jest podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 10 minut w dwa kolejne dni tygodnia przez okres trzech tygodni (dzień 1., 2., 8., 9., 15. i 16.), po czym następuje 12-dniowy okres bez leczenia (od 17. do 28. dnia). Każdy okres trwający 28 dni jest uważany za jeden cykl leczenia. Kyprolis jest podawany w dawce początkowej wynoszącej 20 mg/m2 pc. w 1. i 2. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 44 mg). Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę należy zwiększyć do 27 mg/m2 pc. w 8. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 60 mg). Począwszy od 13. cyklu leczenia dawki produktu Kyprolis przewidziane w dniu 8. i 9. należy pominąć. Leczenie można kontynuować do czasu wykazania progresji choroby lub wystąpienia nietolerowanych objawów toksyczności. Decyzję o prowadzeniu leczenia produktem Kyprolis w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem dłużej niż przez 18 cykli należy podjąć w oparciu o indywidualną ocenę stosunku korzyści do ryzyka, ponieważ dane dotyczące tolerancji i toksyczności karfilzomibu podawanego dłużej niż przez 18 cykli są ograniczone. W ramach leczenia skojarzonego z produktem Kyprolis podawany jest doustnie lenalidomid w dawce wynoszącej 25 mg w dniach 1.–21. oraz doustnie lub dożylnie deksametazon w dawce wynoszącej 40 mg w 1., 8., 15. i 22. dniu cyklu leczenia trwającego 28 dni. Należy rozważyć odpowiednie zmniejszenie początkowej dawki lenalidomidu zgodnie z zaleceniami podanymi w aktualnej charakterystyce produktu leczniczego zawierającego lenalidomid, na przykład u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek stwierdzonymi przed rozpoczęciem leczenia. Deksametazon należy podać w okresie od 30 minut do 4 godzin przed podaniem produktu Kyprolis.
Droga podania	Dożylnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Karfilzom b jest inh bitorem 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 karfilzom b hamował aktywność proteasomów we krwi i w tkankach, a także tempo wzrostu guza w modelach szpiczaka mnogiego. W badaniach in vitro wykazano niewie ki toksyczny wpływ karfilzomibu na układ nerwowy oraz minimalną reakcję na proteazy inne niż proteasomalne.

Źródło: ChPL Kyprolis, Zlecenie MZ

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 listopada 2015 r. (EMA) Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 czerwca 2020 r. (EMA)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Kyprolis: • w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem, • w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub • ty ko w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia.
Status leku sierocego	Tak – z dnia 27 czerwca 2014 r. leczenie szpiczaka mnogiego.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art.107c ust.7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

Źródło: ChPL Kyprolis, strona EMA

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Kyprolis (karfilzomib) w 2018 i 2019 r., był dwukrotnie przedmiotem oceny w AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu.

- w ramach programu lekowego: „Karfilzomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10: C90.0)" (nr w BIP AOTMiT 20/2018)[1]: pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości oraz negatywną Rekomendację Prezesa Agencji;
- w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0) z zastosowaniem karfilzomibu" (nr w BIP AOTMiT 166/2019)[2]: pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości oraz pozytywną Rekomendację Prezesa Agencji;

Kyprolis w postaci proszku do sporządzenia roztworu do infuzji podlegał również ocenie Agencji, w ramach opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kyprolis (karfilzomib) we wskazaniu: szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0) (nr w BIP AOTMiT 175/2019)[3]: pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości oraz pozytywną Rekomendację Prezesa Agencji.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 55/2018 z dnia 4 czerwca 2018 r.	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne 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 akceptuje zaproponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka, a także wnioskuje o obniżenie ceny leku oraz wprowadzenie dodatkowego mechanizmu RSS ograniczającego niepewność wpływu na budżet płatnika. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego. Uzasadnienie stanowiska: Rada odnotowuje, że populacja wnioskowana i schemat leczenia nie są w pełni zgodne z populacją w badaniu ASPIRE, jednak wyn ki analiz dodatkowych wskazują na zasadność modyfikacji protokołu w programie lekowym na potrzeby populacji polskiej. Rada zwraca uwagę, że prawdopodobieństwo, iż terapia jest efektywna kosztowo po uwzględnieniu RSS jest stosunkowo niskie. Refundacja leku spowoduje istotny wzrost wydatków płatnika publicznego. Oszacowanie tego wzrostu obarczone jest niepewnością, ponieważ liczebność populacji docelowej jest trudna do dokładnego oszacowania. Zdaniem Rady zasadne jest zatem uzupełnienie

[1] https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5383-20-2018-zlc
[2] https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6201-166-2019-zlc
[3] https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6221-175-2019-zlc

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	mechanizmu dzielenia ryzyka i wprowadzenie górnego limitu wydatków płatnika publicznego (capping). Lek nie jest refundowany w większości krajów o PKB per capita porównywalnym do PKB Polski. Wydłużony całkowity czas przeżycia, zachowana efektywność kosztowa, uwzględnienie terapii w najnowszych wytycznych leczenia szpiczaka.
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 101/2019 z dnia 4 listopada 2019 r.	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: • Kyprolis (karfilzomib), 10 mg, 1 fio ka, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, EAN 05909991298463, • Kyprolis (karfilzomib), 30 mg, 1 fio ka, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, EAN 05909991298470, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0) z zastosowaniem karfilzomibu". Uzasadnienie stanowiska: W badaniu ENDEAVOUR Kyprolis wydłużył OS o 7,6 miesięcy i PFS o 9,3 miesięcy. Stwierdzono też statystycznie istotnie większe odsetki odpowiedzi w ramieniu Kd względem Vd (ORR wynosił 77% vs 63%), w tym odpowiedzi całkowitej u 11% vs 4%. W Polsce, od 30 sierpnia 2019 r. lek jest finansowany, w skojarzeniu z R i d, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C90.0)". Z uwagi na nieefektywność kosztową i niepewność dotyczącą wielkości leczonej populacji (głównie wielkość przejęcia rynku), koszt terapii Kyprolis powinien być znacznie obniżony. Oceniany program powinien być scalony z obecnym programem leczenia chorych na opornego i nawrotowego szpiczaka plazmocytowego.
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 276/2019 z dnia 2 września 2019r.	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kyprolis (karfilzomib), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka a 60 mg, we wskazaniu: szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0). Uzasadnienie rekomendacji: Produkt leczniczy Kyprolis jest zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu. Na tej podstawie można przyjąć, że relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona jako korzystna. Rada zwraca uwagę, że terapia jest stosunkowo droga, ale skuteczna. Wpływać może znacząco na wydatki płatnika publicznego, szczególnie w ramach RDTL, bez możliwości użycia mechanizmów dzielenia ryzyka. Oszacowanie wzrostu wydatków obarczone jest niepewnością, ponieważ liczebność populacji docelowej jest trudna do dokładnego oszacowania. Lek nie jest refundowany w większości krajów o PKB per capita porównywalnym do PKB Polski. Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania Jako terapię alternatywną dla karfilozomibu, nierefundowaną w Polsce wytyczne wymieniają elotuzumab, iksazom b oraz panobinostat. Mającna uwadze indywidualny przypadek, gdzie wykorzystano wszystkie dostępne opcje terapeutyczne oraz udowodniony, wydłużony całkowity czas przeżycia i uwzględnienie terapii w najnowszych wytycznych leczenia szpiczaka, Rada uznaje za zasadną refundację leku w ramach RDTL.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	• Kyprolis (karfilzomib), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 1 fiol. proszku, GTIN: 05909991298463: [redacted] • Kyprolis (karfilzomib), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg, 1 fiol. proszku, GTIN: 05909991298470: [redacted] • Kyprolis (karfilzomib), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 60 mg, 1 fiol. proszku, GTIN: 05909991256388: [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Grupa limitowa	1187.0, Karfilzomib
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Zgodne z zapisami programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD-10: C90.0)"
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	**1. Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego z wykorzystaniem skojarzonego leczenia karfilzomibem, lenalidomidem i deksametazonem.** **1.1. Kryteria kwalifikacji do leczenia karfilzomibem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem** Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym spełniający łącznie kryteria wymienione w punktach 1), 2), 3): 1) wiek 18 lat i powyżej, 2) zastosowano co najmniej jedną i nie więcej niż trzy poprzedzające linie leczenia, 3) stan sprawności wg ECOG 0-2,
Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie można kontynuować do czasu wykazania progresji choroby lub wystąpienia nietolerowanych objawów toksyczności. Leczenie karfilzomibem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem powinno trwać nie dłużej niż przez 18 cykli, następnie kontynuowane jest leczenie lenalidomidem i deksametazonem.
Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo	1) bezwzględna liczba neutrofili <0,5x10^9/l; liczba płytek krwi < 30x10^9/l (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi <75x10^9/l decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla lenalidomidu); 2) ciąża i okres karmienia piersią; 3) niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn); 4) nadwrażliwość na karfilzom b lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 5) nadwrażliwość na lenalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 6) niewydolność serca stopnia III i IV wg klasyfikacji NYHA; 7) zawał mięśnia sercowego przebyty w ciągu ostatnich 4 miesięcy; 8) niekontrolowana choroba niedokrwienna serca lub niekontrolowane farmakologicznie nieprawidłowe zmiany przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym.
Kryteria zakończenia udziału w programie	1) progresja choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia; 2) brak co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia; 3) nietolerowane objawy toksyczności.
Schemat dawkowania leków w programie	**1. Dawkowanie karfilzomibu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem** Karfilzomib w postaci proszku do sporządzania roztworu do infuzji stosowany jest w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem. Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie). **Karfilzomib**: podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 10 minut w dawce: – początkowej 20 mg/m^2 pc. (maksymalna dawka wynosi 44 mg) w dniu 1. i 2. cyklu 1., a następnie, jeżeli lek jest dobrze tolerowany należy zwiększyć dawkę do: – 27 mg/m^2 pc. (maksymalna dawka wynosi 60 mg) w dniu 8., 9., 15. i 16. cyklu 1., a następnie: – w dawce 27 mg/m^2 pc. (maksymalna dawka wynosi 60 mg) w dniach 1., 2., 8., 9., 15. i 16. każdego kolejnego cyklu do 12 cyklu włącznie, a następnie:

	– w dawce 27 mg/m^2 pc. (maksymalna dawka wynosi 60 mg) w dniach 1., 2., 15. i 16 w cyklach 13-18. **UWAGA:** Dawkę wylicza się w oparciu o początkowe pole powierzchni ciała pacjenta (pc.). Pacjenci, u których pc. jest większa niż 2,2 m^2 powinni otrzymywać dawkę karfilzomibu obliczoną dla pc. wynoszącą 2,2 m^2 a zmiany masy ciała nie większe niż 20% nie wymagają modyfikacji dawki. Przed podaniem karfilzomibu w cyklu 1. konieczne jest odpowiednie nawodnienie pacjenta, które należy kontynuować w następnych cyklach stosownie do potrzeb (zgodnie z informacją zawartą w Charakterystyce Produktu Leczniczego). Nie należy podawać karfilzomibu w bolusie ani mieszać i podawać we wlewie dożylnym z innymi produktami. Dawka 20/27 mg/ m^2 pc. jest podawana przez 10 minut. Dawkowanie karfilzomibu kontynuuje się lub modyfikuje (dawkę leków lub rytm podawania w cyklu) na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego. **Lenalidomid w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem** Zalecana dawka: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21, w powtarzanych 28-dniowych cyklach. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w momencie rozpoczęcia leczenia, należy rozważyć odpowiednie zmniejszenie dawki początkowej lenalidomidu, zgodnie z zaleceniami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego zawierającego lenalidomid. **UWAGA:** Dawkowanie lenalidomidu kontynuuje się lub modyf kuje (dawkę leków lub rytm podawania w cyklu) na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego. **Deksametazon w skojarzeniu z lenalidomidem i karfilzomibem:** Zalecana dawka: 40 mg (20 mg u chorych >75 lat) doustnie lub dożylnie raz na dobę w 1., 8., 15. i 22. dniu cyklu trwającego 28 dni. Deksametazon należy podać od 30 minut do 4 godzin przed podaniem karfilzom bu.
Badania przy kwalifikacji	1) morfologia krwi z rozmazem; 2) stężenie wapnia w surowicy; 3) AspAT, AlAT; 4) stężenie bilirubiny; 5) stężenie kreatyniny; 6) klirens kreatyniny; 7) stężenie białka M; 8) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kośćca do decyzji lekarza); 9) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym) o czułości min. 25mIU/ml wykonany w dniu kwalifikacji i nie wcześniej niż 7 dni przed wydaniem leku*;* 10) stężenie potasu w surowicy krwi, EKG i ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca. Badania powinny być wykonane w ciągu nie więcej niż 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia (za wyjątkiem wskazanym dla badania w pkt 9)
Monitorowanie leczenia	**Badania wykonywane przed każdym cyklem leczenia:** 1. morfologia krwi z rozmazem; 2. test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym) o czułości min. 25mIU/ml, zgodnie z zaleceniami; odpowiedniej, aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyki Produktu Leczniczego; 3. stężenie potasu w surowicy krwi oraz EKG.
Ocena skuteczności leczenia	Oznaczenie stężenia białka M w surowicy lub moczu zalecane jest nie rzadziej niż co 2 cykle leczenia, a po 6 cyklu leczenia należy wykonać badania pozwalające na ocenę skuteczności prowadzonego leczenia zgodnie z aktualnymi, ujednoliconymi kryteriami przyjętymi przez International Myeloma Working Group (IMWG): 1) stężenie wapnia w surowicy; 2) AspAT, AlAT; 3) stężenie bilirubiny; 4) stężenie kreatyniny; 5) klirens kreatyniny; 6) stężenie białka M w surowicy lub moczu; 7) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kośćca do decyzji lekarza)

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Produkt leczniczy Kyprolis (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat KRd) ma być dostępny w ramach programu lekowego, co pozwoli na włączenie/wyłączenie z niego dokładnie określonej populacji, która potencjalnie może osiągnąć największą korzyść z jego stosowania oraz ogranicza możliwości

jego nadużywania. Program lekowy umożliwia także systematyczne monitorowanie leczenia. Ze względu na kategorię dostępności refundacyjnej lek i świadczenia realizowane w ramach programu lekowego będą bezpłatne dla pacjenta. Wnioskodawca proponuje finansowanie leku w ramach istniejącej grupy limitowej, a zaproponowany przez wnioskodawcę RSS jest możliwy do wprowadzenia.

Wnioskowane wskazanie obejmuje populację dorosłych chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, ze stanem sprawności ECOG 0-2, u których zastosowano co najmniej 1 i nie więcej niż 3 poprzednie linie leczenia. Ze względu na fakt, iż wnioskowany schemat KRd jest już finansowany ze środków publicznych u części pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym (tj. dorośli chorzy, u których spełnione są następujące warunki: stosowano jeden, dwa lub trzy poprzedzające protokoły leczenia; w którymkolwiek z poprzedzających protokołów leczenia zastosowano bortezomib i/lub lek immunomodulujący (talidomid lub lenalidomid lub pomalidomid); nie uzyskano remisji częściowej po 4 cyklach wg protokołu zawierającego bortezomib lub stwierdzono progresję choroby po co najmniej 3 cyklach leczenia lenalidomidem i deksametazonem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta protokół leczenia; pacjent kwalifikuje się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i przeszczepieniem komórek krwiotwórczych), aktualnie wnioskowe jest rozszerzenie refundowanych wskazań o następujące subpopulacje ze stanem sprawności ECOG 0-2, u których zastosowano wcześniej 1-3 linie leczenia oraz:

- brak kwalifikacji do CT i HSCT + leczenie bortezomibem / lekami immunomodulującymi + remisja na poprzedniej linii leczenia, 1-18 cykli KRd;
- brak kwalifikacji do CT i HSCT + leczenie bortezomibem / lekami immunomodulującymi + brak remisji na poprzedniej linii leczenia, 1-18 cykli KRd;
- brak kwalifikacji do CT i HSCT + brak leczenia bortezomibem / lekami immunomodulującymi + remisja na poprzedniej linii leczenia, 1-18 cykli KRd;
- brak kwalifikacji do CT i HSCT + brak leczenia bortezomibem / lekami immunomodulującymi + brak remisji na poprzedniej linii leczenia, 1-18 cykli KRd;
- kwalifikacja do CT i HSCT + brak leczenia bortezomibem / lekami immunomodulującymi + remisja na poprzedniej linii leczenia, 1-18 cykli KRd;
- kwalifikacja do CT i HSCT + brak leczenia bortezomibem / lekami immunomodulującymi + brak remisji na poprzedniej linii leczenia, 1-18 cykli KRd;
- kwalifikacja do CT i HSCT + leczenie bortezomibem / lekami immunomodulującymi + remisja na poprzedniej linii leczenia, 1-18 cykli KRd;
- kwalifikacja do CT i HSCT + leczenie bortezomibem / lekami immunomodulującymi + brak remisji na poprzedniej linii leczenia, 9-18 cykli KRd.

3.2. Problem zdrowotny

Klasyfikacja: ICD-10: C.90.0: szpiczak mnogi

Definicja

Szpiczak plazmocytowy (szpiczak mnogi, ang. plasma cell myeloma, PCM) to przebiegająca wieloetapowo choroba nowotworowa charakteryzująca się niekontrolowaną, wieloogniskową proliferacją i gromadzeniem monoklonalnych plazmocytów w szpiku, wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę lub same monoklonalne łańcuchy lekkie immunoglobulin (tzw. białko M) i powodujących uszkodzenia narządowe. Etiologia choroby jest nieznana.

Źródło: Medycyna Praktyczna https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.15. (data dostępu: 19.12.2022 r.)

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 (ang. relapsed and refractory multiple myeloma, RRMM) 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 na wcześniejszym etapie leczenia, 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 jakiejkolwiek 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 6. Kryteria odpowiedzi na leczenie wg IMWG

Odpowiedź	Kryteria wg IMWG
Minimalna odpowiedź	≥25 ale ≤49% redukcja białka M w surowicy i redukcja o 50-89% białka M w moczu podczas 24 h. Oprócz ww. kryterium wymaga się redukcji 25-49% 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).
Progresja choroby	Wzrost ≥25% z najniższej wartości odpowiedzi w jednej lub więcej z następujących: • białka M w surowicy i/lub (absolutny wzrost wynosi ≥0,5 g/dl), • białka M w moczu i/lub (absolutny wzrost wynosi ≥200 mg/24 h), • tylko u pacjentów bez mierzalnego białka M w surowicy i moczu: stosunek stężenia klonalnych do nieklonalnych wolnych łańcuchów lekkich w surowicy (absolutny wzrost wynosi > 10 mg/dl), • odsetek plazmocytów w szpiku (absolutny odsetek wynosi ≥10%), • wyraźny rozwój nowych zmian kostnych lub plazmocytoma w tkankach miękkich a bo udokumentowane powiększenie istniejących zmian kostnych lub plazmocytoma w tkankach miękkich, • rozwój hiperkalcemii (skorygowany wapń w surowicy >11,5 mg/dl lub 2,65 mmol/l) jednoznacznie związanej z proliferacją.
Nawrót	Kliniczny nawrót wymaga jednego lub więcej z następujących bezpośrednich wskaźn ków postępu choroby i/lub dysfunkcji końcowej narządów (cechy CRAB), które uważane są za związane z proliferacyjnym zaburzeniami plazmocytów: • rozwój nowych plazmocytoma w tkankach miękkich lub zmiany kostne w przeglądzie kostnym, obrazie rezonansu magnetycznego lub innym obrazie, • 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, • hiperkalcemia (> 11,5 mg/dl lub 2,65 mmol/l), • spadek hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol) lub o mniej niż 10 g/dl, • wzrost kreatyniny w surowicy o ≥2 mg/dl (≥ 177 mmol/l), • lepkość krwi (hyperviscosity).

Źródło: AWA Sarclisa (OT.4231.46.2022)

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.

Źródło: Szczeklik 2021

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: AWA Sarclisa (OT.4231.42.2021)

Rokowanie

Leczenie umożliwia uzyskanie remisji, wydłużenie przeżycia wolnego od choroby oraz przeżycia całkowitego, jednakże 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. Wyniki leczenia każdego kolejnego nawrotu są gorsze.

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 5-7 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.

Wytyczne PGSz 2021 wskazują, że uszkodzenie nerek jest jednym z najważniejszych czynników ryzyka, determinujących krótszy czas przeżycia w tej chorobie. Niewydolność nerek to druga po infekcjach przyczyna zgonu pacjentów z MM.

Źródło: Szczeklik 2021, AWA Sarclisa (OT.4231.42.2021)

3.3. **Liczebność populacji wnioskowanej**

Według danych NFZ liczba dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C90.0, u których zrealizowano świadczenia wyniosła odpowiednio: 10 448 pacjentów w 2018 r., 10 980 w 2019 r., 10 838 w 2020 r. i 11 097 w 2021 roku.

Natomiast liczba pacjentów leczonych w programie lekowym B.54 „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C90.0)" wyniosła kolejno: 1 662 pacjentów w 2018 r., 2 2013 w 2019 r., 2 481 w 2020 r. i 2 692 pacjentów w 2021 roku.

Tabela 6. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ – liczba pacjentów leczonych w programie lekowym B.54 z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C90.0

rok	Populacja pacjentów	
	Z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: C90.0	Leczonych w programie B.54
2018	10 452	1 662
2019	10 980	2 213
2020	10 841	2 481
2021	11 100	2 692

W tabeli poniżej przedstawiono, w oparciu o dane NFZ, liczbę pacjentów, u których w latach 2018-2021 zastosowano substancje czynne refundowane w ramach programu B.54 „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C90.0)".

Tabela 7. Liczba pacjentów, u których w latach 2018-2021 zastosowano substancje czynne refundowane w ramach programu B.54*

Substancja czynna		2018	2019	2020	2021
Substancje czynne refundowane w ramach programu lekowego B.54					
Lenalidomid		1 634	1 949	2 040	2 129
Pomalidomid		67	410	429	382
Daratumumab***		nd	98	296	403
Karfilzomib**	karfilzomib ogólnie	nd	59	157	286
	pacjenci rozpoczynający terapię KRd	–	59	114	76
Iksazomib**		nd	nd	nd	30

nd – nie dotyczy (substancja czynna nie podlegała refundacji w danym roku)
* przed rokiem 2021 program B.54 funkcjonował pod nazwą „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego"
** inhibitory proteasomów
*** z uwagi na to, że do końca 2021 roku bortezomib w ramach PL B.54 był podawany tylko w przypadku schematu DVd (daratumumab+ bortezomib + deksametazon) dla uproszczenia przyjęto, że liczba pacjentów stosujących daratumumab jest równa liczbie pacjentów stosujących bortezomib

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu według ankietowanego przez Agencję eksperta klinicznego.

Tabela 8. Liczebność wnioskowanej populacji według opinii eksperta klinicznego

Dorośli pacjenci ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia, ale nie więcej niż 3, ze stanem sprawności ECOG 0-2	[redacted]
Obecna liczba chorych w Polsce	„4 500”
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„1 454 (w 2020 r.)”
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„I rok – 250 II rok – 400”
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	„Dane z KRN oraz oszacowania własne”

[redacted] ponadto wskazał na brak danych do oszacowania liczebności pacjentów obejmującej wnioskowane aktualnie wskazanie, tj. rozszerzenie populacji dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia, ale nie więcej niż 3, ze stanem sprawności ECOG 0-2 oraz:

- brak kwalifikacji do CT i HSCT + leczenie bortezomibem / lekami immunomodulującymi + remisja na poprzedniej linii leczenia, 1-18 cykli KRd;
- brak kwalifikacji do CT i HSCT + leczenie bortezomibem / lekami immunomodulującymi + brak remisji na poprzedniej linii leczenia, 1-18 cykli KRd;
- brak kwalifikacji do CT i HSCT + brak leczenia bortezomibem / lekami immunomodulującymi + remisja na poprzedniej linii leczenia, 1-18 cykli KRd;
- brak kwalifikacji do CT i HSCT + brak leczenia bortezomibem / lekami immunomodulującymi + brak remisji na poprzedniej linii leczenia, 1-18 cykli KRd;
- kwalifikacja do CT i HSCT + brak leczenia bortezomibem / lekami immunomodulującymi + remisja na poprzedniej linii leczenia, 1-18 cykli KRd;
- kwalifikacja do CT i HSCT + brak leczenia bortezomibem / lekami immunomodulującymi + brak remisji na poprzedniej linii leczenia, 1-18 cykli KRd;
- kwalifikacja do CT i HSCT + leczenie bortezomibem / lekami immunomodulującymi + remisja na poprzedniej linii leczenia, 1-18 cykli KRd;
- kwalifikacja do CT i HSCT + leczenie bortezomibem / lekami immunomodulującymi + brak remisji na poprzedniej linii leczenia, 9-18 cykli KRd.

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania ankietowanego przez Agencję eksperta klinicznego dotyczące odsetków pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym rozpoczynających kolejne linie leczenia.

Tabela 9. Odsetki pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym otrzymujących kolejną linię leczenia według opinii eksperta klinicznego

Linia leczenia	[redacted]
I linia	20%
II linia	20%
III linia	20%
IV linia	15%
V linia	15%
Kolejne linie	10%

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK): https://ptok.pl/;
- Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz): https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa;
- Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO): https://pto.med.pl/;
- Polska Unia Onkologii (PUO): http://www.puo.pl/;
- Instytut Hematologii i Transfuzjologii (IHT): http://nauka.ihit.waw.pl/;
- European Society for Medical Oncology (ESMO): https://www.esmo.org/;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN): https://www.nccn.org/home;
- American Society of Clinical Oncology (ASCO): https://beta.asco.org/;
- International Myeloma Working Group (IMWG): https://www.myeloma.org/;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): https://www.nice.org.uk/;
- National Cancer Institute (NIH): https://www.cancer.gov/;
- Medical Scientific Advisory Group (MSAG): https://myeloma.org.au/;
- Mayo Sratification: https://www.mayocliniclabs.com/

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 25.01.2023 r. Wykorzystano słowa kluczowe: szpiczak plazmocytowy/plasma cell myeloma, szpiczak mnogi/multiple myeloma. Wytyczne wyszukiwane były także w trakcie aktualizacji wyszukiwania wnioskodawcy. Na potrzeby niniejszego raportu uwzględniono wyłącznie najnowsze dokumenty, opublikowane w okresie ostatnich 3 lat. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 10 dokumentów z wytycznymi: polskimi z 2023 roku (PGSz) i z 2020 roku (PTOK), brytyjskimi z 2022 roku (NICE), europejskimi z 2021 roku (EHA-ESMO), amerykańskimi z 2019 roku (ASCO), z 2020 roku (Mayo-Stratification), z 2021 roku (IMWG, NCI) i z 2023 roku (NCCN) oraz australijskimi z 2022 roku (MSAG).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PGSz 2023 (Polska)	**Zalecenia dotyczące leczenia nawrotowych i opornych postaci szpiczaka** Wybór sposobu leczenia nawrotu lub progresji jest uwarunkowany szeregiem czynników takich jak stan biologiczny, wiek, choroby współistniejące, stosowane wcześniej leczenie w kontekście nie tylko skuteczności, ale także toksyczności oraz preferencje pacjenta. Celem leczenia nawrotu szpiczaka jest podobnie jak przy rozpoznaniu uzyskanie kontroli nad aktywnością choroby, regresja objawów i poprawa jakości życia oraz wydłużenie życia. W przypadku pierwszej wznowy/progresji u chorych opornych na lenalidomid, w tym leczonych w ramach leczenia podtrzymującego preferowane jest stosowanie terapii: • PVD (pomalidomid, bortezomib, deksametazon), • DVD (daratumumab, bortezomib, deksametazon), • KD (karfilzomib, deksametazon), • IzaKD (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon), • DaraKD (daratumumab, karfilzom b, deksametazon) • panobinostat w skojarzeniu z bortezomibem, • U pacjentów, u których wcześniej nie stosowano bortezomibu lub stosowanie bortezomibu jest zasadne ze względu na długotrwały efekt, opcją jest rozważenie ponownej terapii z powtórną transplantacją autologiczną. Procedura ta jest rekomendowana chorym, u których pierwsza transplantacja prowadziła do długotrwałej odpowiedzi tj. trwającej co najmniej 2 lata. U chorych, u których stosowano leczenie podtrzymujące ten okres powinien być dłuższy. W przypadku pierwszej wznowy/progresji u chorych nieleczonych wcześniej lenalidomidem lub tych, którzy nie są oporni na lenalidomid, należy rozważyć: • DRD (daratumumab, lanalidomid, deksametazon)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• **KRD (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon).** W dalszej kolejności należy rozważyć: • IRD (iksazomib, lenalidomid, deksametazon) • EloRD (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon). W warunkach polskich terapia drugiej linii z racji braku finansowania powyższych leków obejmuje terapię dwulekową RD. Leczenie RD można zintensyfikować przez dodanie bortezom bu (RVD) lub cyklofosfamidu (RCD). <u>U chorych ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia rekomenduje się:</u> • PD optymalnie w skojarzeniu trójlekowym: IzaPD (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon), EloPD (elotuzumab, pomalidomid, deksametazon) lub opcjonalnie PCD (pomalidomid, cyklofosfamid, deksametazon) lub PVD (pomalidomid, bortezomib, deksametazon), • KD (karfilzomib, deksametazon), VD (bortezomib, deksametazon), DVD (daratumumab, bortezom b, deksametazon), • daratumumab w monoterapii, • bendamustyna w skojarzeniu z talidomidem - (BTD – bendamustyna, talidomid, deksametazon/BTP– bendamustyna, talidomid, prednizon) lub bortezomibem (BBD- bendamustyna, bortezom b, deksametazon), • u chorych ze wskaźnikami wysokiego ryzyka, w dobrym stanie biologicznym, rozważa się przeszczepienie allogeniczne, • DT-PACE jako krótkotrwałą kontrolę choroby z następową konsolidacją auto lub allotransplantacyjną, • udział w badaniach klinicznych, w tym szczególnie obejmujących immunoterapię. <u>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie wskazano</u>
PTOK 2020 (Polska)	**<u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego</u>** Przy podejmowaniu decyzji o wyborze terapii należy uwzględnić wiele różnych parametrów, w tym wiek i stan kliniczny chorego, wywiad dotyczący chorób współistniejących i pow kłań związanych z poprzednio stosowanymi lekami, rodzaj wcześniej stosowanych leków i schematów chemioterapii, głębokość i długość odpowiedzi po każdym z wcześniej stosowanych schematów oraz aktualną dostępność nowoczesnych terapii. <u>Zalecenia dotyczące nawrotowej lub opornej choroby:</u> • badanie kliniczne z nowym potencjalnie aktywnym lekiem lub schematem zalecane w każdej sytuacji; obecnie należy szczególnie rozważyć badania kliniczne oceniające immunochemioterapię z zastosowaniem przeciwciała monoklonalnego anty-CD38; • zastosowanie innego schematu terapeutycznego lub rozszerzenie stosowanego poprzednio schematu o dodatkowy lek/leki o innym mechanizmie działania (z założenia należy wykorzystywać najbardziej aktywne nowoczesne schematy leczenia w jak najwcześniejszych liniach terapii) zalecane zawsze, gdy odpowiedź na poprzednio stosowany schemat trwała krócej niż 6 miesięcy, i jako opcja, gdy odpowiedź utrzymywała się dłużej; • powtórzenie leczenia zgodnie z ostatnio stosowanym schematem możliwe do rozważenia, gdy odpowiedź utrzymywała się co najmniej 6 miesięcy; • kolejne leczenie HDMel (tandemowa terapia dużymi dawkami melfalanu) i auto-HSCT (przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych) zalecane, gdy remisja po poprzedniej takiej procedurze utrzymywała się co najmniej 12–18 miesięcy; • przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) z pełnym lub zredukowanym kondycjonowaniem do rozważenia u młodszych chorych z grupy wysokiego ryzyka i krótkotrwałą odpowiedzią na optymalną chemioterapię; • postępowanie paliatywne (radioterapia lub długotrwałe stosowanie małych dawek cyklofosfamidu z prednizonem) zalecane po wyczerpaniu innych opcji leczenia i/lub u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem pow kłań. W ostatnich ki ku latach opracowano wiele przełomowych terapii nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocytowego, opartych na: • inhibitorach proteasomu (karfilzomib, iksazomib) • lekach immunomodulujących (pomalidomid) • przeciwciałach monoklonalnych (daratumumab, elotuzumab) • inhibitorze deacetylazy histonów (panobinostat). Należy podkreślić, że wszystkie oceniane w dużych badaniach trzeciej fazy trójlekowe skojarzenia tych preparatów, oparte na podstawie Ld lub Vd, wykazały przewagę pod kątem PFS, a w części badań również OS, nad schematami Ld lub Vd. Na podstawie tych badań należy stwierdzić, że takie schematy, jak: • DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon) • DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon) • **KRd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon)** • IRd (ksazomib, lenalidomid, deksametazon) • ERd (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon) • PVd (pomalidomd, bortezom b, deksametazon), powinny być rozważane jako pierwszy wybór u chorych na nawrotowego/opornego PCM, jeżeli istnieje możliwość ich zastosowania (I, A).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Bardzo aktywne, w tym również u ciężko przeleczonych pacjentów, okazały się nowe kombinacje dwulekowe, takie jak skojarzenie karfilzomibu z deksametazonem (Kd) lub pomalidomidu z deksametazonem (Pd). W kolejnych nawrotach istnieje możliwość zastosowania leczenia opartego na starszych lekach, między innymi bendamustynie. Możliwe jest skojarzenie z prednizonem (BP) lub schematy trójlekowe, z których najbardziej aktywny wydaje się BVD (bendamustyna, bortezom b, deksametazon). Objawowy szpiczak plazmocytowy jest obecnie nowotworem nieuleczalnym u większości chorych. Opracowanie procedury leczenia za pomocą HDMel wspomaganego auto-HSCT, a w jeszcze większym stopniu wprowadzenie do terapii nowych grup leków, w tym immunomodulujących (talidomid, lenalidomid, pomalidomid), inhibitorów proteasomu (bortezomib, karfilzomib, iksazom b), a ostatnio przeciwciał monoklonalnych (daratumumab, elotuzumab), umożliwiają znaczną i postępującą poprawę rokowania w chorobie objawowej. W ostatniej dekadzie dzięki zastosowaniu nowych leków uzyskano co najmniej podwojenie mediany czasu życia chorych, która obecnie kształtuje się na poziomie 5–7 lat. *Jakość dowodów naukowych:* *I – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doborem chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją; II – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru); III – Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych; IV – Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub opinii ekspertów.* *Kategorie rekomendacji:* *A – Wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej; B – Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej; C – Wskazania określane indywidualnie.*
NCCN 2023 (Stany Zjednoczone)	**Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii wcześniej leczonego szpiczaka mnogiego** Rekomendowane schematy leczenia w przypadku wczesnych nawrotów (1–3 wcześniejsze terapie): Jeśli nawrót trwa dłużej niż 6 miesięcy, można powtórzyć schemat leczenia podstawowego. • W przypadku pacjentów nadal wrażliwych na bortezomib i/lub lenalidomid odpowiedni może być dowolny ze schematów leczenia wymienionych poniżej: • Iksazomib/lenalidomid/deksametazon (kategoria 1) • Bortezom b/lenalidomid/deksametazon W przypadku oporności na bortezomib: • Daratumumab/lenalidomid/deksametazon (kategoria 1) • Daratumumab/karfilzomib/deksametazon (kategoria 1) • **Karfilzomib/lenalidomid/deksametazon (kategoria 1)** • Isatuksymab-irfc/karfilzomib/deksametazon (kategoria 1) • Karfilzom b/pomalidomid/deksametazon Po jednej wcześniejszej terapii obejmującej lenalidomid i inhibitory proteasomu • Daratumumab/pomalidomid/deksametazon (kategoria 1) Po dwóch wcześniejszych terapiach obejmujących lenalidomid i inh bitory proteasomu • Isatuksymab-irfc/pomalidomid/deksametazon (kategoria 1) Po dwóch wcześniejszych terapiach obejmujących leki immunomodulujące i inhibitory proteasomu oraz z progresją w ciągu 60 dni od zakończenia ostatniej terapii • Iksazomib/pomalidomid/deksametazon W przypadku oporności na lenalidomid: • Daratumumab/karfilzomib/deksametazon (kategoria 1) • Daratumumab/bortezom b/deksametazon (kategoria 1) • Isatuksymab-irfc/karfilzomib/deksametazon (kategoria 1) • Karfilzom b/pomalidomid/deksametazon Po jednej wcześniejszej terapii obejmującej lenalidomid i inhibitory proteasomu • Daratumumab/pomalidomid/deksametazon (kategoria 1) Po dwóch wcześniejszych terapiach obejmujących lenalidomid i inh bitory proteasomu • Isatuksymab-irfc/pomalidomid/deksametazon (kategoria 1) Po dwóch wcześniejszych terapiach obejmujących leki immunomodulujące i inhibitory proteasomu oraz z progresją w ciągu 60 dni od zakończenia ostatniej terapii • Pomalidomid/bortezomib/deksametazon (kategoria 1) • Iksazomib/pomalidomid/deksametazon *Kategorie dowodów:* *1 – oparte na dowodach wysokiej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; 2A – oparte na dowodach niższej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; 2B – oparte na dowodach*

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	niższej jakości, konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; 3 – oparte na jakichkolwiek dowodach, poważne rozbieżności NCCN dotyczące tego, że technologia jest właściwa.
NICE 2022 (Wielka Brytania)	**<u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego</u>** <u>Rekomendowane schematy leczenia w II linii leczenia (u pacjentów kwalifikujących się do przeszczepienia):</u> • **Karfilzomib w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem** jest zalecany w leczeniu szpiczaka mnogiego u dorosłych, tylko jeśli mieli wcześniej 1 terapię obejmującą bortezomib oraz firma dostarczy karfizom b zgodnie z umową handlową. • Bortezom b w monoterapii jest rekomendowany jako opcja leczenia w postępującym szpiczaku plazmocytowym, u pacjentów, którzy mają pierwszy nawrót po wcześniejszej terapii i nie kwalif kują się do przeszczepu komórek krwiotwórczych, spełniając następujące kryteria: odpowiedź na bortezomib jest mierzona za pomocą obecności białka M w surowicy po maksymalnie czterech cyklach leczenia, a leczenie jest kontynuowane tylko u osób, które mają pełną lub częściową odpowiedź (to znaczy zmniejszenie białka M w surowicy o 50% lub więcej lub, gdy pomiar obecności białka M w surowicy nie jest możliwy do oceny, należy zastosować odpowiednią alternatywę w postaci biochemicznej miary odpowiedzi) oraz gdy producent zmniejszy koszt bortezom bu dla osób, które po max 4 cyklach leczenia, mają mniej niż częściową odpowiedź (jak zdefiniowano powyżej). • Izatuksymab z karfilzomibem i deksametazonem: NICE nie jest w stanie wydać zalecenia dotyczącego izatuksymabu z karfilzomibem i deksametazonem w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego, ponieważ firma Sanofi nie przedstawiła dowodów. Decyzja zostanie podjęta, jeśli firma zdecyduje się złożyć wniosek. <u>Rekomendowane schematy leczenia w II linii leczenia (u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia):</u> • Daratumumab w skojarzeniu z bortezom bem i deksametazonem jest zalecany jako opcja leczenia nawrotowego szpiczaka mnogiego u dorosłych, którzy otrzymali uprzednio jeden schemat leczenia. • Karfilzom b w połączeniu z deksametazonem jest zalecany w leczeniu szpiczaka mnogiego u dorosłych, tylko jeśli mieli wcześniej 1 terapię oraz firma dostarczy lek zgodnie z umową handlową. • **Karfilzomib w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem** jest zalecany w leczeniu szpiczaka mnogiego u dorosłych, tylko jeśli mieli wcześniej 1 terapię obejmującą bortezomib oraz firma dostarczy lek zgodnie z umową handlową. • Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest rekomendowany w leczeniu szpiczaka plazmocytowego u dorosłych, którzy otrzymali uprzednio jeden schemat leczenia bortezomibem oraz firma dostarczy lek zgodnie z umową handlową. • Bortezom b w monoterapii jest rekomendowany jako opcja leczenia w postępującym szpiczaku plazmocytowym, u pacjentów, którzy mają pierwszy nawrót po wcześniejszej terapii i nie kwalif kują się do przeszczepu komórek krwiotwórczych, spełniając następujące kryteria: odpowiedź na bortezomib jest mierzona za pomocą obecności białka M w surowicy po maksymalnie czterech cyklach leczenia, a leczenie jest kontynuowane tylko u osób, które mają pełną lub częściową odpowiedź (to znaczy zmniejszenie białka M w surowicy o 50% lub więcej lub, gdy pomiar obecności białka M w surowicy nie jest możliwy do oceny, należy zastosować odpowiednią alternatywę w postaci biochemicznej miary odpowiedzi) oraz gdy producent zmniejszy koszt bortezomibu dla osób, które po max 4 cyklach leczenia, mają mniej niż częściową odpowiedź (jak zdefiniowano powyżej). • Izatuksymab z karfilzomibem i deksametazonem: NICE nie jest w stanie wydać zalecenia dotyczącego izatuksymabu z karfilzomibem i deksametazonem w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego, ponieważ firma Sanofi nie przedstawiła dowodów. Decyzja zostanie podjęta, jeśli firma zdecyduje się złożyć wniosek • Pomalidomid: NICE nie jest w stanie wydać zalecenia dotyczącego pomalidomidu (Imnovid) z bortezomibem i deksametazonu w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego u dorosłych, ponieważ Celgene nie złożył dowodu w sprawie. Decyzja zostanie podjęta, jeśli firma zdecyduje się złożyć wniosek • Daratumumab: NICE nie jest w stanie wydać zalecenia dotyczącego stosowania daratumumabu w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego u dorosłych ponieważ Janssen-Cilag nie przedstawił żadnych dowodów. Firma potwierdziła, że nie zamierza składać wniosku. • Elotuzumab: Ocena NICE dla elotuzumabu dla wcześniej leczonego szpiczaka mnogiego została zakończona, ponieważ nie otrzymano żadnych dowodów od Bristol-Myers Squ bb. W związku z tym NICE nie była w stanie wydać zalecenia dotyczącego stosowania elotuzumabu w leczeniu wcześniej leczonego szpiczaka mnogiego. Decyzja zostanie podjęta, jeśli firma zdecyduje się złożyć wniosek <u>Rekomendowane schematy leczenia w kolejnych liniach (>2)</u> • Iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem jest zalecany do stosowania jako opcja leczenia szpiczaka mnogiego u dorosłych tylko wtedy, gdy pacjent miał już dwie lub trzy wcześniejsze linie leczenia. • Panobinostat w schemacie z bortezomibem i deksametazonem jest zalecany jako opcja leczenia

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	szpiczaka mnogiego dorosłych pacjentów z nawrotem i/lub opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej dwa wcześniejsze schematy leczenia w tym bortezomib i środek immunomodulujący. • Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest rekomendowany w leczeniu szpiczaka plazmocytowego u dorosłych tylko wtedy, gdy pacjent miał już dwie lub więcej wcześniejszych linii leczenia. • Izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem jest zalecany jako opcja leczenia szpiczaka mnogiego dorosłych pacjentów z nawrotem i/lub opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze schematy leczenia w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu, i u których doszło do progresji choroby po trzech liniach leczenia • Daratumumab w monoterapii jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano poprzednią terapię obejmującą inhibitor proteasomu i leki immunomodulujące, i u których doszło do progresji choroby po trzech liniach leczenia • Pomalidomid w połączeniu z deksametazonem w niskiej dawce jest zalecany jako opcja leczenie szpiczaka mnogiego u dorosłych pacjentów przy trzecim lub kolejnym nawrocie; to znaczy po trzech poprzednich terapiach obejmujących zarówno lenalidomid, jak i bortezomib. • Izatuksymab z karfilzomibem i deksametazonem: NICE nie jest w stanie wydać zalecenia dotyczącego izatuksymabu z karfilzomibem i deksametazonem w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego, ponieważ firma Sanofi nie przedstawiła dowodów. Decyzja zostanie podjęta, jeśli firma zdecyduje się złożyć wniosek • Daratumumab z pomalidomidem i deksametazonem: NICE nie jest w stanie wydać zalecenia, ponieważ Janssen nie przedstawił dowodów. Decyzja zostanie podjęta, jeśli firma zdecyduje się złożyć wniosek • Selinexor z małą dawką deksametazonu: NICE nie jest w stanie wydać zalecenia, ponieważ firma Karyopharm Therapeutics nie przedstawiła dowodów. Decyzja zostanie podjęta, jeśli firma zdecyduje się złożyć wniosek • Bortezom b: NICE nie jest w stanie wydać zalecenia z powodu braku dowodów. Firma potwierdziła, że nie ma zamiaru złożyć podania. Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie wskazano
EHA-ESMO 2021 (Europa)	**Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego** Rekomendowane schematy leczenia w przypadku I nawrotu: • Terapia drugiego rzutu ASCT jest zalecana u pacjentów, którzy otrzymali podstawową terapię zawierającą ASCT, a następnie leczenie podtrzymujące lenalidomidem i u których początkowy okres remisji wynosił ≥36 miesięcy. • Pacjenci, którzy otrzymali terapię opartą na bortezom bie bez lenalinomidu lub daratumumabu, powinni otrzymać schemat leczenia oparty na Rd, taki jak: o **KRd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon) (I, A)** o DaraRd (daratumumam, lenalidomid, deksametazon) (I, A) o IRd (ksazom, lenalidomid, deksametazon) (I, A) o EloRd (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon) (I, A). Dla tych pacjentów DaraRd wykazał najlepszy PFS podczas gdy dotychczas jedynie KRd i EloRd wykazały korzyści w zakresie OS w porównaniu do Rd. • Pacjenci oporni na leczenie lenalidomidem mogą otrzymywać: o PomVD (pomalidomid, bortezomib, deksametazon) (I, A) o DaraKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon) (I, A) o IzaKd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon) (I, A) • VenVd jest odpowiednią opcją dla pacjentów z t(11;14),wrażliwych na inh bitory proteasomu, u których leczenie lenalidomidem nie powiodło się (I, A). Rekomendowane schematy leczenia w III i kolejnych liniach leczenia: • U pacjentów, z nawrotem lub opornych na leczenie bortezomibem i lenalidomidem, zaleca się stosowanie: o DaraKd (daratumumab, karfilzom b, deksametazon) (I, A) o IsaPd (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon) (I, A) o IzaKd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon) (I, A) o EloPd (elotuzumab, pomalidomid, deksametazon) (II, B). • Pacjenci z t(11;14), oporni na lenalidomid i wrażliwi na PI mogą być leczeni VenVd (I, A). • U pacjentów w III linii leczenia zaleca się Sd lub belantamab mafodotin jako monoterapię (II, B). Poziomy dowodów: I — Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędu) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności II — Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędu (niższa jakość

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością Siła rekomendacji: A — Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane B — Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane
IMWG 2021 (Stany Zjednoczone)	**Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego** Rekomendowane schematy leczenia w przypadku I nawrotu: • U chorych nie wykazujących oporności na lenalidomid rekomenduje się terapię (I, A): o DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon) o **KRd (karfilzomib-27mg/m^2, lenalidomid, deksametazon)** • Alternatywną formą terapii jest zastosowanie (I, B): o DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon) o Kd (karfilzomib-27mg/m^2, deksametazon) o DKd (daratumumab, karfilzom b, deksametazon) o Isa-Kd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon) o IRd (ksazom, lenalidomid, deksametazon) o Elo-Rd (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon) o PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon) o SVd (selineksor, bortezomib, deksametazon) • Jeśli terapia daratumumabem, izatuksymabem lub karfilzomibem nie jest możliwa rekomenduje się leczenie (I, B): o Rd (lenalidomid, deksametazon) o Vd (bortezomib, deksametazon) o VTd (bortezomib, talidomid, deksametazon) o VCd (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon) o VMP (bortezomib, melfalan, prednizon) • U chorych wykazujących oporność na lenalidomid preferowanym leczeniem jest zastosowanie (I, A): o PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon) o DKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon) o Isa-Kd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon) • Alternatywną formą terapii jest zastosowanie: o DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon), Kd (karfilzom b, deksametazon) (I, B) o KPd (karfilzomib, pomalidomid, deksametazon), DPd (daratumumab, pomalidomid, deksametazon) lub IPD (iksazom b, pomalidomid, deksametazon) (I, C). • Jeśli terapia daratumumabem, izatuksymabem, karfilzomibem lub pomalidomidem jest niemożliwa, rekomendowane jest leczenie (I, C): o VCd (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon) o Vd (bortezomib, deksametazon) o VMP (bortezomib, melfalan, prednizon) Rekomendowane schematy leczenia w przypadku kolejnych nawrotów: • W przypadku kolejnych nawrotów rekomenduje się leczenie: o Isa-Pd (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon) (I, A) o Dkd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon) (I, A) o DPd (daratumumab, pomalidomid, deksametazon) (I, A) o Isa-Kd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon) (I, A) o Elo-Pd (elotuzumab, lenalidomid deksametazon) (I, B) o KPd (karfilzomib, pomalidomid, deksametazon) (I, B) • Jeśli zastosowanie daratumumabu, karfilzom bu lub elotuzumabu nie jest możliwe rekomenduje się: o PCd (pomalidomid, cyklofosfamid, deksametazon) o Pd (pomalidomid, deksametazon) • Alternatywne formy leczenia (4 linia): o selinexor o panobinostat z inhibitorem proteosomu o VdT-PACE (bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfatamid, etopozyd)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	○ belantamab mafodotin Poziomy dowodów: I — Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędu) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności Siła rekomendacji: A — Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane B — Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane C — Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższające ryzyka lub wady (zdarzenia niepożądane, koszty itp.)
ASCO 2019 (Stany Zjednoczone)	**Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego** • Terapia powinna być dobrana indywidualnie, w zależności od np.: tolerancji pacjenta na wcześniejsze leczenie, ryzyko cytogenetyczne, obecność chorób współistniejących, preferencji pacjenta. Pacjentów z wysokim ryzykiem cytogenetycznym oraz pacjentów po wczesnym nawrocie choroby po transplantacji/leczeniu początkowym należy poddać natychmiastowemu leczeniu. (poziom dowodów: umiarkowany; korzyści przeważają nad szkodami; siła rekomendacji: umiarkowana). • Terapia trójlekowa powinna być zastosowana przy pierwszym nawrocie, chociaż należy rozważyć tolerancję pacjenta na zwiększoną toksyczność. Terapię trójlekową definiuje się jako schemat z dwoma nowymi lekami (PI,leki immunomodulujące lub przeciwciała monoklonalne) Terapie trójlekowe dla pacjentów, którzy nie kwalif kują się do przeszczepu, zawierające bortezom b, lenalidomid i deksametazon, powinny być wzięte pod uwagę. Można również rozważyć daratumumab w połączeniu z bortezomibem, melfalanem i prednizonem. (silny; korzyści przeważają nad szkodami; silna). • Przy pierwszym nawrocie choroby należy wziąć pod uwagę wcześniejsze terapie. Na tym etapie leczenia rekomenduje się schematy oparte na przeciwciałach monoklonalnych w połączeniu z lekiem immunomodulującym i/lub inhibitorem proteasomu. Preferowane są schematy trójlekowe ze względu na tolerancję i choroby współistniejące (niski; korzyści przeważają nad szkodami; umiarkowana) • Leczenie nawrotowego szpiczaka plazmocytowego może być kontynuowane do momentu wystąpienia progresji choroby (umiarkowany; korzyści przeważają nad szkodami; umiarkowana). • Przy wyborze leczenia w pierwszej kolejności należy wziąć pod uwagę wcześniejsze terapie. Należy wziąć pod uwagę schemat oparty na przeciwciałach monoklonalnych w połączeniu z lekiem immunomodulującym i/lub PI. Preferowane są schematy trójlekowe ze względu na tolerancję i choroby współistniejące (niski; korzyści przeważają nad szkodami; umiarkowana) Poziom dowodów: Wysoki - pewność, że prawdziwy efekt jest zbliżony do oszacowanego; Umiarkowany - umiarkowana pewność co do oszacowanego efektu: rzeczywisty efekt prawdopodobnie będzie zbliżony do oszacowanego, ale istnieje możliwość, że znacząco się różni; Niski - ograniczona pewność co do oszacowanego efektu: rzeczywisty efekt może być znacząco różny; Bardzo niski – brak pewności co do oszacowanego efektu: prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie znacznie różnił się od oszacowanego. Siła rekomendacji: Silna, umiarkowana lub słaba: ocena ta odzwierciedla stopień, w jakim panel jest przekonany, że: pożądane efekty interwencji przeważają nad efektami niepożądanymi lub odwrotnie, w obrębie całej populacji pacjentów, dla których przeznaczone jest zalecenie. Czynn kami decydującymi o sile rekomendacji jest równowaga: korzyści i szkody, pewność dowodów, zaufanie do wartości i preferencji oraz wykorzystanie zasobów.
NCI 2022 (Stany Zjednoczone)	**Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego** Kombinacje lekowe lub leki w monoterapii mogą być podawane kolejno, w razie potrzeby. Celem jest unikanie objawów i negatywnych konsekwencji nawrotu choroby. Początek terapii może być opóźniony w przypadku powolnej progresji choroby lub dobrego stanu sprawności. W leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego dostępne są następujące opcje leczenia: • przeciwciała monoklonalne: ○ daratumumab (wyn ki badań klinicznych dla połączeń DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon) (B1), DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon (B1), DKd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon) (B1) i daratumumabu w monoterapii (C1) ○ elotuzumab (wyniki badań klinicznych dla połączeń EloPd, EloRd) (A1) ○ Izatuksymab (wyniki badań klinicznych dla IZA w monoterapii oraz w skojarzeniu) (C3) • inhbitory proteasomu: ○ bortezomib (wyn ki badań klinicznych dla monoterapii i połączeń takich jak VMP i VTP) (A1) ○ **karfilzomib (wyniki badań klinicznych dla połączeń KRd (A1), Kd (B1))** ○ iksazomib (wyn ki badań klinicznych dla połączenia IxaRd (B1, B3)) • czynniki immunomodulujące: ○ pomalidomid (wyniki badań klinicznych dla połączeń EloPd, PVd, Pd) (B1)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	○ lenalidomid (wyniki badań klinicznych dla połączenia Rd) (A1) ○ talidomid (wyniki badań klinicznych dla połączenia MPT) (A1) • chemioterapia (połączenia MP, VAD, CyBorD) (A1, C3) • komórki CAR-T (C3) • selineksor (wyniki badań klinicznych dla połączenia Sd) (C3) • wenetoklaks (C3) (połączenie WVd (A1)) • terapia ukierunkowana na BCMA (B-cell maturation antygen - antygen dojrzewania komórek B) (C3) • kortykosteroidy (np. deksametazon) (A1) • specyficzne przeciwciała T-komórkowe (C3) W wytycznych nie podano szczegółowej ścieżki terapeutycznej chorych na nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego. Przedstawiono jedynie dowody kliniczne dla poszczególnych leków. Poziomy dowodów: A1 – Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (RCT) (z podwójnie ślepą próbą lub bez ślepej próby) z OS jako punktem końcowym; A2 – Metaanaliza RCT z OS jako punktem końcowym; A3. RCT (podwójnie zaślepione lub nie) z punktem końcowym dot. jakości życia (dane poprawnie zgromadzone, klinicznie znaczący i dokładnie oceniony); B1 – RCT (z podwójnie ślepą lub nieślepą próbą) z punktem końcowym w postaci różnic w czasie przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS), przeżycia wolnego od choroby (DFS) lub przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS); B2 – Metaanaliza RCT z punktem końcowym EFS, DFS, PFS lub dokładnie ocenioną jakością życia; B3 – RCT (z podwójnie ślepą próbą lub bez ślepej próby) z punktem końcowym w postaci odsetka odpowiedzi guza lub pomiaru jakości życia, który nie osiąga poziomu opisanego w A3; B4 – Nierandomizowane, wieloośrodkowe, prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z planowanym porównaniem skuteczności, w tym punkt końcowy OS, dokładnie oceniona jakość życia, EFS, DFS, PFS lub różnice w odpowiedzi guza; C1 – Seria przypadków lub inne badanie obserwacyjne, w tym badania z niekolejnymi przypadkami, z punktem końcowym OS lub dokładnie ocenioną jakością życia; C2 – Seria przypadków lub inne badanie obserwacyjne, w tym badania z niekolejnymi przypadkami, z punktem końcowym różnic EFS, DFS lub PFS; C3 – Seria przypadków lub inne badanie obserwacyjne, w tym badania z niekolejnymi przypadkami, z punktem końcowym dot. odsetka odpowiedzi guza lub pomiaru jakości życia, który nie osiąga poziomu opisanego w A3; D – Anegdotyczne doświadczenie lub opinia eksperta
MSAG 2022 (Australia)	**Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego** Nie ma jednego standardowego schematu postępowania w przypadku nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, a wybór terapii powinien być indywidualny i uwzględniać rodzaj poprzedniej terapii i związaną z nią toksyczność, czas odpowiedzi na poprzednią terapię, tempo postępu choroby oraz ogólny stan chorego. W wytycznych wskazano, że główne terapie w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego w Australii obejmują schematy oparte na lekach immunomodulujących (talidomid, lenalidomid, pomalidomid), przeciwciałach monoklonalnych (daratumumab), **inhibitorach proteasomu (bortezomib, karfilzomib),** czynn kach a kilujących, antracyklinach i kortykosteroidach, podawanych w monoterapii bądź w różnych skojarzeniach i w różnej kolejności. Rekomendacje obejmują także plitidepsin oraz chemioterapię. Nie określono najlepszej sekwencji leczenia. Zalecenia: • W nawrotowym lub opornym szpiczaku plazmocytowym MSAG zaleca w pierwszej kolejności udział w badaniu klinicznym, jeśli jest dostępne. • Należy zmienić klasę stosowanych leków, jeśli remisja po poprzedniej terapii była krótka lub wystąpiła znaczna toksyczność. • Jeśli nawrót choroby nastąpił po >12 miesiącach od zakończenia poprzedniej terapii, można ponownie podać ten sam schemat leczenia jednak należy spodziewać się gorszego czasu i jakości odpowiedzi (siła rekomendacji: C). • Drugie ASCT może być rozważone u chorych osiągających przynajmniej częściową odpowiedź na leczenie i trwałą remisję choroby (np. >9 miesięcy) po pierwszym ASCT (B, 2A). • Jeśli wszystkie nowoczesne leki i ich różne kombinacje zostały wyczerpane można rozważyć użycie cyklofosfamidu w umiarkowanych dawkach, bendamustyny, melfalanu w dawkach nie wywołujących mieloablacji lub kortykosteroidów w niskich dawkach w celu złagodzenia objawów choroby u pacjentów, którzy nie tolerują żadnych dalszych terapii. Poziom dowodów: 1A - dowody z metaanalizy randomizowanych badań kontrolnych; 1B - dowody z co najmniej jednego randomizowanego badania z grupą kontrolną; 2A - dowody z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania nierandomizowanego, w tym badań II fazy i badań kliniczno-kontrolnych; 2B - dowody z co najmniej jednego innego rodzaju dobrze zaprojektowanych badań quasi-eksperymentalnych, takich jak badania obserwacyjne; 3 - dowody z dobrze zaprojektowanych nieeksperymentalnych badań opisowych; 4 - dowody uzyskane z raportów lub opinii komisji ekspertów i/lub szanowanych autorytetów. Siła rekomendacji: A - zalecenie oparte na co najmniej jednym randomizowanym, kontrolowanym badaniu dobrej jakości, dotyczącym konkretnego zalecenia (poziom dowodów 1A i 1B); B - zalecenie oparte na dobrze przeprowadzonych badaniach, ale bez randomizowanego badania kontrolowanego na temat zalecenia (poziom dowodów 2A, 2B i 3); C - zalecenie oparte na opiniach lub raportach ekspertów (poziom dowodów 4).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Mayo Stratification 2020 (Stany Zjednoczone)	**<u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego</u>** • Przy pierwszym nawrocie, u pacjentów, którzy kwalifikują się do ASCT, a nigdy wcześniej nie mieli przeszczepu lub mieli przedłużoną remisję podczas pierwszego ASCT, powinno rozważyć się ASCT jako terapię ratunkową. • Jeśli nawrót nastąpi po 6 miesiącach od zaprzestania terapii, a początkowo zastosowany schemat leczenia był skuteczny, terapię można powtórzyć. • Przy pierwszym nawrocie u pacjentów bez oporności na lenalidomid, rekomendowanym schematem leczenia jest DRd. Alternatywnie zalecane są: **KRd**, IRd, ERd. • Przy pierwszym nawrocie u pacjentów opornych na leczenie lenalidomidem rekomendowanym leczeniem jest DVd. Alternatywnie stosuje się schematy oparte na pomalidomidzie: DPd, Isa-Pd, Kpd, EPd. • Pacjenci z zespołem słabości, z powolnym nawrotem mogą być leczeni schematem IRd (w formie doustnej). • Przy drugim i kolejnych nawrotach zaleca się zastosowanie schematu trójlekowego zawierającego przynajmniej dwa nowe leki, na które pacjent nie wykazuje oporności. • U pacjentów z kolejnymi nawrotami oraz u osób, u których dotychczasowa terapia jest nie skuteczna można zastosować: o VCd (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon) o schemat oparty na bendamustynie o dodanie panobinostatu do schematu leczenia zawierającego inhibitor proteasomów o daratumumab w schemacie czterolekowym o wielolekową chemioterapię o przeszczepienie allogeniczne, u młodych pacjentów ze wskaźnikami wysokiego ryzyka o wenetoklaks u pacjentów z t(11;14). • Schemat wielolekowy VDT-PACE (bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofostamid, etopozyd), zawierający antracykliny jest rekomendowanym schematem leczenia pacjentów z agresywnymi nawrotami z białaczką plazmatyczną lub pozaszpikową plazmacytomą. • U pacjentów z nawrotowym szpiczakiem mnogim nie określono odpowiednio czasu trwania terapii, a w przypadku niektórych schematów leczenia, opartych na podawaniu pozajelitowych inhibitorów proteasomu, uzasadnione może być przerwanie leczenia po osiągnięciu stabilnego plateau, w celu zminimalizowania ryzyka poważnej toksyczności. <u>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie wskazano</u>

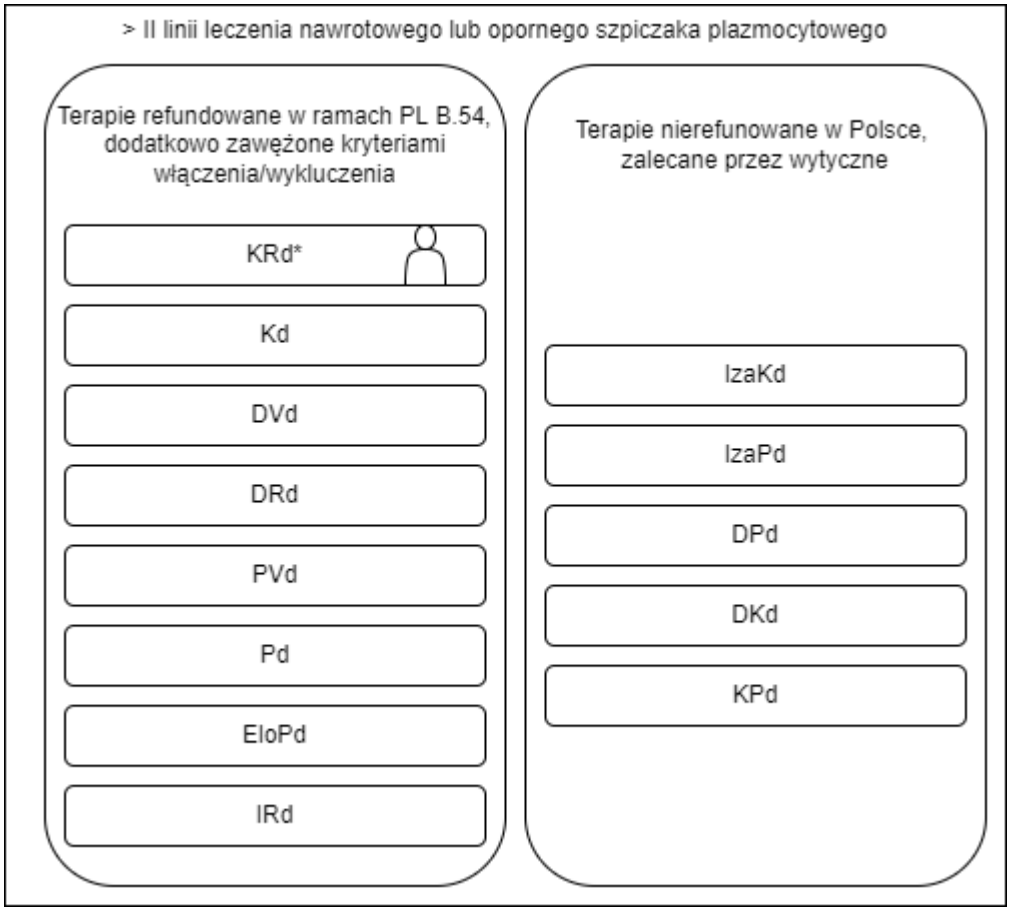
Skróty: allo-HSCT (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) - przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; ASCO - American Society of Clinical Oncology; ASCT (ang. autologous stem cell transplantation) - autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych, auto-HSCT (ang. autologous hematopoietic stem cell transplantation) - przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych, BCMA (ang. B-cell maturation antygen) - antygen dojrzewania komórek B; CAR-T (ang. chimeric antigen receptor T-cell) - limfocyty T ze zmodyf kowanym antygenem receptora; Dara – daratumumab, DKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon), DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon), DVd (daratumumab, bortezom b, deksametazon), deksametazon), DT-PACE (talidomid, deksametazon, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd), DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon), EHA-ESMO - The European Hematology Associaton European Society for Medical Oncology; EloPD (elotuzumab, pomalidomid, deksametazon), EloRd (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon), EMA (ang. European Medicines Agency) – Europejska Agencja Leków, HDMel (ang. high-dose melfalan) - tandemowa terapia dużymi dawkami melfalanu, IMId (ang. immunomodulatory drugs) – leki immunomodulujące, IMWG - International Myeloma Working Group; IPd (iksazom b, pomalidomid, deksametazon), IRd (iksazomib, lenalidomid, deksametazon), IzaKd (izatuksymab, karfilzom b, deksametazon), IzaPd (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon), Kd (karfilzomib, deksametazon), KPd (karfilzomib, pomalidomid, deksametazon), KRd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon), Ld (lenalidomid, deksametazon), MP (melfalan, prednizon), MPT (melfalan, prednizon, talidomid), MSAG - Medical Scientific Advisory Group; NCI - National Cancer Institute; OS (ang. overall survival) - ogólne przeżycie, PCd (pomalidomid, cyklofosfamid, deksametazon), PCM (ang. plasma cell myeloma) - szpiczak plazmocytowy, Pd (pomalidomid, deksametazon), PFS (ang. progression-free survival) - przeżycie wolne od progresji, PI (ang. proteasome inh bitor) inhibitor proteasomu, PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon), RCd (lenalidomid, cyklofosfamid, deksametazon), Rd (lenalidomid, deksametazon), RVd (lenalidomid, bortezomib, deksametazon), Sd (selinexor, dexamethasone), SVd (selinexor, bortezomib, deksametazon); Td (talidomid, deksametazon), VAd (winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon), VCd (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon), Vd (bortezomib, deksametazon), VdT-PACE (bortezom b, deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofostamid, etopozyd), VenVd (wenetoklaks, bortezomib, deksametazon), VMP (bortezomib, melfalan, prednizon)

Odnalezione wytyczne dotyczące postępowania w leczeniu nawrotowego/opornego na leczenie szpiczaka plazmocytowego nie prezentują jednolitego standardu postepowania. Wszystkie wytyczne wskazują, iż wybór sposobu leczenia uwarunkowany jest szeregiem czynników i wymaga indywidualnego podejścia do pacjenta.

Zarówno wytyczne polskie, jak i zagraniczne podkreślają skuteczność stosowania schematów trójlekowych. Najczęściej wśród terapii zalecanych przez wytyczne w nawrotowym/opornym szpiczaku w przypadku pierwszej wznowy/progresji choroby wymieniane są schematy: PVd, DVd, DRd, KRd, IRd, DKd, IzaPd, IzaKd, IPd oraz ERd. Rekomendacje PGSz 2023, EHA-ESMO 2021, IMWG 2021 oraz Mayo Stratification 2020 w przypadku pierwszej wznowy/progresji choroby uwzględniają dobór terapii w zależności od występowania oporności

na lenalidomid, podawany wśród pacjentów w pierwszej linii leczenia. U chorych w kolejnych nawrotach choroby rekomenduje się terapie trójlekowe stosowane w przypadku pierwszego nawrotu oraz terapie: belantamabem mafodotin (PGSz 2023, EHA-ESMO 2021, IMWG 2021), bendamustyną (PGSz 2023, PTOK 2020, Mayo Sratification 2020), panobinostatem (IMWG 2021, Mayo Sratification 2020), selineksorem (EHA-ESMO 2021, IMWG 2021, NCI 2022), wenotoklaksem (EHA-ESMO 2021, NCI 2022, Mayo Sratification 2020), schematem PCd (IMWG 2021) oraz schematem Vdt-PACE (IMWG 2021, PGSz 2023).

Wytyczne rekomendują schemat KRd (skojarzenie karfilzomibu z lenalidomidem i deksametazonem) jedynie w leczeniu pierwszej wznowy/progresji u chorych na szpiczaka plazmocytowego (PGSz 2023, PTOK 2020, NCCN 2023, NICE 2022, EHA-ESMO 2021, IMWG 2021, NCI 2022).



Ryc. 1. Postępowanie w przypadku > II linii leczenia nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego z uwzględnieniem umiejscowienia wnioskowanej terapii

* schemat KRd jest finansowany w ramach programu lekowego B.54, obecnie wnioskowane jest rozszerzenie kryteriów w programie (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.1.2 niniejszej AWA).

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano 1 odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	[redacted]
Aktualnie stosowane technologie medyczne we wnioskowanym wskazaniu	Kd Rd VTd DVd VCd

Ponadto, [redacted] wskazał, iż problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia obejmują: „Względnie niska aktywność, działania niepożądane (polineuropatia, nerki, powikłania zakrzepowo-zatorowe)”.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21.12.2022 r., w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazamocytowego (ICD-10: C90.0)”:
    - daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem (schemat DVTd);
    - pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat PVd);
    - daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat DVd);
    - daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat DRd);
    - karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Kd);
    - karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat KRd);
    - iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat IRd);
    - pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Pd);
    - elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (schemat EloPD);
- ramach katalogu A – leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym:
    - deksametazon we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniach pozarejestracyjnych objętych refundacją, tj. w nowotworach złośliwych w ramach leczenia wspomagającego i premedykacji,
    - melfalan, prednizon i cyklofosfamid w nowotworach złośliwych,
    - prednizolon we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji;
- w ramach chemioterapii: lenalidomid, bleomycyna, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksrubicyna, pegylowana liposomalna doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, ifosfamid, melfalan, winkrystyna, hydrochlorek bendamustyny (w drugiej i następnych liniach leczenia), pleryksafor, bortezomid,
- w ramach katalogu świadczeń dodatkowych (leczenie szpitalne – chemioterapia) – substancja czynna zawarta w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium Polski: talidomid.

Z danych uzyskanych od NFZ wynika, iż w latach 2018-2021 w ramach programu lekowego B.54 ze środków publicznych finansowane były: lenalidomid, pomalidomid, daratumumab, bortezomib, karfilzomib oraz iksazomib (patrz też rozdz. 3.3. niniejszej AWA).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako komparatory dla KRd wskazał:

- w drugiej linii leczenia schematy: DVd, Kd, Rd, PVd,
- w trzeciej i kolejnych liniach leczenia schematy: DVd, Kd, Pd, PVd, Rd.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
DVd (daratumumab + bortezomib + deksametazon)	„Schemat DVd w Polsce finansowany jest w co najmniej 2 linii, u pacjentów kwalif kujących się do przeszczepienia, po leczeniu bortezomibem, z możliwością jego ponownego zastosowania pod warunkiem niewystępowania polineuropatii obwodowej lub bólu neuropatycznego ≥ 2 stopnia, z ECOG 0-2, a w trzeciej lub czwartej linii po leczeniu lenalidomidem i bortezom bem. Dodatkowo niektóre wytyczne kliniczne wskazują, że terapia skojarzona DVd powinna być stosowana u pacjentów z opornością na lenalidomid w drugiej linii leczenia (PGSz 2021, IMWG 2021) lub trzeciej linii leczenia (EHA-ESMO 2021). W przypadku pacjentów, u których w ramach leczenia pierwszej linii zastosowano schematy oparte na bortezomibie i wystąpiła u nich progresja lub neuropatia schemat DVd wg obowiązujących zasad refundacyjnych nie mógłby być zastosowany, więc nie stanowi właściwego komparatora dla KRd w tej (znacznej) części populacji.”	Wybór zaakceptowano (szczegółowe uzasadnienie oceny analityków Agencji przedstawiono pod tabelą).
Kd (karflizom b + dekdametazon)	„Schemat Kd jest refundowany w drugiej linii i dalszych liniach leczenia wyłącznie u pacjentów z LVEF ≥ 40% i ECOG 0-2, przy czym wg wytycznych klinicznych w drugiej linii leczenia należy go zastosować u chorych z opornością na leczenie lenalidomidem (PGSz 2021, IMWG 2021).”	
Rd (lenalidomid + deksametazon)	„Schemat Rd finansowany jest dla chorych w 2 linii po leczeniu bortezomibem niekwalifikujących się do HSCT lub dla pacjentów, u których wystąpiła polineuropatia obwodowa ≥ 2 st. po leczeniu talidomidem lub ≥ 3 st. po leczeniu bortezomibem, podczas gdy wytyczne wskazują, że można go zastosować w przypadku oporności na lenalidomid (PGSz 2021) lub po leczeniu schematem D-Rd (EHA-ESMO 2021). Leczenie to jest również refundowane począwszy od trzeciej linii leczenia; w tym przypadku wytyczne nie wskazują na określone schematy leczenia w poprzednich liniach. Schemat ten należy rozważać jako podstawowy komparator dla schematu KRd, gdyż dany chory musi mieś wskazania do zastosowania schematu opartego na lenalidomidzie i brak przeciwskazań do jego zastosowania.”	
PVd (pomalidomid + bortezomib + deksametazon)	„Schemat PVd jest wskazywany, przez część gron eksperckich jako opcja terapeutyczna preferowana w drugiej linii leczenia pacjentów z opornością na lenalidomid (IMWG 2021, PGSz 2021). Na konieczność stwierdzenia oporności na lenalidomid wskazują również warunki refundacji – po leczeniu lenalidomidem z progresją w trakcie leczenia, bez przeciwskazań do bortezomibu. Warunkiem refundacji tego schematu jest wcześniejsze leczenie lenalidomidem z progresją choroby oraz brak przeciwskazań do terapii bortezomibem, przez co schemat ten nie stanowi właściwego komparatora dla KRd (po wystąpieniu oporności na lenalidomid nierekomendowane są schematy z lenalidomidem w dalszej terapii).”	
Pd (pomalidomid + deksametazon)	„Schemat Pd finansowany jest w warunkach polskich począwszy od trzeciej linii leczenia u chorych otrzymujących wcześniej lenalidomid i bortezomib, u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby. Na podobne miejsce tego schematu w algorytmie leczenia wskazują również wytyczne kliniczne (PGSz 2021, NCCN 5.2022). Obecnie część ekspertów wskazuje, że schematy dwulekowe charakteryzują się gorszymi wyn kami leczenia w porównaniu do protokołów trójlekowych, o czym może również świadczyć spadek liczby pacjentów leczonych pomalidomidem finansowanym w ramach programu lekowego. Generalnie schemat ten powinien być dedykowany osobom, u których nie można zastosować lenalidomidu i bortezomibu, tak więc tylko hipotetyczne mógłby być komparatorem dla KRd.”	

Wybrane przez wnioskodawcę komparatory są zgodne z zaleceniami polskich i zagranicznych wytycznych klinicznych (patrz rozdz. 3.4.1. niniejszej AWA).

Zgodnie z aktualnie obowiązującym obwieszczeniem MZ z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r., w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD-10: C90.0)”, w ramach II-IV linii leczenia refundowane są, poza schematami wskazanymi przez wnioskodawcę jako komparatory (tj. DVd, Kd, Rd, PVd i Pd), schematy:

- DRd: u pacjentów, u których stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytowego;
- KRd: u pacjentów, u których stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytowego;

- IRd: u pacjentów, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia szpiczaka plazmocytowego oraz u których stwierdzono obecność aberracji cytogenetycznych z grupy wysokiego ryzyka, tj.: delecji w chromosomie 17 – del(17p), lub translokacji t(4;14), lub translokacji t(14;16);
- EloPd: u pacjentów, u których stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocytowego, w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu, a w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.

Ponadto, ze środków publicznych finansowany w leczeniu RRMM jest schemat Vd (bortezomib + deksametazon) (patrz też rozdz. 3.5. niniejszej AWA).

Schematy DRd i EloPd zostały objęte refundacją po dacie złożenia wniosku.

W ramach przekazanych uzupełnień ws. wymagań minimalnych, w związku z wątpliwościami analityków Agencji, wnioskodawca przedstawił dodatkowe uzasadnienie wykluczenia schematu Vd jako potencjalnego komparatora dla wnioskowanej technologii:

„Odnosząc się do zarzutu braku wyboru Vd jako komparatora, należy zauważyć, że zgodnie z aktualną na dzień złożenia wniosku praktyką kliniczną i statusem refundacyjnym w Polsce w 1. linii leczenia szpiczaka plazmocytowego standardem terapii były schematy oparte właśnie na bortezomibie. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, kolejne linie leczenia powinny być sekwencjonowane w zależności od uprzednio zastosowanej terapii – w związku z tym, w leczeniu pierwszego nawrotu po niepowodzeniu bortezomibem (inhibtor proteasomu) tj. w 2 linii chorzy powinni otrzymywać schematy oparte na leku o działaniu immunomodulującym tj. lenalidomidzie, najlepiej w ramach schematu trójlekowego (np. KRd, IRd, DRd, ELoRd). W momencie złożenia wniosku o refundację, w 2 linii dostępne były schematy obejmujące: najszerzej stosowany schemat Rd oraz bardzo ograniczony kryteriami refundacyjnymi schemat KRd. Schemat IRd dostępny był jedynie w ramach 3 linii leczenia i przeznaczony wyłącznie dla wąskiej grupy pacjentów z wysokim ryzykiem cytogenetycznym. Biorąc pod uwagę dostępne nowocześniejsze niż Vd schematy terapeutyczne, nie będzie on rozpatrywany jako rzeczywista alternatywa terapeutyczna dla pacjenta w odpowiednim stanie klinicznym i spełniającego warunki otrzymania schematu finansowanego w ramach programu lekowego, co potwierdziły opinie ankietowanych ekspertów klinicznych, którzy nie wskazali schematu Vd jako schemat powszechnie stosowany i potencjalny komparator przez ankietowanych ekspertów klinicznych. Niemniej, ze względu na to, że u niektórych pacjentów zasadna jest powtórna terapia bortezomibem, przy czym wytyczne kliniczne wskazują, że szczególnie ważne jest umożliwienie zastosowania terapii trójlekowych na możliwie wczesnym etapie leczenia szpiczaka plazmocytowego, co pozwala na osiągniecie głębszych oraz trwalszych odpowiedzi na leczenie i poprawę przeżycia pacjentów, w ramach niniejszego wniosku jako komparator wskazano trójlekowy schemat DVd, stanowiący skuteczniejszy schemat niż dwulekowy Vd.

Mimo, że schemat DVd zalecany jest przez wytyczne u chorych opornych na wcześniejsze leczenie lenalidomidem stosowanym w 1 linii, a schemat KRd w wytycznych umiejscowiony jest dla pacjentów, u których nie wystapiła oporność na lenalidomid lub nieleczonych w 1. linii lenalidomidem, to biorąc pod uwagę ówczesne kryteria refundacyjne oraz opinie ankietowanych ekspertów, u pacjentów kwalifikujących się do przeszczepienia, u których zasadne jest powtórne leczenie bortezomibem, schemat KRd mógłby rzeczywiście zastąpić schemat DVd.

Uwzględniając powyższe, schemat Vd nie stanowi równorzędnej opcji terapeutycznej w rozważanej populacji i nie został wybrany jako komparator w przedłożonych analizach. Z drugiej strony, nawet gdyby uznać go za realistyczny komparator, to w ramach raportu wskazano liczne ograniczenia wiążące się z próbą przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego z tym schematem.”

Należy jednak podkreślić, iż warto przeprowadzić porównanie wnioskowanej technologii z możliwie szerokim spektrum komparatorów. Poza tym, wnioskodawca sam jako komparatory dla wnioskowanej technologii wskazał m.in. schematy dwulekowe: Rd, Kd i Pd.

Ponadto, w 2022 r. i 2023 r., w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego u pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej jedną / co najmniej 2 terapie, ocenie AOTMiT podlegał także produkt leczniczy Sarclisa (izatuksymab) stosowany w 2 schematach: IzaKd (izatuksymab + karfilzomib + deksametazon) oraz IzaPd (izatuksymab + pomalidomid + deksametazon), który w przyszłości może być potencjalnym komparatorem dla obecnie wnioskowanej technologii.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej (AKL) wnioskodawcy była „ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib) stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, w ramach zmian zapisu programu lekowego".

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	• „dorośli (≥ 18 lat) • chorzy na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego • uprzednie leczenie ≥ 1 i ≤ 3 liniami leczenia • ECOG 0-2"	• „dzieci i młodzież (< 18 lat) • chorzy z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytowym • ECOG > 2"	Kryteria włączenia są szersze niż populacja we wnioskowanym programie lekowym. W ramach przekazanych uzupełnień ws. wymagań minimalnych, wnioskodawca wskazał, iż przedstawiono „dowody naukowe obejmujące populację rejestracyjną dla leku Kyprolis, a więc zarówno pacjentów leczonych już w ramach obowiązującego programu lekowego, jak również chorych, którzy uzyskają możliwość stosowania analizowanego leczenia w ramach wnioskowanych kryteriów poszerzających, czyli łącznej populacji dorosłych chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, ze stanem sprawności ECOG 0-2, u których zastosowano co najmniej 1 i nie więcej niż 3 poprzednie linie leczenia". Ponadto, wskazał, że „poprzednią ocenę AOTMiT z 2018 roku i decyzję refundacyjną dotyczącą finansowania schematu KRd w zawężonej populacji docelowej oparto ostatecznie na szerokim przeglądzie systematycznym i wynikach badania ASPIRE". Należy jednak zaznaczyć, że kryteria włączenia zdefiniowane przed przeprowadzeniem wyszukiwania oraz przed włączeniem badań do AKL wnioskodawcy dotyczą populacji szerszej niż wnioskowana.
Interwencja	„karfilzomib + lenalidomid + deksametazon (schemat KRd) w dawkowaniu zgodnym z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego Kyprolis"	• „karfilzomib + lenalidomid + deksametazon (schemat KRd) w dawkowaniu niezgodnym z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego Kyprolis • inne schematy skojarzone z udziałem karfilzomibu"	Brak uwag.
Komparatory	• „lenalidomid + deksametazon (schemat Rd) • daratumumab + bortezom b + deksametazon (schemat DVd) • karfilzomib + deksametazon (schemat Kd) • pomalidomid + bortezomib + deksametazon (schemat PVd) • pomalidomid + deksametazon (schemat Pd)"	„komparatory inne niż wskazane"	Patrz rozdz. 3.6. niniejszej AWA.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Punkty końcowe	• „przeżycie całkowite (OS) • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) • czas do progresji choroby (TTP) • odpowiedź na leczenie • brak (niewykrywalność) minimalnej choroby resztkowej (negatywizacja MRD) • jakość życia (QoL) • bezpieczeństwo”	„ocena wyłącznie farmakokinetyki, farmakodynamiki, parametrów laboratoryjnych nieistotnych klinicznie”	Brak uwag.
Typ badań	• „badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, • badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, • badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych”	• „badania na zwierzętach, • badania in vitro, • serie przypadków i analizy ekonomiczne; • abstrakty doniesień konferencyjnych, • badania eksperymentalne wczesnej fazy”	Brak uwag.
Inne kryteria	• publikacje w formie pełnotekstowej • publikacje w języku polskim lub angielskim	–	Brak uwag.

Przeprowadzono także wyszukiwanie opracowań wtórnych: „Poszukiwano przeglądów systematycznych przedstawiających dane o skuteczności i bezpieczeństwie lub przynajmniej skuteczności klinicznej, w których wykonano metaanalizy sieciowe prezentujące porównanie KRd z wybranymi w niniejszej analizie komparatorami (Rd, Kd, DVd, Pd i PVd), ale nie włączano opracowań, w których zamieszczono jedynie wyniki dotyczące bezpieczeństwa oraz zestawienia KRd z Rd, dla którego dostępne są dane porównania bezpośredniego z badania ASPIRE. Wymagano też, aby wyniki porównania pośredniego między poszukiwanymi interwencjami pokazywały bezpośrednią wartość porównawczej miary statystycznej (np. HR) między nimi, a nie jedynie zestawienie wartości tych parametrów osobno dla KRd i wybranych komparatorów w odniesieniu do interwencji referencyjnej czy też poszczególne wartości SUCRA dla poszukiwanych interwencji”.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Autorzy przeglądu systematycznego wnioskodawcy w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych przeszukali następujące bazy informacji medycznych: Medline (via PubMed), Embase (via Elsevier) oraz Cochrane Library, a także rejestry badań klinicznych: clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu. „Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych”. „Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań (…)”.

„W ramach oceny możliwości wykonania porównania pośredniego przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 13 lipca 2022 r.):

- European Hematology Association Congress (EHA): 2017-2022;
- International Myeloma Workshop (IMW): 2017, 2019 i 2021;
- Academy of Managed Care Pharmacy Annual Meeting (AMCP): 2017-2022;
- ASH Annual Meeting: 2017-2021;
- ASCO Annual Meeting: 2017-2022;
- ESMO Congress: 2017-2021;
- Society of Hematologic Oncology (SOHO) Annual Meeting: 2017-2021”.

Wyszukiwanie przeprowadzono 18 lipca 2022 r.

W opinii analityków Agencji, po przekazanych dodatkowych wyjaśnieniach dotyczących opisu metodyki obejmującym strategie wyszukiwania w ramach odpowiedzi na niespełnienie wymagań minimalnych, wyszukiwanie wnioskodawcy przeprowadzono w sposób prawidłowy w zakresie wykorzystanych baz bibliograficznych, doboru haseł i czułości.

Selekcję badań przeprowadzono dwuetapowo, w pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia, a następnie analizowano pełne teksty publikacji. Selekcję badań przeprowadziły dwie pracujące niezależnie osoby, które niezgodności opinii uzgadniały przy udziale osoby trzeciej, co jest zgodne z polskimi wytycznymi HTA. Wnioskodawca nie wskazał czy wystąpiły niezgodności między osobami przeprowadzającymi selekcję badań.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne i aktualizujące (data wyszukiwania: 8.12.2022 r.) w bazach Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji oraz przedmiotowej jednostki chorobowej. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Wnioskodawca wskazał, iż przeprowadzenie porównania skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanego schematu KRd ze wskazanymi komparatorami, we wnioskowanej populacji, „w większości przypadków jest szczególnie utrudnione ze względu na brak badań bezpośrednio je zestawiających" (poza porównaniem KRd vs Rd, dla którego odnaleziono badanie head-to-head). W związku z tym, „celem oceny możliwych do wykonania zestawień i tworzenia metaanalizy sieciowej dokonano przeglądu opublikowanych porównań pośrednich, w wyniku którego odnaleziono przegląd systematyczny Cope 2020" (szczegółowy opis przeglądu Cope 2020 znajduje się w rozdz. 5.1. AKL wnioskodawcy). Ponadto, przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach opracowania Cope 2020 (szczegóły przedstawiono w rozdz. 5.2. AKL wnioskodawcy).

Autorzy przeglądu Cope 2020 wskazali, iż „mimo zawarcia w uwzględnionych publikacjach badań o stosunkowo dobrej jakości, głównie RCT, metodyka syntezy danych w ramach wykonywanych porównań pośrednich pomiędzy schematami leczenia nawrotowego i/lub opornego szpiczaka mnogiego skupionymi w dwóch odrębnych sieciach charakteryzuje się licznymi ograniczeniami, które utrudniają interpretację ich wyników". W związku w powyższym, wnioskodawca odstąpił „od przedstawienia wyników w postaci zestawienia wyników dla komparatorów, dla których nie odnaleziono bezpośrednich porównań ze schematem KRd. (…) szczegółowo przedstawiono wyniki porównujące bezpośrednio KRd z Rd, stanowiącym główny komparator. Dodatkowo, ze względu na dostarczoną przez Wnioskodawcę analizę MAIC, cechującą się mniejszymi ograniczeniami niż inne porównania pośrednie (…) przedstawiono porównanie z DVd.".

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 1 badanie RCT: ASPIRE, w którym oceniano stosowanie schematu KRd w porównaniu ze schematem Rd w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (opisane w publikacjach: Stewart 2015 (publikacja główna), Siegel 2018, Hari 2017, Avet-Loiseau 2016, Chari 2018, Stewart 2016, Dimopoulos 2017a, Dimopoulos 2017b, Dimopoulos 2018, Mateos 2018 i Facon 2020);
- 15 badań rzeczywistej praktyki klinicznej:
    - 3 badania z grupą kontrolną, stanowiącą komparator wskazany przez wnioskodawcę, tj. Kd:
        - Kawaji-Kanayama 2022 – badanie prospektywne, bez randomizacji, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo KRd vs Kd;
        - Onda 2022 – badanie retrospektywne, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo KRd vs Kd;
        - Steinmetz 2020 – badanie retrospektywne, w którym porównywano skuteczność KRd vs Kd oraz innych schematów, niebędących komparatorami dla KRd w niniejszej AWA;
    - 3 badania z grupą kontrolną, w których KRd porównywano ze schematami niestanowiącymi komparatora w niniejszej AWA, w związku z czym w AKL wnioskodawcy oraz w niniejszej AWA przedstawiono wyłącznie zaimplementowane z nich wyniki dotyczące wnioskowanego schematu (tj. KRd):
        - Chari 2020 – retrospektywne badanie, w którym oceniano skuteczność schematu KRd;
        - Davies 2021 – retrospektywne badanie, w którym oceniano skuteczność schematu KRd;
        - Duarte 2021 – retrospektywne badanie, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo schematu KRd, w badaniu wyróżniono jeszcze grupy RVd, IRd i DRd, które nie stanowiły komparatora w analizie wnioskodawcy.

Komentarz analityka Agencji: ze względu na fakt, iż zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ z 21.12.2022 r., refundacją w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego" objęto schemat DRd (patrz też rozdz. 3.5. i 3.6. niniejszej AWA), który w związku z tym mógłby stanowić komparator dla wnioskowanej technologii, w niniejszej AWA, w rozdz. 4.2.2.1. przedstawiono wyniki badania Duarte 2021 zarówno dla schematu KRd i DRd.

- 8 badań jednoramiennych:
  - Byun 2020 – retrospektywne badanie, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo schematu KRd;
  - Calafiore 2020 – retrospektywne badanie, w którym oceniano bezpieczeństwo stosowania schematu KRd;
  - Conticello 2019 – retrospektywne badanie, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo schematu KRd;
  - Lee 2021 – retrospektywne badanie, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo schematu KRd;
  - Mele 2021 – retrospektywne badanie, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo schematu KRd;
  - Palmieri 2020 – retrospektywne badanie, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo schematu KRd;
  - Rocchi 2021 – retrospektywne badanie, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo schematu KRd;
  - Wang 2013 – prospektywne badanie, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo schematu KRd;
- Martino 2022 – zbiorcza analiza dotycząca chorych uwzględnionych w badaniach Conticello 2019, Mele 2021, Palmieri 2020 i Rocchi 2021 (włączonych do AKL wnioskodawcy) oraz dodatkowo 20 pacjentów (łącznie 600 chorych), leczonych poza próbami klinicznymi, dla których dane nie były wcześniej opublikowane.

Wyniki tej analizy MAIC zostały również przytoczone następnie w dokumencie opublikowanym przez NICE, przedstawiającym ocenę schematu KRd (NICE 2020)". Porównanie MAIC przeprowadzono wykorzystując dane z badań ASPIRE (dla schematu KRd) i CASTOR (dla schematu DVd).

Wnioskodawca wskazał, iż „Pomimo (…) różnic, oba badania uznano (opinia ekspertów na potrzeby analizy dostarczonej SMC) za wystarczająco podobne, by móc na ich podstawie wiarygodnie wnioskować o wzajemnej skuteczności ocenianych schematów leczenia". Wyjściowe charakterystyki pacjentów w badaniach ASPIRE i CASTOR przedstawiono w rozdz. 7. AKL wnioskodawcy. „(…) analizę MAIC prowadzono w populacji pacjentów dopasowanej do populacji badania CASTOR. Aby uzyskać taką populację po stronie terapii KRd, kryteria selekcji pacjentów z badania CASTOR zastosowano do populacji badania ASPIRE, a następnie wykorzystano uzyskane w ten sposób wagi do dopasowania charakterystyk wyjściowych w populacji oceny KRd, tak aby były zbliżone do populacji badania CASTOR".

Do analizy wnioskodawcy włączono także 2 przeglądy systematyczne:

- Maiese 2018 – przegląd systematyczny w metaanalizą sieciową, którego celem było porównanie różnych terapii (w tym KRd – dane o skuteczności tego schematu zaczerpnięto z badania ASPIRE) w leczeniu chorych z MM, którzy otrzymali wcześniejszą terapię;
- Schmitz 2018 – przegląd systematyczny w metaanalizą sieciową, którego celem była ocena zastosowania różnych terapii stosowanych w leczeniu RRMM (w tym KRd – dane o skuteczności tego schematu zaczerpnięto z badania ASPIRE) na podstawie badań nierandomizowanych.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 14. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
ASPIRE NCT01080391 (Stewart 2015) *Źródło finansowania: Onyx Pharmaceuticals, Amgen*	Wieloośrodkowe, międzynarodowe (Austria, Belgia, Bułgaria, Czechy, Francja, Grecja, Hiszpania, Holandia, Izrael, Kanada, Niemcy, Polska (8 ośrodków), Rosja, Rumunia, Serbia, Szwecja, USA, Węgry, Wie ka Brytania, Włochy), randomizowane badanie III fazy, otwarte (część punktów końcowych była dodatkowo oceniana przez zaślepioną niezależną komisję, BIRC), w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo KRd vs Rd w populacji pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym. • typ hipotezy: *superiority*; • okres obserwacji: - analiza dla PFS, mediana: dla KRd: 32,3 mies., dla Rd 31,5 mies., - analiza końcowa dla OS, mediana: 67,1 mies. • interwencje: ○ KRd (karfilzomib + lenalidomid + deksametazon): - karfilzomib (KAR): podawany dożylnie przez 18 cykli; 20 mg/m^2 przez pierwsze 2 podania w cyklu 1, następnie: 27 mg/m^2; w cyklach 1-12 KAR podawany 6 x cykl, w cyklach 13-18 4 x cykl; - lenalidomid (LEN): podawany doustnie przez pierwsze 21 dni każdego cyklu, w dawce 25 mg; - deksametazon (DEX): podawany doustnie lub dożylnie, w 1,8,15 i 22 dniu każdego cyklu, w dawce 40 mg. ○ Rd (lenalidomid + deksametazon) - lenalidomid (LEN): podawany doustnie przez pierwsze 21 dni każdego cyklu, w dawce 25 mg; - deksametazon (DEX): podawany doustnie lub dożylnie, w 1,8,15 i 22 dniu każdego cyklu, w dawce 40 mg. Każdy cykl trwał 28 dni. Dozwolone terapie dodatkowe: cyprofloksacyna, walacyklowir, lansoprazol, kwas acetylosalicylowy, heparyna drobnocząsteczkowa lub warfaryna.	Kryteria włączenia: • objawowy szpiczak plazmocytowy, • choroba mierzalna, zdefiniowana przez spełnianie co najmniej jednego z wymienionych kryteriów (w okresie 21 dni przed randomizacją): ○ stężenie białka M w surowicy krwi ≥ 0,5 g/dl, ○ stężenie białka Bence'a-Jonesa w moczu ≥ 200 mg/24h, ○ stężenie IgA w surowicy krwi ≥ 0,75 g/dl (u pacjentów, u których chorobę można wiarygodnie zmierzyć jedynie przy użyciu pomiaru ilościowego immunoglobuliny A), • wcześniejsze stosowanie 1-3 linii leczenia szpiczaka plazmocytowego, • udokumentowany nawrót lub postępująca choroba w trakcie lub po jakimkolwiek schemacie leczenia, • uzyskanie odpowiedzi na co najmniej jedną wcześniej stosowaną linię terapii, • wiek ≥ 18 lat, • oczekiwana długość przeżycia ≥ 3 miesiące, • ECOG 0-2, • odpowiednia czynność wątroby, szpiku kostnego i nerek, zdefiniowane przez spełnianie wymienionych kryteriów laboratoryjnych (w okresie 21 dni przed randomizacją). Kryteria wykluczenia (wybrane): • progresja podczas wcześniejszej terapii zawierającej bortezomib, • progresja podczas pierwszych 3 miesięcy terapii LEN w skojarzeniu z DEX lub w dowolnym momencie leczenia tym schematem, jeśli była to ostatnio stosowana przez pacjenta linia terapii, • zakończenie wcześniejszej terapii LEN w skojarzeniu z DEX z powodu jej nietolerancji (pacjenci nietolerujący bortezomibu mogli być włączani), • wcześniejsze leczenie KAR, • stwierdzony zespół POEMS, makroglobulinemia Waldenströma lub szpiczak mnogi IgM, białaczka plazmatycznokomórkowa, • ciąża lub karmienie piersią. Liczba pacjentów: 792 • KRd: 396 • Rd: 396	Pierwszorzędowy: • przeżycie wolne od progresji (PFS) Pozostałe (wybrane): • przeżycie całkowite (OS), • częstość odpowiedzi klinicznej (ORR), • częstość kontroli choroby (DCR), • czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), • jakość życia, • profil bezpieczeństwa.
Kawaji-Kanayama 2022 *Źródło finansowania: Ono Pharmaceutical Co., Ltd.*	Wieloośrodkowe, japońskie, prospektywne badanie bez randomizacji • okres obserwacji: 28,3 mies. (mediana) • interwencje: ○ KRd ○ Kd	Kryteria włączenia: • chorzy z RRMM; • wiek > 20 lat; • pacjenci, którzy w okresie czerwiec 2017 r. – sierpień 2019 r. otrzymali terapię z udziałem KAR (np. KRd lub Kd). Liczba pacjentów: • KRd: 31	Wybrane punkty końcowe: • remisja całkowita / rygorystyczna remisja całkowita(CR/sCR); • bardzo dobra remisja częściowa (VGPR);

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		• Kd: 19	• stabilizacja choroby (StD); • progresja choroby (PD); • ORR.
Onda 2022 *<u>Źródło finansowania</u>: Ono Pharmaceutical Co., Ltd.*	Wieloośrodkowe, japońskie, retrospektywne badanie bez randomizacji • okres obserwacji, mediana: ○ KRd: 23,1 (zakres: 0,8-33,5), ○ Kd: 15,8 (zakres: 1,0-61,3); • interwencje: ○ KRd ○ Kd	<u>Kryteria włączenia:</u> • RRMM; • leczenie KRd lub Kd w okresie od marca 2016 r. do czerwca 2019 r.; • ≥ 1 linia leczenia przed KRd lub Kd; • diagnoza rzutu lub nawrotu na podstawie kryteriów IMWG. <u>Kryteria wykluczenia:</u> • chorzy z rygorystyczną całkowitą odpowiedzią (sCR) dzięki autologicznemu HSCT, którzy otrzymali KRd jako terapię konsolidującą. <u>Liczba pacjentów</u>: • KRd: 107 • Kd: 50	<u>Wybrane punkty końcowe:</u> • CR; • sCR; • VGPR; • co najmniej bardzo dobra remisja częściowa (≥ VGPR); • StD; • PD; • ORR.
Steinmetz 2020 *<u>Źródło finansowania</u>: Amgen GmbH*	Wieloośrodkowe, niemieckie, retrospektywne badanie bez randomizacji • okres obserwacji: b.d.; • interwencje: ○ KRd ○ Kd	<u>Kryteria włączenia:</u> • dorośli chorzy z MM i diagnozą RR od co najmniej 1 wcześniejszej terapii; • ≥ 1 dawka terapii opartej na inhibitorze proteasomu w II lub III linii leczenia w okresie 1.01.-30.06.2017 r., bez względu na to, kiedy rozpoczęła się terapia oparta na inh bitorze proteasomu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> • gammapatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu lub szpiczak tlący; • wcześniejsza terapia oparta na inh bitorze proteasomu w warunkach nawrotu w ramach badaniach klinicznego. <u>Liczba pacjentów</u>: • KRd: 59 • Kd: 47	<u>Wybrane punkty końcowe:</u> • CR; • VGPR; • PR; • StD; • PD.
Duarte 2021 *<u>Źródło finansowania</u>: b.d.*	Wieloośrodkowe, argentyńskie, retrospektywne badanie bez randomizacji • okres obserwacji, mediana: 23 mies.; • interwencje: ○ KRd ○ DRd ○ VRd ○ IRd	<u>Kryteria włączenia:</u> • dorośli chorzy z RRMM (wg kryteriów IMWG 2014); • terapia schematem opartym na Rd (w tym KRd) w okresie między majem 2013 r. a czerwcem 2019 r. <u>Kryteria wykluczenia:</u> • białaczka plazmocytowa; • leczenie innymi schematami. <u>Liczba pacjentów</u>: 156, w tym: • KRd: 86 • DRd: 30	<u>Wybrane punkty końcowe:</u> • ≥ VGPR; • CR/sCR; • ogólna odpowiedź na leczenie.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziałach 6.1., 6.2., 6.3., 7., 8.1., 8.2. i 8.3. AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziałach 8.1., 8.2. i 8.3. AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W analizie klinicznej wnioskodawcy badania randomizowane oceniono w skali Jadad oraz przeprowadzono ocenę ryzyka błędu systematycznego za pomocą narzędzia Risk of Bias (ROB2), według wytycznych Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (patrz rozdz. 2.1. AKL wnioskodawcy). Wiarygodność badań jednoramiennych oceniono wg skali NICE, badań wieloramiennych nierandomizowanych w skali NOS, natomiast do oceny wiarygodności odnalezionych przeglądów systematycznych wykorzystano skalę AMSTAR 2 oraz wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM. Szczegółowy opis zastosowanych skal przedstawiono w rozdz. 15.1. AKL wnioskodawcy.

Wyniki oceny jakości badań wg wnioskodawcy, zweryfikowanej przez analityków Agencji zostały przedstawione w poniżej tabeli.

Tabela 15. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu ASPIRE według narzędzia RoB2

Punkt końcowy		Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
OS		niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
PFS, odpowiedź kliniczna	ocena przez zaślepioną komisję	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
	ocena przez badacza	niskie	niskie	niskie	średnie	niskie	średnie
Jakość życia		niskie	niskie	wysokie	wysokie	niskie	wysokie
Bezpieczeństwo		niskie	niskie	niskie	średnie	niskie	średnie

Dla większości ocenianych domen dla poszczególnych ocenianych w badaniu ASPIRE ryzyko błędu systematycznego oceniono na niskie (szczegóły przedstawiono w rozdz. 6.1. AKL wnioskodawcy).

Badania Byun 2020, Calafiore 2020, Chari 2020, Conticello 2019, Davies 2021, Duarte 2021, Lee 2021, Rocchi 2021 i Wang 2013 oceniono na 6/8 punktów w skali NICE, a Mele 2021, Palmieri 2020 na 7/8 punktów w skali NICE. Badania Kawaji-Kanayama 2022, Onda 2022 i Steinmetz 2020 oceniono na ****/*/*** w skali NOS.

Wszystkie włączone do AKL przeglądy systematyczne oceniono jako niskiej jakości (patrz rozdz. 3. i 15.1.5. AKL wnioskodawcy).

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono tylko 1 badanie z randomizacją (ASPIRE) oceniające schemat KRd w bezpośrednim porównaniu do Rd, który stanowi jeden z komparatorów przyjętych w analizie, ale próba ta była badaniem charakteryzującym się bardzo dobrą jakością metodologiczną i uwzględniała dużą liczbę pacjentów (tj. 396 w każdej z grup) oraz utratę tylko jednego pacjenta w grupie Rd; choć próba była prowadzona bez zaślepienia to część punktów końcowych, w tym PFS czy odpowiedź na leczenie była analizowana przez zaślepioną niezależną komisję, co zwiększa wiarygodność uzyskanych wyników; zaznaczyć przy tym należy także, kryteria włączenia/wykluczenia zastosowane w tym badaniu są w dużej mierze tożsame z wnioskowanym programem lekowym, co wskazuje na wysoką wiarygodność zewnętrzną próby RCT włączonej do niniejszej analizy";
- „Oceniany wniosek dotyczy rozszerzenia kryteriów refundacyjnych dla schematu KRd i objęcia możliwością leczenia całej populacji rejestracyjnej, ze względu na brak możliwości wyróżnienia wyników dla specyficznej populacji obecnie objętej refundacją, a zatem także wyłącznie nowej poszerzającej populacji refundacyjnej przedstawiono wyniki łącznej populacji badania ASPIRE, która jest spójna z łączną nową populacją refundacyjną (z wyjątkiem uszczegółowień definicji poszczególnych kryteriów włączenia, np. linii leczenia)";
- „W ramach wyszukiwania odnaleziono także 14 badań rzeczywistej praktyki klinicznej, które w dużej mierze potwierdzają obserwacje odnośnie schematu KRd poczynione we wspomnianym wyżej badaniu

RCT; w tej grupie znajdują się też trzy badania, które jako jedyne dane literaturowe dostarczają informacji o bezpośrednim porównaniu KRd z kolejnym komparatorem obranym w niniejszej analizie, czyli Kd; wskazać przy tym należy, że część badań RWE jest prowadzona w małej populacji chorych, dlatego ich wyniki powinny być traktowane z ostrożnością; dodatkowo opis interwencji w kilku badaniach bez randomizacji jest bardzo szczątkowy, ale z uwagi na fakt, że są to próby rzeczywistej praktyki klinicznej, założyć można, że dawkowanie było zgodne z zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego";

- „W ramach wnioskowanego programu lekowego KRd ma być podawany u chorych z RRMM w ramach II-IV linii leczenia; jest to zgodne z kryteriami przyjętymi we włączonym badaniu RCT ASPIRE, ale dane z charakterystyk wyjściowych analizowanej badań RWE, wskazują, że KRd mogło w nich być otrzymywane także w dalszych liniach terapii (mediana liczby wcześniejszych linii leczenia mieściła się dla nich w zakresie 1-11, a ≥ 4 linie wcześniejszych terapii stosowało około 12-28% pacjentów) – stąd można założyć, że obserwowane w nich rezultaty mają charakter konserwatywny, gdyż po części dotyczą populacji o gorszym rokowaniu (niepowodzenie większej liczby wcześniejszych terapii niż 3) niż ta, które będzie uwzględniana w ramach wnioskowanego PL";
- „Brak jest badań porównujących bezpośrednio większość wskazanych schematów z schematem KRd, na co wskazują wyniki dostępnych analiz HTA np. analizy NICE. W ramach oceny przeprowadzonej w 2020 r. eksperci NICE potwierdzili, że nie jest możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego schematów KRd i DVd, dla których podstawowe wyniki pochodzą z prób RCT ASPIRE (KRd vs Rd) i CASTOR (DVd vs Vd) (NICE Kyprolis 2020a). Również podejmowane przez innych badaczy próby przeprowadzenia klasycznego porównania pośredniego różnych schematów lub porównanie wyników badań po dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison, MAIC), pomimo generalnie dobrej jakości włączanych do nich prób RCT, w dużej mierze ograniczone są poprzez zróżnicowane badań i charakterystyki włączanych populacji chorych (Cope 2020, Davies 2022). Dodatkowo, z uwagi na fakt, że wyniki badań klinicznych dla części schematów pochodzą sprzed około 15 lat należy spodziewać się, w związku ze znacznym postępem w leczeniu szpiczaka plazmocytowego w ostatnich latach, różnice te będą ulegać dalszemu pogłębieniu (Davies 2022). Dane na temat porównania KRd z DVd, które stanowi następny komparator niniejszej analizy, pochodzą z materiałów dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny, ale zostały też przytoczone następnie w dokumencie opublikowanym przez NICE, przedstawiającym ocenę schematu KRd (NICE 2020);
- „Przeprowadzone wyszukiwanie systematyczne dowiodło, że brak jest bezpośredniego porównania schematu KRd z innymi komparatorami przyjętymi w niniejszej analizie niż Rd (w ramach wiarygodnego badania RCT) i Kd (szczątkowe dane z badań RWE na podstawie obserwacji niezależnych, niedopasowanych kohort); dlatego podjęto rozważenie wykonania porównania pośredniego w ramach metaanalizy sieciowej z pozostałymi komparatorami, czyli DVd, Pd i PVd. Przeprowadzona dyskusja opisana w Rozdziale 5. dowiodła, że nie są możliwe nieobciążone porównania pośrednie KRd z przyjętymi komparatorami, które zapewniłyby wiarygodną i odpowiednią kontrolę różnic wyjściowych charakterystyk i metodyki między uwzględnionymi próbami z randomizacją czy bez randomizacji w ramach tworzonych sieci porównania pośredniego, co spowodowało, że odstąpiono od tworzenia porównania sieciowego przy konieczności przyjmowania równych założeń i uproszczeń wiążących się z istotnymi ograniczeniami, a skupiono się na zaprezentowaniu wyników bardziej wiarygodnych i dostępnych analiz MAIC, jak dokument prezentujący zestawienie KRd vs DVd".

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- **Wnioskodawca przedstawił porównanie wnioskowanej technologii jedynie z częścią schematów wskazanych jako komparatory, natomiast odstąpił „od przedstawienia wyników w postaci zestawienia wyników dla komparatorów, dla których nie odnaleziono bezpośrednich porównań ze schematem KRd".** Wyjątek stanowiło przedstawienie wyników porównania KRd vs DVd, które zostało oparte o przeprowadzoną analizę MAIC. W ramach prezentacji wyników skuteczności praktycznej KRd, przedstawiono także porównanie KRd z Kd, natomiast nie przeprowadzono go w oparciu o badania skuteczności klinicznej.

  Natomiast nie przedstawiono żadnego porównania wnioskowanej technologii z pozostałymi komparatorami, tj. schematami: PVd i Pd. Skupiono się wyłącznie na próbie przeprowadzenia porównania pośredniego, nie podjęto próby przedstawienia zestawiania wyników KRd z PVd i Pd.
- W AKL wnioskodawcy wyniki porównania wnioskowanego schematu KRd ze schematem DVd przedstawiono wyłącznie w zakresie skuteczności (wyniki dla: OS i PFS), natomiast nie przedstawiono żadnych wyników porównania bezpieczeństwa ww. schematów. Ponadto, nie porównano jakości życia pacjentów stosujących KRd i DVd;
- Populacja we włączonych do AKL wnioskodawcy badaniach jest szersza niż populacja wnioskowana (patrz też rozdz. 3.1.2.3. i 4.1.3.1. niniejszej AWA).

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Nie wskazano.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W AKL wnioskodawcy błędnie wskazano wyniki bezpieczeństwa dla trombocytopenii w badaniu Onda 2022, wskazując, że są to wyniki dotyczące częstości występowania niedokrwistości.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wszystkie poniższe dane sprawdzono z publikacjami źródłowymi, a ich wyniki zostały zweryfikowane przez analityka Agencji. W przypadku rozbieżności podawano wynik oszacowany przez analityka Agencji.

Wyniki, dla których między porównywanymi technologiami wykazano różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

Porównanie bezpośrednie KRd vs Rd

PFS

W badaniu ASPIRE, mediana okresu obserwacji dla analizy *interim* wyniosła dla ramienia KRd 32,3 mies., a dla ramienia komparatora (Rd): 31,5 mies. Ocenę PFS przeprowadziła niezależna komisja. PFS oceniany był także w dłuższym okresie obserwacji, który dla KRd wyniósł 48,8 mies., a dla Rd: 48,0 mies.

Mediana PFS była dłuższa w grupie KRd w porównaniu z grupą Rd (odpowiednio: 26,3 mies. vs 17,6 mies.), a odsetek pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby lub zgon był mniejszy (odpowiednio: 52,3% vs 56,6%). Wykazano istotną statystycznie przewagę ocenianej interwencji, tj. schematu KRd nad schematem Rd w zakresie zmniejszenia ryzyka progresji choroby lub zgonu zarówno w krótszym (zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu w porównaniu z grupą Rd było niższe o 31%) i dłuższym okresie obserwacji (ryzyko to było niże o 34%).

Również 3-letnie i 5-letnie PFS wskazywało na przewagę KRd nad Rd.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności, porównanie bezpośrednie KRd vs Rd: PFS [ASPIRE (Stewart 2015, Spiegel 2018)]

Punkt końcowy	Okres obserwacji		KRd N=396	Rd N=396	HR (95% CI)
	KRd	Rd			
Odsetek pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby lub zgon, n (%)	32,3 mies.	31,5 mies.	207 (52,3%)	224 (56,6%)	**0,69 (0,57; 0,83) p=0,0001**
PFS, mediana (95% CI) [mies.]			26,3 (23,3; 30,5)	17,6 (15,0; 20,6)	
	48,8 mies.	48,0 mies.	26,1 (23,2; 30,3)	16,6 (14,5; 19,4)	**0,66 (0,55; 0,78) jednostronne p<0,001**
3-letni PFS, %			38,2%	28,4%	–
5-letni PFS, %			25,6%	17,3%	–

OS

Mediana okresu obserwacji dla analizy *interim* wyniosła 32,3 miesięcy w grupie KRd oraz 31,5 w grupie kontrolnej. Dla analizy końcowej OS mediana okresu obserwacji wyniosła 67,1 mies.

W analizie *interim* dla OS mediana przeżycia nie została osiągnięta w żadnej z ocenianych grup, natomiast wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka zgonu w grupie KRd w porównaniu z Rd. 2-letnie przeżycie wyniosło 73,3% vs 65,0% odpowiednio w grupach KRd i Rd.

W końcowej analizie OS mediany zostały osiągnięte w obu analizowanych grupach: mediana OS była o około 8 mies. dłuższa w grupie otrzymującej schemat KRd niż w grupie Rd. Wykazano, iż stosowanie schematu KRd w porównaniu z Rd istotnie statystycznie zmniejszało ryzyko zgonu (o 21%).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności, porównanie bezpośrednie KRd vs Rd: OS [ASPIRE (Stewart 2015, Spiegel 2018)]

Punkt końcowy		Okres obserwacji		KRd N=396	Rd N=396	HR (95% CI)
OS, analiza *interim*	mediana (95% CI) [mies.]	32,3 mies.	31,5 mies.	NO	NO	**0,79 (0,63; 0,99) p=0,04**
	n (%)			143 (36,1%)	162 (40,9%)	
OS, analiza końcowa	mediana (95% CI) [mies.]	67,1 mies.		48,3 (42,4; 52,8)	40,4 (33,6; 44,4)	**0,794 (0,667; 0,945) jednostronne p=0,0045**
	n (%)			246 (62,1%)	267 (67,4%)	
24-mies. OS		32,3 mies.	31,5 mies.	73,3% (68,6; 77,5)	65,0% (59,9; 69,5)	–

Skróty: NO – nie osiągnięto

Przeżycie po progresji choroby i czas do kolejnej terapii

Po zakończeniu leczenia w ramach badania ASPIRE, 284 chorych z grupy KRd oraz 304 z grupy Rd było dalej obserwowanych w ramach oceny długoterminowej. Spośród tych pacjentów, kolejne linie leczenia otrzymało 64,1% pacjentów stosujących schemat KRd i 69,4% z grupy Rd.

Stwierdzono, iż mediana czasu do kolejnej terapii była istotnie statystycznie dłuższa u pacjentów z grupy KRd niż z grupy Rd (odpowiednio: 39,0 mies. vs 24,4 mies., HR=0,65). Natomiast nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia po progresji choroby.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności, porównanie bezpośrednie KRd vs Rd: przeżycie po progresji i czas do kolejnej terapii [ASPIRE (Spiegel 2018)]

Punkt końcowy		KRd N=182	Rd N=211	HR (95% CI)
Czas do kolejnej terapii, mediana (95% CI) [mies.]		39,0 (31,8; 55,1)	24,4 (20,8; 28,4)	**0,65 (0,53; 0,79) p<0,001**
Przeżycie po progresji choroby	n/N (%)	143/167 (85,6%)	175/200 (87,5%)	

Punkt końcowy		KRd N=182	Rd N=211	HR (95% CI)
	mediana (95% CI) [mies.]	13,5	14,0	1,015 (0,814; 1,267) p=0,4473

Odpowiedź kliniczna

Oceny odpowiedzi na leczenie dokonywała niezależna komisja.

W badania ASPIRE wykazano, istotną statystycznie przewagę terapii schematem KRd w porównaniu ze stosowaniem Rd w zakresie uzyskania odpowiedzi na leczenie, w każdej ze zdefiniowanych kategorii, w tym prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) (NNT=5), rygorystycznej odpowiedzi całkowitej (NNT=11) i uzyskania korzyści klinicznej (CBR) (NNT=7).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności, porównanie bezpośrednie KRd vs Rd: odpowiedź na leczenie, okres obserwacji: 32,3 mies. dla KRd i 31,5 mies. dla Rd [ASPIRE (Stewart 2015)]

Punkt końcowy	n (%)		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	NNT (95% CI)*
	KRd N=396	Rd N=396			
ORR	345* (87,1%) [95% CI: 83,4; 90,3]	264* (66,7%) [95% CI: 61,8; 71,3]	**1,31 (1,21; 1,41) p<0,0001**	**0,20 (0,15; 0,26) p<0,0001**	**5 (4; 7)**
Odpowiedź całkowita lub lepsza	126 (31,8%)	37 (9,3%)	**3,41 (2,43; 4,78) p<0,0001**	**0,22 (0,17; 0,28) p<0,0001**	**5 (4; 6)**
Rygorystyczna odpowiedź całkowita	56 (14,1%)	17 (4,3%)	**3,29 (1,95; 5,57) p<0,0001**	**0,10 (0,06; 0,14) p<0,0001**	**11 (8; 18)**
Odpowiedź całkowita	70 (17,7%)	20 (5,1%)	**3,50 (2,17; 5,64) p<0,0001**	**0,13 (0,08; 0,17) p<0,0001**	**8 (6; 13)**
Bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepsza	277 (69,9%)	160 (40,4%)	**1,73 (1,51; 1,98) p<0,0001**	**0,30 (0,23; 0,36) p<0,0001**	**4 (3; 5)**
Choroba stabilna lub progresja choroby	14 (3,5%)	59 (14,9%)	**0,24 (0,13; 0,42) p<0,0001**	**-0,11 (-0,15; -0,07) p<0,0001**	**9 (7; 14)**
Częstość korzyści klinicznej (CBR)	359* (90,9%) [95% CI: 87,6; 93,6]	302* (76,3%) [95% CI: 71,8; 80,4]	**1,19 (1,12; 1,27) p<0,0001**	**0,14 (0,09; 0,19) p<0,0001**	**7 (6; 11)**

* Obliczenia wnioskodawcy, zweryf kowane przez analityka Agencji

Wśród pacjentów otrzymujących schemat KRd odpowiedź na leczenie stwierdzano średnio po 1,6 mies., natomiast w grupie Rd średnio po 2,3 mies. Mediana czasu trwania odpowiedzi była dłuższa w grupie KRd w porównaniu do grupy otrzymującej terapię schematem Rd (odpowiednio: 28,6 vs 21,2 mies.).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności, porównanie bezpośrednie KRd vs Rd: czas do odpowiedzi i długość odpowiedzi, okres obserwacji: 32,3 mies. dla KRd i 31,5 mies. dla Rd [ASPIRE (Stewart 2015)]

Punkt końcowy		KRd N=396	Rd N=396
Czas do odpowiedzi [mies.]	średnia (SD)	1,6 (1,4)	2,3 (2,4)
	mediana	1,0	1,0
Długość odpowiedzi, mediana (95% CI) [mies.]		28,6 (24,9; 31,3)	21,2 (16,7; 25,8)

Jakość życia

Ocenę jakości życia przeprowadzono na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (minimalna klinicznie istotna różnica dla porównania między grupami w skali EORTC QLQ-C30 została określona na 5 pkt).

W badaniu ASPIRE (Stewart 2016), na początku próby kwestionariusz EORTC QLQ-C30 wypełniło 94,9% pacjentów z grupy KRd i 93,2% w grupie Rd, natomiast odsetek pacjentów (spośród żyjących i leczonych w ramach badania), którzy wypełnili kwestionariusz EORTC QLQ-C30 w cyklu 18. wyniósł 86,6% dla KRd i 79,6% dla Rd.

Ogólna ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wykazała istotną statystycznie korzyść ze stosowania schematu KRd w porównaniu z terapią Rd, natomiast w żadnej poszczególnej ocenianej domenie różnice między porównywanymi grupami (tj. KRd vs Rd) nie osiągnęły istotności statystycznej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności, porównanie bezpośrednie KRd vs Rd: jakość życia wg EORTC QLQ-C30 [ASPIRE (Stewart 2016)]

Punkt końcowy		N		MD (95% CI)	Wartość p
		KRd	Rd		
EORTC QLQ-C30	ocena ogólna	365	348	**4,23 (2,09; 6,37)**	**<0,001**
	domena funkcjonowania fizycznego – ogółem			1,26 (-0,74; 3,26)	0,22
	domena funkcjonowania społecznego – ogółem			2,31 (-0,57; 5,19)	0,12
	domena oceniająca objawy – zmęczenie – ogółem			-0,46 (-2,92; 1,99)	0,71
	domena oceniająca objawy – nudności/wymioty – ogółem			-0,48 (-1,71; 0,75)	0,44
	domena oceniająca objawy – ból – ogółem			-1,02 (-3,77; 1,73)	0,47
	domena oceniająca objawy – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – ogółem		347	-0,47 (-2,05; 1,12)	0,56
	domena oceniająca objawy choroby – ogółem			-1,84 (-3,79; 0,12)	0,07

Wyniki oceny jakości życia wg EORTC QLQ-C30 z podziałem na poszczególne cykle leczenia (cykl 3., 6., 12. I 18.) przedstawiono w rozdz. 6.4.5. AKL wnioskodawcy.

W publikacji Stewart 2016 przedstawiono wyniki dotyczące odsetka pacjentów, którzy uzyskali minimalną klinicznie istotną różnicę (≥ 5 pkt) oraz różnicę w wysokości ≥ 15 pkt w ogólnej ocenie jakości życia za pomocą skali EORTC QLQ-C30. Odsetki te w cyklu 12. i 18. były dla obu tych różnic były istotnie statystycznie większe podczas terapii KRd w porównaniu do Rd, natomiast w cyklach 3. oraz 6. różnice między KRd i Rd w zakresie ≥ 5 pkt lub ≥ 15 pkt różnicy w ogólnej ocenie jakości życia nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności, porównanie bezpośrednie KRd vs Rd: jakość życia wg EORTC QLQ-C30: ≥ 5 pkt różnicy i ≥ 15 pkt różnicy w ogólnej ocenie [ASPIRE (Stewart 2016)]

Punkt końcowy			%		OR (95% CI)	Wartość p
			KRd	Rd		
EORTC QLQ-C30	≥ 5 pkt różnicy w ogólnej ocenie jakości życia	cykl 3 (KRd: N=125 vs Rd: N=103)	31,6%	26,0%	1,32 (0,87; 1,80)	0,08
		cykl 6 (KRd: N=123 vs Rd: N=101)	31,1%	25,5%	1,32 (0,97; 1,81)	0,08
		cykl 12 (KRd: N=101 vs Rd: N=69)	25,5%	17,4%	**1,62 (1,15; 2,28)**	**<0,01**
		cykl 18 (KRd: N=96 vs Rd: N=51)	24,2%	12,9%	**2,17 (1,49; 3,15)**	**<0,001**
	≥ 15 pkt różnicy w ogólnej ocenie jakości życia	cykl 3 (KRd: N=89 vs Rd: N=71)	22,5%	17,9%	1,34 (0,94; 1,90)	0,11
		cykl 6 (KRd: N=90 vs Rd: N=76)	22,7%	19,2%	1,24 (0,88; 1,75)	0,22
		cykl 12 (KRd: N=79 vs Rd: N=49)	19,9%	12,4%	**1,77 (1,20; 2,61)**	**<0,01**
		cykl 18 (KRd: N=70 vs Rd: N=42)	17,7%	10,6%	**1,81 (1,20; 2,73)**	**<0,01**

Skuteczność po 18 cyklach leczenia

W związku z tym, że zgonie z treścią wnioskowanego programu lekowego, terapia KRd powinna trwać nie dłużej niż przez 18 cykli (co odpowiada 18 mies.), poniżej przedstawiono wyniki badania ASPIRE porównania skuteczności schematu leczenia KRd ze schematem Rd po 18 miesiącach od randomizacji (z ostatniego momentu, gdy pacjenci z grupy KRd otrzymywali jeszcze KAR).

W okresie 18 mies. od randomizacji (tj. po 18 cyklach leczenia) wykazano istotne statystycznie różnice wskazujące korzyść stosowania KRd w porównaniu ze stosowaniem schematu Rd w zakresie PFS. Analizy w podgrupach wykazały również istotne statystycznie wyniki HR dla PFS na korzyść schematu KRd względem Rd w podgrupach: chorych zarówno z wysokim i standardowym ryzykiem cytogenetycznym, chorych z jedną, dwoma i trzema wcześniejszymi liniami terapii, a także u chorych leczonych wcześniej bortezomibem i pacjentów nie otrzymujących tego leku.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności, porównanie bezpośrednie KRd vs Rd: PFS po 18 mies. terapii [ASPIRE (Dimopoulos 2018)]

Punkt końcowy		KRd vs Rd
		HR (95% CI)
Populacja ogólna badania ASPIRE		**0,58 (0,46; 0,72); IS**
Wyjściowe ryzyko cytogenetyczne	wysokie	**0,56 (0,31; 0,99); IS**
	standardowe	**0,54 (0,37; 0,80); IS**
Liczba wcześniejszych linii terapii	1	**0,58 (0,41; 0,82); IS**
	2	**0,65 (0,44; 0,97); IS**
	3	**0,53 (0,34; 0,84); IS**
Wcześniejsza terapia bortezomibem	tak	**0,59 (0,45; 0,78); IS**
	nie	**0,58 (0,39; 0,86); IS**

Skróty: IS – wyn k istotny statystycznie

W całym badaniu ASPIRE łącznie 31,9% pacjentów w ramieniu KRd i 9,3% w ramieniu Rd jako najlepszą odpowiedź na leczenie osiągnęło przynajmniej odpowiedź całkowitą (≥ CR), przy medianie czasu od rozpoczęcia leczenia do uzyskania ≥ CR wynoszącej 6,7 miesiąca dla KRd i 8,3 miesięcy dla Rd.

Po kolejnych od randomizacji cyklach leczenia odsetki chorych uzyskujących odpowiedź ≥ CR wzrosły zarówno w grupie KRd i i Rd, jednakże odsetki ≥ CR były wyższe dla grupy KRd w porównaniu z Rd we wszystkich punktach czasowych. Po 18 cyklach leczenia 28,6% pacjentów otrzymujących schemat KRd i 7,7% pacjentów leczonych schematem Rd osiągnęło ≥ CR.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności, porównanie bezpośrednie KRd vs Rd: ≥ CR po 18 mies. terapii [ASPIRE (Dimopoulos 2018)]

Punkt końcowy	Okres leczenia [mies./liczba cykli]	Skumulowana częstość ≥ CR (%)		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	NNT^ (95% CI)*
		KRd N=392	Rd N=389			
≥ CR po 18 mies. terapii	3	12 (3,1%)	3 (0,8%)	**3,97 (1,13; 13,96) p=0,0316**	**0,02 (0,00; 0,04) p=0,0190**	**44 (24; 267)**
	6	53 (13,5%)	12 (3,1%)	**4,38 (2,38; 8,07) p<0,0001**	**0,10 (0,07; 0,14) p<0,0001**	**10 (8; 16)**
	9	82 (20,9%)	19 (4,9%)	**4,28 (2,65; 6,91) p<0,0001**	**0,16 (0,11; 0,21) p<0,0001**	**7 (5; 9)**
	12	95 (24,2%)	26 (6,7%)	**3,63 (2,41; 5,47) p<0,0001**	**0,18 (0,13; 0,22) p<0,0001**	**6 (5; 8)**
	15	107 (27,3%)	28 (7,2%)	**3,79 (2,56; 5,61) p<0,0001**	**0,20 (0,15; 0,25) p<0,0001**	**5 (4; 7)**
	18	112 (28,6%)	30 (7,7%)	**3,70 (2,54; 5,41) p<0,0001**	**0,21 (0,16; 0,26) p<0,0001**	**5 (4; 7)**

* Obliczenia wnioskodawcy, zweryf kowane przez analityka Agencji
^ W AKL wnioskodawcy, wskazano, iż przestawione wyn ki dotyczą oszacowanego NNH. Jednakże ze względu na fakt, iż osiągnięcie ≥ CR jest parametrem pozytywnym, w niniejszej AWA, zamiast NNH, wskazano, że jest to NNT.

Dodatkowo, wnioskodawca przedstawił wyniki badania ASPIRE w podziale na różne podgrupy pacjentów – szczegóły znajdują się w rozdz. 15.3. AKL wnioskodawcy.

Porównanie pośrednie (analiza MAIC) KRd vs DVd

Analizę MAIC przeprowadzono wykorzystując wyniki badań ASPIRE (ramię KRd) i CASTOR (ramię DVd).

PFS

Wyniki analizy MAIC wskazywały, iż ryzyko progresji choroby było u pacjentów stosujących KRd w porównaniu do grupy otrzymującej DVd.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności, porównanie pośrednie KRd vs DVd: PFS [ASPIRE, CASTOR]

Punkt końcowy	Oceniana populacja	Okres obserwacji [mies.]		Mediana PFS [mies.]		KRd vs DVd HR (95% CI)
		KRd	DVd	KRd	DVd	
PFS						

OS

„Z uwagi na fakt, że w momencie przeprowadzania obliczeń brak było dojrzałych wyników oceny przeżycia całkowitego w badaniu CASTOR, uniemożliwiło to przeprowadzenie wiarygodnego porównania w ramach analizy MAIC, autorzy analizy wnioskodawcy przeprowadzili ocenę OS na podstawie wyników oceny PFS". W związku z tym, że (szczegółowy opis porównania znajduje się w rozdz. 7.2. AKL wnioskodawcy).

Wyniki analizy MAIC wskazywały, iż zastosowanie KRd

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Wyniki analizy skuteczności, porównanie pośrednie KRd vs DVd: OS, [ASPIRE, CASTOR]

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji [mies.]	HR (95% CI)		KRd vs DVd HR (95% CI)	
			KRd vs Rd	DVd vs Vd	Analiza MAIC	Porównanie metodą Buchera
OS						

Analiza skuteczności praktycznej

Porównanie KRd vs Kd

W badaniach Kawaji-Kanayama 2022, Onda 2022 i Steinmetz 2020 nie wykazano istotnych statystycznie różnic między KRd i Kd w zakresie ryzyka wystąpienia progresji. Natomiast w badaniu Kawaji-Kanayama 2022 wykazano, że u pacjentów stosujących KRd ryzyko zgonu było istotnie statystycznie mniejsze niż u pacjentów otrzymujących terapię Kd (HR=0,23).

Zarówno w badaniu Kawaji-Kanayama 2022 i Onda 2022 nie wykazano istotnych statystycznie różnic między KRd a Kd w zakresie odpowiedzi na leczenie. Natomiast w badaniu Steinmetz 2020 wykazano, że prawdopodobieństwo osiągnięcia VGPR było istotnie większe podczas terapii KRd niż Kd (RB=2,12), a częstość występowania PR była istotnie statystycznie niższa w grupie KRd w porównaniu z Kd (RB=0,57).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Wyniki analizy skuteczności praktycznej, porównanie bezpośrednie KRd vs Kd [Kawaji-Kanayama 2022, Onda 2022, Steinmetz 2020]

Punkt końcowy	Kawaji-Kanayama 2022		Onda 2022		Steinmetz 2020	
	KRd N=31	Kd N=19	KRd N=107	Kd N=50	KRd N=59	Kd N=47
PFS, mediana (95% CI) [mies.]	NO	9,3	8,8; 1-roczne PFS: 41,0%	7,1; 1-roczne PFS: 28,8%	NO	NO

Punkt końcowy		Kawaji-Kanayama 2022		Onda 2022		Steinmetz 2020	
		KRd N=31	Kd N=19	KRd N=107	Kd N=50	KRd N=59	Kd N=47
		HR= 0,43 (95% CI: 0,16; 1,12)		b.d.		–	
OS, mediana (95% CI) [mies.]		NO	28,1	29,3; 1-roczne OS: 72,6%	20,9; 1-roczne OS: 70,9%	NO	NO
		HR = 0,23 (0,09; 0,62) p=0,001		b.d.		–	
Odpowiedź na leczenie, n (%)	CR/sCR	9 (29,0%)	2 (10,5%)	b.d.		b.d.	
		RR = 2,76 (0,67; 11,43) p = 0,1619					
	sCR	b.d.		13 (12,2%)	1 (2,0%)	b.d.	
				RR = 6,07 (0,82; 45,16) p = 0,0780*			
	CR	b.d.		3 (2,8%)	1 (2,0%)	8 (13,0%)	3 (5,7%)
				RR=1,40 (0,15; 13,14) p = 0,7674*		RB = 2,12 (0,60; 7,57) p = 0,2451*	
	VGPR	7 (22,6%)	3 (15,8%)	21 (19,6%)	11 (22,0%)	32 (53,7%)	12 (25,7%)
		RR = 1,43 (0,42; 4,87) p = 0,5674		RR=0,89 (0,47; 1,70) p = 0,7297*		**RB = 2,12 (1,24; 3,65) p = 0,006***	
	PR	9 (29,0%)	9 (47,4%)	36 (33,6%)	18 (36,0%)	20 (33,3%)	28 (60,0%)
		RR = 0,61 (0,30; 1,27) p = 0,1865		RR=0,93 (0,59; 1,47) p = 0,7709*		**RB = 0,57 (0,37; 0,87) p = 0,0097***	
	StD	3 (9,7%)	2 (10,5%)	28 (2,6%)	15 (30,0%)	0 (0%)	1 (2,9%)
		RR = 0,92 (0,17; 5,01) p = 0,9226		RR=0,87 (0,51; 1,48) p = 0,6131*		RB = 0,27 (0,01; 6,40) p = 0,4150*	
	PD	3 (9,7%)	3 (15,8%)	6 (5,6%)	4 (8,0%)	0 (0%)	3 (5,7%)
		RR = 0,61 (0,14; 2,73) p = 0,5210		RR=0,70 (0,21; 2,37) p = 0,5680*		RR = 0,11 (0,01; 2,16) p = 0,1480*	
	ORR	25 (80,6%)	14 (73,7%)	73 (68,2%)	31 (62,0%)	b.d.	
		RR = 1,09 (0,80; 1,51) p = 0,5795		RR=1,10 (0,85; 1,42) p = 0,4579*			
	≥ VGPR	b.d.		37 (34,6%)	13 (26,0%)	b.d.	
				RR=1,33 (0,78; 2,27) p = 0,2965*			

Skróty: NO – nie osiągnięto; b.d. – brak danych
* Obliczenia wnioskodawcy, zweryf kowane przez analityka Agencji

Skuteczność praktyczna KRd

PFS

Mediana PFS w badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy w ramach oceny skuteczności praktycznej, wynosiła od 9-24 miesięcy lub nie została jeszcze osiągnięta. 1-roczne przeżycie bez progresji wyniosło w badaniu Rocchi 2021: 68%, a w badaniu Onda 2022: 41,0%, 18-miesięczne PFS wyniosło 52% w badaniu Duarte 2021, a 2-letnie PFS: 54% w badaniu Mele 2021.

OS

Mediana OS we włączonych do AKL wnioskodawcy badaniach wynosiła od około 22 do 33 miesięcy lub nie została osiągnięta. 1-roczne OS oceniano w 2 badaniach: Rocchi 2021 i Onda 2022 i wyniosło w nich odpowiednio: 81% i 72,6%. 18-miesięczne OS wyniosło 68% w badaniu Duarte 2021, a 2-letnie OS: 70% (badanie Mele 2021).

Odpowiedź na leczenie

- ogólna odpowiedź na leczenie: odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ORR wynosił, w zależności od badania, od 61% do 85%;

- korzyść kliniczną osiągnęło około 77-81% pacjentów;
- progresja choroby: 4-19% pacjentów;

W badaniu Wang 2013 stwierdzono, że ORR u pacjentów opornych na bortezomib (n=13) wyniosła 69,2% z medianą DOR 22,1 mies. (95% CI: 5,8; 35,0), a u pacjentów opornych na lenalidomid (n=23): 69,9% z medianą DOR 10,8 mies. (95% CI: 6,1; brak możliwości oceny), w porównaniu do ORR w populacji ogólnej badania (n=52), dla której ORR wyniosło 76,9%.

W badaniu Conticello 2019 wskazano, iż mediana liczby cykli do osiągnięcia maksymalnej odpowiedzi na leczenie wyniosła 6, a jakość odpowiedzi poprawiała się z każdym cyklem. Natomiast w badaniu Mele 2021 mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 13 miesięcy.

Martino 2022

(zbiorcza analiza danych z badań Conticello 2019, Mele 2021, Palmieri 2020 i Rocchi 2021 oraz dodatkowo 20 innych pacjentów)

W okresie obserwacji wynoszącym (mediana) 16 mies. (zakres: 1-50), stwierdzono, iż:

- mediana PFS wyniosła 22 mies.;
- 2-letnie PFS: 47,6%;
- mediana OS wyniosła: 34,8 mies.;
- 2-letnie OS: 63,5%;
- ORR: wystąpiło u 79,9% pacjentów;
- CR: u 27,2%;
- VGPR: u 27%;
- PR: u 25,7%;
- MR/SD/PD: występowała u 20,1% pacjentów.

Szczegółowe wyniki skuteczności praktycznej KRd z poszczególnych badań znajdują się w tabeli nr 53., w rozdz. 8.4. AKL wnioskodawcy.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Bezpośrednie porównanie KRd vs Rd

Analizę bezpieczeństwa w badaniu ASPIRE wykonano w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku.

W AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki bezpieczeństwa z etapu *interim* o okresie obserwacji (mediana) wynoszącym 32,3 mies. w grupie KRd i 31,5 mies. w grupie Rd, z etapu końcowej analizy przeżycia, a także wyniki oceny bezpieczeństwa z okresu 18 miesięcy obserwacji po randomizacji. W niniejszej AWA zaprezentowano wyniki z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji oraz z okresu 18 mies. obserwacji, co odpowiada zakładanemu we wnioskowanym programie leczenia okresowi terapii KRd. Natomiast szczegółowe wyniki bezpieczeństwa z analizy interim badania ASPIRE przedstawiono w rozdz. 6.5.1. i 6.5.2. AKL wnioskodawcy.

Zgony

W badaniu ASPIRE, w okresie obserwacji 32,3-31,5 mies. (odpowiednio dla KRd i Rd) zmarło po 27 pacjentów w porównywanych grupach (tj. KRd i Rd). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic dla porównania KRd vs Rd w zakresie częstości występowania zgonów ogółem ani zgonów związanych z leczeniem, w przebiegu: zawału serca, niewydolności serca czy w przebiegu posocznicy.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Wyniki analizy bezpieczeństwa, porównanie bezpośrednie KRd vs Rd: zgony, okres obserwacji: 32,3 mies. dla KRd i 31,5 mies. dla Rd [ASPIRE (Stewart 2015)]

Punkt końcowy		n (%)		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		KRd N=392	Rd N=389		
Zgony	ogółem	27* (6,9%)	27* (6,9%)	0,99 (0,59; 1,66) p=0,9767	0,00 (-0,04; 0,04) p=0,9767
	związany z leczeniem	6 (1,5%*)	8 (2,1%*)	0,74 (0,26; 2,13) p=0,5811	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,5798
	w przebiegu zawału serca	3 (0,8%*)	1 (0,3%*)	2,98 (0,31; 28,50) p=0,3438	0,01 (0,00; 0,02) p=0,3186
	w przebiegu niewydolności serca	1 (0,3%*)	3 (0,8%*)	0,33 (0,03; 3,17) p=0,3371	-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,3130
	w przebiegu posocznicy	3 (0,8%*)	2 (0,5%*)	1,49 (0,25; 8,86) p=0,6620	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,6596

* Obliczenia wnioskodawcy, zweryf kowane przez analityka Agencji

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAEs)

Wyniki analizy końcowej badania ASPIRE (mediana czasu terapii KRd: 72 mies.) wykazały, iż najczęściej raportowanymi AEs związanymi w leczeniem (TEAEs) u pacjentów stosujących terapię schematem KRd były kolejno: biegunki (44,4%), niedokrwistość (43,1%), neutropenia (40,1%), zmęczenie (33,4%), zakażenia górnych dróg oddechowych (30,1%), gorączka (29,8%), kaszel (29,6%), hipokaliemia (29,6%), małopłytkowość (29,3%), kurcze mięśni (27,0%), zapalenie płuc (23,2%), nudności (20,9%), zaparcia (20,7%), bezsenność (20,7%), zapalenie oskrzeli (20,2%) oraz ból pleców (18,6%).

Spośród wszystkich raportowanych TEAEs, w grupie KRd istotnie statystycznie częściej stwierdzano występowanie biegunek (NNH=15), kaszlu (NNH=9), gorączki (NNH= 13), zakażeń górnych dróg oddechowych (NNH=11), hipokaliemii (NNH=7), zapalenia płuc (NNH=17) oraz nudności (NNH=16). W odniesieniu do pozostałych raportowanych TEAEs różnice między grupami KRd i Rd nie osiągnęły istotności statystycznej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Wyniki analizy bezpieczeństwa, porównanie bezpośrednie KRd vs Rd: TEAEs u ≥ 20% pacjentów, mediana czasu terapii KRd: 72 mies. [ASPIRE (Spiegel 2018)]

Punkt końcowy	n (%)		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	NNH (95% CI)*
	KRd N=392	Rd N=389			
Niedokrwistość	169 (43,1%)	158 (40,6%)	1,06 (0,90; 1,25) p=0,4800	0,02 (-0,04; 0,09) p=0,4796	–
Neutropenia	157 (40,1%)	136 (35,0%)	1,15 (0,96; 1,37) p=0,1428	0,05 (-0,02; 0,12) p=0,1413	–
Małopłytkowość	115 (29,3%)	94 (24,2%)	1,21 (0,96; 1,53) p=0,1038	0,05 (-0,01; 0,11) p=0,1019	–
Biegunka	174 (44,4%)	145 (37,3%)	**1,19 (1,00; 1,41) p=0,0441**	**0,07 (0,00; 0,14) p=0,0426**	**15 (8; 423)**
Zmęczenie	131 (33,4%)	124 (31,9%)	1,05 (0,86; 1,28) p=0,6460	0,02 (-0,05; 0,08) p=0,6459	–
Kaszel	116 (29,6%)	70 (18,0%)	**1,64 (1,27; 2,14) p=0,0002**	**0,12 (0,06; 0,18) p=0,0001**	**9 (6; 18)**
Gorączka	117 (29,8%)	84 (21,6%)	**1,38 (1,08; 1,76) p=0,0089**	**0,08 (0,02; 0,14) p=0,0080**	**13 (7; 47)**
Zakażenie górnych dróg oddechowych	118 (30,1%)	81 (20,8%)	**1,45 (1,13; 1,85) p=0,0033**	**0,09 (0,03; 0,15) p=0,0028**	**11 (7; 32)**
Hipokaliemia	116 (29,6%)	58 (14,9%)	**1,98 (1,50; 2,63) p<0,0001**	**0,15 (0,09; 0,20) p<0,0001**	**7 (5; 12)**
Kurcze mięśni	106 (27,0%)	82 (21,1%)	1,28 (1,00; 1,65) p=0,0526	0,06 (0,00; 0,12) p=0,0507	–
Zapalenie płuc	91 (23,2%)	66 (17,0%)	**1,37 (1,03; 1,82) p=0,0306**	**0,06 (0,01; 0,12) p=0,0288**	**17 (9; 155)**
Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	80 (20,4%)	68 (17,5%)	1,17 (0,87; 1,56) p=0,2975	0,03 (-0,03; 0,08) p=0,2962	–

Punkt końcowy	n (%)		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	NNH (95% CI)*
	KRd N=392	Rd N=389			
Nudności	82 (20,9%)	56 (14,4%)	**1,45 (1,07; 1,98) p=0,0179**	**0,07 (0,01; 0,12) p=0,0164**	**16 (9; 84)**
Zapalenie oskrzeli	79 (20,2%)	59 (15,2%)	1,33 (0,98; 1,81) p=0,0693	0,05 (0,00; 0,10) p=0,0671	–
Zaparcia	81 (20,7%)	70 (18,0%)	1,15 (0,86; 1,53) p=0,3458	0,03 (-0,03; 0,08) p=0,3447	–
Bezsenność	81 (20,7%)	65 (16,7%)	1,24 (0,92; 1,66) p=0,1578	0,04 (-0,02; 0,09) p=0,1558	–
Ból pleców	73 (18,6%)	83 (21,3%)	0,87 (0,66; 1,16) p=0,3434	-0,03 (-0,08; 0,03) p=0,3426	–

* Obliczenia wnioskodawcy, zweryf kowane przez analityka Agencji

Spośród raportowanych TEAEs ≥ 3 stopnia nasilenia, najczęściej występowały: neutropenia (31,1%), niedokrwistość (18,6%), małopłytkowość (16,8%), zapalenie płuc (16,1%), hipokaliemia (10,5%) i zmęczenie (8,2%), natomiast pozostałe TEAEs ≥ 3 stopnia nasilenia (tj. biegunka, kaszel, gorączka, zakażenie górnych dróg oddechowych, skurcze mięśniowe, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, nudności, zapalenie oskrzeli, zaparcia, bezsenność i ból pleców) stwierdzano u < 5% pacjentów w grupie KRd.

Jedynie hipokaliemia ≥ 3 stopnia nasilenia występowała istotnie statystycznie częściej w grupie KRd niż Rd (NNH=22).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Wyniki analizy bezpieczeństwa, porównanie bezpośrednie KRd vs Rd: TEAEs ≥ 3 stopnia występujące u ≥ 5% pacjentów, mediana czasu terapii KRd: 72 mies. [ASPIRE (Spiegel 2018)]

Punkt końcowy	n (%)		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	NNH (95% CI)*
	KRd N=392	Rd N=389			
Niedokrwistość	73 (18,6%)	68 (17,5%)	1,07 (0,79; 1,44) p=0,6784	0,01 (-0,04; 0,07) p=0,6782	–
Neutropenia	122 (31,1%)	107 (27,5%)	1,13 (0,91; 1,41) p=0,2678	0,04 (-0,03; 0,10) p=0,2666	–
Małopłytkowość	66 (16,8%)	51 (13,1%)	1,28 (0,92; 1,80) p=0,1462	0,04 (-0,01; 0,09) p=0,1439	–
Zmęczenie	32 (8,2%)	26 (6,7%)	1,22 (0,74; 2,01) p=0,4314	0,01 (-0,02; 0,05) p=0,4301	–
Hipokaliemia	41 (10,5%)	23 (5,9%)	**1,77 (1,08; 2,89) p=0,0228**	**0,05 (0,01; 0,08) p=0,0200**	**22 (12; 140)**
Zapalenie płuc	63 (16,1%)	47 (12,1%)	1,33 (0,94; 1,89) p=0,1109	0,04 (-0,01; 0,09) p=0,1083	–

* Obliczenia wnioskodawcy, zweryf kowane przez analityka Agencji

Szczegółowe wyniki dotyczące częstości występowania pozostałych TEAEs (raportowanych u < 5% pacjentów w grupie KRd) przedstawiono w rozdz. 6.5.4.2. AKL wnioskodawcy.

Ponadto, w AKL wnioskodawcy przedstawiono raportowane w badaniu ASPIRE zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI) (wyniki dla analizy końcowej badania: mediana czasu terapii KRd: 72 mies.). W przypadku poszczególnych AESI, istotnie częściej w grupie KRd niż u pacjentów stosujących terapię schematem Rd obserwowano:

- nadciśnienie tętnicze:
  - niezależnie od stopnia ciężkości: odpowiednio: 17,1% vs 8,7% (NNH=12),
  - ≥ 3 stopnia ciężkości: odpowiednio: 6,4% vs 2,3% (NNH=25);
- trombocytopenię: odpowiednio: 32,7% vs 26,2% (NNH=16).

W odniesieniu do pozostałych AESI ogółem (tj. ostra niewydolność nerek, niewydolność serca, schematyczna choroba serca i neuropatia obwodowa) oraz pozostałych AESI ≥ 3 stopnia ciężkości (tj. ostra niewydolność nerek, niewydolność serca, schematyczna choroba serca, trombocytopenia i neuropatia obwodowa), różnice między grupami KRd i Rd nie osiągnęły istotności statystycznej. Szczegółowe wyniki dotyczące częstości występowania AESI przedstawiono w rozdz. 6.5.4.3. i 6.5.4.4. AKL wnioskodawcy.

W badaniu ASPIRE przedstawiono również wyniki o częstości występowania zaburzeń serca związanych z leczeniem, prowadzących do zgonu. Ogółem stwierdzono 10 przypadków zaburzeń serca prowadzących do zgonu w grupie KRd i 9 przypadków w grupie Rd. Dla żadnego z rodzajów zaburzeń serca nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami. Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 6.5.4.5. AKL wnioskodawcy.

Dodatkowo, wnioskodawca przedstawił analizę zdarzeń niepożądanych związanych z układem sercowo-naczyniowym – wyniki przedstawiono w rozdz. 6.5.5. AKL wnioskodawcy.

Bezpieczeństwo po 18 cyklach leczenia

Po 18 miesiącach terapii, u większości pacjentów w badaniu ASPIRE stwierdzono występowanie AEs związanych z leczeniem ogółem: odpowiednio: w grupie KRd u 96,7% pacjentów, a w grupie Rd u 95,6%, różnice między porównywanymi grupami nie były istotne statystycznie. Natomiast ciężkie AEs związane z leczeniem raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie KRd niż Rd (odpowiednio: 53,8% vs 46,3%, NNH=14).

Progresja choroby była najczęstszą przyczyną przerwania leczenia w pierwszych 18 miesiącach leczenia, a przerwanie leczenia z powodu progresji choroby było istotnie statystycznie rzadsze w grupie KRd (20,9%) w porównaniu z Rd (36,2%) KRd. 21,2% pacjentów w grupie KRd zakończyło leczenie z powodu AEs, a w grupie Rd: 20,8% pacjentów, różnice między porównywanymi grupami nie były istotne statystycznie. Nie stwierdzono również istotnej statystycznie różnicy między grupami KRd vs Rd w odniesieniu do odsetka zgonów spowodowanych zdarzeniami niepożądanymi: KRd 6,4% vs Rd 7,5%.

Spośród AEs specjalnego zainteresowania, stwierdzono, że w grupie KRd w porównaniu z Rd istotnie statystycznie częściej raportowano występowanie nadciśnienia, zarówno ogółem i ≥ 3 stopnia nasilenia oraz niewydolności serca ≥ 3 stopnia nasilenia. Różnice w częstości występowania innych poszczególnych AEs specjalnego zainteresowania, ogółem i ≥ 3 stopnia nasilenia, nie osiągnęły istotności statystycznej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Wyniki analizy bezpieczeństwa, porównanie bezpośrednie KRd vs Rd: zgony, okres obserwacji: 18 mies. [ASPIRE (Dimopoulos 2018)]

Punkt końcowy		n (%)		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	NNH (95% CI)*
		KRd N=392	Rd N=389			
AEs związane z leczeniem	ogółem	379 (96,7%)	372 (95,6%)	1,01 (0,98; 1,04) p=0,4440	0,01 (-0,02; 0,04) p=0,4436	–
	≥ 3 stopnia nasilenia	315 (80,4%)	293 (75,3%)	1,07 (0,99; 1,15) p=0,0910	0,05 (-0,01; 0,11) p=0,0897	–
	ciężkie AEs	211 (53,8%)	180 (46,3%)	**1,16 (1,01; 1,34) p=0,0355**	**0,08 (0,01; 0,15) p=0,0343**	**14 (7; 179)**
Zakończenie leczenia z powodu AEs		83 (21,2%)	81 (20,8%)	1,02 (0,77; 1,33) p=0,9042	0,00 (-0,05; 0,06) p=0,9042	–
Zgon z powodu AEs		25 (6,4%)	29 (7,5%)	0,86 (0,51; 1,43) p=0,5534	-0,01 (-0,05; 0,02) p=0,5529	–
AEs specjalnego zainteresowania	niedokrwistość	157 (40,1%)	147 (37,8%)	1,06 (0,89; 1,26) p=0,5171	0,02 (-0,05; 0,09) p=0,5167	–
	małopłytkowość	107 (27,3%)	84 (21,6%)	1,26 (0,99; 1,62) p=0,0650	0,06 (0,00; 0,12) p=0,0631	–
	neutropenia	137 (34,9%)	126 (32,4%)	1,08 (0,89; 1,31) p=0,4497	0,03 (-0,04; 0,09) p=0,4492	–
	nadciśnienie tętnicze	51 (13,0%)	23 (5,9%)	**2,20 (1,37; 3,53) p=0,0011**	**0,07 (0,03; 0,11) p=0,0006**	**15 (9; 34)**
	duszności	82 (20,9%)	67 (17,2%)	1,21 (0,91; 1,62) p=0,1901	0,04 (-0,02; 0,09) p=0,1883	–
	neuropatia obwodowa (SMQN)	59 (15,1%)	55 (14,1%)	1,06 (0,76; 1,49) p=0,7182	0,01 (-0,04; 0,06) p=0,7180	–
	niewydolność serca (SMQN)	23 (5,9%)	13 (3,3%)	1,76 (0,90; 3,42) p=0,0974	0,03 (0,00; 0,05) p=0,0915	–
	ostra niewydolność nerek (SMQN)	26 (6,6%)	24 (6,2%)	1,08 (0,63; 1,84) p=0,7916	0,00 (-0,03; 0,04) p=0,7915	–
AEs specjalnego zainteresowania	niedokrwistość	69 (17,6%)	65 (16,7%)	1,05 (0,77; 1,43) p=0,7408	0,01 (-0,04; 0,06) p=0,7408	–

Punkt końcowy		n (%) KRd N=392	n (%) Rd N=389	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	NNH (95% CI)*
o nasileniu ≥ 3 stopnia	małopłytkowość	63 (16,1%)	47 (12,1%)	1,33 (0,94; 1,89) p=0,1109	0,04 (-0,01; 0,09) p=0,1083	–
	neutropenia	111 (28,3%)	99 (25,4%)	1,11 (0,88; 1,40) p=0,3668	0,03 (-0,03; 0,09) p=0,3660	–
	nadciśnienie tętnicze	16 (4,1%)	5 (1,3%)	3,18 (1,17; 8,58) p=0,0228	**0,03 (0,01; 0,05) p=0,0151**	**36 (20; 186)**
	duszności	10 (2,6%)	6 (1,5%)	1,65 (0,61; 4,51) p=0,3252	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,3190	–
	neuropatia obwodowa (SMQN)	9 (2,3%)	9 (2,3%)	0,99 (0,40; 2,47) p=0,9868	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,9868	–
	niewydolność serca (SMQN)	14 (3,6%)	5 (1,3%)	2,78 (1,01; 7,64) p=0,0477	**0,02 (0,00; 0,04) p=0,0373**	**44 (23; 742)**
	ostra niewydolność nerek (SMQN)	9 (2,3%)	12 (3,1%)	0,74 (0,32; 1,75) p=0,4972	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,4957	–

* Obliczenia wnioskodawcy, zweryfikowane przez analityka Agencji

Dodatkowo, wnioskodawca przedstawił wyniki badania ASPIRE w podziale na różne podgrupy pacjentów – szczegóły znajdują się w rozdz. 15.3. AKL wnioskodawcy.

Porównanie pośrednie KRd vs DVd

Nie przedstawiono.

Analiza bezpieczeństwa na podstawie badań skuteczności praktycznej

Porównanie KRd vs Kd

Porównanie bezpieczeństwa schematów KRd i Kd przeprowadzono w badaniach Kawaji-Kanayama 2022 i Onda 2022.

W badaniu Kawaji-Kanayama 2022 nie raportowano żadnych AEs stopnia 5. Większość zdarzeń niepożądanych wystąpiła w trakcie pierwszego cyklu leczenia (hematologiczne zdarzenia niepożądane: mediana 1 (zakres 1–14); niehematologiczne zdarzenia niepożądane: mediana 1 (zakres 1–8)). Hematologiczne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 43 pacjentów (86,0%), w tym niedokrwistość (64,0%), limfopenia (60,0%), trombocytopenia (50,0%) i neutropenia (46,0%), a około połowa hematologicznych zdarzeń niepożądanych była w 3 do 4. stopnia ciężkości.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Wyniki analizy bezpieczeństwa, porównanie bezpośrednie KRd vs Kd [Kawaji-Kanayama 2022]

Punkt końcowy		n (%) KRd N=31		n (%) Kd N=19	
		AEs ogółem	AEs 3-4 stopnia	AEs ogółem	AEs 3-4 stopnia
Hematologiczne AEs	niedokrwistość	20 (64,5)	5 (16,1)	12 (63,2)	5 (26,3)
	limfopenia	18 (58,1)	10 (32,3)	12 (63,2)	10 (52,6)
	trombocytopenia	13 (41,9)	9 (29,0)	12 (63,2)	5 (26,3)
	neutropenia	12 (38,7)	8 (25,8)	12 (63,2)	11 (57,9)
Niehematologiczne AEs raportowane u ≥ 15% pacjentów	nadciśnienie	11 (35,5)	0	10 (52,6)	3 (15,8)
	gorączka	7 (22,6)	0	5 (26,3)	0
	zmęczenie	6 (19,4)	1 (3,2)	6 (31,6)	1 (5,3)
	zakażenia	4 (12,9)	1 (3,2)	4 (21,1)	2 (10,5)
	wysypka	5 (16,1)	1 (3,2)	2 (10,5)	0
	arytmia	3 (9,7)	0	4 (21,1)	0
	wzrost AST/ALT	2 (6,5)	1 (3,2)	3 (15,8)	2 (10,5)
	anoreksja	1 (3,2)	0	3 (15,8)	1 (5,3)
	nudności	0	0	3 (15,8)	0

Punkt końcowy		n (%)			
		KRd N=31		Kd N=19	
		AEs ogółem	AEs 3-4 stopnia	AEs ogółem	AEs 3-4 stopnia
	majaczenie	0	0	3 (15,8)	2 (10,5)

W badaniu Onda 2022, w grupie KRd z powodu AEs zmarło 4 pacjentów (z powodu niewydolności serca, arytmii, krwotoku śródmózgowego lub zapalenia płuc). Natomiast w grupie Kd żaden z pacjentów nie zmarł z powodu AEs.

W grupie KRd najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były AEs hematologiczne (niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia), które zaobserwowano u 25 pacjentów (23,4%). AEs sercowo-naczyniowe (niewydolność serca, arytmia, nadciśnienie tętnicze i nadciśnienie płucne) wystąpiły u 14 pacjentów (13,1%), a infekcje (zapalenie płuc, posocznica, zakażenie CMV, itp.) zaobserwowano u 16 pacjentów (15,0%).

W grupie Kd najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były AEs hematologiczne (niedokrwistość, trombocytopenia i leukopenia), które zaobserwowano u 20 pacjentów (40,0%). Infekcje (zapalenie płuc, zapalenie kości i szpiku itp.) wystąpiły u 11 pacjentów (22,0%), AEs sercowo-naczyniowe (niewydolność serca, nadciśnienie) zaobserwowano u 4 pacjentów (8,0%), a zaburzenia czynności wątroby u 4 pacjentów (8,0%).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Wyniki analizy bezpieczeństwa, porównanie bezpośrednie KRd vs Kd [Onda 2022]

Punkt końcowy			n (%)	
			KRd N=107	Kd N=50
Zgony spowodowane AEs			4	0
Poszczególne AEs – raportowane u ≥ 5% pacjentów	niewydolność serca	3. stopnia nasilenia	7 (6,5%)	2 (4,0%)
	niedokrwistość	3. stopnia nasilenia	10 (9,3%)	5 (10,0%)
	trombocytopenia	3. stopnia nasilenia	10 (9,3%)	8 (16,0%)
		4. stopnia nasilenia	7 (6,5%)	7 (14,0%)
	leukopenia	3. stopnia nasilenia	9 (8,4%)	5 (10,0%)
		4. stopnia nasilenia	5 (5,4%)	3 (6,0%)
	zapalenie płuc	3. stopnia nasilenia	4 (3,7%)	5 (10,0%)
		4. stopnia nasilenia	0 (0%)	3 (6,0%)
	zaburzenia czynności wątroby	3. stopnia nasilenia	4 (3,7%)	4 (8,0%)
	hemolityczne AEs		25 (23,4%)	20 (40,0%)
			RR=0,58 (95% CI: 0,36; 0,95), p = 0,0290	
	zdarzenia sercowo-naczyniowe		14 (13,1%)	4 (8,0%)
	zakażenia		16 (15,0%)	11 (22,0%)

Bezpieczeństwo KRd

W badaniach skuteczności praktycznej dotyczących KRd, włączonych do AKL wnioskodawcy, wykazano, iż do najczęściej raportowanych hematologicznych zdarzeń niepożądanych w jakimkolwiek stopniu nasilenia, w zależności od badania, należały:

- niedokrwistość: ogółem u około 35-66% pacjentów oraz ≥ 3. stopnia nasilenia: 7-33%;
- neutropenia: ogółem: u około 24-50% oraz ≥ 3. stopnia nasilenia: 7-36%;
- małopłytkowość: ogółem: u około 30-63% oraz ≥ 3. stopnia nasilenia: 3-29%.

Spośród niehematologicznych AEs u pacjentów leczonych KRd najczęściej występowały:

- nadciśnienie: u około 2,3-36% pacjentów;
- gorączka: u około 13-23%;
- zmęczenie: u około 19-69%.

Najczęściej występującymi niehematologicznych AEs w ≥ 3. stopniu nasilenia były: wysypka skórna, zakażenia i zmęczenie. Ponadto u znacznego odsetka chorych odnotowano zdarzenia żołądkowo-jelitowe (17-31%) i zdarzenia sercowo-naczyniowe (19-23%).

Redukcja dawki z powodu AEs była konieczna u 10-39% pacjentów, a występujące zdarzenia niepożądane doprowadziły do zakończenia prowadzonej terapii u około 4-15% chorych.

Szczegółowe wyniki poszczególnych badań dotyczących bezpieczeństwa schematu KRd na podstawie badań skuteczności praktycznej z znajdują się w tabeli nr 54., w rozdz. 8.5. AKL wnioskodawcy.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa schematów KRd i DVd na podstawie publikacji SMC 2019

W udostępnionej przez wnioskodawcę publikacji SMC 2019 przedstawiono zestawienie AEs ≥ 3 stopnia dla schematów KRd (na podstawie badania ASPIRE) i DVd (na podstawie badania CASTOR).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Wyniki analizy bezpieczeństwa, zestawienie AEs ≥ 3 stopnia: KRd vs DVd [SMC 2019]

Punkt końcowy	%	
	KRd	DVd
Neutropenia	31,12	13,58
Niedokrwistość	18,62	15,23
Trombocytopenia	16,84	45,68
Zaćma	5,10	0,00
Hiperglikemia	5,36	0,00
Limfopenia	2,81	9,88
Hipokaliemia	10,46	2,47
Zmęczenie	8,16	4,94
Nadciśnienie	5,36	0,00
Hipofosfatemia	8,93	0,00
Zapalenie płuc	16,07	10,29

Porównanie KRd vs DRd (Duarte 2021)

W badaniu Duarte 2021 przedstawiono wyniki skuteczności praktycznej schematów trójlekowych, w których skład wchodziło skojarzenie lenalidomidu z deksametazonem, w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego. Ocenianymi schematami były m.in. wnioskowany schemat KRd, a także schemat DRd, który został objęty refundacją w Polsce w leczeniu szpiczaka plazmocytowego o dacie złożenia wniosku. W związku z tym, w niniejszej AWA analitycy Agencji przedstawili wyniki badania Duarte 2021, włączonego do AKL wnioskodawcy, nie tylko dla wnioskowanego schematu, ale także dla schematu DRd.

Mediana okresu obserwacji wyniosła 23 mies. dla KRd i 8 mies. dla schematu DRd, a czas leczenia odpowiednio: 5,5 mies. (IQR: 3-10) i 6,5 mies. (IQR: 3-12).

Autorzy badania wskazali, iż w ramieniu DRd istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów uzyskał co najmniej częściową odpowiedź na leczenie niż odsetki pacjentów otrzymujących inne analizowane w badaniu schematu, w tym KRd (odpowiednio: DRd: 90% vs KRd: 63%, p=0,015). W odniesieniu do ≥ VGRP i ≥ CR nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami (w tym KRd vs DRd).

Szacowane 52-miesięczne przeżycie całkowite osiągnęło 68% pacjentów stosujących KRd i 71% osób w grupie DRd. W okresie obserwacji wynoszącym 18 miesięcy PFS osiągnęło odpowiednio: 52% pacjentów w grupie KRd i 80% stosujących DRd.

Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji różnice w zakresie porównania skuteczności KRd vs DRd (tj. dla PFS, OS, ORR, ≥ VGRP i CR/sCR) osiągnęły istotność statystyczną na korzyść KRd.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami (w tym KRd vs DRd) w zakresie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. W grupie KRd częściej niż w innych grupach raportowano zdarzenia sercowo-naczyniowe jakiegokolwiek stopnia. Według oszacowań analityków Agencji różnice dla porównania KRd vs DRd osiągnęły istotność statystyczną na korzyść KRd.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa, zestawienie wyników: KRd vs DRd [Duarte 2021]

Punkt końcowy			KRd N=86	DRd N=30	OR^ (95% CI)	NNT^ (95% CI)
Skuteczność	PFS	n (%)	45^ (52%) [95% CI: 39-63]	24^ (80%) [95% CI: 54-92]	**2,56 (1,35; 4,85)**	**5 (3; 13)**
		mediana [mies.]	21 mies.	20 mies.		
	52-mies. OS, %		58^ (68%) [95% CI: 56-77]	21^ (71%) [95% CI: 15-93]	**5,82 (2,97; 11,39)**	**3 (2; 4)**
	Odpowiedź na leczenie, %	ORR	54^ (63%)	27^ (90%)	**3,31 (1,75; 6,26)**	**4 (3, 7)**
		≥ VGRP	33^ (38%)	6^ (20%)	**7,68 (3,00; 19,63)**	**4 (3; 6)**
		CR/sCR	18^ (21%)	4^ (13%)	**5,03 (1,62; 15,60)**	**7 (4; 17)**
Bezpieczeństwo	Zdarzenia sercowo-naczyniowe, %		20^ (23%)	1^ (3%)	**23,94 (3,13; 183,15)**	**5 (4; 8)**

* Okres obserwacji: 18 miesięcy
^ Obliczenia własne analityków Agencji na podstawie danych z badania Duarte 2021

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

Dodatkowe informacje na podstawie danych URPL, EMA i FDA

W analizie klinicznej wnioskodawcy wskazano, iż przeprowadzono wyszukanie dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib) na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency, EMA) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA), a także w bazach: "European database of suspected adverse drug reaction report (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA, FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) oraz VigiAccessTM prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre". Jako datę przeprowadzonego wyszukiwania wskazano 19.07.2022 r.

Na stronie EMA wnioskodawca znalazł informacje o najczęściej występujących zdarzeniach niepożądanych związanych ze stosowaniem karfilzomibu, w tym schematu KRd. Odnaleziono też 9 dokumentów z lat 2018-2022, w których umieszczono wzmiankę o karfilzomibie. Również w bazach European database of suspected adverse drug reaction report, FAERS i VigiAccess oraz na stronie FDA odnaleziono dane dotyczące raportowanych zdarzeń niepożądanych. W ww. źródłach nie odnaleziono żadnych informacji, które nie zostałyby ujęte w aktalnym ChPL Kyprolis. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 9.2. AKL wnioskodawcy.

Analitycy Agencji 23.01.2023 r. przeprowadzili weryfikująco-aktualizujące wyszukiwanie na stronach URPL i EMA. Nie odnaleziono nowych komunikatów dotyczących stosowania KRd.

Profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Kyprolis (ostatnia aktualizacja: 15.06.2022 r.)

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Kyprolis, do bardzo często występujących działań niepożądanych (≥ 1/10) występujących po leczeniu karfilzomibem należą:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze:
- zapalenie płuc, zakażenie dróg oddechowych;
- zaburzenia krwi i układu chłonnego: małopłytkowość, neutropenia, niedokrwistość, limfopenia, leukopenia;
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania: hipokaliemia, zmniejszenie łaknienia;

- zaburzenia psychiczne: bezsenność;
- zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy, neutropatia obwodowa, bóle głowy;
- zaburzenia naczyniowe: nadciśnienie;
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: duszność, kaszel;
- zaburzenia żołądka i jelit: wymioty, biegunka, zaparcie, ból brzucha, nudności;
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: ból pleców, bóle stawów, ból kończyny, skurcze mięśni;
- zaburzenia nerek i dróg moczowych: zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi;
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: gorączka, obrzęk obwodowy, osłabienie, zmęczenie, dreszcze.

4.3. **Komentarz Agencji**

W analizie klinicznej wnioskodawcy porównanie bezpośrednie KRd względem schematu Rd we wnioskowanej populacji wskazywało na istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii w zakresie: PFS, OS, czasu do kolejnej terapii, odpowiedzi na leczenie (ORR, odpowiedź całkowita lub lepsza, rygorystyczna odpowiedź całkowita, odpowiedź całkowita, bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepsza, choroba stabilna lub progresja choroby i częstość korzyści klinicznej) oraz ogólnej jakości życia mierzonej wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30. W zakresie bezpieczeństwa stwierdzono natomiast istotne statystycznie różnice na niekorzyść schematu KRd względem Rd w zakresie częstości występowania TEAEs: biegunek, kaszlu, gorączki, zakażeń górnych dróg oddechowych, hipokaliemii, zapalenia płuc i nudności; TEAEs ≥ 3 stopnia nasilenia: hipokaliemia, a także zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI): nadciśnienia tętniczego (zarówno ogółem i ≥ 3 stopnia ciężkości) oraz trombocytopenii.

Wyniki porównania wnioskowanej technologii ze schematem DVd przedstawiono wyłącznie w zakresie oceny skuteczności, na podstawie porównania pośredniego metodą MAIC, a wyniki porównania KRd względem Kd zaczerpnięto z badań skuteczności praktycznej dla KRd.

Głównym ograniczeniem przedmiotowej analizy jest brak porównania z pozostałymi komparatorami, tj. schematami PVd i Pd oraz brak porównania bezpieczeństwa stosowania schematów KRd i DVd.

Ponadto, należy zauważyć, iż wnioskowany program lekowy dotyczy rozszerzania wskazań refundacyjnych dla schematu KRd, natomiast w badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy populacja była szersza i obejmowała również populację, w której schemat KRd jest aktualnie refundowany.

Do pozostałych ograniczeń należą: brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię ze schematami DVd, Kd, PVd i Pd.

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono także 2 przeglądy systematyczne: Maiese 2018 i Schmitz 2018, w których badaniem włączonym w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa schematu KRd było badanie ASPIRE, włączone także do AKL wnioskodawcy i opisane w niniejszej AWA.

W przeglądzie Maiese 2018 wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść KRd względem Pd w zakresie PFS + TTP (HR=0,52 (95% CI: 0,37; 0,71)) i ORR (HR=4,65 (95% CI: 2,26; 9,3)), z wyjątkiem oceny PFS + TTP dla zestawienia KRd vs Pd podawanym w 28-dniowym cyklu (HR=0,64 (95% CI: 0,37; 1,12)).

W przeglądzie Schmitz 2018 również stwierdzono istotne statystycznie różnice w PFS na korzyść KRd względem Pd (HR=0,57 (95% CI: 0,38; 0,87)), natomiast dla porównań KRd vs DVd i KRd vs Kd różnice między grupami w zakresie PFS nie osiągnęły istotności statystycznej.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była „ocena efektywności kosztów stosowania karfilzomibu (produkt leczniczy Kyprolis) w skojarzeniu z lenalidomidem oraz deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia".

W ramach analizy ekonomicznej wskazano, iż komparatorem dla karfilzomibu (KAR) stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat KRd) są schematy:

- Rd;
- DVd;
- Kd.

Analizę ekonomiczną wykonano z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), ze względu na niewielki udział kosztów ze strony pacjenta wnioskodawca wskazał, iż perspektywa wspólna jest tożsama z perspektywą NFZ (model wnioskodawcy nie umożliwiał wygenerowania wyników z perspektywy wspólnej).

Zastosowano analizę kosztów użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA). Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym (30 lat). Jako uzasadnienie wnioskodawca wskazał, iż „W badaniu ASPIRE, będącym głównym źródłem danych niniejszej analizy, średni wiek pacjenta rozpoczynającego leczenie wyniósł 64 lata. Należy jednak zaznaczyć, że w ramach badania ASPIRE niepomijalną część pacjentów (7%) stanowiły osoby w wieku 30-40 lat. Młodsi pacjenci generalnie żyją dłużej, posiadają mniej współchorobowości i w konsekwencji częściej mogą być kwalifikowani do ASCT, co potencjalnie pozwala im uzyskać wieloletnią (potencjalnie dożywotnią) remisję choroby. Należy zatem uznać, że przyjęcie krótszego horyzontu czasowego, bazującego wyłącznie na oczekiwanej długości życia pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym mogłoby prowadzić do pominięcia części osiąganych efektów zdrowotnych oraz generowanych kosztów".

„Model farmakoekonomiczny (…) został skonstruowany w skoroszycie kalkulacyjnym Microsoft Excel 2019 z wykorzystaniem języka programowania Visual Basic for Application (VBA). Wersja elektroniczna modelu globalnego została zaadaptowana przez autorów analizy do warunków specyficznych dla polskiego systemu ochrony zdrowia." Wnioskodawca nie wyszczególnił zakresu działań jakie podjęto w celu dostosowania modelu do warunków polskich.

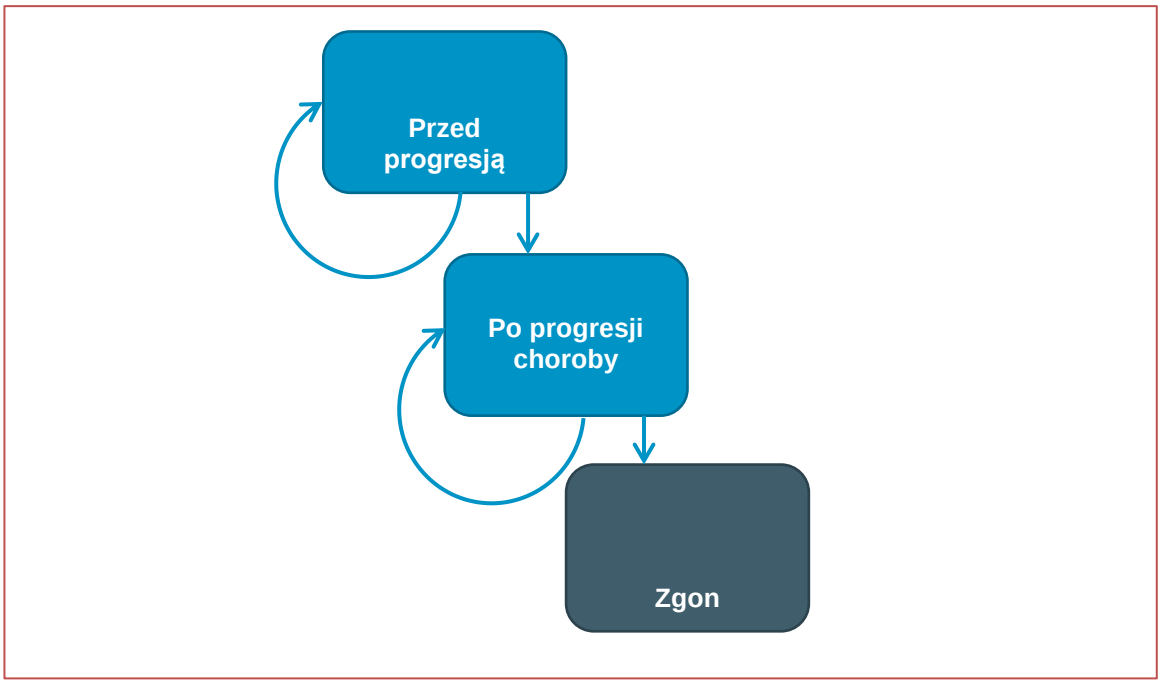
Wykorzystany model posiada strukturę modelu przeżycia podzielonego (ang. Partitioned Survival Model), w ramach którego uwzględniono trzy główne (wykluczające się) stany zdrowia, w których mogą znajdować się pacjenci w trakcie przebiegu choroby, dodatkowo wyróżniono podstany precyzujące etapy leczenia:

- stan bez progresji (choroba stabilna),
    - w trakcie leczenia,
    - w trakcie obserwacji (po zakończeniu leczenia i przed progresją choroby),
- stan po progresji choroby,
    - leczenie kolejnych linii,
    - leczenia paliatywne,
- zgon pacjenta (stan pochłaniający).

W modelu dla uproszczenia nie rozróżniano etapów kolejnych linii leczenia, grupując stosowane w dalszych liniach substancje w jeden wspólny koszyk, którego koszt naliczono po progresji choroby.

„Proporcję kohorty pacjentów przebywającą w danym stanie modelu w kolejnych cyklach wyznaczono przy pomocy krzywych przeżycia:

- odsetek pacjentów w stanie przed progresją wyznaczono jako wartość krzywej czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) w danym cyklu modelu,
- odsetek pacjentów w stanie po progresji wyznaczano jako różnicę pomiędzy wartościami krzywych czasu przeżycia całkowitego (OS) i wartością krzywej czasu przeżycia wolnego od progresji w danym cyklu modelu,
- odsetek pacjentów znajdujących się w stanie terminalnym [Zgon] wyznaczono jako dopełnienie krzywej czasu przeżycia całkowitego (1-OS) w danym cyklu modelu".



Ryc. 2. Schemat modelu ekonomicznego wnioskodawcy

Pojedynczy cykl modelu wnioskodawcy trwa 28 dni. Zastosowano także korektę połowy cyklu.

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca oszacował wartości wskaźnika ICUR dla porównania KRd vs Kd, mimo istotnych ograniczeń dostępnych danych. W tym celu m.in. wykorzystano wyniki jedynego prospektywnego badania RWE (*Kawaji-Kanayama 2022*) gdzie takie porównanie zostało wykonano bezpośrednio, chociaż w niewielkiej populacji azjatyckiej (31 vs 19 pacjentów). Na potrzeby wspomnianych obliczeń przyjęto następujące główne założenia:

- **Ocena PFS**: krzywa PFS dla schematu Kd została odtworzona na podstawie krzywej dla KRd za pomocą HR(PFS) = **0,426** (95% CI: 0,161; 1,124) z badania *Kawaji-Kanayama 2022*;
- **Ocena OS**: krzywa OS dla schematu Kd została odtworzona na podstawie krzywej dla KRd za pomocą HR(OS) = przybliżonego na podstawie HR(PFS) z badania *Kawaji-Kanayama 2022*; w tym celu wykorzystano obliczenia autorów modelu centralnego dla leku Kyprolis, którzy wykonali dodatkowy przegląd systematyczny w celu identyfikacji badań klinicznych w populacji szpiczaka plazmocytowego, raportujących hazardy względne dla PFS i OS. W analizie wnioskodawcy wykorzystano model korelujące HR(OS) z HR(PFS):
  - **HR(OS) =**

Ocena czasu trwania terapii: oszacowano przy założeniu stałego hazardu względnego czasu leczenia względem PFS; hazard ten ( ) obliczono w oparciu o podstawowe modele przeżycia (PFS i czasu leczenia) dopasowane do danych z badania *ENDEAVOR* i przyjęte w analizie *AE Kyprolis 2019.*

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Dane dotyczące efektywności klinicznej porównywanych interwencji pochodziły z randomizowanego badania klinicznego III fazy *ASPIRE*.

Efekty zdrowotne w postaci zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY), a także niektóre kategorie kosztów (np. koszty leczenia) modelowano w oparciu o następujące punkty końcowe związane z efektywnością kliniczną:

- PFS,
- OS,
- czas trwania leczenia (TTD),
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowe dane dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono w AE wnioskodawcy w rozdz. 7.2.

Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące rodzaje kosztów:

- koszty lekowe,
- koszty administracji leczenia,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty związane z kolejnymi liniami leczenia po progresji choroby,
- koszt opieki terminalnej nad pacjentem.

Nie uwzględniono przy tym kosztów ponoszonych przez pacjenta, a także kosztów pośrednich.

Użyteczności stanów zdrowia

W celu obliczenia QALY, stanowiących główną miarę efektów zdrowotnych w modelu ekonomicznym, zdefiniowanym w modelu stanom zdrowotnym przyporządkowano indeksy użyteczności dla następujących stanów zdrowotnych:

- okres wolny od progresji choroby,
- okres po wystąpieniu progresji choroby,
- zgon.

Dodatkowo w modelu uwzględniono również obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.

W analizie podstawowej, użyteczność dla stanu wolnego od progresji choroby zaczerpnięto z analizy *van Agthoven 2004* (wartość referencyjna równa 0,81). Dla stanu po progresji przyjęto wartość 0,742, oszacowaną poprzez odjęcie od wartości referencyjnej średniej zmiany użyteczności po wystąpieniu progresji choroby, przyjętą w ramionach Kd i Rd w analogicznym do wnioskowanego wskazaniu rrMM w ramach analizy *AWA Kyprolis 2020.* Zgodnie ze standardową praktyką użyteczności przyjęto, że użyteczność w stanie zgonu jest równa zero. W ramach analizy wrażliwości testowano zestaw użyteczności wyznaczony w oparciu o ocenę HRQoL (mapowanie na EQ-5D) w badaniu *ASPIRE* (zob. Rozdział 8.2. AE wnioskodawcy).

„W okresie po przerwaniu leczenia nie naliczano obniżenia użyteczności związanego z AEs. Przyjęto również upraszczające założenie, polegające na braku naliczania obniżenia użyteczności w trakcie leczenia w kolejnych liniach po progresji choroby".

Dyskontowanie

W trakcie modelowania CUA uwzględniono następujące roczne stopy dyskontowe: 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze koszty i założenia uwzględnione w modelu wnioskodawcy.

Tabela 36. Wybrane koszty i założenia w analizie podstawowej – podsumowanie

Parametr		Wartość / założenie	Źródło
Charakterystyka pacjentów – średnia	wiek	[redacted]	Badanie ASPIRE, AWA Revlimid 2020, Oszacowanie na podstawie danych NFZ (pacjenci leczeni bortezom bem; AWA Darzalex, 2022)
	masa ciała	75 kg	
	pow. ciała	1,71 m^2	
	odsetek mężczyzn	[redacted]	

<table>
<tr><th colspan="2">Parametr</th><th>Wartość / założenie</th><th>Źródło</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Użyteczności</td><td>wartości</td><td>Tabela 37. Wartości użyteczności
<table>
<tr><th>Stan zdrowia</th><th>Wartości użyteczności</th></tr>
<tr><td>Okres wolny od progresji choroby (PFS)</td><td>0,810</td></tr>
<tr><td>Okres po wystąpieniu progresji choroby</td><td>0,742</td></tr>
<tr><td>Zgon</td><td>0</td></tr>
</table></td><td>van Agthoven 2004, AWA Kyprolis 2020</td></tr>
<tr><td>Utrata użyteczności związana z AEs</td><td colspan="2">Tabela 26. AE wnioskodawcy oraz tabela 27. AE wnioskodawcy</td></tr>
<tr><th colspan="4">Koszty</th></tr>
<tr><td colspan="2">KRd*</td><td>Tabela 38. Koszty terapii KRd w przeliczeniu na cykl 28-dniowy
<table>
<tr><th rowspan="2">Cykl leczenia</th><th colspan="3">Koszt/cykl leczenia [PLN]</th></tr>
<tr><th>Karfilzomib z RSS (bez RSS)</th><th>Lenalidomid</th><th>Deksametazon</th></tr>
<tr><td>1</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>2-12</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>13-18</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>19+</td><td></td><td></td><td></td></tr>
</table></td><td>Dane wnioskodawcy, DGL 26/05/2022, DGL 01/06/20</td></tr>
<tr><td colspan="2">Rd*</td><td>Tabela 39. Koszty terapii Rd w przeliczeniu na cykl 28-dniowy
<table>
<tr><th rowspan="2">Cykl leczenia</th><th colspan="2">Koszt/cykl leczenia [PLN]</th></tr>
<tr><th>Lenalidomid</th><th>Deksametazon</th></tr>
<tr><td>1+</td><td></td><td></td></tr>
</table></td><td>DGL 26/05/2022, DGL 01/06/20</td></tr>
<tr><td colspan="2">DVd*</td><td>Tabela 40. Koszty terapii DVd w przeliczeniu na cykl 28-dniowy
<table>
<tr><th rowspan="2">Cykl leczenia</th><th colspan="3">Koszt/cykl leczenia [PLN]</th></tr>
<tr><th>Daratumumab</th><th>Botrezomib</th><th>Deksametazon</th></tr>
<tr><td>1-2</td><td>55 887,92</td><td>421,55</td><td>122,08</td></tr>
<tr><td>3</td><td>27 943,96</td><td>421,55</td><td>122,08</td></tr>
<tr><td>4-6</td><td>18 629,31</td><td>421,55</td><td>122,08</td></tr>
<tr><td>7+</td><td>13 971,98</td><td>0,00</td><td>0,00</td></tr>
</table></td><td>Dane z przetargów, DGL 26/05/2022, DGL 01/06/20</td></tr>
<tr><td colspan="2">Kd</td><td>W AE wnioskodawcy nie przedstawiono kosztu terapii Kd na cykl.

cenę tę uwzględniono wyłącznie dla schematu Kd.
Na podstawie kwoty refundacji i liczby zrefundowanych opakowań koszt deksametazonu oszacowano na 0,66 zł/mg.</td><td>Dane Wnioskodawcy, DGL 01/06/2022</td></tr>
<tr><td colspan="2">Koszty poszczególnych leków</td><td colspan="2">Tabela nr 33. w rozdz.9.1. AE wnioskodawcy</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Parametr</th><th>Wartość / założenie</th><th>Źródło</th></tr>
<tr><td>Koszt podania leków</td><td>Tabela 41. Koszty świadczeń zdrowotnych związanych z podaniem leków w postaci dożylnej w ramach leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego.
<table>
<tr><th>Świadczenie</th><th>Koszt jednostkowy</th><th>Komentarz</th></tr>
<tr><td>Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków</td><td>389,92 zł</td><td>Przy każdej administracji leku refundowanego w ramach katalogu chemioterapii</td></tr>
<tr><td>Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym</td><td>108,16 zł</td><td>Przy każdej wizycie związanej z wydaniem doustnego leku w ramach programu lekowego</td></tr>
<tr><td>hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu</td><td>486,72 zł</td><td>Przy każdej administracji leku refundowanego w ramach programu lekowego</td></tr>
</table></td><td>17/2022/DGL</td></tr>
<tr><td>Koszty diagnostyki i monitorowania</td><td>Tabela 42. Cykliczne koszty związane z diagnostyką oraz monitorowaniem pacjentów z rrMM.
<table>
<tr><th>Stan pacjenta</th><th>Koszt diagnostyki i monitorowania w przeliczeniu na cykl modelu</th></tr>
<tr><td>W trakcie leczenia KRd/Rd w ramach programu lekowego</td><td>256,81 zł</td></tr>
<tr><td>Obserwacja pacjenta po zakończeniu leczenia i przed progresją choroby</td><td>1 000,31 zł</td></tr>
<tr><td>W trakcie kolejnych linii leczenia po progresji</td><td>2 703,99 zł</td></tr>
<tr><td>W trakcie leczenia paliatywnego</td><td>3 024,35 zł</td></tr>
</table>
Dla terapii w ramach programu lekowego (w tym wnioskowanej interwencji), założono, że całość kosztów związanych z diagnostyką oraz monitorowaniem przebiegu choroby będzie zawarta w ryczałcie diagnostycznym. Dla programu B.54, w ramach którego refundowane są obecnie wszystkie terapie stosowane w leczeniu szpiczaka plazmocytowego ryczałt ten wynosi 3 350,00 zł (świadczenie „Diagnostyka w programie leczenia chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego)”.</td><td>DGL 72/2022, DGL 91/2022 DSOZ 74/2018, DSOZ 41/2022, AOTMiT 30/06/2017, statystyki.nfz.gov.pl.</td></tr>
<tr><td>Koszty leczenia AE’s</td><td>Tabela 43. Koszt leczenia AEs uwzględnionych w analizie w przeliczeniu na 28-dniowy cykl leczenia porównywanymi interwencjami
<table>
<tr><th rowspan="2">Zdarzenie niepożądane</th><th colspan="2">Koszt leczenia AE’s w przeliczeniu na jeden cykl terapii</th></tr>
<tr><th>KRd</th><th>Rd; DVd</th></tr>
<tr><td>Neutropenia</td><td>7,27 zł</td><td>7,84 zł</td></tr>
<tr><td>Anemia</td><td>7,30 zł</td><td>10,00 zł</td></tr>
<tr><td>Trombocytopenia</td><td>12,38 zł</td><td>10,82 zł</td></tr>
<tr><td>Leukopenia</td><td>0,69 zł</td><td>1,21 zł</td></tr>
<tr><td>Gorączka neutropeniczna</td><td>0,55 zł</td><td>0,26 zł</td></tr>
<tr><td>Limfopenia</td><td>0,64 zł</td><td>0,49 zł</td></tr>
</table></td><td>statystyki.nfz.gov.pl, DSOZ 61/2022</td></tr>
</table>

Parametr	Wartość / założenie			Źródło
	Zatorowość płucna	6,80 zł	6,21 zł	
	Zmęczenie	0,12 zł	0,12 zł	
	Astenia	0,05 zł	0,05 zł	
	Hiperglikemia	7,41 zł	8,33 zł	
	Zapalenie płuc	6,30 zł	5,16 zł	
	Łącznie	**49,51 zł**	**50,48 zł**	
	W AE wnioskodawcy nie wskazano jakie koszty na cykl terapii były uwzględnione dla schematu Kd.			
Koszty opieki terminalnej	Łączny koszt opieki końca życia oszacowano na 14 401,97 zł. Koszt ten był naliczany w modelu ekonomicznym jednorazowo, w momencie śmierci pacjenta.			AE Kisqali 2018, Dane GUS (CPI)

* Koszt leczenia wyznaczony jest w modelu jako suma iloczynów wymaganych dawek poszczególnych substancji czynnych wyrażonych w miligramach, cen za miligram oraz odsetków kohorty pozostających na leczeniu w danym cyklu leczenia.

Szczegółowe zestawienie parametrów wykorzystanych w modelu wnioskodawcy przedstawiono w AE wnioskodawcy w rozdz. 11., koszty leczenia w ramach kolejnych linii przedstawiono w rozdz. 9.6 AE wnioskodawcy. Nie uwzględniono kosztów kwalifikacji do programu lekowego.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki AE w niniejszej AWA zaczerpnięto z modelu elektronicznego. Wnioskodawca w ramach uzupełnienia załączył zaktualizowany model elektroniczny (m.in. zaktualizowano wysokość progu opłacalności), natomiast analiza ekonomiczna nie została zaktualizowana.

Tabela 44. Wyniki analizy podstawowej – porównanie KRd vs Rd z RSS (bez RSS)

Parametr	Perspektywa NFZ z RSS (bez RSS)	
	KRd	Rd
Koszt leczenia [zł]		209 995
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]	4,88	3,70
Efekt inkrementalny [QALY]	1,18	
ICUR [zł/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie schematu KRd w miejsce schematu Rd jest Oszacowany ICUR dla porównania KRd vs Rd wyniósł w wariancie z RSS oraz w wariancie bez RSS. Wartość ta znajduje się progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji

Tabela 45. Wyniki analizy podstawowej – porównanie KRd vs DVd

Parametr	Perspektywa NFZ z RSS (bez RSS)	
	KRd	DVd
Koszt leczenia [zł]		680 537

Parametr	Perspektywa NFZ z RSS (bez RSS)	
	KRd	DVd
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]	4,88	
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie schematu KRd w miejsce schematu DVd

Tabela 46. Wyniki analizy podstawowej – porównanie KRd vs Kd

Parametr	Perspektywa NFZ z RSS (bez RSS)	
	KRd	Kd
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie schematu KRd w miejsce schematu Kd Oszacowany ICUR dla porównania KRd vs Rd wyniósł w wariancie z RSS oraz w wariancie bez RSS. Wartości te znajdują się progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił wyniki analizy uwzględniającej ważone udziały schematów Rd oraz DVd – udziały 63%/37% (zobacz AE wnioskodawcy rozdz. 12.2., tab. 62.).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowe cen zbytu netto leku, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu[4], o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

Dla porównań (niezależnie od uwzględnienia RSS):

- KRd vs Rd:
  - Kyprolis, 1 fiol. a 10 mg: *
  - Kyprolis, 1 fiol. a 30 mg: *
  - Kyprolis, 1 fiol. A 60 mg: *
- KRd vs DVd:
  - Kyprolis, 1 fiol. a 10 mg: *
  - Kyprolis, 1 fiol. a 30 mg: *
  - Kyprolis, 1 fiol. a 60 mg: *

[4] aktualna wartość progu: 175 926 PLN/QALY

- KRd vs Kd:
  - Kyprolis, 1 fiol. a 10 mg: *
  - Kyprolis, 1 fiol. a 30 mg: *
  - Kyprolis, 1 fiol. a 60 mg: *

* Przedstawione ceny uwzględniają aktualną wysokość progu (zmienioną po dacie złożenia wniosku)

Oszacowane wartości progowe są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto dla porównania z Rd oraz wyższe dla pozostałych porównań.

W związku z przedstawioną w AKL wnioskodawcy przewagą schematu KRd nad schematem Rd w oparciu o wyniki badania ASPIRE w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W AE wnioskodawcy przeprowadzono scenariuszową analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Deterministyczna analiza wrażliwości

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził analizę kierunkową i scenariuszową. Szczegóły dotyczące testowanych parametrów przedstawiono w tab. 56. i tab 57. AE wnioskodawcy.

W poniższej tabeli przedstawiono warianty scenariuszowej analizy wrażliwości, których testowanie powodowało najwyższe i najniższe zmiany w porównaniu z wynikami z analizy podstawowej. Wyniki zaczerpnięto ze zaktualizowanego modelu ekonomicznego wnioskodawcy, przekazanego w ramach uzupełnień ws. wymagań minimalnych. Pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki, które oznaczają zmianę wnioskowania. Wyniki dla wszystkich testowanych parametrów przedstawiono w rozdz. 13. AE wnioskodawcy (**komentarz analityka Agencji**: w AE wnioskodawcy przedstawione wyniki analizy wrażliwości nie zostały zaktualizowane w ramach przekazanych uzupełnień ws. wymagań minimalnych).

Tabela 47. Wybrane wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy

Testowany parametr / założenie	z RSS / bez RSS ICUR [PLN/QALY]
KRd vs Rd	
Wyniki analizy podstawowej	
Brak dyskontowania	
Modelowanie OS przy pomocy wyłącznie ASPIRE	
Podanie karfilzomibu w hospitalizacji	
KRd vs DVd –	
KRd vs Kd	
Wyniki analizy podstawowej	
Brak dyskontowania	
Czas trwania kolejnych linii leczenia	
Cena LENA na poziomie obecnego limitu	
Podanie karfilzomibu w hospitalizacji	

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z wykorzystaniem wykresów tornado przedstawiono w AE wnioskodawcy na ryc 13. (z RSS) oraz 14 (bez RSS).

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizą probabilistyczną prawdopodobieństwo opłacalności schematu KRd wynosi:

- w porównaniu ze schematem Rd:
- w porównaniu ze schematem DVd:

Dane dotyczące wyników PSA pochodzą z modelu elektronicznego wnioskodawcy. Model elektroniczny nie umożliwiał przeprowadzenia analizy probabilistycznej w porównaniu ze schematem Kd.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 48. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Uwzględniono szerszą populację uwzględniającą pacjentów, u których schemat KRd jest obecnie finansowany.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	**W ramach AE wnioskodawcy nie przeprowadzono porównania z PVd oraz Pd.** Patrz również weryfikacja spójności wyboru komparatorów w poszczególnych analizach załączonych do wniosku – rozdział 3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywotni (30 lat), ponadto testowano w ramach AW horyzonty 20 letni oraz 40 letni.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził analizy wrażliwości: deterministyczną (kierunkową i scenariuszową) oraz probabilistyczną.

„?" w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK" i „NIE" równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (na podstawie rozdz. 14. AE wnioskodawcy):

- „W ramach analizy nie uwzględniono możliwości przeprowadzenia zabiegów przeszczepienia komórek krwiotwórczych (ASCT) u części pacjentów, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do jego przeprowadzenia. Jak wynika z zaleceń Polskiej Grupy Szpiczakowej, transplantacja autologicznych macierzystych komórek krwiotwórczych jest standardem postępowania u chorych spełniających określone kryteria

kwalifikacji, czyli umownie wiek do około 70 lat, dobry stan sprawności, niski indeks współchorobowości oraz brak aktywnych zakażeń (*Zalecenia PGSz 2021*). Jak wynika z raportu Narodowego Funduszu Zdrowia (*NFZ 2019*) zdecydowana większość (74%) pacjentów w Polsce poddawana procedurze ASCT po zakończeniu pierwszego protokołu chemioterapii. Kolejną grupę pacjentów (18%) stanowią pacjenci poddawani zabiegowi po dwóch wcześniejszych protokołach, przy czym podkreślić należy różnicę pomiędzy protokołem a linią leczenia – przykładowo w przypadku pacjenta, który rozpoczął terapię pierwszoliniową protokołem VTd, jednak ze względu na brak tolerancji talidomidu, kontynuował on po paru pierwszych cyklach leczenie protokołem Vd, według statystyk NFZ w przypadku przeprowadzenia ASCT będzie on uwzględniony jako pacjent poddany procedurze transplantacyjnej po dwóch wcześniejszych protokołach, natomiast w praktyce klinicznej należy uznać, że otrzymał on wyłącznie leczenie jednej linii. Przeszczepienia komórek krwiotwórczych na dalszych etapach leczenia (po co najmniej 3 protokołach) należą w Polsce do rzadkości".

- „Koszty związane z kolejnymi liniami leczenia stanowią jeden z istotnych składników kosztowych, szczególnie w ramieniu komparatora. Ich wpływ na wyniki inkrementalne jest wprawdzie relatywnie niższy ( ), jednak w dalszym ciągu nie jest on pomijalny. Niestety, ze względu na niską dostępność potrzebnych do wiarygodnego oszacowania struktury rynkowej danych refundacyjnych, których wyłącznym administratorem jest Narodowy Fundusz Zdrowia, powyższe oszacowania w niniejszym opracowaniu oparto na pewnych arbitralnych założeniach. W oczywisty sposób może to prowadzić do zaburzenia oszacowania wyników kosztowych, dlatego też wpływ kosztów kolejnych linii leczenia na wyniki analizy poddano walidacji w ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości – poświęcono im dwa warianty wrażliwości, jeden dotyczących skrajnego oszacowania struktury rynkowej, drugi natomiast dotyczący czasu trwania kolejnych linii leczenia. Na podstawie wyników analizy wrażliwości, należy uznać, że koszty leczenia po progresji mają jedynie ograniczony wpływ na ostateczny wynik – w wariancie minimalnym wartość wskaźnika ICUR , natomiast w wariancie maksymalnym względem wartości w analizie podstawowej".
- „Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą technologię ze schematem DVd, modelowanie efektów zdrowotnych DVd oparto na wynikach porównania pośredniego przeprowadzonego metodą MAIC, opisanego szczegółowo w analizie klinicznej (*AKL Kyprolis 2022*). Wszelkie ograniczenia związane z zastosowaną metodą porównania pośredniego stanowią zatem ograniczenie porównania KRd vs DVd w analizie ekonomicznej. W szczególności, ze względu na brak zaawansowanych danych OS z badania RCT dla komparatora (badanie CASTOR) nie była możliwa wiarygodna ocena przeżycia całkowitego metodą MAIC, stąd w podstawowej analizie ekonomicznej założono brak różnic w OS między KRd i DVd. Należy jednak podkreślić, że założenie to jest maksymalnie konserwatywne w świetle istotnej różnicy na korzyść KRd w zakresie PFS oraz wykazanej w ramach metaregresji zależnością między hazardem względnym OS i PFS (szczegóły w *AKL Kyprolis 2022*)".

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Powołując się na wyniki analizy klinicznej, w analizie wnioskodawcy wykonano analizę kosztów-użyteczności. Zdaniem analityków Agencji wykonano prawidłowy typ analizy (wyboru dokonano na podstawie wyników uzyskanych z bezpośredniego badania klinicznego KRd vs Rd). Dla porównania KRd vs DVd przedstawiono porównanie pośrednie (analiza MAIC), uwzględniono jedynie dot. skuteczności (OS i PFS), Wyniki dla porównania KRd vs Kd wyniki zaczerpnięto z badań skuteczności praktycznej, co stanowi ograniczenie.

Głównym ograniczeniem AE wnioskodawcy było pominięcie części komparatorów: nie uwzględniono schematów PVd oraz Pd.

W ramach uzupełnień wnioskodawca przekazał zaktualizowany model ekonomiczny, natomiast analiza ekonomiczna nie została zaktualizowana, w związku z czym występują rozbieżności w wynikach między modelem elektronicznym a analizą ekonomiczną wnioskodawcy.

Nie zidentyfikowano istotnych błędów z strukturze ani formułach w dostarczonym modelu ekonomicznym.

Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres pozostałych danych wejściowych do modelu. Omówiono poszczególne włączane do modelu dane i ich źródła. W AE wnioskodawcy przedstawiono właściwe uzasadnienia dla uwzględnienia poszczególnych pozostałych danych oraz założeń.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Założenia oraz wartości parametrów testowanych w ramach deterministycznej analizy wrażliwości, zostały ustalone na podstawie: wytycznych Agencji, arbitralnych założeń wnioskodawcy oraz danych literaturowych.

Dane kosztowe zostały zaczerpnięte z komunikatów DGL, odnalezionych przetargów oraz danych pochodzących od wnioskodawcy.

Ograniczenia wskazane w ramach AKL mogą wpływać na ograniczenie wiarygodności oszacowanych wyników CUA.

W AE wnioskodawcy uwzględniono obwieszczenie MZ aktualne na dzień złożenia wniosku (tj. obwieszczenie MZ z 21.06.2022 r.). Ostatnia zmiana obwieszczenia nastąpiła po dacie złożenia wniosku (aktualne Obwieszczenie MZ: z dnia 21.12.2022 r.), jednakże nie miała ona istotnego wpływu na wyniki przedstawione w AE wnioskodawcy oraz nie wpłynęły na zmianę wnioskowania AE.

Po dacie złożenia wniosku zmianie uległa wysokość progu opłacalności, jednak w ramach przekazanych uzupełnień wnioskodawca w zaktualizowanym modelu elektronicznym uwzględnił aktualny próg.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazał, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną i konwergencji, w celu ujawnienia ewentualnych błędów modelu.

W ramach walidacji wewnętrznej wnioskodawca przeprowadził następujące działania:

- testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości,
- testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartości wejściowych,
- analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel).

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła jednokierunkowa analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów i wyników zdrowotnych.

W ramach walidacji zewnętrznej, wnioskodawca skonsultował projekt modelu oraz kluczowe założenia kliniczne i strukturalne AE z ekspertami klinicznymi (jednym zewnętrznym i trzema wewnętrznymi) i z jednym zewnętrznym ekspertem ds. ekonomii zdrowia.

W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca przeprowadził dodatkowy przegląd literatury w bazie Medline poprzez Pubmed, którego celem było odnalezienie badań obserwacyjnych, opracowań rejestrów medycznych lub innych doniesień zawierających dane z rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczące odsetków 5-letniego i/lub dłuższego przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji (PFS), u chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, którzy otrzymywali leczenie skojarzone lenalidomidem i deksametazonem (Rd). 5-letnie odsetki przeżycia wolnego od progresji choroby dla terapii schematem Rd w oparciu o model ekonomiczny oszacowano na około 14%. Wynik ten jest niższy do odsetków odnalezionych w opracowaniach Katodritou 2018 (18,53%) oraz Usnarska-Zubkiewicz 2016 (22,48%), jednakże powyżej odsetka z publikacji Maisnar 2019 (8,26%).

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca odnalazł 5 publikacji dotyczących opracowań ekonomicznych dla schematu KRd w rozważanym wskazaniu, a także 5 ocen zagranicznych agencji HTA.

„Oszacowany w ramach analizy ekonomicznej inkrementalny efekt zdrowotny wynoszący 1,18 QALY mieści się w zakresie wyników uzyskanych w ramach odnalezionych opracowań (od 0,37 QALY do 1,67 QALY). Wszystkie odnalezione analizy jako główne źródło danych dotyczących efektywności schematów KRd i Rd wykorzystywały badania ASPIRE oraz przyjmowały dożywotni horyzont czasowy, co zapewnia możliwość zestawienia ze sobą wyników. Spośród opracowań, w których opublikowano wyniki w poszczególnych ramionach (a nie wyłącznie rezultat inkrementalny) najwyższy wynik w zakresie QALY w ramieniu KRd wyniósł 5,88 QALY, zaś najniższy 2,63 QALY. W przypadku ramienia komparatora powyższy zakres wynosił od 1,75 do 4,21 QALY. Należy mieć na uwadze, że oprócz różnic wynikających z modelowania OS, obserwowane różnice oszacowań QALY mogły wynikać z różnych stóp dyskontowania wyników w poszczególnych krajach oraz przyjętych indeksów użyteczności stanów zdrowia”.

„Naiwne zestawienie ze sobą kosztów wyznaczonych w poszczególnych analizach pozwala zaobserwować, że również w tym zakresie wyniki niniejszej analizy nie odbiegają od wyników innych opracowań,

w których inkrementalny koszt pomiędzy ramionami KRd a Rd oszacowano na od 129 tys. zł do 726 tys. zł (po przeliczeniu według średnich kursów NBP). Oczywiście takie zestawienie jest mocno ograniczone, ze względu na znaczące różnice pomiędzy systemami ochrony zdrowia w poszczególnych krajach, m.in. w zakresie refundowanych technologii lekowych, wyceny świadczeń czy nawet praktyki klinicznej (np. częstości przeprowadzania procedury ASCT) jak również z niedawnego wprowadzenia odpowiedników generycznych lenalidomidu, co znacząco wpłynęło na strukturę kosztów w rozważanej populacji".

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. W toku prac nad weryfikacją analiz wnioskodawcy, analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów obliczeniowych w elektronicznej wersji modelu wnioskodawcy.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

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

5.4. Komentarz Agencji

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie schematu KRd w miejsce schematu Rd jest a oszacowany ICUR znajduje się progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji w przypadku uwzględnienia RSS oraz j progu opłacalności w przypadku nieuwzględnienia RSS.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie schematu KRd w miejsce schematu DVd jest Niezależnie od uwzględnienia RSS schemat KRd

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie schematu KRd w miejsce schematu Kd jest a oszacowany ICUR (niezależnie od zastosowania RSS) znajduje się progu opłacalności.

Największym ograniczeniem AE wnioskodawcy było pominięcie porównania wnioskowanej technologii z częścią wskazanych komparatorów: **nie uwzględniono jako komparatorów schematów PVd oraz Pd.** Szczegóły dotyczące zakresu komparatorów przedstawiono w rozdz. 3.6 niniejszej AWA.

Kolejnym ograniczeniem był brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą technologię ze schematem DVd, w związku z czym modelowanie efektów zdrowotnych DVd oparto na wynikach porównania pośredniego przeprowadzonego metodą MAIC.

Wyniki analiz wrażliwości wskazują, iż największy wpływ na wyniki miało przyjęcie alternatywnych wariantów:

- KRd vs Rd:
  - ;
- KRd vs DVd –
- KRd vs Kd:

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy była „prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib), w skojarzeniu z lenalidomidem oraz deksametazonem (KRd) w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia".

Analizę wnioskodawcy wykonano z perspektywy płatnika publicznego w 2-letnim horyzoncie czasowym (okres obowiązywania decyzji o refundacji): od 1 lipca 2023 r. do 30 czerwca 2025 r.

W AWB wnioskodawcy rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje stan aktualny, zgodnie z którym produkt leczniczy Kyprolis w schemacie KRd jest refundowany w ramach programu lekowego B.54, u chorych:

- przyjmujących wcześniej jeden, dwa lub trzy poprzedzające protokoły leczenia,
- w którymkolwiek z poprzedzających protokołów leczenia zastosowano bortezomib i/lub lek immunomodulujący (talidomid lub lenalidomid lub pomalidomid),
- nie uzyskano remisji częściowej po 4 cyklach wg protokołu zawierającego bortezomib lub stwierdzono progresję choroby po co najmniej 3 cyklach leczenia lenalidomidem i deksametazonem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta protokół leczenia,
- kwalifikujących się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i przeszczepieniem komórek krwiotwórczych.

„Należy zwrócić uwagę, że schemat KRd jest już objęty refundacją w ramach wnioskowanego programu lekowego, jednak w zakresie ograniczonym w stosunku do wnioskowanego. W scenariuszu istniejącym opisane schematy pozostaną bez zmian w obu latach horyzontu czasowego analizy. W scenariuszu istniejącym przyjęto – zgodnie z odpowiedziami ekspertów w ramach przeprowadzonej ankiety – że pacjenci z populacji, o którą wnioskowane jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla KRd, otrzymują obecnie inne schematy leczenia dostępne w programie lekowym (Rd, Kd lub DVd)".

Scenariusz nowy odpowiada sytuacji, w której Minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o rozszerzeniu refundacji schematu KRd do dorosłych pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym i stanem sprawności wg ECOG 0-2, u których zastosowano co najmniej jeden i nie więcej niż trzy poprzedzające protokoły leczenia. W tym scenariuszu, wnioskowana interwencja częściowo zastąpi technologie opcjonalne w nowych wskazaniach refundacyjnych, aż do osiągnięcia prognozowanych udziałów docelowych". Wnioskodawca założył przejmowanie udziałów od schematów Rd, DVd, Kd.

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono oszacowania wariancie podstawowym oraz minimalnym i maksymalnym, różniące się założeniami dotyczącymi wielkości populacji.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z opornym bądź nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, spełniający dodatkowo następujące kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego:

- zastosowanie co najmniej jednego i nie więcej niż trzech poprzedzających protokołów leczenia,
- stan sprawności według skali ECOG 0-2.

W scenariuszu podstawowym AWB wnioskodawcy, liczebność populacji docelowej szacowano na podstawie opinii ankietowanych ekspertów klinicznych. W oparciu o informacje pozyskane od ekspertów klinicznych odnośnie odsetków chorych kontynuujących leczenie kolejnych linii rrMM (zob. Rozdział 13.3 AWB

wnioskodawcy) oszacowano ilu pacjentów przyjmujących inne schematy terapii otrzyma schemat KRd po rozszerzeniu wskazań dla leku Kyprolis.

„Na podstawie odpowiedzi ekspertów klinicznych w przeprowadzonym badaniu ankietowym oszacowano, że po rozszerzeniu wskazań dla produktu leczniczego Kyprolis, liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w schemacie KRd w nowych (rozszerzonych) wskazaniach będzie wynosiła odpowiednio 25 w pierwszym oraz 75 w drugim roku horyzontu czasowego analizy. Łączna liczba pacjentów włączanych na terapię KRd po rozszerzeniu wskazań (tj. zarówno w aktualnie refundowanych, jak i nowo objętych refundacją wskazaniach) będzie wynosiła odpowiednio 180 (1. rok) i 225 (2. rok)".

Tabela 49. Udziały poszczególnych schematów leczenia w scenariuszu istniejącym (na podstawie opinii ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę)

Schemat terapii	Chorzy kwalifikujący się do HSCT		Chorzy niekwalifikujący się do HSCT		Średnia
	Leczenie 2. linii	Leczenie ≥3 linii	Leczenie 2. linii	Leczenie ≥3 linii	
Rd					
DVd					
Kd					

Tabela 50. Oszacowanie liczby pacjentów w poszczególnych schematach leczenia, którzy otrzymają terapię KRd po rozszerzeniu wskazania (na podstawie opinii ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę).

Schemat leczenia/ Rok przyjętego horyzontu czasowego	1. rok	2. rok
Scenariusz istniejący		
Kd		
Rd		
DVd		
KRd		
Scenariusz nowy		
Kd		
Rd		
DVd		
KRd		

W ramach analizy wariantów minimalnego i wariantu maksymalnego uwzględniono alternatywne dane z ankiet uzyskanych od ekspertów klinicznych (zob. rozdz. 13.3 AWB wnioskodawcy).

W AWB wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty lekowe,
- koszty administracji leczenia,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty związane z kolejnymi liniami leczenia po progresji choroby,
- koszt opieki terminalnej nad pacjentem.

Wnioskodawca wskazał na równoważność analizy kosztów w AE i AWB (pozostałe dane dotyczące oszacowania kosztów opisano w rozdz. 5.1.2. niniejszej AWA).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Wyniki AWB w niniejszej AWA zaczerpnięto z modelu elektronicznego. Wnioskodawca w ramach uzupełnienia załączył zaktualizowany model elektroniczny (m.in. zaktualizowano wysokość progu opłacalności), natomiast analiza wpływu na budżet nie została zaktualizowana.

Tabela 51. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja		I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		[redacted]	[redacted]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	rozszerzone wskazane KRd (nowe)	[redacted]	[redacted]
	wskazane KRd obecne + nowe	[redacted]	[redacted]

Tabela 52. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy z perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS (bez RSS) [PLN]

Kategoria kosztów	Obecne + rozszerzone (nowe) wskazania do KRd		Rozszerzone (nowe) wskazania do KRd	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty Kyprolis w schemacie KRd	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy				
Koszty Kyprolis w schemacie KRd	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne				
Koszty Kyprolis w schemacie KRd	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z [redacted] Wydatki te wyniosą: [redacted] PLN w I roku i [redacted] PLN w II roku refundacji (bez RSS odpowiednio: [redacted] PLN i [redacted] PLN).

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 53. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	**?**	Oszacowania oparto głównie na opinii ekspertów klinicznych.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	**TAK**	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	**TAK**	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	**?**	Oszacowania oparto głównie na opinii ekspertów klinicznych.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	**NIE**	W ramach AKL (oraz APD) wnioskodawca wskazał jako komparatory schematy: Rd, DVd, Kd, PVd oraz Pd. W ramach AWB analogicznie do AE nie uwzględniono schematów PVd oraz Pd, przez co należy uznać, iż analizy wnioskodawcy nie są spójne pod względem doboru komparatorów.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Założenia dot. aktualnej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ. Natomiast nie można jednoznacznie stwierdzić, w jaki sposób będzie się kształtowała przyszła sprzedaż leku Kyprolis.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek miałby być dostępny bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskowana substancja miałaby być dostępna w ramach istniejącej grupy limitowej: 1189.0, *Karfilzomib*
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę w wariantach: minimalnym i maksymalnym, a także testowano alternatywne wartości wybranych parametrów.

„?" w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK" i „NIE" równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (na podstawie rozdz. 11. AWB wnioskodawcy):

- „Wśród ograniczeń analizy wpływu na budżet należy przede wszystkim zwrócić uwagę na ograniczenia modelu ekonomicznego zidentyfikowane w ramach ekonomicznej AE Kyprolis 2022, gdyż odnoszą się one również do modelu wpływu na budżet, co wynika ze struktury wykorzystanego modelu, w ramach której bezpośrednio korzystano z oszacowań kosztów w kolejnych cyklach leczenia wspólnych z modelem ekonomicznym".
- „Pewnym ograniczeniem jest również niewielka liczba ankietowanych ekspertów, jednak warto zaznaczyć, że prognozy obu ekspertów dotyczące przyszłych udziałów rynkowych karfilzomibu po rozszerzeniu wskazań były wysoce spójne".

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

Założony przez wnioskodawcę poziom odpłatności oraz włączenie wnioskowanej technologii do istniejącej grupy limitowej są prawidłowe.

W ramach uzupełnień wnioskodawca przekazał zaktualizowany model ekonomiczny, natomiast analiza wpływu na budżet nie została zaktualizowana, w związku z czym występują rozbieżności w wynikach między modelem elektronicznym a analizą wpływu na budżet wnioskodawcy.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wyniki analiz wrażliwości zaczerpnięto z modelu elektronicznego. Wnioskodawca w ramach uzupełnienia załączył zaktualizowany model elektroniczny (m.in. zaktualizowano wysokość progu opłacalności), natomiast analiza wpływu na budżet nie została zaktualizowana.

W AWB wnioskodawcy przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych. Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 54. Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy – koszty inkrementalne

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ z RSS (bez RSS)	
	I rok	II rok
Wariant podstawowy		
Wariant minimalny		
Wariant maksymalny		

Wyniki analizy wrażliwości wykazały, iż uwzględnienie powoduje w wariancie minimalnym wydatków płatnika publicznego, związanych z objęciem refundacją wnioskowanej technologii, w I roku i w II roku refundacji (bez RSS odpowiednio: Względem wariantu podstawowego, wydatków NFZ będzie w I roku i w II roku (bez RSS odpowiednio o:

Natomiast w wariancie maksymalnym wydatków płatnika publicznego, związanych z objęciem refundacją wnioskowanej technologii wyniesie w I roku i w II roku refundacji (bez RSS odpowiednio: Względem wariantu podstawowego, wydatków NFZ będzie w I roku i w II roku (bez RSS odpowiednio o:

Ponadto wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości. Założenia dotyczące testowanych parametrów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 55. Zestawienie wariantów analizy wrażliwości.

Nr wariantu	Wariant analizy	Wartość / założenie w wariancie AW	Uzasadnienie / źródło
AW 1	Cena produktu Kyprolis (schemat KRd) niższa o 5%	Bez RSS (CZN): Z RSS (max CHB):	Zgodnie z *AOTMiT 2016* zalecane jest testowanie ceny wnioskowanej interwencji
AW 2	Cena produktu Kyprolis (schemat KRd) wyższa o 5%	Bez RSS (CZN): Z RSS (max CHB):	Zgodnie z *AOTMiT 2016* zalecane jest testowanie ceny wnioskowanej interwencji
AW 3	Bez uwzględnienia kosztów po progresji (w tym kolejnych linii leczenia)	Bez uwzględnienia kosztów po progresji (w tym kolejnych linii leczenia)	Wariant wykonano celem porównania wyłącznie kosztów związanych z ocenianą linią leczenia
AW 4	Cena lenalidomidu na poziomie obecnego limitu	Za opak. 21 kaps: 1 022,81 zł (5 mg); 2 045,62 zł (10 mg); 3 068,43 zł (15 mg); 5 114,05 zł (25 mg)	Na poziomie obecnego limitu finansowania
AW 5	Podanie karfilzomibu w hospitalizacji	486,72 zł	Alternatywne założenie podania w warunkach hospitalizacji jednodniowej

Nr wariantu	Wariant analizy	Wartość / założenie w wariancie AW	Uzasadnienie / źródło
AW 6	Alternatywna krzywa czasu leczenia Kd	Model We bulla czasu leczenia w ramieniu Kd na podst. badania *ENDEAVOR*	Zgodnie z analizą ekonomiczną dla schematu Kd, ocenianej przez AOTMiT (*AE Kyprolis 2019)*
AW 7	Minimalny koszt kolejnych linii leczenia		Uwzględnienie wyłącznie standardowej CTH (szczegóły w *AE Kyprolis 2022*)
AW 8	Maksymalny koszt kolejnych linii leczenia		Uwzględnienie wyłącznie leków z programu lekowego (szczegóły w *AE Kyprolis 2022*)
AW 9	Udziały w sc. istn. w nowych wskazaniach – średnia	Rd: DVd: Kd:	Na podstawie badania ankietowego (zob. Tabela 49)
AW 10	Udziały w sc. istn. w nowych wskazaniach – jak w 3+L bez ASCT	Rd: DVd: Kd:	

przeprowadzonej analizy wrażliwości wykazano koszty z perspektywy NFZ. Przy uwzględnieniu RSS wyniki inkrementalne

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości wskazały, iż największe

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

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

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na wydatków płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej

Głównym ograniczeniem AWB wnioskodawcy jest zakres komparatorów z jakim dokonano porównania. **W ramach AWB nie uwzględniono schematów PVd oraz Pd.** Szczegóły dotyczące wyboru komparatorów przedstawiono w rozdz. 3.6. niniejszej AWA.

Kolejnym ograniczeniem jest oparcie oszacowania liczebności populacji docelowej na opinii ekspertów, ankietowanych przez wnioskodawcę. Należy mieć jednak na uwadze, iż w ramach analizy wrażliwości testowano także warianty, w których uwzględniono alternatywne wartości dotyczące liczebności populacji. Analogicznie niepewność wyników wiąże się także z oszacowaniem udziałów rynkowych, które również oszacowano z wykorzystaniem opinii ekspertów.

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca testował wpływ alternatywnych wartości wybranych parametrów, wyniki analizy wrażliwości wskazywały, iż największy wpływ na wynik inkrementalny miało

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach rozwiązania pozwalającego na rekompensatę wydatków płatnika publicznego wykazanych w AWB wnioskodawcy, zaproponowano nieprzedłużanie decyzji refundacyjnych dla części z obecnie refundowanych leków na liście A, które nie są refundowane w ramach programu 75+ i których cena detaliczna jest niższa niż 5 zł. Szczegółowa lista produktów leczniczych, których miałby dotyczyć zaproponowany mechanizm została przedstawiona w ramach przekazanych uzupełnień ws. minimalnych wymagań.

Według wnioskodawcy zaproponowane rozwiązania pozwolą na wygenerowanie oszczędności .

Uzyskane oszczędności towarzyszące realizacji proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych przekraczają wysokość dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego towarzyszących finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Proponuje się dodanie oceny jakości życia pacjentów przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie, by uzyskać rzeczywiste dane z polskiej praktyki klinicznej.

Ekspert ankietowany przez Agencję, nie zgłosił żadnych uwag do projektowanego programu lekowego. Natomiast wskazał „Nie jest jasne jaki jest cel obecnej oceny, skoro lek jest już dostępny w ramach programu lekowego B.54, także w skojarzeniu z lenalidomidem, a załączony projekt programu nie obejmuje daratumumabu, chociaż lek ten jest wymieniony w tytule formularza (wskazania zarejestrowane)”.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – http://www.nice.org.uk/
- Szkocja – http://www.scottishmedicines.org.uk/
- Walia – http://www.awmsg.org/
- Irlandia – http://www.ncpe.ie/
- Kanada – http://www.cadth.ca/ oraz http://www.pcodr.ca
- Francja – http://www.has-sante.fr/
- Holandia – http://www.zorginstituutnederland.nl/
- Niemcy – https://www.g-ba.de/ oraz https://www.iqwig.de/
- Australia – http://www.health.gov.au
- Nowa Zelandia – http://www.pharmac.health.nz

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 25.01.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: kyprolis, KRd, karfilzomib. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych, w tym 3 warunkowe (m.in. redukcja ceny oraz ograniczenie populacji do pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia) oraz 2 rekomendacje negatywne. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na korzyść kliniczną w porównaniu ze schematem dwulekowym. Natomiast, w rekomendacji negatywnej zwrócono uwagę na wysokie wskaźniki ICER oraz brak dojrzałych danych klinicznych i brak istotnych statystycznie różnic.

Tabela 56. Rekomendacje refundacyjne dla Kyprolis (karfilzomib) w schemacie KRd

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
IQWIG 2018	szpiczak plazmocytowy u dorosłych pacjentów leczonych co najmniej jedną linią terapii	**Rekomendacja: pozytywna** Schemat KRd jest rekomendowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia. Uzasadnienie: Znaczna dodatkowa korzyść ze stosowania KRd u chorych w wieku < 65 lat (u pacjentów starszych wskazano na niewielką dodatkową korzyść)
HAS 2018	szpiczak plazmocytowy u dorosłych pacjentów leczonych co najmniej jedną linią terapii	**Rekomendacja: pozytywna** Schemat KRd jest rekomendowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia. Uzasadnienie: Korzyść kliniczna, Poprawa terapeutyczna w porównaniu z Rd (terapia potrójna z karfilzomibem wydłuża zarówno przeżycie wolne od progresji choroby, jak i przeżycie całkowite w porównaniu z samym lenalidomidem i deksametazonem, przez co korzyść z zastosowania opisywanego leczenia określono jako umiarkowaną)
NICE 2021	szpiczak plazmocytowy u dorosłych pacjentów leczonych jedną linią terapii zawierającą bortezomib	**Rekomendacja: pozytywna warunkowa** Schemat KRd jest rekomendowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali wcześniej jedną linię leczenia zawierającą bortezomib oraz pod warunkiem obniżenia ceny terapii Uzasadnienie: Korzyść kliniczna, Analizę kliniczną oparto na dojrzałych wynikach OS i PFS w porównaniu do Rd
SMC 2020	nawrotowy lub oporny szpiczak mnogi u dorosłych pacjentów leczonych jedną linią terapii	**Rekomendacja: pozytywna warunkowa** Schemat KRd jest rekomendowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali wcześniej tylko jedną linię leczenia Uzasadnienie: Korzyść kliniczna, Analizę kliniczną oparto na dojrzałych wynikach OS i PFS w porównaniu do Rd

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2016	szpiczak plazmocytowy u dorosłych pacjentów leczonych co najmniej jedną linią terapii	**Rekomendacja: pozytywna warunkowa** Schemat KRd jest rekomendowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia oraz po spełnieniu warunków: • Chorzy leczeni wcześniej bortezomibem nie mogli mieć stwierdzonej progresji choroby podczas tej terapii • Pacjenci stosujący wcześniej lenalidomid skojarzony z deksametazonem nie mogli: przerwać terapii z powodu toksyczności terapii; mieć stwierdzonej progresji choroby podczas pierwszych 3 miesięcy terapii lub mieć stwierdzonej progresji choroby, jeśli ostatnią stosowaną terapią był lenalidomid z deksametazonem • Obniżenie kosztów efektywności terapii do akceptowalnego poziomu Uzasadnienie: Istotna korzyść z rozpatrywanej terapii w zakresie PFS, trend w kierunku korzyści w zakresie OS, akceptowalna toksyczność i co najmniej utrzymanie jakości życia pacjentów w porównaniu z komparatorem (Rd)
PBAC 2016	nawrotowy lub oporny szpiczak plazmocytowy u dorosłych pacjentów	**Rekomendacja: negatywna** Schemat KRd nie jest rekomendowany w leczeniu dorosłych pacjentów nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym Uzasadnienie: Wysokie wskaźniki ICER, których oszacowanie dodatkowo było obarczone dużą niepewnością. Ponadto modele przeżycia całkowitego oparte były na niedojrzałych danych klinicznych, a różnice nie były istotne statystycznie.
NCPE 2016	szpiczak plazmocytowy u dorosłych pacjentów leczonych co najmniej jedną linią terapii	**Rekomendacja: negatywna** Schemat KRd nie jest rekomendowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia. Kyprolis w schemacie KRd nie jest technologią kosztowo efektywną przy założeniu progu opłacalności wynoszącym 45 000 €/QALY.

Należy zauważyć, iż AWSMG (AWSMG 2016) odstąpił od przeprowadzenia oceny ze względu na rekomendację wydaną przez NICE (NICE 2021).

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 57. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwa	• Kyprolis (karfilzomib), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 1 fiol. proszku, GTIN: 05909991298463 • Kyprolis (karfilzomib), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg, 1 fiol. proszku, GTIN: 05909991298470 • Kyprolis, (karfilzomib), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 60 mg, 1 fiol. proszku, kod GTIN: 05909991256388			
	Dawka	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria				
Belgia				
Bułgaria				
Chorwacja				
Cypr				
Czechy				
Dania				
Estonia				
Finlandia				
Francja				
Grecja				
Hiszpania				
Holandia				

Państwa	• **Kyprolis (karfilzomib), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 1 fiol. proszku, GTIN: 05909991298463** • **Kyprolis (karfilzomib), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg, 1 fiol. proszku, GTIN: 05909991298470** • **Kyprolis, (karfilzomib), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 60 mg, 1 fiol. proszku, kod GTIN: 05909991256388**			
	Dawka	**Poziom refundacji**	**Warunki i ograniczenia refundacji**	**Instrumenty dzielenia ryzyka**
Irlandia				
Islandia				
Liechtenstein				
Litwa				
Luksemburg				
Łotwa				
Malta				
Niemcy				
Norwegia				
Portugalia				
Rumunia				
Słowacja				
Słowenia				

Państwa	• **Kyprolis (karfilzomib), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 1 fiol. proszku, GTIN: 05909991298463** • **Kyprolis (karfilzomib), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg, 1 fiol. proszku, GTIN: 05909991298470** • **Kyprolis, (karfilzomib), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 60 mg, 1 fiol. proszku, kod GTIN: 05909991256388**			
	Dawka	**Poziom refundacji**	**Warunki i ograniczenia refundacji**	**Instrumenty dzielenia ryzyka**
Szwajcaria				
Szwecja				
Węgry				
Włochy				

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt leczniczy Kyprolis (karfilzomib) w dawkach 10 mg, 30 mg i 60 mg jest finansowany w UE i EFTA (na 30 wskazanych). W występuje refundacja poziom refundacji ze środków publicznych wynosi Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 4.11.2022 r., znak PLR.4500.1708.2022.17.PRU, PLR.4500.1709.2022.17.PRU, PLR.4500.1710.2022.17.PRU (data wpływu do AOTMiT 4.11.2022 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Kyprolis (karfilzomib), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 1 fiol. proszku, GTIN: 05909991298463,
- Kyprolis (karfilzomib), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg, 1 fiol. proszku, GTIN: 05909991298470,
- Kyprolis (karfilzomib), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 60 mg, 1 fiol. proszku, GTIN: 05909991256388,

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD-10: C90.0)".

Oceniany lek miałby znaleźć się w istniejącej grupie limitowej (1187.0, Karfilzomib), zaproponowano dla niego RSS. Produkt leczniczy Kyprolis (karfilzomib) w 2018 i 2019 r., był dwukrotnie przedmiotem oceny w AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu.

- w ramach programu lekowego: „Karfilzomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10: C90.0)" (nr w BIP AOTMiT 20/2018) : pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości oraz negatywną Rekomendację Prezesa Agencji;
- w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0) z zastosowaniem karfilzomibu" (nr w BIP AOTMiT 166/2019) : pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości oraz pozytywną Rekomendację Prezesa Agencji;

Kyprolis w postaci proszku do sporządzenia roztworu do infuzji podlegał również ocenie Agencji, w ramach opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kyprolis (karfilzomib) we wskazaniu: szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0) (nr w BIP AOTMiT 175/2019) : pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości oraz pozytywną Rekomendację Prezesa Agencji.

Problem zdrowotny

Szpiczak mnogi (szpiczak plazmocytowy, PCM) jest wieloetapowo przebiegającą chorobą nowotworową, charakteryzującą się niekontrolowaną, wieloogniskową proliferacją monoklonalnych plazmocytów w szpiku wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę bądź jej fragmenty i powodujących uszkodzenia narządowe.

Objawy są powodowane przez rozrost komórek nowotworowych i wydzielane przez nie białka i cytokiny. Najczęstszym symptomem jest ból kostny (lędźwiowy odcinek kręgosłupa, miednica, żebra), któremu towarzyszą objawy neurologiczne (niedowłady i porażenia kończyn), hiperkalcemia i jej następstwa, nawracające zakażenia układu oddechowego i moczowego, niewydolność nerek (u ok. 30% w chwili rozpoznania PCM, później do 50%), 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.

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.

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. Mediana czasu przeżycia chorych z objawową postępującą postacią choroby wynosi około 5-7 lat. Mediana czasu przeżycia u pacjentów z nawrotem choroby wynosi tylko 1,5 roku.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparatory w drugiej linii leczenia wybrał schematy: daratumumab + bortezomib + deksametazon (DVd), karflizomib + dekdametazon (Kd), lenalidomid + deksametazon (Rd), pomalidomid + bortezomib + deksametazon (PVd), a w trzeciej i kolejnych liniach leczenia schematy: DVd, Kd, pomalidomid + deksametazon (Pd), PVd, Rd. Wskazane schematy są aktualnie stosowane i refundowane w ramach obowiązującego programu lekowego B.54.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach AKL wnioskodawcy włączono 1 badanie RCT porównujące skuteczność i bezpieczeństwo schematu KRd względem Rd w leczeniu pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym. W ramach porównania KRd vs DVd przedstawiono wyniki analizy MAIC, Natomiast w ramach bezpośredniego porównania KRd ze schematem Kd przedstawiono dostępne dane pochodzące z badań rzeczywistej praktyki klinicznej. Jedyne informacje dotyczące porównania KRd z Pd zaczerpnięto z odnalezionych przeglądów systematycznych Maiese 2018 i Schmitz 2018. Nie przedstawiono żadnego porównania wnioskowanej technologii z jednym ze wskazanych komparatorów: PVd.

Wnioskodawca wskazał, iż „odstąpiono od przedstawienia wyników w postaci zestawienia wyników dla komparatorów, dla których nie odnaleziono bezpośrednich porównań ze schematem KRd".

Porównania bezpośrednie KRd vs Rd w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego wskazywały na istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej interwencji w zakresie: PFS, OS, czasu do kolejnej terapii, odpowiedzi na leczenie (ORR, odpowiedź całkowita lub lepsza, rygorystyczna odpowiedź całkowita, odpowiedź całkowita, bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepsza, choroba stabilna lub progresja choroby i częstość korzyści klinicznej) oraz ogólnej jakości życia mierzonej wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30.

Wyniki porównania wnioskowanej technologii ze schematem DVd przedstawiono wyłącznie w zakresie oceny skuteczności. Wyniki analizy MAIC wskazywały, iż ryzyko progresji choroby u pacjentów stosujących KRd w porównaniu do grupy otrzymującej DVd.

W badaniu Kawaji-Kanayama 2022 wykazano, że u pacjentów stosujących KRd ryzyko zgonu było istotnie statystycznie mniejsze niż u pacjentów otrzymujących terapię Kd. W zakresie ryzyka wystąpienia progresji i odpowiedzi na leczenie w badaniach Kawaji-Kanayama 2022, Onda 2022 i Steinmetz 2020 nie wykazano istotnych statystycznie różnic między KRd i Kd. Natomiast w badaniu Steinmetz 2020 wykazano, że prawdopodobieństwo osiągnięcia VGPR było istotnie większe podczas terapii KRd niż Kd, a częstość występowania PR była istotnie statystycznie niższa w grupie KRd w porównaniu z Kd.

W przeglądzie Maiese 2018 wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść KRd względem Pd w zakresie PFS + TTP i ORR, z wyjątkiem oceny PFS + TTP dla zestawienia KRd vs Pd podawanym w 28-dniowym cyklu. W przeglądzie Schmitz 2018 również stwierdzono istotne statystycznie różnice w PFS na korzyść KRd względem Pd.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu ASPIRE, w okresie obserwacji 32,3-31,5 mies. (odpowiednio dla KRd i Rd) zmarło po 27 pacjentów w porównywanych grupach. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic dla porównania KRd vs Rd w zakresie częstości występowania zgonów ogółem ani zgonów związanych z leczeniem, w przebiegu: zawału serca, niewydolności serca czy w przebiegu posocznicy.

Wyniki analizy końcowej badania ASPIRE (mediana czasu terapii KRd: 72 mies.) wykazały, iż najczęściej raportowanymi AEs związanymi w leczeniem (TEAEs) u pacjentów stosujących terapię schematem KRd były kolejno: biegunki (44,4%), niedokrwistość (43,1%), neutropenia (40,1%), zmęczenie (33,4%), zakażenia górnych dróg oddechowych (30,1%), gorączka (29,8%), kaszel (29,6%), hipokaliemia (29,6%), małopłytkowość (29,3%), kurcze mięśni (27,0%), zapalenie płuc (23,2%), nudności (20,9%), zaparcia (20,7%), bezsenność (20,7%), zapalenie oskrzeli (20,2%) oraz ból pleców (18,6%).

Spośród wszystkich raportowanych TEAEs, w grupie KRd istotnie statystycznie częściej stwierdzano występowanie biegunek (NNH=15), kaszlu (NNH=9), gorączki (NNH= 13), zakażeń górnych dróg oddechowych (NNH=11), hipokaliemii (NNH=7), zapalenia płuc (NNH=17) oraz nudności (NNH=16). W odniesieniu do pozostałych raportowanych TEAEs różnice między grupami KRd i Rd nie osiągnęły istotności statystycznej. Spośród raportowanych TEAEs ≥ 3 stopnia nasilenia, najczęściej występowały: neutropenia (31,1%),

niedokrwistość (18,6%), małopłytkowość (16,8%), zapalenie płuc (16,1%), hipokaliemia (10,5%) i zmęczenie (8,2%), natomiast pozostałe TEAEs ≥ 3 stopnia nasilenia (tj. biegunka, kaszel, gorączka, zakażenie górnych dróg oddechowych, skurcze mięśniowe, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, nudności, zapalenie oskrzeli, zaparcia, bezsenność i ból pleców) stwierdzano u < 5% pacjentów w grupie KRd. Jedynie hipokaliemia ≥ 3 stopnia nasilenia występowała istotnie statystycznie częściej w grupie KRd niż Rd (NNH=22).

Nie przedstawiono porównania bezpieczeństwa schematów KRd i DVd.

W badaniu Kawaji-Kanayama 2022 nie raportowano żadnych AEs stopnia 5. Większość zdarzeń niepożądanych wystąpiła w trakcie pierwszego cyklu leczenia (hematologiczne zdarzenia niepożądane: mediana 1 (zakres 1–14); niehematologiczne zdarzenia niepożądane: mediana 1 (zakres 1–8)). Hematologiczne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 43 pacjentów (86,0%), w tym niedokrwistość (64,0%), limfopenia (60,0%), trombocytopenia (50,0%) i neutropenia (46,0%), a około połowa hematologicznych zdarzeń niepożądanych była w 3 do 4. stopnia ciężkości. W badaniu Onda 2022, w grupie KRd z powodu AEs zmarło 4 pacjentów (z powodu niewydolności serca, arytmii, krwotoku śródmózgowego lub zapalenia płuc). Natomiast w grupie Kd żaden z pacjentów nie zmarł z powodu AEs. W grupie KRd najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były AEs hematologiczne (niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia), które zaobserwowano u 25 pacjentów (23,4%). AEs sercowo-naczyniowe (niewydolność serca, arytmia, nadciśnienie tętnicze i nadciśnienie płucne) wystąpiły u 14 pacjentów (13,1%), a infekcje (zapalenie płuc, posocznica, zakażenie CMV, itp.) zaobserwowano u 16 pacjentów (15,0%). W grupie Kd najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były AEs hematologiczne (niedokrwistość, trombocytopenia i leukopenia), które zaobserwowano u 20 pacjentów (40,0%). Infekcje (zapalenie płuc, zapalenie kości i szpiku itp.) wystąpiły u 11 pacjentów (22,0%), AEs sercowo-naczyniowe (niewydolność serca, nadciśnienie) zaobserwowano u 4 pacjentów (8,0%), a zaburzenia czynności wątroby u 4 pacjentów (8,0%).

W badaniach skuteczności praktycznej dotyczących KRd, wykazano, iż do najczęściej raportowanych hematologicznych zdarzeń niepożądanych w jakimkolwiek stopniu nasilenia, w zależności od badania, należały: niedokrwistość, neutropenia i małopłytkowość, a spośród niehematologicznych: nadciśnienie, gorączka i zmęczenie.

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Kyprolis, do bardzo często występujących działań niepożądanych (≥ 1/10) występujących po leczeniu karfilzomibem należą: zapalenie płuc, zakażenie dróg oddechowych, małopłytkowość, neutropenia, niedokrwistość, limfopenia, leukopenia, hipokaliemia, zmniejszenie łaknienia, bezsenność, zawroty głowy, neutropatia 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.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach AE wnioskodawcy dla porównania karfilzomibu (KAR) stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat KRd) ze schematami Rd, DVd oraz Kd. wykonano analizę kosztów użyteczności (CUA).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie schematu KRd w miejsce schematu Rd jest Oszacowany ICUR dla porównania KRd vs Rd wyniósł w wariancie z RSS oraz Wartość ta znajduje się

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie schematu KRd w miejsce schematu DVd jest

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie schematu KRd w miejsce schematu Kd jest Oszacowany ICUR dla porównania KRd vs Rd wyniósł w wariancie z RSS oraz

Wyniki analiz wrażliwości wskazują, iż największy wpływ na wyniki miało przyjęcie alternatywnych wariantów:

- KRd vs Rd:
  - ;
- KRd vs DVd –

- KRd vs Kd:

Największym ograniczeniem AE wnioskodawcy był zakres wybranych komparatorów. W ramach AE nie uwzględniono jako komparatorów schematów PVd oraz Pd.

Kolejnym ograniczeniem był brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą technologię ze schematem DVd, w związku z czym modelowanie efektów zdrowotnych DVd

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analizę wykonano z perspektywy NFZ w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z kosztami ponoszonymi. Wydatki te wyniosą: w I roku i w II roku refundacji (bez RSS odpowiednio:

Głównym ograniczeniem AWB wnioskodawcy jest zakres komparatorów z jakim dokonano porównania. W ramach AWB nie uwzględniono schematów PVd oraz Pd.

Kolejnym ograniczeniem jest oparcie oszacowania liczebności populacji docelowej na opinii ekspertów. Należy mieć jednak na uwadze, iż w ramach analizy testowano także warianty, w których uwzględniono alternatywne wartości dotyczące liczebności populacji. Analogicznie niepewność wyników wiąże się także z oszacowaniem udziałów rynkowych, które również oszacowano z wykorzystaniem opinii ekspertów.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Proponuje się dodanie oceny jakości życia pacjentów przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie, by uzyskać rzeczywiste dane z polskiej praktyki klinicznej.

Ekspert ankietowany przez Agencję, nie zgłosił żadnych uwag do projektowanego programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych, w tym 3 warunkowe (m.in. redukcja ceny oraz ograniczenie populacji do pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia) oraz 2 rekomendacje negatywne. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na korzyść kliniczną w porównaniu ze schematem dwulekowym. Natomiast, w rekomendacji negatywnej zwrócono uwagę na wysokie wskaźniki ICER oraz brak dojrzałych danych klinicznych i brak istotnych statystycznie różnic.

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Avet-Loiseau 2016	Avet-Loiseau H., et al.: Carfilzomib significantly improves the progression-free survival of high-risk patients in multiple myeloma. Blood 2016; 128(9):1174-1180.
Byun 2020	Byun J. M., et al.: Incorporating hematopoietic stem-cell transplantation after second-line carfilzomib-lenalido-mide-dexamethasone (KRd). Ther Adv Hematol 2020; 11:204062072092.
Calafiore 2020	Calafiore V., et al.: A real-life survey of venous thromboembolic events occurring in myeloma patients treated in third line with second-generation novel agents. J Clin Med 2020; 9(9):1-14.
Chari 2018	Chari A., et al.: Analysis of carfilzomib cardiovascular safety profile across relapsed and/or refractory multiple myeloma clinical trials. Blood Adv. 2018 Jul 10;2(13):1633-1644. doi: 10.1182/bloodadvances.2017015545.
Chari 2020	Chari A., et al.: Real-world outcomes and factors impacting treatment choice in relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM): a comparison of VRd, KRd, and IRd. Expert Rev Hematol 2020; 13(4):421-433.
Conticello 2019	Conticello C., et al.: Feasibility, Tolerability and Efficacy of Carfilzomib in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Relapse Refractory Myeloma Patients: A Retrospective Real-Life Survey of the Sicilian Myeloma Network. J Clin Med 2019; 8(6).
Davies 2021	Davies F., et al.: Real-world comparative effectiveness of triplets containing bortezomib (B), carfilzomib (C), daratumumab (D), or ixazomib (I) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) in the US. Ann Hematol 2021; 100(9):2325-23.
Dimopoulos 2017a	Dimopoulos M.A., et al.: Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma categorised by age: secondary analysis from the phase 3 ASPIRE study. Br J Haematol 2017; 177(3):404-413.
Dimopoulos 2017b	Dimopoulos M.A., et al.: Carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone vs lenalidomide-dexamethasone in relapsed multiple myeloma by previous treatment. Blood Cancer J 2017; 7(4):e554.
Dimopoulos 2018	Dimopoulos M., et al.: Response and progression-free survival according to planned treatment duration in patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in the phase III ASPIRE study. J Hematol Oncol 2018; 11(1):49.
Duarte 2021	Duarte P.J., et al.: Real-world outcomes for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma patients with lenalidomide-dexamethasone combinations in a Latin American country. A retrospective cohort study from grupo argentino de mieloma múltiple. Expert Rev Hematol 2021; 14(3):315-322.
Facon 2020	Facon T., et al.: Efficacy and safety of carfilzomib-based regimens in frail patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. Blood Adv 2020; 4(21):5449-545.
Hari 2017	Hari P., et al.: Efficacy and safety of carfilzomib regimens in multiple myeloma patients relapsing after autologous stem cell transplant: ASPIRE and ENDEAVOR outcomes. Leukemia 2017; 31(12):2630-2641.
Kawaji-Kanayama 2022	Kawaji-Kanayama Y., et al.: Prognostic impact of resistance to bortezomib and/or lenalidomide in carfilzomib-based therapies for relapsed/refractory multiple myeloma: The Kyoto Clinical Hematology Study Group, multicenter, pilot, prospective, observational study in Asian patients. Cancer Rep (Hoboken) 2022; 5(2):e1476.
Lee 2021	Lee J.H., et al.: Carfilzomib in addition to lenalidomide and dexamethasone in Asian patients with RRMM outside of a clinical trial. Ann Hematol 2021; 100(8):2051-205.
Maiese 2018	Maiese E.M., et al.: Comparative efficacy of treatments for previously treated multiple myeloma: a systematic literature review and network meta-analysis. Clin Ther. 2018;40(3):480–494.e423.
Martino 2022	Martino E.A., et al.: Carfilzomib combined with lenalidomide and dexamethasone (KRd) as salvage therapy for multiple myeloma patients: italian, multicenter, retrospective clinical experience with 600 cases outside of controlled clinical trials. Hematol Oncol 2022.
Mateos 2018	Mateos M.V., et al.: Carfilzomib in relapsed or refractory multiple myeloma patients with early or late relapse following prior therapy: A subgroup analysis of the randomized phase 3 ASPIRE and ENDEAVOR trials. Hematol Oncol 2018; 36(2):463-470.
Mele 2021	Mele A., et al.: Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma patients: the real-life experience of Rete Ematologica Pugliese (REP). Ann Hematol 2021; 100(2):429-436

Onda 2022	Onda Y., et al.: Real-world effectiveness and safety analysis of carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone and carfilzomib-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: a multicenter retrospective analysis. Ther Adv Hematol 2022; 13:20406207221104584
Palmieri 2020	Palmieri S., et al.: KRD (carfilzomib and lenalidomide plus dexamethasone) for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma in the reallife: a retrospective survey in 123 patients. Ann Hematol 2020; 99(12):2903-2909.
Rocchi 2021	Rocchi S., et al.: A real-world efficacy and safety analysis of combined carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) in relapsed/refractory multiple myeloma. Hematol Oncol 2021; 39(1):41-5.
Schmitz 2018	Schmitz S., et al.: The use of single armed observational data to closing the gap in otherwise disconnected evidence networks: a network meta-analysis in multiple myeloma. BMC Med Res Methodol 2018; 18(1):66.
Siegel 2018	Siegel D.S., et al.: Improvement in Overall Survival With Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. J Clin Oncol 2018; 36(8):728-73.
Steinmetz 2020	Steinmetz H.T., et al.: Patient Characteristics and Outcomes of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma in Patients Treated with Proteasome Inhibitors in Germany. Oncol Res Treat 2020; 43(9):449-459.
Stewart 2015	Stewart A.K., et al.: Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med. 2015;372(2):142–52.
Stewart 2016	Stewart A.K., et al.: Health-Related Quality-of-Life Results From the Open-Label, Randomized, Phase III ASPIRE Trial Evaluating Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone Versus Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed Multiple Myeloma. J Clin Oncol 2016; 34(32):3921-3930.
Wang 2013	Wang M., et al.: Phase 2 dose-expansion study (PX-171-006) of carfilzomib, lenalidomide, and low-dose dexamethasone in relapsed or progressive multiple myeloma. Blood 2013; 122(18):3122-3128.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ASCO 2019	Mikhael J., Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline, Journal of Clinical Oncology, ASCO 2019
AWMSG 2016	carfilzomib (Kyprolis) https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/carfilzomib-kyprolis1/ (dostęp: 24.11.2022 r.)
CADTH 2016	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Reimbursement Review. Kyprolis (with lenalidomide) for Multiple Myeloma – Details: https://www.cadth.ca/kyprolis-lenalidomide-multiple-myeloma-details (dostęp: 24.11.2022 r.)
EHA-ESMO 2021	Meletios A. Dimopoulos, Multiple Myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up, EHA-ESMO 2021
HAS 2018	SUMMARY OF THE TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION, February 2018, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/kyprolis_tritherapie_summary_ct16445.pdf (dostęp: 24.11.2022 r.)
IMWG 2021	Moreau P., Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group, IMWG 2021
IQWIG 2018	[A18-04] Carfilzomib (multiple myeloma) - Addendum to Commission A17-38, Last updated 15.02.2018, https://www.iqwig.de/en/projects/a18-04.html (dostęp: 24.11.2022 r.)
Mayo-Stratification 2020	Rajkumar S. V., Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management, Mayo-Stratification 2020
MSAG 2022	Quach H., et al., on behalf of MSAG, Clinical Practice Guideline: Multiple Myeloma, MSAG Update June 2022
NCCN 2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Multiple Myeloma, Version 3.2023 — December 8, 2022
NCI 2022	National Cancer Institute. Plasma Cell Neoplasms (Including Multiple Myeloma) Treatment (PDQ)–Health Professional Version. https://www.cancer.gov/types/myeloma/hp/myeloma-treatment-pdq (dostęp: 25.01.2023 r.)
NICE 2021	National Institute for Health and Care Excellence. Carfilzomib with dexamethasone and lenalidomide for previously treated multiple myeloma. Technology appraisal guidance [TA695]: https://www.nice.org.uk/guidance/ta695 (dostęp: 24.11.2022 r.)
NICE 2022	Managing Myeloma, NICE Pathway last updated: 08 December 2021, http://pathways.nice.org.uk/pathways/myeloma (dostęp: 23.11.2022 r.)

PBAC 2017	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Carfilzomib: Powder for I.V. infusion 30 mg and 60 mg; Kyprolis®. Public Summary Document – July 2017 PBAC Meeting: https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-07/carfilzomib-psd-july-2017 (dostęp: 24.11.2022 r.)
PGSz 2023	Giannopoulos K., Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytowego oraz innych dyskrazji plazmocytowych na rok 2022/23
PTAC 2020	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee. Proposal: P-001378. Carfilzomib: https://connect.pharmac.govt.nz/apptracker/s/application-public/a102P000008pug4/p001378 (dostęp: 24.11.2022 r.)
PTOK 2020	Jamroziak K. (2020) Wytyczne PTOK. Szpiczak plazmocytowy, http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.9.%20Szpiczak_plazmocytowy_200520.pdf.
SMC 2020	Scottish Medicines Consortium. Advice following a second resubmission assessed under the orphan medicine process: carfilzomib (Kyprolis®) is accepted for restricted use within NHSScotland: https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/carfilzomib-kyprolis-resub-smc2290/ (dostęp: 24.11.2022 r.)

Pozostałe publikacje

ChPL Kyprolis	Charakterystyka Produktu Leczniczego Kyprolis (data ostatniej aktualizacji: 15.06.2022 r.)
17/2022/DGL	Zarządzenie Nr 17/2022/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-172022dgl,7488.html
DGL 72/2022	Zarządzenie Nr 72/2022/DGL z dnia 01-06-2022 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia.
DGL 91/2022	Zarządzenie Nr 91/2022/DGL z dnia 22-07-2022 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
DSOZ 61/2022	Zarządzenie Nr 61/2022/DSOZ z dnia 06-05-2022 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
DSOZ 74/2018	Zarządzenie Nr 74/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31.07.2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna.
DSOZ 41/2022	Zarządzenie Nr 41/2022/DSOZ z dnia 31-03-2022 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.
Katodritou 2018	Katodritou E, et. al., Real-world data on Len/Dex combination at second-line therapy of multiple myeloma: treatment at biochemical relapse is a significant prognostic factor for progression-free survival. Ann Hematol. 2018 Sep;97(9):1671-1682. doi: 10.1007/s00277-018-3361-2. Epub 2018 May 13. Erratum in: Ann Hematol. 2018 Jun 26
Usnarska-Zubkiewicz 2016	Usnarska-Zubkiewicz L, et. al., Efficacy and safety of lenalidomide treatment in multiple myeloma (MM) patients--Report of the Polish Myeloma Group. Leuk Res. 2016 Jan;40:90-9.
Maisnar 2019	Maisnar V, et. al., Lenalidomide and dexamethasone in treatment of patients with relapsed and refractory multiple myeloma - analysis of data from the Czech Myeloma Group Registry of Monoclonal Gammopathies. Neoplasma. 2019 May 23;66(3):499-505.
Kawaji-Kanayama 2022	Kawaji-Kanayama Y, et. al., Kyoto Clinical Hematology Study Group (KOTOSG) Investigators. Clinical impacts of frailty, poor performance status, and advanced age in carfilzomib-containing treatment for relapsed/refractory multiple myeloma: post hoc investigation of the KOTOSG multicenter pilot prospective observational study. Int J Hematol. 2022 Mar;115(3):350-362.
van Agthoven 2004	van Agthoven M, et.al., A cost-utility analysis comparing intensive chemotherapy alone to intensive chemotherapy followed by myeloablative chemotherapy with autologous stem-cell rescue in newly diagnosed patients with stage II/III multiple myeloma; a prospective randomised phase III study. Eur J Cancer. 2004 May;40(8):1159-69.
AWA Sarclisa (OT.4231.46.2022)	AOTMiT: Wniosek o objęcie refundacją leku Sarclisa (izatuksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD-10: C90.0)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4231.46.2022; data ukończenia: 15.12.2022 r.
Szczeklik 2021	Interna Szczeklika 2021, Szczeklik A., Gajewski P. MP Kraków 2021, wyd. 12
Cope 2020	Cope S., et al.: Critical Appraisal of Published Indirect Comparisons and Network Meta-Analyses of Competing Interventions for Multiple Myeloma. Value Health. 2020 Apr;23(4):441-450.

AE Kisqali 2018	Rybocyklib (Kisqali) w terapii I linii u pacjentek po menopauzie, Z HER2-ujemnym, lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem piersi. Analiza ekonimiczna HTA Consulting 2018.
AE Kyprolis 2018	Kyprolis (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim (plazmocytowym) w II, III i IV linii leczenia. Analiza ekonomiczna MAHTA 2018.
AWA Kyprolis 2020	Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4331.41.2019 Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90)" BIP AOTM 166/2019
AWA Darzalex 2022	Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4231.63.2021 Wniosek o objęcie refundacją leku Darzalex (daratumumab) postać dożylna w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibemi deksametazonem" BIP AOTM 180/2021
AWA Revlimid 2020	Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4331.7.2020 Wniosek o objęcie refundacją leku Revlimid (lenalidomid) w skojarzeniu z deksametazonem we wskazaniu: „Lenalidomid w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD-10: C90.0)" BIP AOTM 34/2020
DGL 01/06/20	Raport refundacyjny - informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń-marzec 2022 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8214.html
DGL 26/05/2022	Komunikat Departamentu Gospodarki Lekami z dnia 26.05.2022 dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do marca 2022 r., opublikowany w związku z § 30 Zarządzenia Prezesa Funduszu nr 16/2022/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe, oraz § 29 Zarządzenia Prezesa Funduszu nr 17/2022/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8208.html
Obwieszczenie MZ z 21.12.2022 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r.

14. Załączniki

Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Kyprolis (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem stosowanego w leczeniu chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, [redacted] Wersja 1.0, Kraków 2022

Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Kyprolis (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem stosowanego w leczeniu chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, [redacted] Wersja 1.0, Kraków 2022

Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Kyprolis (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem stosowanego w leczeniu chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, [redacted] Kraków 2022

Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Kyprolis (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem stosowanego w leczeniu chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, [redacted] Kraków 2022

Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Kyprolis (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem stosowanego w leczeniu chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, [redacted] Kraków 2022

Zał. 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla Kyprolis (karfilzomib) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4231.63.2022.KDe.2 z dnia 7 grudnia 2022 r.