



Rekomendacja nr 14/2023

z dnia 21 lutego 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Kyprolis (karfilzomib)

w ramach programu lekowego

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

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib) w programie lekowym B.54. Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD-10: C90.0), w istniejącej grupie limitowej i wydawanie go bezpłatnie pod warunkiem pogłębienia

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy rozszerzenia refundacji dla karfilzomibu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (KRd) w II-IV linii leczenia pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozy (RRMM).

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii opiera się na porównaniu bezpośrednim z lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (Rd) oraz porównaniu pośrednim z karfilzomibem w skojarzeniu z deksametazonem (Kd) i daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd),

Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej można stwierdzić, że stosowanie schematu KRd u pacjentów z RRMM jest skuteczniejsze niż stosowanie schematu Rd, w zakresie m.in. przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego, czasu do kolejnej terapii, odpowiedzi na leczenie oraz ogólnej jakości życia. Nie wykazano jednak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami w zakresie ryzyka progresji choroby i przeżycia całkowitego (vs Kd).

Analiza kliniczna nie dostarcza dowodów umożliwiających bezpośrednie porównanie ocenianej technologii z częścią komparatorów, tj. ze schematem DVd. Ponadto nie przeprowadzono porównania z pozostałymi komparatorami, tj. schematami PVd i Pd, stanowiącymi aktualnie refundowane opcje terapeutyczne w omawianym wskazaniu, przez co nie przedstawia pełnego potencjału klinicznego oraz ogranicza wiarygodność wnioskowania o efektywności klinicznej ocenianej technologii względem wszystkich dostępnych komparatorów. Wskazać należy, że dotychczas opublikowano wiele porównań przeprowadzonych metodą sieciową dla schematów stosowanych w leczeniu szpiczaka mnogiego. W publikacjach naukowych dokonywane są porównania sieciowe wielu dostępnych schematów wielolekowych w leczeniu MM.

Według oszacowań analizy ekonomicznej inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ znajduje się [redacted] progu opłacalności [redacted]. Wnioskowany lek jest [redacted]. W pozostałych wykonanych porównaniach terapia schematem KRd jest [redacted], niemniej brak porównania względem innych dostępnych komparatorów oraz przyjęte założenia nie dają pełnego obrazu opłacalności terapii i ograniczają wiarygodność analizy ekonomicznej.

Różnice w efektywności klinicznej są niewielkie lub niejednoznaczne, co wskazuje na konieczność pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka. Ponadto, zgodnie z ocenami przeprowadzonymi przez inne Agencje HTA liczba możliwych do zastosowania schematów obejmuje kilka do kilkunastu możliwych schematów.

Uwzględniono również, że zgodnie z oszacowaniami analizy wpływu na budżet, rozszerzenie refundacji dla leku Kyprolis, spowoduje [redacted] wydatków płatnika publicznego, w wariantach [redacted] o ok. [redacted] w I roku oraz o ok. [redacted] w II roku refundacji. Niepewność powyższych wyników jest związana z przyjętymi założeniami dotyczącymi liczebności populacji pacjentów oraz przyszłych udziałów schematu KRd w rozpatrywanym rynku leków. Wynik analizy jest wysoce niepewny także z uwagi na niezachowanie spójności względem doboru komparatorów pomiędzy analizą kliniczną a ekonomiczną i analizą wpływu na budżet.

Wg danych NFZ w latach 2019-2021 kwota refundacji leku Kyprolis wyniosła 26,7 mln zł, więc [redacted] na tym etapie oceny.

Wnioskowany schemat KRd jest wymieniany przez wytyczne polskie oraz międzynarodowe jako opcja u pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym w leczeniu pierwszej wznowy/progresji (PGSz 2023, PTOK 2020, NCCN 2023, NICE 2022, EHA-ESMO 2021, IMWG 2021, NCI 2022), co potwierdza, że może być opcją terapeutyczną.

Ewentualna refundacja w programie lekowym B.54. Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD-10: C90.0) w zaproponowanym wskazaniu w istniejącej grupie limitowej, wydawany bezpłatnie byłaby uzasadniona pod warunkiem pogłębienia [redacted].

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

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

w programie lekowym „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD-10: C90.0)”. Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w programie lekowym, w istniejącej grupie limitowej 1189.0, Karfilzomib.

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS).

Problem zdrowotny

Szpiczak mnogi (szpiczak plazmocytowy) (ICD-10 C90.0) jest niejednorodnym genetycznie, klonalnym rozrostem komórek plazmatycznych, mających najczęściej zdolność do produkowania immunoglobuliny lub jej fragmentów. Jest nowotworem wywodzącym się z komórek B w końcowym etapie różnicowania, po dokonaniu rekombinacji klasy (zmiana izotypu) łańcucha ciężkiego immunoglobuliny, które w przypadkach typowych wydzielają białko monoklonalne, tzw. białko M. Etiologia choroby jest nieznana.

Oporny szpiczak jest określany jako choroba, która nie odpowiada na pierwotną lub kolejne terapie lub stan, w którym w ciągu 60 dni od ostatniej terapii następuje progresja. Choroba nieodpowiadająca definiowana jest jako niepowodzenie w osiągnięciu minimalnej odpowiedzi lub rozwinięcie choroby progresywnej w trakcie terapii. Wyróżnia się dwa rodzaje opornego szpiczaka mnogiego: oporny i nawrotowy oraz pierwotnie oporny.

Najczęstszym symptomem szpiczaka jest ból kostny (łędźwiowy 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), neuropatia obwodowa (zwykle ruchowo-czuciowa), zespół nadmiernej lepkości (u <10%), powiększenie wątroby, rzadko obwodowych węzłów chłonnych i śledziony.

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

W Polsce wg danych KRN w 2019 r. zarejestrowano 1 713 nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych (wg ICD-10: C90) (zachorowalność 4,51/100 000). W tym samym roku w Polsce z powodu szpiczaka mnogiego i innych nowotworów z komórek plazmatycznych odnotowano 1 410 zgonów (umieralność 3,71/100 000).

Mediana czasu przeżycia chorych z objawową postępującą postacią choroby sięga do 5-6 lat (zwłaszcza w grupie chorych młodszych). Mediana czasu przeżycia u pacjentów z nawrotem choroby wynosi 1,5 roku, a przebieg kliniczny charakteryzuje się skróceniem trwania odpowiedzi wraz ze wzrostem liczby schematów terapii ratunkowych. Według aktualnych danych American Cancer Society, mediana przeżycia chorych na szpiczaka w stadium I, II i III wynosi według Międzynarodowej Klasyfikacji Prognostycznej (ang. *international staging system, ISS*), odpowiednio: 62, 44 i 29 miesięcy.

Wytyczne PGSz 2023 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.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparatory dla wnioskowanej technologii wskazano schematy:

- w drugiej linii leczenia:
 - Rd (lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem),
 - Kd (karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem),
 - DVd (daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem),
 - PVd (pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem),
- w trzeciej i kolejnych liniach leczenia:
 - Rd (lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem),

- Kd (karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem),
- DVd (daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem),
- PVd (pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem),
- Pd (pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem).

Wybór komparatorów uznano za zasadny. Należy jednak zauważyć niespójność przedłożonych analiz w zakresie przyjętych komparatorów. W analizie ekonomicznej i wpływu na budżet nie uwzględniono schematów Pd i PVd, które przyjęto za komparatory w analizie klinicznej.

Wnioskodawca odrzucił schemat Vd (bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem), który może stanowić potencjalny komparator dla wnioskowanej technologii. Jednocześnie za komparatory przyjęł inne schematy dwulekowe (Rd, Kd i Pd).

Ponadto komparatory dodatkowe dla leku Kyprolis mogą stanowić schematy:

- EloPd - elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (produkt leczniczy Empliciti),
- DRd – daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (produkt leczniczy Darzalex).

Schematy DRd i EloPd zostały objęte refundacją od 1 stycznia 2023 roku.

Lek Sarclisa [schematy IzaKd (izatuksymab + karfilzomib + deksametazon) i IzaPd (izatuksymab + pomalidomid + deksametazon)] w przyszłości mogą być potencjalnym komparatorem dla obecnie wnioskowanej technologii.

Opis wnioskowanego świadczenia

Karfilzomib jest inhibitorem proteasomów z grupy tetrapeptydów epoksyketonowych. Wiąże się wybiórczo i nieodwracalnie z resztą N treoniny na końcu łańcucha zawierającego aktywne miejsca proteasomu 20S, rdzeniowym kompleksem katalitycznym w obrębie proteasomu 26S. Nie działa lub działa w niewielkim stopniu na proteazy należące do innych klas.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Kyprolis jest wskazany:

- w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem,
- w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub
- w skojarzeniu z deksametazonem,

w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo karfilzomibu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (KRd) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym.

Komparatorami dla KRd są: karfilzomib podawany w skojarzeniu z deksametazonem (Kd), daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd), lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Rd), pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (PVd) oraz pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd).

Do przeglądu systematycznego włączono jedno otwarte randomizowane badanie kliniczne:

- ASPIRE - dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania karfilzomibu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (KRd) w porównaniu z terapią lenalidomidem z deksametazonem (Rd) w populacji dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali wcześniej od 1-3 linii leczenia. Liczba pacjentów: KRd: 396; Rd: 396. Mediana okresu obserwacji dla PFS: KRd: 32,3 mies., Rd 31,5 mies. Mediana okresu obserwacji dla OS: 67,1 mies.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną i bezpieczeństwo schematu KRd z pozostałymi komparatorami (DVd, Kd, Pd, PVd).

Przedstawiono zatem porównanie uwzględniając:

- dla Kd
 - Kawaji-Kanayama 2022, Onda 2022, Steinmetz 2020 – nierandomizowane badania dotyczące oceny skuteczności KRd względem Kd w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym;
- dla Pd
 - Maiese 2018 oraz Schmitz 2018 – przeglądy systematyczne w metaanalizę sieciową, w których porównywano różne terapie u pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym;
- dla DVd
 - analizę MAIC na podstawie wyników badań ASPIRE i CASTOR (randomizowane, otwarte badanie dotyczące oceny skuteczności DVd i.v. względem Vd w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy stosowali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia).

W badaniach jednoramiennych (Byun 2020, Calafiore 2020, Conticello 2019, Lee 2021, Mele 2021, Palmieri 2020, Rocchi 2021, Wang 2013) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo schematu KRd.

Ocenę wiarygodności badania randomizowanego przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali opisowej Cochrane za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (RoB2). Ogólne ryzyko błędu systematycznego określono jako średnie dla „PFS w ocenie badacza” i punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem oraz jako wysokie w ocenie jakości życia.

Badania wieloramienne nierandomizowane Kawaji-Kanayama 2022, Onda 2022 i Steinmetz 2020 oceniono na ****/*/** w skali NOS¹.

¹ Skala NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*) służy do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych, oddzielnie dla badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych. Obie wersje zawierają po 4 pytania dotyczące doboru pacjentów do badania (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce w przypadku wyboru konkretnej odpowiedzi, patrz tabele poniżej) oraz 1 pytanie dotyczące czynników zakłócających (możliwe przyznanie do 2 gwiazdek). Skala NOS dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania dotyczące oceny efektów

Ocenę wiarygodności opracowań wtórnych przeprowadzono za pomocą skali AMSTAR 2. Przeglądy systematyczne charakteryzują się niską jakością.

Badania jednoramienne 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 NICE², a Mele 2021, Palmieri 2020 na 7/8 punktów w skali NICE.

Pierwszorzędowym punktem końcowym (PK) w badaniach ASPIRE i CASTOR było przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS).

Skuteczność

KRd vs Rd (ASPIRE) (porównanie bezpośrednie)

Różnice istotne statystycznie (IS) na korzyść pacjentów stosujących schemat KRd w porównaniu do grup otrzymujących Rd zaobserwowano w zakresie:

- przeżycia wolnego od progresji:

KRd	mediana 26,1 mies. (23,2; 30,3)	HR (95% CI)= 0,66 (0,55; 0,78)
Rd	mediana 16,6 mies. (14,5; 19,4)	
- przeżycia całkowitego:

KRd	mediana 48,3 mies. (42,4; 52,8)	HR (95% CI)= 0,794 (0,667; 0,945)
Rd	mediana 40,4 mies. (33,6; 44,4)	
- czasu do kolejnej terapii:

KRd	mediana 39,0 mies. (31,8; 55,1)	HR (95% CI)= 0,65 (0,53; 0,79)
Rd	mediana 24,4 mies. (20,8; 28,4)	
- odpowiedzi na leczenie (ORR):

KRd vs Rd	87,1% vs 66,7%	RR (95% CI)= 1,31 (1,21; 1,41)
-----------	----------------	--------------------------------
- ogólnej oceny jakości życia na podstawie kwestionariusza EORTC QLQ-C30³:

		MD (95% CI)= 4,23 (2,09; 6,37).
--	--	---------------------------------

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali minimalną klinicznie istotną różnicę (≥ 5 pkt) oraz różnicę w wysokości ≥ 15 pkt w ogólnej ocenie jakości życia za pomocą EORTC QLQ-C30 był istotnie statystycznie wyższy w cyklu 12. i 18. leczonych KRd niż w grupie Rd.

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla m.in.: przeżycia po progresji choroby, oceny jakości życia w poszczególnych domenach.

Analiza MAIC dla KRd vs DVd

terapeutycznych, a dla badań kliniczno-kontrolnych 3 pytania o ekspozycję (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce).

² Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (ang. *Quality assessment for case series*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań, punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania.

³ ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* – kwestionariusz oceny jakości życia w chorobie nowotworowej. Wyższy wynik dla skal funkcjonalnych oznacza pogorszenie funkcjonowania, a w przypadku ogólnego stanu zdrowia – poprawę jakości życia.

Analizę MAIC⁴ wykonano przez [REDAKTOWANE]

Ryzyko progresji choroby [REDAKTOWANE] było [REDAKTOWANE] u pacjentów stosujących KRd w porównaniu do grupy otrzymującej DVd (HR (95% CI) = 0,629 (0,511; 0,774) (okres obserwacji dla ramienia KRd: 60 mies., a dla ramienia DVd: 40 mies.).

KRd vs Kd (Kawaji-Kanayama 2022, Onda 2022 i Steinmetz 2020) (porównanie bezpośrednie)

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami dla m. in.:

- ryzyka wystąpienia progresji,
- przeżycia całkowitego,
- odpowiedzi na leczenie (ORR, CR, PD, VGPR, PR).

W pojedynczych badaniach osiągnięto wyniki istotne statystycznie:

- Kawaji-Kanayama 2022 - u pacjentów stosujących KRd ryzyko zgonu było mniejsze niż u pacjentów otrzymujących terapię Kd (HR(95% CI)= 0,23 (0,09; 0,62)),
- Steinmetz 2020 - prawdopodobieństwo osiągnięcia VGPR było większe podczas terapii KRd niż Kd (RB = 2,12 (1,24; 3,65)), a częstość występowania PR była niższa w grupie KRd w porównaniu z Kd (RB = 0,57 (0,37; 0,87)).

Bezpieczeństwo

KRd vs Rd (ASPIRE) (porównanie bezpośrednie)

W badaniu ASPIRE, w okresie obserwacji 32,3-31,5 mies. (odpowiednio dla KRd i Rd) zmarło po 27 pacjentów w każdej z grup.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między analizowanymi grupami w zakresie częstości występowania zgonów ogółem ani zgonów związanych z leczeniem, w przebiegu: zawału serca, niewydolności serca czy w przebiegu posocznicy.

Analiza częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAE) wykazała, że zastosowanie schematu KRd w porównaniu z Rd wiązało się z IS wyższym ryzykiem wystąpienia: biegunki, kaszlu, gorączki, zakażeń górnych dróg oddechowych, hipokaliemii, zapalenia płuc oraz nudności.

Spośród TEAE ≥ 3 stopnia, hipokaliemia ≥ 3 stopnia wystąpiła istotnie statystycznie częściej w grupie stosującej KRd.

Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI) (mediana czasu terapii KRd: 72 mies.), które wystąpiły istotnie częściej w grupie KRd niż u pacjentów stosujących terapię Rd to:

- 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);
- trombocytopenia: odpowiednio: 32,7% vs 26,2% (NNH=16).

⁴ analiza dopasowanego porównania pośredniego (ang. Matching Adjusted Indirect Comparison)

Po 18 cyklach leczenia ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie KRd niż Rd (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%).

Po 18 cyklach leczenia spośród zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI) w grupie KRd IS częściej wystąpiło nadciśnienie, zarówno ogółem i ≥ 3 stopnia nasilenia oraz niewydolność serca ≥ 3 stopnia.

KRd vs Kd (Kawaji-Kanayama 2022, Onda 2022) (porównanie bezpośrednie)

W badaniu Kawaji-Kanayama 2022 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. Nie raportowano żadnych zdarzeń niepożądanych 5. stopnia.

W badaniu Onda 2022, w grupie KRd z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs) zmarło 4 pacjentów (niewydolność serca, arytmia, krwotok śródmózgowy lub zapalenie płuc). 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%).

Badania jednoramienne

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%,

a wśród 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%.

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Porównanie KRd vs DRd (Duarte 2021)

W badaniu Duarte 2021 przedstawiono wyniki skuteczności praktycznej schematów trójlekowych, w których skład obejmował skojarzenie lenalidomidu z deksametazonem, w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego.

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).

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

Wyniki dla pacjentów stosujących schemat KRd i grupy otrzymującej DRd wyniosły:

- przeżycie wolne od progresji:
KRd (mediana 21 mies) vs . DRd (mediana 20 mies.) OR (95% CI)= 2,56 (1,35; 4,85)
- 52 mies. przeżycie całkowite:
KRd vs DRd 68% vs 71% OR (95% CI)= 5,82 (2,97; 11,39)
- odpowiedź na leczenie (ORR):
KRd vs DRd 63% vs 90% OR (95% CI)= 3,31 (1,75; 6,26)
- zdarzenia sercowo-naczyniowe:
KRd vs DRd 23% vs 3% OR (95% CI)= 23,94 (3,13; 183,15)

ChPL Kyprolis

Do bardzo często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) należą m.in.:

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

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań umożliwiających bezpośrednie porównanie technologii wnioskowanej z komparatorami (Dvd, PVd, Pd). Nie przedstawiono porównania czy zestawienia wyników dla części komparatorów (PVd, Pd).

Dostępne dane pochodzą w większości z badań nierandomizowanych bądź jednoramiennych, co znacząco przekłada się na wiarygodność wnioskowania.

Ponadto wyniki dotyczą szerszej populacji niż wnioskowana – badania nie zostały zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z analizą wyników w podgrupach obejmujących poszczególne populacje, u których terapia byłaby zastosowana w przypadku objęcia refundacją [zastosowanie 1-3 wcześniejszych linii leczenia; brak lub kwalifikacja do leczenia chemioterapią wysokodawkową i przeszczepienia komórek krwiotwórczych (CT i HSCT); brak lub wcześniejsze leczenie bortezomibem / lekami immunomodulującymi; brak lub remisja po poprzedniej linii leczenia].

Nie zidentyfikowano również badań obserwacyjnych dotyczących efektywności praktycznej (ang. *real-world data*, RWD) dla ocenianej interwencji (KRd) stosowanej we wnioskowanej populacji.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) w dożywotnym horyzoncie czasowym (30 lat), z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem oraz deksametazonem (KRd) porównano ze schematami zawierającymi:

- lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Rd),
- daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd),
- karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (Kd),

Uwzględniono koszty leków, 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.

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ wyniósł:

- względem Rd:

[Redacted]

- względem DVd:

[Redacted]

- względem Kd:

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie KRd w miejsce

Oszacowany ICUR znajduje się progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Oszacowany ICUR znajduje się progu opłacalności.

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku (CZN) wynosi:

- względem Rd:

517,18 zł;

1 551,57 zł;

3 103,15 zł

Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości wskazują, że

W wariantach

Schemat KRd znajduje się wtedy

Prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej schematu KRd względem:

- schematu Rd wynosi

Porównania z innymi schematami przedstawiono w AWA.

Ograniczenia

Na niepewność oszacowań wpływają wyniki analizy klinicznej. Uzyskane efekty PFS i OS w porównaniu do poszczególnych schematów są ograniczone, więc

Ograniczeniem analizy ekonomicznej jest niezachowanie spójności w strukturze komparatora zbiorczego pomiędzy analizą kliniczną i ekonomiczną. W analizie ekonomicznej jako komparatory przyjęto schematy Rd, Kd i DVd, jednak nie przeprowadzono porównania terapii KRd ze schematami PVd oraz Pd.

Horyzont czasowy analizy był znacznie dłuższy niż objęty w badaniach, co wiązało się z modelowaniem efektów zdrowotnych.

Interpretując powyższe wyniki należy mieć na uwadze ograniczenia analizy klinicznej, które to również przekładają się na oszacowania analizy ekonomicznej (określenie skuteczności i bezpieczeństwa KRd względem Kd, DVd na podstawie porównań pośrednich).

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2555 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W opinii Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w rozszerzonym wskazaniu w scenariuszu nowym na:

- [redacted] pacjentów w I roku,
- [redacted] pacjentów w II roku.

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że objęcie refundacją schematu KRd wiązać się będzie ze [redacted] wydatków płatnika publicznego o ok.:

- [redacted] w I roku,
- [redacted] w II roku refundacji.

W wariantcie [redacted] objęcie refundacją schematu KRd to wydatki na poziomie odpowiednio [redacted]

Koszty karfilzomibu w wariantcie [redacted] wyniosą [redacted] w I roku refundacji i [redacted] w II roku refundacji, a w wariantcie [redacted]

W wariantcie maksymalnym analizy [redacted] wydatki z perspektywy płatnika wyniosą [redacted]

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że największy [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Ograniczenia

Analiza ma ograniczoną wiarygodność, ponieważ nie ma porównania z częścią wskazanych komparatorów. W analizie wpływu na budżet nie uwzględniono schematów PVD oraz Pd, które wskazano w analizie klinicznej jako komparatory dla wnioskowanej technologii.

Wśród ograniczeń należy także wskazać niepewność dotyczącą liczebności populacji, która stosowałaby wnioskowaną terapię, oraz prognozowanych udziałów schematu KRd. Powyższe wartości zostały oparte na podstawie opinii ekspertów klinicznych.

Ustalenie równowagi rynkowej przekracza prawdopodobnie horyzont czasowy analizy.

Na ograniczoną wiarygodność wpływają także ograniczenia analizy klinicznej i ekonomicznej.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Zaproponowane rozwiązanie należy uznać za niewystarczające dla zniwelowania ryzyka [redacted] [redacted] związanego z potencjalnym finansowaniem ocenianej technologii lekowej. Wymagane jest więc [redacted]

Uwagi do programu lekowego

Proponuje się dodanie do programu oceny jakości życia pacjentów, aby uzyskać rzeczywiste dane z polskiej praktyki klinicznej.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W przedłożonej analizie racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na nieprzedłużeniu 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.

Oszacowane oszczędności w wysokości [redacted] mogłyby umożliwić pokrycie kosztów związanych z finansowaniem wnioskowanej technologii.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 10 rekomendacji klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania wydanych przez:

- Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz 2023);
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2020);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2023);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2022);

- The European Hematology Association-European Society for Medical Oncology (EHA-ESMO 2021);
- International Myeloma Working Group (IMWG 2021);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO 2019);
- National Cancer Institute (NCI 2022);
- Medical Scientific Advisory Group (MSAG 2022);
- Mayo Stratification (Mayo 2020).

W rekomendacjach, w tym w polskich PGSz 2023, podkreślono, że wybór leczenia, u pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym powinien być dobierany indywidualnie z uwzględnieniem m.in. przebytego wcześniej leczenia, stanu klinicznego pacjenta i jego preferencji.

Wnioskowany schemat KRd (karfilzomib z lenalidomidem i deksametazonem) jest rekomendowany jedynie w leczeniu pierwszej wznowy/progresji u chorych na szpiczaka plazmocytozowego (PGSz 2023, PTOK 2020, NCCN 2023, NICE 2022, EHA-ESMO 2021, IMWG 2021, NCI 2022).

Wśród zalecanych terapii w nawrotowym/opornym szpiczaku plazmocytowym w przypadku pierwszej wznowy/progresji choroby są schematy:

- PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon),
- DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon),
- KRd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon),
- IRd (iksazomib, lenalidomid, deksametazon),
- DKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon),
- IzaPd (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon),
- Ipd (iksazomib, pomalidomid, deksametazon),
- ERd (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon).

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 trójlewkowe stosowane w przypadku pierwszego nawrotu oraz terapie: belantamabem mafodotyn (PGSz 2023, EHA-ESMO 2021, IMWG 2021), bendamustyną (PGSz 2023, PTOK 2020, Mayo 2020), panobinostatem (IMWG 2021, Mayo 2020), selineksorem (EHA-ESMO 2021, IMWG 2021, NCI 2022), wenotoklaksem (EHA-ESMO 2021, NCI 2022, Mayo 2020), schematem PCd (pomalidomid, cyklofosfamid, deksametazon) (IMWG 2021) oraz schematem Vdt-PACE (bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfatamid, etopozyd) (IMWG 2021, PGSz 2023).

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 5 pozytywnych rekomendacji refundacyjnych (IQWiG 2018, HAS 2018, NICE 2021, SMC 2020, CADTH 2016), trzy z nich to rekomendacje pozytywne warunkowe (NICE 2021, SMC 2020, CADTH 2016), oraz 2 rekomendacje negatywne (PBAC 2016, NCPE 2016).

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się uwagę na korzyść kliniczną schematu KRd w porównaniu ze schematem dwulewkowym Rd.

W rekomendacji negatywnej PBAC 2016 zwrócono uwagę na wysokie wskaźniki ICER oraz brak dojrzałych danych klinicznych i brak różnic istotnych statystycznie. W rekomendacji NCPE 2016 Kyprolis w schemacie KRd nie był technologią efektywną kosztowo.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Kyprolis (karfilzomib) jest finansowany UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 04.11.2022 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1708.2022.17.PRU, PLR.4500.1709.2022.17.PRU, PLR.4500.1710.2022.17.PRU), odnośnie do przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leków:

- 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 plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)“C 34”); na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 14/2023 z dnia 6 lutego 2023 roku w sprawie oceny leku Kyprolis (carfilzomibum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)“.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 14/2023 z dnia 6 lutego 2023 roku w sprawie oceny leku Kyprolis (carfilzomibum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)“
2. Raport nr OT.4231.63.2022 Wniosek o objęcie refundacją leku Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)“. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 26 stycznia 2023 r.