



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Kyprolis (karfilzomib)
w ramach programu lekowego
„Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozowego
(ICD-10 C90.0)”
Analiza weryfikacyjna

nr OT.423.1.25.2023

Data ukończenia: 16.08.2023 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 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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 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 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmioty, w interesie których dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Wykaz wybranych skrótów

95% CI	przedział ufności dla $\alpha=0,05$
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
BSC	najlepsze leczenie wspomagające
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
COVID-19	choroba koronawirusowa typu 2019 (od ang. coronavirus disease 2019)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
EAN	europejski kod towarowy (ang. european article number)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICD-10	międzynarodowa klasyfikacja chorób i stanów zdrowia
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
JGP	jednorodna grupa pacjentów
Komparator	<i>interwencja alternatywna finansowana w tożsamym wskazaniu ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</i>
LEK	baza Narodowego Funduszu Zdrowia, w której gromadzone są informacje dotyczące realizacji recept aptecznych u pacjentów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 974, 981)
Lek	<i>substancja lub mieszanina substancji, przedstawiana jako posiadająca właściwości zapobiegania lub leczenia chorób występujących u ludzi lub zwierząt lub podawana w celu postawienia diagnozy lub w celu przywrócenia, poprawienia lub modyfikacji fizjologicznych funkcji organizmu poprzez działanie farmakologiczne, immunologiczne lub metaboliczne</i>
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics

nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	iloraz szans (odds ratio)
PESEL	numer identyfikacyjny zgodny z Powszechnym Elektronicznym Systemem Ewidencji Ludności
PKB	produkt krajowy brutto
PO	poziom odpłatności
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	randomizowane badania kliniczne
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 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 (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMPT	system monitorowania programów terapeutycznych
SWIAD	baza świadczeń NFZ
Technologia	<p>technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach</p> <p><i>leki, urządzenia, procedury diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w określonych wskazaniach, a także organizacyjne systemy wspomagające, w obrębie których wykonywane są świadczenia zdrowotne</i></p> <p>lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji</p> <p><i>środek spożywczy, o którym mowa w art. 24 ust. 2 pkt 1 i 4 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz. U. z 2020 r. poz. 2021) przeznaczony do dietetycznego odżywiania pacjentów pod nadzorem lekarza, którego stosowania nie można uniknąć przez modyfikację normalnej diety lub podawanie innych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego</i></p> <p><i>wyrób medyczny, wyposażenie wyrobu medycznego, wyrób medyczny do diagnostyki in vitro, wyposażenie wyrobu medycznego do diagnostyki in vitro, o których mowa w art. 2 ust. 1 pkt 33, 34, 38 i 39 ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych</i></p>
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

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. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej	15
3.3.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej	15
3.3.2. Liczebność populacji	15
3.3.3. Stosowane opcje terapeutyczne	18
3.3.3.1. Bendamustyna	19
3.3.3.2. Cyklofosfamid	19
3.3.3.3. Daratumumab	20
3.3.3.4. Karfilzomib	20
3.3.3.5. Pomalidomid	21
3.3.4. Refundacja u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym	22
3.3.5. Opinie ekspertów klinicznych	22
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	23
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	23
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	31
3.5. Refundowane technologie medyczne	32
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	33
4. Ocena analizy klinicznej	34
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	34
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	34
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	36
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	36
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	37
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	38
4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	40

4.2.	Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	41
4.2.1.	Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	41
4.2.1.1.	Wyniki analizy skuteczności	41
4.2.1.2.	Wyniki analizy bezpieczeństwa	51
4.2.1.3.	Ocena równoważności schematu KdD56 i KdD70 (Leleu 2021).....	55
4.2.2.	Informacje na podstawie innych źródeł.....	58
4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	58
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	62
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	63
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	63
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	63
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	63
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	64
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	64
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	64
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	65
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	66
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	66
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu.....	67
5.3.3.	Ocena walidacji.....	67
5.3.4.	Obliczenia własne 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	69
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	70
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	71
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	71
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	71
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	72
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	73
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	75
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	76
11.	Kluczowe informacje i wnioski	77
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	82
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	83
14.	Źródła.....	84
15.	Załącznik (szczegóły obwieszczenia z 1 lipca 2023 r.)	86

15.1. Substancje refundowane w aptece na receptę (kat. A1)	86
15.2. Substancje refundowane w chemioterapii (kat. C).....	87
15.3. Substancje refundowane w programie lekowym B.54 (kat. B)	94

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami

05.06.2023 r.
PLR.4500.175.2023.18.PRU
PLR.4500.176.2023.18.PRU
PLR.4500.177.2023.18.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 r-ru do inf, 60 mg, 1 fiol., kod GTIN: 05909991256388

Kyprolis (karfilzomib), proszek do sporządzania r-ru do inf, 10 mg, 1 fiol., kod GTIN: 05909991298463

Kyprolis (karfilzomib), proszek do sporządzania r-ru do inf, 30 mg, 1 fiol., kod GTIN: 05909991298470

Wnioskowane wskazanie:

„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:

- [] – 60 mg; [] – 30 mg; [] – 10 mg

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[]

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 05.06.2023 r., znak PLR.4500.175.2023.18.PRU, PLR.4500.176.2023.18.PRU, PLR.4500.177.2023.18.PRU (data wpływu do AOTMiT 05.06.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2555, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Kyprolis (karfilzomib), proszek do sporządzania r-ru do inf, 60 mg, 1 fiol., kod GTIN 05909991256388
- Kyprolis (karfilzomib), proszek do sporządzania r-ru do inf, 10 mg, 1 fiol., kod GTIN 05909991298463
- Kyprolis (karfilzomib), proszek do sporządzania r-ru do inf, 30 mg, 1 fiol., kod GTIN 05909991298470

w ramach aktualnie funkcjonującego programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozowego (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 23 czerwca 2023 r., znak OT.423.1.25.2023.2.KD. Wnioskodawca przekazał uzupełnienia w dniu 18.07.2023 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Kyprolis (karfilzomib) w skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem, w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego, Analiza problemu decyzyjnego, Aestimo s.c., Kraków 2023
- Kyprolis (karfilzomib) w skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem, w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego, Analiza kliniczna, Aestimo s.c., Kraków 2023
- Kyprolis (karfilzomib) w skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem, w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego, Analiza wpływu na budżet, Aestimo s.c., Kraków 2023
- Kyprolis (karfilzomib) w skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem, w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego, Analiza ekonomiczna, Aestimo s.c., Kraków 2023
- Kyprolis (karfilzomib) w skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem, w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego, Analiza racjonalizacyjna, Aestimo s.c., Kraków 2023
- Uzupełnienie analiz względem niezgodności wskazanych w piśmie z dnia 23 czerwca nr OT.423.1.25.2023.2.KD – lek Kyprolis, zlecenie nr 58/2023 w BIP Agencji

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 GTIN	Kyprolis (karfilzomib), proszek do sporządzania r-ru do inf, 60 mg, 1 fiol., kod GTIN 05909991256388 Kyprolis (karfilzomib), proszek do sporządzania r-ru do inf, 10 mg, 1 fiol., kod GTIN 05909991298463 Kyprolis (karfilzomib), proszek do sporządzania r-ru do inf, 30 mg, 1 fiol., kod GTIN 05909991298470
Kod ATC	L01XG02 (Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe)
Substancja czynna	karfilzomib
Kryteria kwalifikacji	<ol style="list-style-type: none"> 1) stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytozowego; 2) brak progresji choroby w trakcie leczenia daratumumabem lub karfilzom b em, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta schemat leczenia; 3) LVEF \geq40%; 4) brak niewydolności serca w stopniu III i IV wg klasyfikacji NYHA; 5) brak przebytego w ciągu ostatnich 4 miesięcy zawału mięśnia sercowego; 6) brak zdiagnozowanej niekontrolowanej choroby niedokrwiennej serca oraz brak niekontrolowanych farmakologicznie nieprawidłowych zmian przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym.
Kryteria wyłączone	<ol style="list-style-type: none"> 1) progresja choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia; 2) brak co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia; 3) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 4) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia; 5) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 6) okres ciąży lub karmienia piersią; 7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego; 8) powikłania okołoinfuzyjne uniemożliwiające kontynuację leczenia zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego – dotyczy schematów zawierających leki podawane dożylnie.
Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia
Droga podania	dożylna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Karfilzomib jest inhibitorem proteasomów z grupy tetrapeptydów epoksyketonowych. Wiąże się wybiórczo i nieodwracalnie z resztą N treoniny na końcu łańcucha zawierającego aktywne miejsca proteasomu 20S, rdzeniowym kompleksem katalitycznym w obrębie proteasomu 26S, ale nie działa lub działa w niewie kim stopniu na proteazy należące do innych klas.</p> <p>W modelach nieklinicznych karfilzomib wykazywał właściwości antyproliferacyjne i proapoptotyczne w nowotworach układu krwiotwórczego.</p> <p>U zwierząt karfilzom b hamował aktywność proteasomów we krwi i w tkankach, a także tempo wzrostu guza w modelach szpiczaka mnogiego.</p> <p>W badaniach in vitro wykazano niewielki toksyczny wpływ karfilzomibu na układ nerwowy oraz minimalną reakcję na proteazy inne niż proteasomalne.</p>

Źródło: ChPL Kyprolis

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	Kyprolis w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem, z lenalidomidem i deksametazonem lub tyko 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
Warunki dopuszczenia do obrotu	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania

Źródło: ChPL Kyprolis

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Kyprolis (karfilzomib) zgodnie z aktualnym wskazaniem, tj. w skojarzeniu z **daratumumabem** i deksametazonem nie był przedmiotem oceny Agencji.

W tabeli poniżej przedstawiono rekomendacje Agencji dotyczące stosowania leku Kyprolis w skojarzeniu z **lenalidomidem** i deksametazonem lub tylko z deksametazonem we wskazaniu: leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące karfilzomibu w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego.

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 14/2023 z dnia 6 lutego 2023 r. (nr zlecenia w BIP Agencji: 121/2022)</p>	<p>Dot. Kyprolis w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: Kyprolis (karfilzomib), proszek do sporządzania r-ru do inf, 60 mg, 1 fiol., kod GTIN 05909991256388, Kyprolis (karfilzomib), proszek do sporządzania r-ru do inf, 10 mg, 1 fiol., kod GTIN 05909991298463, Kyprolis (karfilzomib), proszek do sporządzania r-ru do inf, 30 mg, 1 fiol., kod GTIN 05909991298470 w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.</p> <p>Rada Przejrzystości zgłasza uwagę do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka, z uwagi na znaczny wpływ na budżet wprowadzenia we wnioskowanym wskazaniu refundacji leku Kyprolis (karfilzomib) konieczne wydaje się dodatkowe obniżenie ceny leku.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • udowodniona skuteczność kliniczna schematów leczenia z zastosowaniem leku Kyprolis, • efektywność kosztowa
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 14/2023 z dnia 21 lutego 2023 r. (nr zlecenia w BIP Agencji: 121/2023)</p>	<p>Dot. Kyprolis w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib) w programie lekowym B.54. Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0), w istniejącej grupie limitowej i wydawanie go bezpłatnie pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Ocena dotyczy rozszerzenia refundacji dla karfilzomibu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (KRd) w II-IV linii leczenia pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym (RRMM) (...). 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.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 55/2018 z dnia 4 czerwca 2018 r. (nr zlecenia w BIP Agencji: 20/2018)</p>	<p>Dot. Kyprolis w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem</p> <p>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.</p> <p>Rada nie akceptuje zaproponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka, a także wnioskuje o obniżenie ceny leku oraz wprowadzenie dodatkowego mechanizmu RSS ograniczającego niepewność wpływu na budżet płatn. ka. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji</u></p> <p>Wydłużony całkowity czas przeżycia, zachowana efektywność kosztowa, uwzględnienie terapii w najnowszych wytycznych leczenia szpiczaka.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 54/2018 z dnia 8 czerwca 2018 r. (nr zlecenia w BIP Agencji: 20/2018)</p>	<p>Dot. Kyprolis w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje 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)” we wnioskowanym brzmieniu.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji uważa objęcie refundacją omawianej interwencji (definiowanej przez omawiany program lekowy) za niezasadne we wnioskowanym brzmieniu programu ze względu na brak dowodów naukowych odnoszących się do całej populacji wnioskowanej oraz potwierdzających skuteczność karfilzomibu (dodanego do lenalidomidu i deksametazonu) jako terapii poprzedzającej przeszczep komórek macierzystych.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted] – 60 mg; [redacted] – 30 mg; [redacted] – 10 mg
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek dostępny w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	1187.0, Karfilzomib
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Treść wskazania jest zgodna z przedłożonymi przez wnioskodawcę analizami. Kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej oraz poziom odpłatności zasadne. Dane NFZ za 2022 rok dla produktu jednostkowego karfilzomib niezależnie od produktu kontraktowego (programu lekowego) wskazują, że [redacted]

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, wielogniskową 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.

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 jakiegokolwiek terapii. Nawrót szpiczaka to wcześniej leczona choroba, która postępuje i wymaga rozpoczęcia leczenia ratunkowego, ale nie spełnia kryteriów pierwotnie opornego szpiczaka ani nawrotowego i opornego szpiczaka.

Tabela 6. Kryteria odpowiedzi na leczenie wg IMWG

Odpowiedź	Kryteria wg IMWG
Minimalna odpowiedź	<p>≥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 u pacjenta nie wyklucza odpowiedzi).</p>
Progresja choroby	<p>Wzrost ≥25% z najniższej wartości odpowiedzi w jednej lub więcej z następujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> • białka M w surowicy i/lub (absolutny wzrost wynosi ≥0,5 g/dl), • białka M w moczu i/lub (absolutny wzrost wynosi ≥200 mg/24 h), • tyko 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 albo 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	<p>Kliniczny nawrót wymaga jednego lub więcej z następujących bezpośrednich wskaźników postępu choroby i/lub dysfunkcji końcowej narządów (cechy CRAB), które uważane są za związane z proliferacyjnym zaburzeniami plazmocytów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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).

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.

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: AWA Kyprolis (OT.4231.63.2022)

3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej

W toku prac analitycznych podjęto działania mające na celu analizę informacji zebranych w bazach danych prowadzących przez płatnika publicznego – Narodowy Fundusz Zdrowia. Główną motywacją do podjęcia tego typu działań była weryfikacja założeń wnioskodawcy.

3.3.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Prace prowadzono wieloetapowo, punktem wyjścia była baza SWIAD, w której NFZ gromadzi dane dotyczące zrealizowanych świadczeń, wraz z informacją o rozpoznaniu zgodnym z ICD-10. W bazie identyfikowano wszystkich pacjentów z kiedykolwiek sprawozdanym rozpoznaniem głównym lub współistniejącym określonym jako C90.

Wyszukiwanie poszerzono o wszystkie możliwe podkody, ze względu na fakt, że dane sprawozdawcze niejednokrotnie wskazywały na brak jednolitego podejścia świadczeniodawców.

3.3.2. Liczebność populacji

Populacja została określona na podstawie indywidualnych identyfikatorów pacjenta (zanonimizowana wersja numeru PESEL). Z uwagi na zakres gromadzonych danych analizowany zakres danych obejmuje okres między styczniem 2014 r., a październikiem 2022 r. Dane zostały zaprezentowane jako unikalny identyfikator pacjenta w zadanych kryteriach bazy danych, w związku z czym dane nie podlegają kumulowaniu się.

Przedstawiono łączną liczbę pacjentów z rozpoznaniem C90 oraz C90.0 jak w tytule programu (**Metoda I**).

Określenie liczebności populacji docelowej (**Metoda II**) przeprowadzono wg następującego podejścia.

- Zidentyfikowano wszystkich pacjentów ze sprawozdanym leczeniem celowanym na szpiczaka plazmocytozy, przez które rozumie się
 - bortezomib; cyklofosfamid; deksametazon; karfilzomib; lenalidomid; pomalidomid; prednizon; talidomid; bendamustyna; daratumumab; elotuzumab; iksazomib; izatuksymab; panobinostat.
- Populację zidentyfikowaną w pierwszym kroku ograniczono w oparciu o identyfikowalne kryteria włączenia do programu B.54:
 - brak przebytego w ciągu ostatnich 4 miesięcy zawału mięśnia sercowegoPrzeprowadzono analizę rozpowszechnienia zawałów w populacji identyfikowanej **Metodą II**.

Tabela 5. Łączna liczba pacjentów z rozpoznaniem C90 w podziale na lata i miesiące (Metoda I)

Miesiąc	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022*
styczeń	4 724	4 910	5 169	5 477	5 871	6 163	6 490	5 740	5 996
luty	4 523	4 779	5 103	5 433	5 562	5 873	6 233	5 766	6 011
marzec	4 810	5 106	5 409	5 793	5 929	6 044	5 933	6 243	6 588
kwiecień	4 804	5 025	5 344	5 587	5 859	6 134	5 261	5 870	6 353
maj	4 760	4 968	5 230	5 679	5 861	6 244	5 659	5 955	6 498
czerwiec	4 638	5 126	5 464	5 628	5 793	5 869	6 153	6 090	6 545
lipiec	4 716	5 065	5 129	5 463	5 808	6 205	6 168	5 956	6 457
sierpień	4 496	4 802	5 236	5 613	5 713	5 983	5 817	5 967	6 511
wrzesień	4 862	5 162	5 544	5 689	5 818	6 190	6 416	6 321	6 647
październik	4 979	5 229	5 468	5 921	6 221	6 577	6 110	6 374	2 978
listopad	4 708	5 229	5 532	5 848	5 971	6 205	5 676	6 236	-
grudzień	4 687	5 088	5 398	5 473	5 609	5 976	5 860	6 132	-
suma		11 329	11 712	12 232	12 665	13 183	12 902	13 014	
dynamika	10 686	+6,02%	+3,38%	+4,44%	+3,54%	+4,09%	-2,13%	+0,87%	12 546
wsp.epi.	27,771	29,474	30,474	31,826	32,972	34,346	33,874	34,331	-

* rok 2022 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do października

dynamika – oznacza odsetek przyrostu rocznego populacji rozpoznawanej w roku X względem roku poprzedniego (X-1)

wsp.epi. – oznacza współczynnik chorobowości na 100 tys. mieszkańców, na podstawie GUS¹

Na przestrzeni lat 2014-2022 zidentyfikowano łącznie **41 492 pacjentów** z rozpoznaniem zgodnym z ICD-10 wskazującym na diagnozę szpiczaka mnogiego i nowotworów złośliwych z komórek plazmatycznych (C90), w ramach którego klasyfikuje się kod morfologiczny M973, M9830 z kodem określającym charakter nowotworu sprawozdanych zarówno jako główne rozpoznanie w chwili wykonywania danego świadczenia lub jedno z rozpoznań współistniejących – najszerze podejście identyfikacji potencjalnej populacji. Rozpoznanie C90 obejmuje kody szczegółowe: C90.0 szpiczak mnogi (choroba Kahlera, szpiczakowatość), 90.1 białaczka plazmatycznokomórkowa, C90.2 pozaszpiczkowa postać szpiczaka (nowotwór złośliwy z komórek plazmatycznych bliżej nieokreślony, szpiczak bliżej nieokreślony, szpiczak pojedynczy). Oszacowanie rozpowszechnienia zostało przeprowadzone w oparciu o dane sprawozdawcze NFZ, liczebność została zaprezentowana w rozbiciu na poszczególne miesiące. Analizując dynamikę przyrostu populacji uwagę zwraca fakt, że ogólna rozpoznawalność analizowanych nowotworów wykazuje tendencję wzrostową (10,7 tys. pacjentów rozpoznanych w 2014 roku w porównaniu z 13,0 tys. pacjentów rozpoznanych w roku 2021). Spadek liczebności został odnotowany wyłącznie dla porównania 2020/2019 r/r. Spadek wielkości populacji rozpoznawanej, prawdopodobnie wynika z sytuacji epidemicznej związanej z pandemią koronawirusa SARS-CoV-2, trwającej od marca na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

Na podstawie danych o ludności w analizowanych latach oszacowano również współczynnik epidemiologiczny związany z chorobowością – liczba leczonych przypadków na 100 000 mieszkańców. W analizowanym okresie obserwowano konsekwentny wzrost chorobowości z powodu analizowanej grupy nowotworów. W 2014 roku odnotowano 27,771 przypadku / 100 000 mieszkańców. W 2019 roku współczynnik był najwyższy i wyniósł 34,346 przypadku / 100 000 mieszkańców. U uwagi na połowiczne dane za rok 2022, nie szacowano współczynnika chorobowości.

¹ Roczni k Demograficzny 2022, Podstawowe informacje o liczbie i strukturze ludności Polski w 2021 r. oraz dane retrospektywne opracowane na podstawie bilansów ludności.

[Roczni k Demograficzny 2022. Tablice w formacie XLSX](#)

Tabela 6. Łączna liczba pacjentów ze sprawozdanym leczeniem celowanym na szpiczaka plazmocytoowego, w podziale na lata i miesiące (Metoda II)

Miesiąc	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022*
styczeń	4 062	4 341	4 602	4 942	5 281	5 587	5 882	5 225	5 423
luty	3 890	4 228	4 540	4 877	4 987	5 290	5 623	5 185	5 435
marzec	4 134	4 467	4 750	5 157	5 277	5 435	5 381	5 609	5 851
kwiecień	4 153	4 387	4 721	4 995	5 273	5 516	4 852	5 274	5 664
maj	4 118	4 365	4 636	5 083	5 249	5 577	5 157	5 310	5 777
czerwiec	4 033	4 486	4 809	5 030	5 213	5 326	5 548	5 459	5 832
lipiec	4 130	4 474	4 600	4 917	5 199	5 596	5 592	5 383	5 781
sierpień	3 958	4 331	4 713	5 080	5 131	5 454	5 279	5 412	5 816
wrzesień	4 228	4 546	4 915	5 080	5 226	5 570	5 780	5 656	5 895
październik	4 343	4 627	4 875	5 283	5 543	5 877	5 465	5 709	2 671
listopad	4 131	4 598	4 928	5 230	5 407	5 580	5 115	5 564	-
grudzień	4 144	4 537	4 849	4 906	5 098	5 441	5 310	5 498	-
suma	7 697	8 299	8 719	9 200	9 613	9 958	9 995	10 060	9 681
dynamika		+7,82%	+5,06%	+5,52%	+4,49%	+3,59%	+0,37%	+0,65%	
śr. /mies.	4 110,33	4 448,92	4 744,83	5 048,33	5 240,33	5 520,75	5 415,33	5 440,33	5 414,50

* rok 2022 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

dynamika – oznacza odsetek przyrostu rocznego populacji rozpoznawanej w roku X względem roku poprzedniego (X-1)

Na przestrzeni lat 2014-2022 zidentyfikowano łącznie **26 371 pacjentów** ze sprawozdanym leczeniem celowanym na szpiczaka plazmocytoowego, rozumianym jako bortezomib; cyklofosfamid; deksametazon; karfilzomib; lenalidomid; pomalidomid; prednizon; talidomid; bendamustyna; daratumumab; elotuzumab; icksazomib; izatuksymab; panobinostat. Wykazano, że około połowa populacji identyfikowanej Metodą I ma sprawozdawane produkty jednostkowe z katalogu chemioterapii lub dostępne w ramach programu lekowego jako celowane leczenie szpiczaka plazmocytoowego. Dynamika zmian wskazuje na wzrosty populacji rok do roku. Średnia miesięczna liczba pacjentów wzrastała z poziomu 4,1 tys. w 2014 roku do 5,5 tys. w 2019 roku, aktualnie wynosi ponad 5,4 tys.

Tabela 7. Charakterystyka pacjentów ze sprawozdanym leczeniem celowanym na szpiczaka plazmocytoowego

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022*
udział kobiet	51,34%	52,17%	52,69%	52,39%	51,83%	51,55%	51,21%	51,30%	51,61%
średnia wieku	65,03	65,00	65,55	65,72	66,32	66,75	66,16	66,43	66,92
SD	10,01	9,95	9,74	9,64	9,56	9,79	9,87	10,00	9,82
średnia liczba świadczeń	181,52	203,49	218,25	222,47	228,13	227,37	225,54	205,81	174,05
odsetek zgonów**	73,27%	68,50%	62,46%	55,46%	45,62%	33,15%	19,28%	-	-

* rok 2022 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

** odsetek zgonów z uwagi na dostępność danych ograniczony jest wyłącznie do danych pacjentów obserwowanych do 2020 roku

W całkowitej analizowanej populacji odnotowano łączny udział 51,25% kobiet. Udział płci żeńskiej był dominujący dla populacji identyfikowanej we wszystkich latach sprawozdawczych. Wiek pacjentów, zarówno kobiet jak i mężczyzn był porównywalny, średnio wynoszący około 66 lat dla całej populacji. Odnotowano również, że pacjenci z populacji docelowej korzystają ze znacznej liczby świadczeń opieki zdrowotnej – średnio było to 211 w horyzoncie analizy.

3.3.3. Stosowane opcje terapeutyczne

Zarówno polskie jak i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania w leczeniu nawrotowego/opornego na leczenie szpiczaka plazmocytozy nie prezentują jednolitego standardu postępowania. Wszystkie wytyczne wskazują, iż wybór sposobu leczenia uwarunkowany jest szeregiem czynników i wymaga indywidualnego podejścia do pacjenta. 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. Należy jednak wskazać, że w praktyce klinicznej prowadzonej w warunkach polskich wykorzystywane są również schematy dwulekowe.

- PVd (pomalidomid, bortezomib oraz deksametazon),
- DVd (daratumumab, bortezomib oraz deksametazon),
- DRd (daratumumab, lanalidomid, deksametazon),
- KRd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon),
- IRd (iksazomib, lenalidomid, deksametazon),
- DKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon),
- IzaPd (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon),
- IzaKd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon),
- IPd (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon),
- ERd (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon).

Tabela 8. Stosowane opcje terapeutyczne w populacji pacjentów leczonych z powodu szpiczaka plazmocytozy

TECHNOLOGIA	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022*
bendamustinum hydrochloridum	198	280	318	362	282	165	132	113	86
bortezomibum	-	991	2 295	2 644	2 760	2 870	2 837	2 852	2 464
bortezomibum - inj. 1 mg	1 006	1 131	-	-	-	-	-	-	-
cyclophosphamidum	1 593	1 344	1 271	1 320	1 306	1 164	966	973	765
daratumumabum - inj. 1 mg	-	-	-	-	-	98	296	403	429
dexamethasoni phosphas	-	-	-	-	8	63	53	37	185
dexamethasonum	6 808	7 036	7 016	6 969	6 584	6 453	5 899	5 801	5 447
ixazomibum - p.o. 1 mg	-	-	-	-	-	-	-	30	47
karfilzomib - inj. 1 mg	-	-	-	-	-	59	157	286	417
lenalidomidum - p.o. 1 mg	770	1 078	1 231	1 449	1 628	1 948	2 038	2 129	2 246
pomalidomidum - p.o. 1 mg	-	-	-	-	67	410	429	382	325
prednisonum	2 451	2 541	2 522	2 413	2 258	2 178	1 861	1 749	1 404
thalidomidum - 100 mg	2 729	2 587	2 469	2 406	2 161	1 937	1 733	1 654	1 126

* rok 2022 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

Na podstawie analizy danych sprawozdawczo-rozliczeniowych wykazano, że rosnące i największe udziały aktualnie mają bortezomib oraz lenalidomid. W przypadku tych technologii wykorzystanie podwoiło się w przypadku bortezomibu (zmiana z 1 006 pacjentów leczonych w 2014 roku na 2 852 pacjentów leczonych w ostatnim w pełni sprawozdanym roku 2021) oraz jest ponad trzykrotnie większe w przypadku lenalidomidu (zmiana z 770 pacjentów leczonych w 2014 roku na 2 129 pacjentów w 2021 r.). starsze technologie takie jak bendamustyna, cyklofosfamid czy talidomid wykazują rokroczne zmniejszanie udziałów w rynku.

3.3.3.1. Bendamustyna

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym bendamustyna w szpiczaku mnogim wskazana jest w leczeniu pierwszego rzutu w skojarzeniu z prednizonem, u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, nie kwalifikujących się do zabiegu autologicznego przeszczepiania komórek macierzystych szpiku, u których obecność istotnej klinicznie neuropatii w czasie rozpoznania uniemożliwia leczenie schematami zawierającymi talidomid lub bortezomib.

Wskazanie refundacyjne dla bendamustyny w oparciu o załącznik C.67 jest bardzo szerokie i ma brzmienie

- szpiczak mnogi i nowotwory złośliwe z komórek plazmatycznych: w drugiej i następnych liniach leczenia.

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2023 r. u chorych ze wznową/progresją po co najmniej dwóch liniach leczenia rekomenduje się m.in. schematy

- BTD (bendamustyna, talidomid, deksametazon),
- BTP (bendamustyna, talidomid, prednizon),
- BBD (bendamustyna, bortezomib, deksametazon).

Tabela 9. Wykorzystanie schematów z bendamustyną u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym

TECHNOLOGIA	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022*
BEND+PRED	63	93	88	66	48	29	29	22	18
BEND+PRED+THAL	51	81	112	157	98	55	44	36	24
BEND+DEXA+THAL	85	129	179	236	187	114	82	80	50
BEND+DEXA+BORT	72	143	211	277	229	139	109	101	77

* rok 2022 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

3.3.3.2. Cyklofosfamid

Wskazanie rejestracyjne cyklofosfamid nie precyzuje pozycji tej technologii w schemacie terapeutycznym. Cyklofosfamid może być stosowany w monoterapii lub razem z innymi chemioterapeutykami w leczeniu szpiczaka mnogiego.

Wskazanie refundacyjne nie precyzuje populacji docelowej ze szpiczakiem plazmocytowym.

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2023 r. u chorych ze wznową/progresją po co najmniej dwóch liniach leczenia rekomenduje się m.in. schemat

- PCD (pomalidomid, cyklofosfamid, deksametazon).

Wytyczne PTOK 2020 wskazują dodatkowo postępowanie paliatywne (radioterapia lub długotrwałe stosowanie małych dawek cyklofosfamidu z prednizonem) zalecane po wyczerpaniu innych opcji leczenia i/lub u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem powikłań.

Tabela 10. Wykorzystanie schematów z cyklofosfamidem u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym

TECHNOLOGIA	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022*
POMA+CYCLO+DEXA	89	88	129	139	158	118	89	72	37
CYCLO+PRED	560	464	446	424	395	321	250	207	154

* rok 2022 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

3.3.3.3. Daratumumab

Zgodnie z rejestracją produktu leczniczego Darzalex, daratumumab jest wskazany:

- w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub z bortezomibem, melfalanem i prednizonem, w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (auto-HSCT),
- w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do auto-HSCT,
- w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem, w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię,
- w monoterapii u dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia

Najnowsza wersja programu B.54 wskazuje, że daratumumab jest refundowany w schematach

- w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem DVTd,
- w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem DVd,
- w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem DRd.

Tabela 11. Wykorzystanie schematów z daratumumabem u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym

	2019	2020	2021	2022*
DARA+BORT+DEXA+THAL	70	214	263	271
DARA+BORT+DEXA	27	78	137	155
DARA+LENA+DEXA	82	242	298	266

* rok 2022 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

3.3.3.4. Karfilzomib

Wskazanie rejestracyjne Kyprolis (karfilzomib) brzmi:

- w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem, z lenalidomidem i deksametazonem lub tylko z deksametazonem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia.

Najnowsza wersja programu B.54 wskazuje, że karfilzomib jest refundowany w schematach:

- w skojarzeniu z deksametazonem,
- w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem.

Tabela 12. Wykorzystanie schematów z karfilzomibem u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym

	2019	2020	2021	2022*
KARFI+LENA+DEXA	56	147	221	248
KARFI+DEXA	-	1	54	154

* rok 2022 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

3.3.3.5. Pomalidomid

Zgodnie z rejestracją produktu Imnovid pomalidomid wskazany jest do stosowania

- w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia zawierający lenalidomid,
- w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia zawierające zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.

Najnowsza wersja programu B.54 wskazuje, że pomalidomid jest refundowany w schematach:

- w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem,
- w skojarzeniu z deksametazonem,
oraz jako składowa schematów
- elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem,
- izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem.

Tabela 13. Wykorzystanie schematów z pomalidomidem u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym

	2018	2019	2020	2021	2022
POMA+BORT+DEXA	60	366	375	339	285
POMA+DEXA	7	42	52	38	36

* rok 2022 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

3.3.4. Refundacja u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym

Raportowane wartości w refundacji aptecznej są zbliżone do cen z obwieszczenia MZ, jednak z uwagi na refundację produktów spoza obwieszczenia, w przypadku takrolimusu w maści jest to kwota sprawozdana przez aptekę. Analiza obciążenia została przeprowadzona w perspektywie płatnika publicznego, poprzez określenie łącznej kwoty refundacji u pacjentów (bez uwzględnienia dopłaty pacjentów).

Tabela 14. Refundacja stosowanych opcji terapeutycznych przez pacjentów ze sprawozdanym leczeniem celowanym w kierunku szpiczaka plazmocytoowego

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022*
AOS	5 337	5 692	5 958	6 266	6 667	6 864	7 062	7 119	6 703
	2,38	2,65	2,80	2,98	3,11	3,32	3,42	4,33	4,44
	446,22 zł	465,98 zł	469,45 zł	475,34 zł	466,87 zł	483,06 zł	484,35 zł	607,78 zł	662,69 zł
szpit.	5 803	6 267	6 572	6 879	7 064	7 312	7 099	7 253	6 786
	238,73	287,70	285,07	300,69	329,80	384,02	464,85	492,97	381,94
	41 139,46 zł	45 906,96 zł	43 375,83 zł	43 711,85 zł	46 687,96 zł	52 519,45 zł	65 480,52 zł	67 967,07 zł	56 283,32 zł
a-HSCT zawiera się w szpit.	536	608	655	734	759	687	712	736	613
	24,81	29,05	33,32	38,65	38,96	38,49	38,27	40,99	39,61
	46 281,32 zł	47 779,81 zł	50 872,99 zł	52 654,35 zł	51 326,39 zł	56 027,55 zł	53 752,71 zł	55 690,43 zł	64 617,92 zł
CHT+PL zawiera się w szpit.	4 531	4 983	5 329	5 645	5 747	5 984	5 893	6 103	5 750
	170,81	212,63	202,06	206,93	233,25	285,24	371,56	383,22	272,04
	37 697,54 zł	42 670,81 zł	37 916,97 zł	36 657,10 zł	40 587,21 zł	47 666,69 zł	63 050,41 zł	62 792,79 zł	47 310,59 zł
COVID								276	142
								2,75	1,02
								9 969,81 zł	7 153,30 zł
paliat.	778	882	879	1 024	1 126	1 141	1 148	1 093	956
	3,76	4,68	5,07	7,17	8,48	8,81	10,29	9,70	8,54
	4 831,88 zł	5 306,12 zł	5 768,44 zł	7 005,40 zł	7 533,72 zł	7 717,43 zł	8 966,65 zł	8 875,64 zł	8 932,19 zł

* rok 2022 w czasie sporządzania niniejszego dokumentu został sprawozdany do końca czerwca

w tabeli przedstawiono wartości dla każdej substancji czynnej będące odpowiednio: liczbą pacjentów, sumą udzielonej refundacji, średnią kwotą refundacji na pacjenta

AOS – wizyty w ambulatoryjnej opiece specjalistycznej; **szpit.** – koszty leczenia szpitalnego; **a-HSCT** – przeszczepienia komórek macierzystych szpiku; **CHT+PL** – koszty poniesione przez płatnika na refundację następujących substancji czynnych: bortezomib; cyklofosfamid; karfilzomib; lenalidomid; pomalidomid; talidomid; bendamustyna; daratumumab; elotuzumab; iksazomib; izatuksymab; panobinostat, **COVID** – świadczenia opieki zdrowotnej związane z zapobieganiem, przeciwdziałaniem i zwalczaniem COVID-19; **paliat.** – opieka paliatywna i hospicyjna

3.3.5. Opinie ekspertów klinicznych

Nie otrzymano żadnej odpowiedzi od ankietowanych ekspertów.

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/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 27.07.2023 r. Wykorzystano słowa kluczowe: szpiczak plazmocytowy/plasma cell myeloma, szpiczak mnogi/multiple myeloma. Na potrzeby niniejszego raportu uwzględniono wyłącznie najnowsze dokumenty, opublikowane w okresie ostatnich 3 lat.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 9 dokumentów z wytycznymi: polskimi (PGSz 2023, PTOK 2020), brytyjskimi (NICE 2022), europejskimi (EHA-ESMO 2021), amerykańskimi (ASCO 2019, IMWG2021, NCI 2021, NCCN 2023) oraz australijskimi (MSAG 2022). Wykorzystano opis wytycznych z raportu dla leku Kyprolis OT.4231.63.2022, dokonano aktualizacji wytycznych NCCC 2023 (wersja 3.2033 oraz wytycznych PGSz z lipca 2023).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PGSz 2023 (Polska)	<p><u>Zalecenia dotyczące leczenia nawrotowych i opornych postaci szpiczaka</u></p> <p>Obecny stan wiedzy nie pozwala jednoznacznie wskazać optymalnej sekwencji terapii ze względu na brak badań head-to-head porównujących bezpośrednio nowe leki w tych samych grupach chorych. Zaleca się zindywidualizowane podejście, uwzględniające czynniki takie jak: stan biologiczny, wiek, choroby współistniejące, stosowane wcześniej leczenie w kontekście nie tylko skuteczności, ale także toksyczności, oraz preferencje pacjenta.</p> <p><u>Opcje preferowane u chorych opornych na lenalidomid:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PVD (pomalidomid, bortezomib oraz deksametazon), • DVD (daratumumab, bortezomib oraz deksametazon), • KD (karfilzomib 56 mg/m², deksametazon). • IzaKD (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon), • DaraKD (daratumumab, karfilzomib, 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 powtórą 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.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>W przypadku pierwszej wznowy/progresji u chorych nieleczonych wcześniej lenalidomidem lub tych, którzy nie są oporni na lenalidomid, należy rozważyć:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DRD (daratumumab, lenalidomid, deksametazon) • KRD (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon). <p><u>W dalszej kolejności należy rozważyć:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • IRD (iksazomib, lenalidomid, deksametazon) • EloRD (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon). <p>W warunkach polskich terapia drugiej linii z racji braku finansowania powyższych leków obejmuje terapię dwulekową RD. Leczenie RD można zintensyfikować przez dodanie bortezomibu (RVD) lub cyklofosfamidu (RCD).</p> <p><u>U chorych ze wznową/progresją po co najmniej dwóch liniach leczenia rekomenduje się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PD (pomalidomid, deksametazon), • IzaPD (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon), • EloPD (elotuzumab, pomalidomid, deksametazon), • PCD (pomalidomid, cyklofosfamid, deksametazon), • PVD (pomalidomid, bortezomib, deksametazon), • KD (karfilzomib, deksametazon), • VD (bortezomib, deksametazon), • DVD (daratumumab, bortezomib, deksametazon), • daratumumab w monoterapii, • BTD (bendamustyna, talidomid, deksametazon), • BTP (bendamustyna, talidomid, prednizon), • BBD (bendamustyna, bortezomib, deksametazon), • u chorych ze wskaźnikami wysokiego ryzyka, w dobrym stanie biologicznym, rozważyć przeszczepienie allogeniczne, • DT-PACE jako krótkotrwałą kontrolę choroby z następową konsolidacją auto lub allotransplantacyjną, • udział w badaniach klinicznych, w tym szczególnie obejmujących immunoterapię. <p><u>U pacjentów ze szpiczakiem leczonym więcej niż trzema liniami leczenia rekomenduje się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Belantamab mafodotin, • Terapię CAR-T oraz TCE. <p>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie wskazano</p>
PTOK 2020 (Polska)	<p><u>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego</u></p> <p>Przy podejmowaniu decyzji o wyborze terapii należy uwzględnić wiele różnych parametrów, w tym wiek i stan kliniczny chorego, wywiad dotyczący chorób współistniejących i powikłań 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.</p> <p><u>Zalecenia dotyczące nawrotowej lub opornej choroby:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 powikłań.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>W ostatnich kilkunastu latach opracowano wiele przełomowych terapii nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocytozy, opartych na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitorach proteasomu (karfilzomib, icksazomib) • lekach immunomodulujących (pomalidomid) • przeciwciałach monoklonalnych (daratumumab, elotuzumab) • inhibitorze deacetylazy histonów (panobinostat). <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon) • DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon) • KRd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon) • IRd (icksazomib, lenalidomid, deksametazon) • ERd (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon) • PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon), <p>powinny być rozważane jako pierwszy wybór u chorych na nawrotowego/opornego PCM, jeżeli istnieje możliwość ich zastosowania (I, A).</p> <p>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).</p> <p>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, bortezomib, deksametazon).</p> <p>Objawowy szpiczak plazmocytozy 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, icksazomib), 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.</p> <p><u>Jakość dowodów naukowych:</u> <i>I – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором 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.</i></p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u> <i>A – Wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej; B – Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej; C – Wskazania określone indywidualnie.</i></p>
<p>NCCN 3.2023 (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii wcześniej leczonego szpiczaka mnogiego</p> <p><u>Rekomendowane schematy leczenia w przypadku wczesnych nawrotów (1–3 wcześniejsze terapie):</u> Jeśli nawrót trwa dłużej niż 6 miesięcy, można powtórzyć schemat leczenia podstawowego.</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku pacjentów nadal wrażliwych na bortezomib i/lub lenalidomid odpowiedni może być dowolny ze schematów leczenia wymienionych poniżej: • Iksazomib/ lenalidomid/ deksametazon (kategoria 1) • Bortezomib/ lenalidomid/ deksametazon <p><u>W przypadku oporności na bortezomib:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Daratumumab/ lenalidomid/ deksametazon (kategoria 1) • Daratumumab/ karfilzomib/ deksametazon (kategoria 1) • Karfilzomib/ lenalidomid/ deksametazon (kategoria 1) • Isatuksymab-irfc/ karfilzomib/ deksametazon (kategoria 1) • Karfilzomib/ pomalidomid/ deksametazon <p>Po jednej wcześniejszej terapii obejmującej lenalidomid i inhibitor proteasomu</p> <ul style="list-style-type: none"> • Daratumumab/ pomalidomid/ deksametazon (kategoria 1) <p>Po dwóch wcześniejszych terapiach obejmujących lenalidomid i inhibitor proteasomu</p> <ul style="list-style-type: none"> • Isatuksymab-irfc/ pomalidomid/ deksametazon (kategoria 1)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Po dwóch wcześniejszych terapiach obejmujących leki immunomodulujące i inh bitory proteasomu oraz z progresją w ciągu 60 dni od zakończenia ostatniej terapii</p> <ul style="list-style-type: none"> • Iksazomib/ pomalidomid/ deksametazon <p><u>W przypadku oporności na lenalidomid:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Daratumumab /karfilzomib/ deksametazon (kategoria 1) • Daratumumab/ bortezomib/ deksametazon (kategoria 1) • Isatuksymab-irfc/ karfilzomib/ deksametazon (kategoria 1) • Karfilzomib/ pomalidomid/ deksametazon <p>Po jednej wcześniejszej terapii obejmującej lenalidomid i inh bitory proteasomu</p> <ul style="list-style-type: none"> • Daratumumab/ pomalidomid/ deksametazon (kategoria 1) <p>Po dwóch wcześniejszych terapiach obejmujących lenalidomid i inhibitory proteasomu</p> <ul style="list-style-type: none"> • Isatuksymab-irfc/ pomalidomid/ deksametazon (kategoria 1) <p>Po dwóch wcześniejszych terapiach obejmujących leki immunomodulujące i inh bitory proteasomu oraz z progresją w ciągu 60 dni od zakończenia ostatniej terapii</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pomalidomid/ bortezomib/ deksametazon (kategoria 1) • Iksazomib/ pomalidomid/ deksametazon <p><u>Inne zalecane schematy w przypadku wczesnych nawrotów (2-3 wcześniejsze terapie):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bortezom b/ liposomalna doksorubicyna/ deksametazon (kategoria 1) • Karfilzomb (2 x tyg)/ deksametazon (kategoria 1) • Elotuzumab/ lenalidomid/ deksametazon (kategoria 1) • Selineksor/ bortezom b/ deksametazon (1 x w tyg.) (kategoria 1) • Bortezom b/ cyclofosfamid/ deksametazon • Karfilzomib/ cyclofosfamid / deksametazon • Cyclofosfamid/ lenalidomid/ deksametazon • Daratumumab/ cyclofosfamid /bortezomib/ deksametazon • Elotuzumab/ bortezom b/ deksametazon • Iksazomib/ cyclofosfamid / deksametazon <p>Po dwóch wcześniejszych terapiach obejmujących leki immunomodulujące i inh bitory proteasomu oraz z progresją w ciągu 60 dni od zakończenia ostatniej terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pomalidomid/ cyclofosfamid/ deksametazon <p>Po dwóch wcześniejszych terapiach obejmujących lenalidomid i inhibitory proteasomu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elotuzumab/ pomalidomid/ deksametazon <p><u>Kategorie dowodów:</u> 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 niższej jakości, konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; 3 – oparte na jakichkolwiek dowodach, poważne rozbieżności NCCN dotyczące tego, że technologia jest właściwa.</p>
<p>NICE 2022 (Wielka Brytania)</p>	<p>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego</p> <p><u>Rekomendowane schematy leczenia w II linii leczenia (u pacjentów kwalifikujących się do przeszczepienia):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 karfilzom b zgodnie z umową handlową. • Bortezom b w monoterapii jest rekomendowany jako opcja leczenia w postępującym szpiczaku plazmocytoowym, u pacjentów, którzy mają pierwszy nawrót po wcześniejszej terapii i nie kwalifikują się do przeszczepu komórek krwiotwórczych, spełniając następujące kryteria: <ul style="list-style-type: none"> ○ odpowiedź na bortezom b jest mierzona za pomocą obecności białka M w surowicy po maksymalnie czterech cyklach leczenia, ○ 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) ○ gdy producent zmniejszy koszt bortezom bu dla osób, które po max 4 cyklach leczenia, mają mniej niż częściową odpowiedź (jak zdefiniowano powyżej).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Rekomendowane schematy leczenia w II linii leczenia (u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jest zalecany jako opcja leczenia nawrotowego szpiczaka mnogiego u dorosłych, którzy otrzymali uprzednio jeden schemat leczenia. Karfilzomib 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. Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest rekomendowany w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego u dorosłych, którzy otrzymali uprzednio jeden schemat leczenia bortezomibem Bortezomib w monoterapii jest rekomendowany jako opcja leczenia w postępującym szpiczaku plazmocytoowym, u pacjentów, którzy mają pierwszy nawrót po wcześniejszej terapii i nie kwalifikują 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). <p><u>Rekomendowane schematy leczenia w kolejnych liniach (>2)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 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 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 plazmocytoowego 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 plazmocytoowego 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 leczenia szpiczaka mnogiego u dorosłych pacjentów przy trzecim lub kolejnym nawrocie; to znaczy po trzech poprzednich terapiach obejmujących zarówno lenalidomid, jak i bortezomib. <p><u>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie wskazano</u></p>
EHA-ESMO 2021 (Europa)	<p>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego</p> <p><u>Rekomendowane schematy leczenia w przypadku I nawrotu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 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 bortezomibie bez lenalidomidu lub daratumumabu, powinni otrzymać schemat leczenia oparty na Rd, taki jak: <ul style="list-style-type: none"> KRd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon) (I, A) DaraRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon) (I, A) IRd (iksazom, lenalidomid, deksametazon) (I, A) EloRd (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon) (I, A). <p>Dla tych pacjentów DaraRd wykazał najlepszy PFS podczas gdy dotychczas jedynie KRd i EloRd wykazały korzyści w zakresie OS w porównaniu do Rd.</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci oporni na leczenie lenalidomidem mogą otrzymywać: <ul style="list-style-type: none"> PomVD (pomalidomid, bortezomib, deksametazon) (I, A) DaraKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon) (I, A) IzaKd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon) (I, A) VenVd jest odpowiednią opcją dla pacjentów z t(11;14), wrażliwych na inhibitory proteasomu, u których leczenie lenalidomidem nie powiodło się (I, A).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Rekomendowane schematy leczenia w III i kolejnych liniach leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów, z nawrotem lub opornych na leczenie bortezom bem i lenalidomidem, zaleca się stosowanie: <ul style="list-style-type: none"> ○ DaraKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon) (I, A) ○ IsaPd (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon) (I, A) ○ IzaKd (izatuksymab, karfilzom b, deksametazon) (I, A) ○ 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). <p><u>Poziomy dowodów:</u></p> <p><i>I — Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II — Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędów (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>A — Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane</i></p> <p><i>B — Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane</i></p>
IMWG 2021 (USA)	<p>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego</p> <p><u>Rekomendowane schematy leczenia w przypadku I nawrotu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych nie wykazujących oporności na lenalidomid rekomenduje się terapię (I, A): <ul style="list-style-type: none"> ○ DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon) ○ KRd (karfilzomib-27mg/m², lenalidomid, deksametazon) • Alternatywną formą terapii jest zastosowanie (I, B): <ul style="list-style-type: none"> ○ DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon) ○ Kd (karfilzomib-27mg/m², deksametazon) ○ DKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon) ○ Isa-Kd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon) ○ IRd (iksazom, lenalidomid, deksametazon) ○ Elo-Rd (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon) ○ PVd (pomalidomid, bortezom b, deksametazon) ○ SVd (selineksor, bortezomib, deksametazon) • Jeśli terapia daratumumabem, izatuksymabem lub karfilzomibem nie jest możliwa rekomenduje się leczenie (I, B): <ul style="list-style-type: none"> ○ Rd (lenalidomid, deksametazon) ○ Vd (bortezomib, deksametazon) ○ VTd (bortezomib, talidomid, deksametazon) ○ VCd (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon) ○ VMP (bortezomib, melfalan, prednizon) • U chorych wykazujących oporność na lenalidomid preferowanym leczeniem jest zastosowanie (I, A): <ul style="list-style-type: none"> ○ PVd (pomalidomid, bortezom b, deksametazon) ○ DKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon) ○ Isa-Kd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon) • Alternatywną formą terapii jest zastosowanie: <ul style="list-style-type: none"> ○ DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon), Kd (karfilzomib, deksametazon) (I, B) ○ KPd (karfilzomib, pomalidomid, deksametazon), DPd (daratumumab, pomalidomid, deksametazon) lub IPD (ksazom b, pomalidomid, deksametazon) (I, C). • Jeśli terapia daratumumabem, izatuksymabem, karfilzomibem lub pomalidomidem jest niemożliwa, rekomendowane jest leczenie (I, C): <ul style="list-style-type: none"> ○ VCd (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon) ○ Vd (bortezomib, deksametazon) ○ VMP (bortezomib, melfalan, prednizon)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Rekomendowane schematy leczenia w przypadku kolejnych nawrotów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku kolejnych nawrotów rekomenduje się leczenie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Isa-Pd (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon) (I, A) ○ Dkd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon) (I, A) ○ DPd (daratumumab, pomalidomid, deksametazon) (I, A) ○ Isa-Kd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon) (I, A) ○ Elo-Pd (elotuzumab, lenalidomid deksametazon) (I, B) ○ KPd (karfilzomib, pomalidomid, deksametazon) (I, B) • Jeśli zastosowanie daratumumabu, karfilzomibu lub elotuzumabu nie jest możliwe rekomenduje się: <ul style="list-style-type: none"> ○ PCd (pomalidomid, cyklofosfamid, deksametazon) ○ Pd (pomalidomid, deksametazon) • Alternatywne formy leczenia (4 linia): <ul style="list-style-type: none"> ○ selinexor ○ panobinostat z inhibitorem proteosomu ○ VdT-PACE (bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd) ○ belantamab mafodotin <p><u>Poziomy dowodów:</u> <i>I — Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> <i>A — Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane</i> <i>B — Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane</i> <i>C — Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższające ryzyko (zdarzenia niepożądane, koszty itp.)</i></p>
<p>ASCO 2019 (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozy</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 kwalifikują się do przeszczepu, zawierające bortezomib, lenalidomid i deksametazon, powinny być wzięte pod uwagę. Można również rozważyć daratumumab w połączeniu z bortezomibem, melfalanem i prednizonem. (silny; korzyści przeważają nad ryzykiem; 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 ryzykiem; umiarkowana) • Leczenie nawrotowego szpiczaka plazmocytozy może być kontynuowane do momentu wystąpienia progresji choroby (umiarkowany; korzyści przeważają nad ryzykiem; 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 ryzykiem; umiarkowana) <p><u>Poziom dowodów:</u> <i>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.</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> <i>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. Czynniki decydującymi o sile rekomendacji jest równowaga: korzyści i ryzyka, pewność dowodów, zaufanie do wartości i preferencji oraz wykorzystanie zasobów.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NCI 2022 (USA)</p>	<p>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego</p> <p>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.</p> <p>W leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego dostępne są następujące opcje leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeciwciała monoklonalne: <ul style="list-style-type: none"> ○ daratumumab (wyniki badań klinicznych dla połączeń DVd (daratumumab, bortezom b, deksametazon) (B1), DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon) (B1), DKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon) (B1) i daratumumabu w monoterapii (C1) ○ elotuzumab (wyn ki badań klinicznych dla połączeń EloPd, EloRd) (A1) ○ Iztaksymab (wyniki badań klinicznych dla IZA w monoterapii oraz w skojarzeniu) (C3) • inhibitory proteasomu: <ul style="list-style-type: none"> ○ 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: <ul style="list-style-type: none"> ○ pomalidomid (wyn ki badań klinicznych dla połączeń EloPd, PVd, Pd) (B1) ○ lenalidomid (wyn ki 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 (wyn ki 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) <p>W wytycznych nie podano szczegółowej ścieżki terapeutycznej chorych na nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego. Przedstawiono jedynie dowody kliniczne dla poszczególnych leków.</p> <p><u>Poziomy dowodów:</u></p> <p>A1 – Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (RCT) (z podwójnie ślełą próbą lub bez ślepej próby) z OS jako punktem końcowym; A2 – Metaanaliza RCT z OS jako punktem końcowym; A3. RCT (podwójnie zaślepienie lub nie) z punktem końcowym dot. jakości życia (dane poprawnie zgromadzone, klinicznie znaczący i dokładnie oceniony); B1 – RCT (z podwójnie ślełą lub nieslełą 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 ślełą 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 punktem końcowym OS lub dokładnie ocenioną jakością życia; C2 – Seria przypadków lub inne badanie obserwacyjne, w tym badania z punktem końcowym różnic EFS, DFS lub PFS; C3 – Seria przypadków lub inne badanie obserwacyjne, w tym badania z punktem końcowym dot. odsetka odpowiedzi guza lub pomiaru jakości życia, który nie osiąga poziomu opisanego w A3; D – opis przypadków lub opinia eksperta</p>
<p>MSAG 2022 (Australia)</p>	<p>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego</p> <p>Nie ma jednego standardowego schematu postępowania w przypadku nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, 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.</p> <p>W wytycznych wskazano, że główne terapie w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego w Australii obejmują schematy oparte na lekach immunomodulujących (talidomid, lenalidomid, pomalidomid), przeciwciałach monoklonalnych (daratumumab), inhibitorach proteasomu (bortezomib, karfilzomib), czynnikach alkilujących, 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.</p> <p><u>Zalecenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W nawrotowym lub opornym szpiczaku plazmocytoowym 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

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>podać ten sam schemat leczenia jednak należy spodziewać się gorszego czasu i jakości odpowiedzi (siła rekomendacji: C).</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 cyklofosfamid 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. <p><u>Poziom dowodów:</u> 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.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> 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).</p>

allo-HSCT (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation) - przeszczepienie allogenicznym krwiotwórczym komórki 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 autologicznym krwiotwórczym komórki macierzystych, **BCMA** (ang. B-cell maturation antigen) - antygen dojrzewania komórek B; **CAR-T** (ang. chimeric antigen receptor T-cell) - limfocyty T ze zmodyfikowanym antygenem receptora; **Dara** - daratumumab, **DKd** (daratumumab, karfilzomib, deksametazon), **DRd** (daratumumab, lenalidomid, deksametazon), **DVd** (daratumumab, bortezomib, deksametazon), **DT-PACE** (talidomid, deksametazon, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd), **DVd** (daratumumab, bortezomib, deksametazon), **EHA-ESMO** - The European Hematology Association 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** (iksazomib, pomalidomid, deksametazon), **IRd** (iksazomib, lenalidomid, deksametazon), **IzaKd** (izatuksymab, karfilzomib, 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) – przeżycie całkowite, **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 inhibitor) 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** (bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd), **VenVd** (wenetoklaks, bortezomib, deksametazon), **VMP** (bortezomib, melfalan, prednizon)

Odnalezione wytyczne dotyczące postępowania w leczeniu nawrotowego/opornego na leczenie szpiczaka plazmocytozowego nie prezentują jednolitego standardu postępowania. Wszystkie wskazują wybór leczenia uwarunkowany szeregiem czynników. 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. W przypadku pierwszej wznowy/progresji choroby 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, bendamustyną, panobinostatem, selinexorem, wenetoklaksem, schematem PCd oraz schematem Vd-T-PACE. Wytyczne rekomendują schemat KDd (skojarzenie karfilzomibu z daratumumabem i deksametazonem) w leczeniu nawrotowego, opornego na leczenie szpiczaka plazmocytozowego (NCI 2022), podkreślając rolę tego schematu u pacjentów opornych na terapię lenalidomidem (PGSz 2023, NCCN 2023, EHA-ESMO 2021, IMWG 2021), u pacjentów bez oporności na lenalidomid (IMWG 2021) oraz u pacjentów opornych na bortezomib (EHA-ESMO 2021).

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów. Do dnia zakończenia prac nad AWA nie otrzymano żadnej odpowiedzi.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Ocenianym wskazaniem jest leczenie pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia. Wskazano, że zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. MZ z 2023 r., poz. 49), finansowane ze środków publicznych w Polsce są produkty w aptece na receptę, w ramach katalogu chemioterapii i programie lekowym.

Szczegółowe dane dotyczące wielkości opakowań zamieszczono w załączniku.

Tabela 16. Refundowane produkty lecznicze w analizowanym wskazaniu

substancja czynna	wskazanie	cena/mg [2022]
refundacja apteczna		
prednisonum	nowotwory złośliwe	0,05 zł
dexametasonum	leczenie objawowego szpiczaka mnogiego w połączeniu z innymi lekami.	0,64 zł
katalog chemioterapii		
bendamustinum hydrochloridum	C90, C90.0: w drugiej i następnym liniach leczenia	1,42 zł
bleomycin sulphate	C90, C90.0	6,76 zł
bortezomibum	C90, C90.0: zgodnie z aktualnymi zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej	35,90 zł
carboplatinum	C90, C90.0	0,22 zł
cisplatinum	C90, C90.0	0,53 zł
cyklofosfamidum	C90, C90.0	0,05 zł
cytarabinum	C90, C90.0	0,09 zł
dacarbazinum	C90, C90.0	0,16 zł
doxorubicinum	C90, C90.0	0,68 zł
doxorubicinum liposomalum pegylatum	C90, C90.0	33,10 zł
epirubicinum	C90, C90.0	nie był stosowany u pacjentów C90
etoposidum	C90, C90.0	0,16 zł
ifosfamidum	C90, C90.0	nie był stosowany u pacjentów C90
lenalidomidum	leczenie w skojarzeniu z deksametazonem dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia	22,09 zł
melphalanum	C90, C90.0	2,30 zł
plerixaforum	C90.0	824,98 zł
vincristinum	C90, C90.0	25,16 zł
program B.54		
carfilzomibum	oporny lub nawrotowy szpiczak plazmocytowy, 1-3 linie leczenia stosowane uprzednio	56,55 zł
daratumumabum	oporny lub nawrotowy szpiczak plazmocytowy, 1-3 linie leczenia stosowane uprzednio	10,21 zł
elotuzumabum	oporny lub nawrotowy szpiczak plazmocytowy, uprzednio co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocyтового, w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu	brak danych
isatuximabum	oporny lub nawrotowy szpiczak plazmocytowy, uprzednio co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocyтового, w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu	brak danych
ixazomibum	oporny lub nawrotowy szpiczak plazmocytowy, 1 linia leczenia stosowana uprzednio, obecność aberracji cytogenetycznych z grupy wysokiego ryzyka, tj.: delecji w chromosomie 17 – del(17p), lub translokacji t(4;14), lub translokacji t(14;16);	898,69 zł
pomalidomidum	oporny lub nawrotowy szpiczak plazmocytowy, 2 linie leczenia stosowane uprzednio	230,29 zł

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 17. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>schematy Kd, PVd i DVd</p>	<ul style="list-style-type: none"> • schemat Kd (karfilzom b + deksametazon), który jest refundowany w drugiej do czwartej linii leczenia, z LVEF \geq 40% i bez niewydolności serca w stopniu III i IV wg klasyfikacji NYHA lub bez przebytego w ciągu ostatnich 4 miesięcy zawału mięśnia sercowego lub bez zdiagnozowanej niekontrolowanej choroby niedokrwiennej serca oraz bez niekontrolowanych farmakologicznie nieprawidłowych zmian przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym. Schemat ten, jako refundowany, dostępny w populacji, dla której rozważany jest wnioskowany schemat KdD, zalecany przez wytyczne oraz ze względu na dostępne bezpośrednie porównanie KdD vs Kd (badanie rejestracyjne CANDOR), schemat ten należy uznać za właściwy i podstawowy komparator dla protokołu KdD • schemat DVd (daratumumab + bortezomib + deksametazon), który w Polsce finansowany jest w drugiej do czwartej linii leczenia, bez oporności na bortezomib. Schemat ten, jako refundowany oraz zalecany przez wytyczne należy uznać za właściwy komparator dla protokołu KdD • schemat PVd (pomalidomid + bortezomib + deksametazon), który jest finansowany w warunkach polskich w 2-4 linii terapii, u pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali schemat zawierający lenalidomid, i w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby. Schemat ten jako refundowany oraz zalecany przez wytyczne należy uznać za właściwy komparator dla protokołu KdD 	<p>wybór niepełny</p> <p>wnioskodawca nie przedstawił porównań z refundowanymi w ramach chemioterapii schematami</p> <ul style="list-style-type: none"> • VD (bortezomib + deksametazon) i • Rd (lenalidomid + deksametazon) <p>schematy</p> <ul style="list-style-type: none"> • DRd (daratumumab + lenalidomid + deksametazon), • KRd (karfilzomib + lenalidomid + deksametazon), • EloPd (elotuzumab + pomalidomid + deksametazon), • IRd (iksazomib + lenalidomid + deksametazon), • Pd (pomalidomid + deksametazon) <p>wnioskodawca uznał za dodatkowe i uwzględnił jedynie w ramach analizy klinicznej</p>

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 18. Kryteria selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> dorośli (≥ 18 lat) oporny lub nawrotowy szpiczak plazmocytozy wcześniejsze protokoły (linie) leczenia: co najmniej 1, ale nie więcej niż 3 ECOG 0-2 	Niezgodna z kryteriami włączenia	Komentarz pod tabelą
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> karfilzom b + deksametazon + daratumumab (KdD) w dawkowaniu zgodnym z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego Kyprolis (dopuszczano schemat dawkowania KdD zarejestrowany przez FDA: 20/70 mg/m² pc. 1× tydz., tj. zgodnie z założeniami wnioskowanego programu lekowego) 	Inne niż wymienione	Interwencja wybrana prawidłowo Dawka inna niż w PL
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> karfilzom b + deksametazon (Kd) daratumumab + bortezomib + deksametazon (DVd) pomalidomid + bortezomib + deksametazon (PVd) Dodatkowe, możliwe do rozważenia komparatory: <ul style="list-style-type: none"> daratumumab + lenalidomid + deksametazon (DRd) karfilzom b + lenalidomid + deksametazon (KRd) elotuzumab + pomalidomid + deksametazon (EloPd) pomalidomid + deksametazon (Pd) Dodatkowe komparatory (stosowane poza programem lekowym) w porównaniu pośrednim umożliwiające stworzenie sieci zależności (bortezom b + deksametazon (Vd) oraz lenalidomid + deksametazon (Rd))	Inne niż wymienione	Wybór prawidłowy, niepełny
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> 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	Punkty końcowe wybrane prawidłowo
Typ badań	badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych, w formie pełnotekstowej, Porównanie pośrednie NMA (przy nieobecności skorygowanych porównań pośrednich) – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną w formie pełnotekstowej oraz skorygowane porównania pośrednie MAIC umożliwiające stworzenie wiarygodnej sieci zależności.	Badania na zwierzętach, badania in vitro, serie przypadków i analizy ekonomiczne; abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż włączone do analizy w formie pełnotekstowej (nie dotyczy skorygowanych porównań pośrednich);	Prawidłowe założenia

Populacja

Populacja docelowa nie pokrywa się w pełni z wyżej opisaną. Wynika to z zapisów kryteriów włączenia do zaproponowanego programu lekowego (min. LVEF $\geq 40\%$, brak niewydolności serca w stopniu III i IV

wg klasyfikacji NYHA). Dodatkowo w projekcie programu lekowego nie uwzględniano stanu sprawności pacjenta w skali ECOG.

Komparatory

Właściwe komparatory stanowią wszystkie technologie opcjonalne, stosowane u pacjentów w ocenianym wskazaniu na dzień złożenia wniosku. Wnioskodawca przedstawił wyłącznie porównania ze schematami Kd (porównanie bezpośrednie) oraz ze schematami DVd oraz PVd (porównania pośrednie). Nie przedstawiono porównań ze schematami DRd, KRd, IRd, EloPD, Pd, Vd i Rd. Nie uwzględniono również prośby Agencji o przedstawienie porównania z refundowanym od lipca 2023 r. schematem IsaPd.

Wnioskodawca wskazuje m.in. brak opublikowanych badań head-to-head, brak możliwości przeprowadzenia porównań pośrednich z uwagi na brak danych porównawczych ze schematami trójlekowymi zawierającymi lenalidomid (np. KRd, DRd, IRd), heterogeniczność badań uniemożliwiająca przeprowadzenie porównania m.in. ze schematem IsaPd.

Interwencja

Program lekowy zakłada, że karfilzomib będzie podawany w dawce 70 mg raz w tygodniu (3 podania w cyklu 4-tygodniowym), tymczasem w badaniu klinicznym CANDOR podawano karfilzomib w dawce 56 mg dwa razy w tygodniu. Wnioskodawca przedstawił wyniki badania Leleu 2021, wskazujące na równoważność terapeutyczną obu schematów dawkowania.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania w:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library, w tym:

Jako datę wyszukiwania podano 14.02.2023 r.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie MEDLINE (przez PubMed), z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji i populacji. Przeszukiwanie zostało przeprowadzone 2 sierpnia 2023 r. W wyniku wyszukiwań własnych odnaleziono publikację Usmani 2023, podsumowującą wyniki badania CANDOR, opublikowaną po dacie złożenia wniosku oraz publikację DerSarkissian 2023, w której przedstawiono wyniki porównania schematów KdD i IRd.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach analizy badań pierwotnych do przeglądu wnioskodawcy włączono:

- 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa karfilzomibu w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem (KdD) w porównaniu z karfilzomibem stosowanym w skojarzeniu z deksametazonem (Kd): CANDOR (Dimopoulos 2020, Landgren 2022, Quach 2021, Siegel 2021, Usmani 2022), obejmujące pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym;
- 2 badania bez randomizacji, oceniające zastosowanie schematu KdD: EQUULEUS (publikacja Chari 2019) oraz Terpos 2021;
- 1 publikację prezentującą wyniki porównania pośredniego metodą MAIC schematów KdD i DVd (Weisel 2022);
- 1 abstrakt konferencyjny prezentujący wyniki porównania pośredniego metodą MAIC schematów KdD i PVd (Chari 2021);
- 1 publikację porównującą schematy dawkowania KdD (Leleu 2021).

Ponadto wykorzystano nieopublikowane dane wnioskodawcy pozwalające na porównanie schematów KdD ze schematami DVd i PVd.

Wnioskodawca włączył 3 badania wtórne dotyczące wnioskowanej populacji: 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą Botta 2021, Mohyuddin 2021 oraz 1 przegląd systematyczny bez metaanalizy Arnall 2022.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 19. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>CANDOR <i>Źródło finansowania:</i> Amgen</p>	<p>Typ: wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy</p> <p>Liczba ośrodków: 102 ośrodki</p> <p>Randomizacja: metodą blokową, przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych/sieciowych (IxRS), z uwzględnieniem czynników stratyfikacji.</p> <p>Zaślepienie: brak</p> <p>Typ hipotezy: superiority</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> karfilzom b: 56 mg/m² pc. 2× tydzień, IV daratumumab: 16 mg/kg mc. tygodniowo, IV deksametazon: 20 mg (40 mg tygodniowo), w 1. i 2. dniu cyklu 1 lek podawano IV, pozostałe podania leku można było podawać IV lub p.o.; (pacj. ≥75 lat: 20 mg tygodniowo) <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none"> karfilzom b: 56 mg/m² pc. 2× tydzień, IV deksametazon: 20 mg (40 mg tygodniowo), w 1. i 2. dniu cyklu 1 lek podawano IV, pozostałe podania leku można było podawać IV lub p.o.; (pacj. ≥75 lat: 20 mg tygodniowo) <p>Mediana czasu obserwacji: 50 mies. (Usmani 2023)</p> <p>Liczba pacjentów: KdD: N=312 Kd: N=154</p>	<p>Kluczowe kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> rrMM: nawrotowy lub oporny po ostatnim leczeniu choroba mierzalna, zdefiniowana przez spełnianie ≥1 z wymienionych kryteriów (w okresie 21 dni przed randomizacją): <ul style="list-style-type: none"> IgG MM: stężenie paraproteiny monoklonalnej (białka M) w surowicy ≥1,0 g/dl IgA, IgD, IgE MM: stężenie białka M w surowicy krwi ≥0,5 g/dl stężenie białka M w moczu ≥200 mg/24 h u pacjentów bez mierzalnego białka M w surowicy lub moczu: wolny łańcuch lekki w surowicy (SFLC) ≥100 mg/l (zaangażowany łańcuch lekki) i nieprawidłowy współczynnik kappa lambda w surowicy przynajmniej PR na ≥1 wcześniejszą linię terapii ≥1 i ≤3 wcześniejsze linie terapii MM (indukcja z lub bez przeszczepu szpiku kostnego z lub bez terapii podtrzymującej jest uważana za jeden schemat) wcześniejsza terapia karfilzomibem jest dozwolona, pod warunkiem wyst. ≥ PR na ostatnią terapię karfilzomibem, nie zakończono leczenia karfilzom b em z powodu wyst. AEs, nie wystąpił nawrót choroby w ciągu 60 dni od odstawienia karfilzomibu i okres przerwy od ostatniej dawki karfilzomibu do podania 1. dawki tego leku w ramach badania wynosi ≥6 mies. (w trakcie 6 mies. przerwy w leczeniu karfilzomibem, pacjenci mogą otrzymać leczenie podtrzymujące lekami, które nie są inhibitorami proteasomu ani przeciwciałami CD38) wcześniejsza terapia przeciwciałem CD38 jest dozwolona, pod warunkiem wyst. ≥ PR na ostatnią terapię przeciwciałem CD38+, nie zakończono leczenia przeciwciałem CD38 z powodu wyst. AEs, nie wystąpił nawrót choroby w ciągu 60 dni od odstawienia przeciwciała CD38 i okres przerwy od ostatniej dawki przeciwciała CD38 do podania 1. dawki tego leku w ramach badania wynosi ≥6 mies. LVEF ≥40%, ocena przez echokardiogram przezklatkowy (TTE) wiek ≥18 lat status ECOG 0-2 odpowiednia czynność wątroby w ciągu 21 dni przed randomizacją: <ul style="list-style-type: none"> bilirubina <1,5×GGN AST i ALT <2,5×GGN, ANC ≥1×10⁹/l w ciągu 21 dni przed randomizacją (badania przesiewowe powinny być niezależne od czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów przez ≥2 tyg.) hemoglobina ≥80 g/l w ciągu 21 dni przed randomizacją 	<p>Pierwszorzędowe</p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) <p>Drugorzędowe</p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival) Czas do progresji (TTP, ang. time to progression) Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, ang. overall response rate) Odpowiedź całkowita bez minimalnej choroby resztkowej (CR MRD-) Czas do uzyskania odpowiedzi Czas trwania odpowiedzi Ocena jakości życia: zmiana wyników wskaźnika GHS/QoL, odsetek pacjentów z istotną poprawą jakości życia Bezpieczeństwo

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>(zabronione przetaczanie krwinek czerwonych ≥ 7 dni przed badaniem)</p> <ul style="list-style-type: none"> • płytki krwi $\geq 75 \times 10^9/l$ u chorych z zajęciem szp ku kostnego przez szpiczaka wynosi $< 50\%$, w ciągu 21 dni przed randomizacją ($\geq 50 \times 10^9/l$, jeśli stopień zajęcia szp ku kostnego przez szpiczaka wynosi $\geq 50\%$)) (zabronione przetaczanie płytek krwi ≥ 7 dni przed badaniem) • CrCl of ≥ 20 ml/min w ciągu 21 dni przed randomizacją (wykluczano pacjentów dializowanych) • kobiety w wieku rozrodczym: ujemny wynik testu ciążowego z krwi w ciągu 15 dni przed podaniem 1. dawki leku i ujemny wynik testu ciążowego z moczu w ciągu 24 godzin przed podaniem 1. dawki leku • zgoda na stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia w ramach badania i przez 30 dni po ostatniej dawce karfilzomibu lub 3 mies. po ostatniej dawce daratumumabu (którekolwiek jest dłuższe u chorych z grupy KdD; u chorych z grupy Kd - do 30 dni po ostatniej dawce karfilzomibu) • mężczyźni aktywni seksualnie z FCBP: stos. prezerwatyw w trakcie badania i 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki karfilzomibu i/lub daratumumabu (chyba że mieli wykonaną wazektomię z medycznym potwierdzeniem sukcesu chirurgicznego) • mężczyźni: zgoda na nieoddawanie nasienia w trakcie leczenia i przez 3 mies. po ostatnim podaniu karfilzomibu i/lub daratumumabu • pisemna zgoda na udział w badaniu przed rozpoczęciem jakichkolwiek procedur w badaniu <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AKL str. 54 	

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocena jakości badań pierwotnych

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności oraz jakości metodologicznej włączonego badania zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego zaproponowaną przez Cochrane. Dodatkowo określono podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji – włączone badanie pierwotne oznaczono jako podtyp IIA. Oceny dokonało dwóch niezależnie pracujących analityków.

Wnioskodawca przeprowadził ocenę jakości badań w skali Jadad dla poszczególnych punktów końcowych. Badanie zostało ocenione na 3/5 punktów z powodu braku zaślepienia schematów leczenia.

Poniżej przedstawiono szczegóły oceny ryzyka błędu systematycznego wykonanej przez wnioskodawcę.

Tabela 20. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu CANDOR według narzędzia RoB2

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
PFS	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
OS	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
ORR	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Jakość życia	niskie	niskie	niskie	wysokie	niskie	wysokie
Bezpieczeństwo	niskie	niskie	niskie	średnie	niskie	średnie

Dla większości ocenianych domen dla poszczególnych ocenianych w badaniu CANDOR ryzyko błędu systematycznego oceniono na niskie (szczegóły przedstawiono w rozdz. 5.1. AKL wnioskodawcy).

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy

- Badanie CANDOR prowadzono bez zaślepienia, co mogło stanowić potencjalne organicznie i skutkować częstszą rezygnacją z leczenia w grupie kontrolnej – niemniej jednak, odsetki pacjentów rezygnujących z leczenia przed progresją choroby były podobne w obu grupach (KdD 15 [4,8%] vs Kd 10 [6,5%]), więc ograniczenie wynikające z braku zaślepienia nie powinno istotnie ograniczać wiarygodności porównania; ponadto ocena odpowiedzi na leczenie oraz progresja choroby były wykonywane przez zaślepioną niezależną komisję rewizyjną, a analiza OS należy do obiektywnych punktów końcowych;
- Niezakończony okres obserwacji w badaniu CANDOR (17 mies. w głównej publikacji oraz 28 mies. w uaktualnionej analizie) nie pozwala w tym momencie na wiarygodne porównanie przeżycia całkowitego pacjentów (nie uzyskano median przeżycia w żadnej z ocenianych grup) i konieczne jest prowadzenie dalszej obserwacji;
- Ograniczeniem badania CANDOR była mała liczebność niektórych podgrup (np. pacjentów ≥ 75 lat), co ograniczało możliwość przeprowadzenia dodatkowej oceny w obrębie takich podgrup, zwraca uwagę również stosunkowo duży odsetek chorych z nieokreślonym ryzykiem cytogenetycznym (około 50%), co również ograniczało możliwość oceny w podgrupach chorych ze standardowym lub wysokim ryzykiem;
- W badaniu CANDOR karfilzomib w schemacie KdD z deksametazonem i daratumumabem był podawany w dawce 56 mg/m² pc. (dawka docelowa) 2 razy w tygodniu (schemat KdD56: 20/56 mg/m² pc. 2× tydz.) i jest to postępowanie zalecane w ChPL Kyprolis. Oprócz dawkowania 2 razy w tygodniu, FDA dopuszcza również podawanie karfilzomibu raz w tygodniu w docelowej dawce 70 mg/m² pc. (w skojarzeniu deksametazonem i daratumumabem) – schemat KdD70: 20/70 mg/m² pc. 1× tydz. (FDA 2020). Podobny, alternatywny schemat podawania karfilzomibu jest już obecny w aktualnym programie lekowym w przypadku schematu Kd oraz występuje w proponowanym programie lekowym (KdD70). Odnaleziono skorygowane porównanie pośrednie IPTW (Leleu 2021) w którym na podstawie wyników badania CANDOR i EQUULEUS potwierdzono podobną skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo obu schematów dawkowania karfilzomibu;
- Głównymi ograniczeniami badania EQUULEUS (Chari 2019) była stosunkowo mała liczba ocenianych pacjentów (85 ogółem), brak grupy kontrolnej oraz krótki okres obserwacji (mediana 16,6 miesięcy) ponadto, badanie nie było prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej;
- Ograniczeniem badania Terpos 2021 był brak randomizacji, mała liczba pacjentów w ocenianych grupach (14 vs 11, DKd vs Kd) oraz specyfika ocenianych punktów końcowych – oceniano jedynie wpływ dodania daratumumabu do schematu Kd na kardiotoksyczność karfilzomibu; z uwagi na brak eksperymentalnego charakteru, badanie można było uznać za reprezentujące warunki rzeczywistej praktyki klinicznej.

Uwagi analityków Agencji

Kluczowym ograniczeniem jest fakt, że w schemat dawkowania w badaniu CANDOR odbiegał od schematu dawkowania w proponowanym programie lekowym, jednakże przedstawione wyniki badania Leleu 2021 pozwalają wnioskować o równoważności terapeutycznej obu schematów. Ponadto, charakterystyka populacji pacjentów w badaniu CANDOR odbiegała od proponowanych kryteriów włączenia do programu lekowego.

4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia syntezy według wnioskodawcy

- W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano tylko jedno badanie z randomizacją CANDOR, które bezpośrednio porównywało schematu KdD ze Kd – nie odnaleziono badań head-to-head z pozostałymi schematami wybranymi jako komparatory w niniejszej analizie: KRd, DRd, DVd, PVd, EloPd, oraz Pd;
- Odnaleziono porównania pośrednie korygowane charakterystykami wyjściowymi MAIC (ang. matching adjusted indirect comparison) dla KdD vs DVd oraz PVd. Metoda MAIC pozwala na bardziej wiarygodne porównanie pośrednie wybranych interwencji, gdyż umożliwia zmniejszenie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w istotnych charakterystykach wejściowych, mających duży wpływ na analizowany efekt. Odnaleziono także badania umożliwiające w teorii utworzenie klasycznej sieci porównania pośredniego, (KdD versus DVd oraz PVd), jednak szereg zidentyfikowanych ograniczeń (...) obniżał wiarygodność takiego porównania, w związku z czym, przy dostępności bardziej wiarygodnych analiz MAIC, odstąpiono od jego przeprowadzenia.
- Porównanie pośrednie schematów KdD oraz DVd oraz PVd przeprowadzono w oparciu o analizę MAIC – analiza taka pozwalała na zniwelowanie różnic pomiędzy badaniami, które ograniczały wiarygodność porównania pośredniego i ogólnie pozwalała na bardziej wiarygodne porównanie ocenianych schematów, niemniej jednak wciąż dotyczyły jej pewne ograniczenia: mała liczba dostępnych badań; mała liczba pacjentów w analizowanych podgrupach chorych dopasowywanych pod względem określonych charakterystyk wyjściowych, skutkująca brakiem możliwości przeprowadzenia porównania w założonej podgrupie chorych; niepełne raportowanie w analizowanych badaniach wybranych charakterystyk wyjściowych wykorzystywanych w dopasowaniu;
- Dla porównania schematu KdD ze schematami KRd oraz DRd, a także EloPd oraz Pd nie udało się stworzyć sieci zależności z uwagi na brak badań porównujących schematy Kd vs Rd oraz Pd, nie odnaleziono także odpowiednich analiz MAIC. Istotnymi czynnikami wpływającymi na ocenę skuteczności terapii szpiczaka plazmocytoowego są różnice w charakterystykach pacjentów i definicjach punktów końcowych. Dodatkowo należy wziąć także pod uwagę różnice w metodyce prób klinicznych, np. możliwość zmiany ramienia badanego (ang. cross-over) czy obecność zaślepienia (Cope 2020, Davies 2022). Często przez to nie jest możliwe przeprowadzenie klasycznego porównania pośredniego pomiędzy schematami znajdującymi się w dwóch różnych sieciach. Próba stworzenia rozległej wielowęzłowej metaanalizy sieciowej jest ograniczona przez znaczącą heterogenność poszczególnych badań w zakresie metodyki i populacji. Dodatkowo w przypadku porównań NMA konieczne jest stosowanie różnych uproszczeń i założeń celem połączenia tych dwóch niezależnych sieci opartych na bortezomibie i lenalidomidzie czy pomalidomidzie, gdzie niektóre węzły łączy się wykorzystując dopasowywane dane z badań obserwacyjnych, albo dedykowane analizy MAIC lub ogólne założenia o równoważnej skuteczności niektórych schematów leczenia. Wszystkie te podejścia wiążą się z różnymi, znaczącymi ograniczeniami (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 postępowaniem w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego w ostatnich latach, różnice te będą ulegać dalszemu pogłębieniu (Davies 2022). Należy podkreślić, że w przypadku wcześniejszej oceny dla leku Kyprolis analitycy AOTMiT przychyliili się do zasadności argumentacji dotyczącej trudności w stworzenia pełnej wiarygodnej sieci NMA umożliwiającej porównanie wszystkich schematów stosowanych w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego oraz zaakceptowali przedłożone analizy, w których porównanie schematu KRd ze schematem DVd prowadzono w oparciu o analizę MAIC (AOTMiT 121/2022).
- Odnaleziono 2 badania bez randomizacji: jedno z nich było eksperymentalną próbą fazy 1b, oceniającą alternatywne dawkowanie karfilzomibu w schemacie KdD (70 mg/m²), natomiast drugie było prospektywnym badaniem obserwacyjnym, w którym oceniano wpływ uwzględnienia w schemacie leczenia daratumumabu w kontekście zmniejszenia kardiotoksyczności karfilzomibu – w praktyce, jedynie to badanie można było uznać za prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, w związku z czym ocena skuteczności schematu KdD w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej była ograniczona.

Uwagi analityków Agencji

Kluczowym ograniczeniem analizy klinicznej wnioskodawcy jest brak porównania ze wszystkimi refundowanymi komparatorami.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

- **Porównanie bezpośrednio schematu KDd ze schematem Kd**

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki analizy skuteczności klinicznej karfilzomibu stosowanego w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem (schemat KDd) w porównaniu z karfilzomibem w skojarzeniu z deksametazonem (Schemat Kd) w oparciu o randomizowane badanie kliniczne CANDOR. Przedstawiono wyniki dla możliwie najdłuższego okresu obserwacji, dla całej populacji z badania CANDOR. W AKL wnioskodawcy znajdują się dane z innych okresów czasu oraz dla poszczególnych podgrup pacjentów. Dane przedstawione przez wnioskodawcę uzupełniono o wyniki końcowej publikacji z badania CANDOR, Usmani 2023, opublikowanej po dacie złożenia wniosku refundacyjnego. Wyniki istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

Charakterystyka populacji

Mediana wieku pacjentów włączonych do badania CANDOR w grupie KDd wynosiła 64, a w grupie Kd 64,5 lat. Odsetek mężczyzn wyniósł odpowiednio 57% i 59%, z pacjentów z Europy 66% i 67%. 95% pacjentów miało stopień sprawności w skali ECOG wynoszący 0 lub 1.

Mediana liczby wcześniejszych terapii wyniosła 2. 46% pacjentów z grupy KDd i 45% pacjentów z grupy Kd otrzymało wcześniej 1 linię terapii, pozostali pacjenci otrzymali wcześniej ≥ 2 linie terapii. Najczęściej stosowanym wcześniej leczeniem był inhibitor proteasomu (93% w grupie KDd i 90% w grupie Kd) lub bortezomib (92% w grupie KDd i 87% w grupie Kd). Rzadziej stosowano lek immunomodulujący (odpowiednio 66% i 71%), przeszczepienie komórek macierzystych (63% i 49%) i lenalidomid (39% i 48%).

Skuteczność kliniczna

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Przeżycie wolne od progresji (PFS) było pierwszorzędownym punktem końcowym. W badaniu CANDOR zdefiniowano go jako czas, który upłynął od randomizacji do progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (brano pod uwagę wcześniejsze zdarzenie). Schemat KDd był IS lepszy niż schemat Kd w zakresie PFS. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

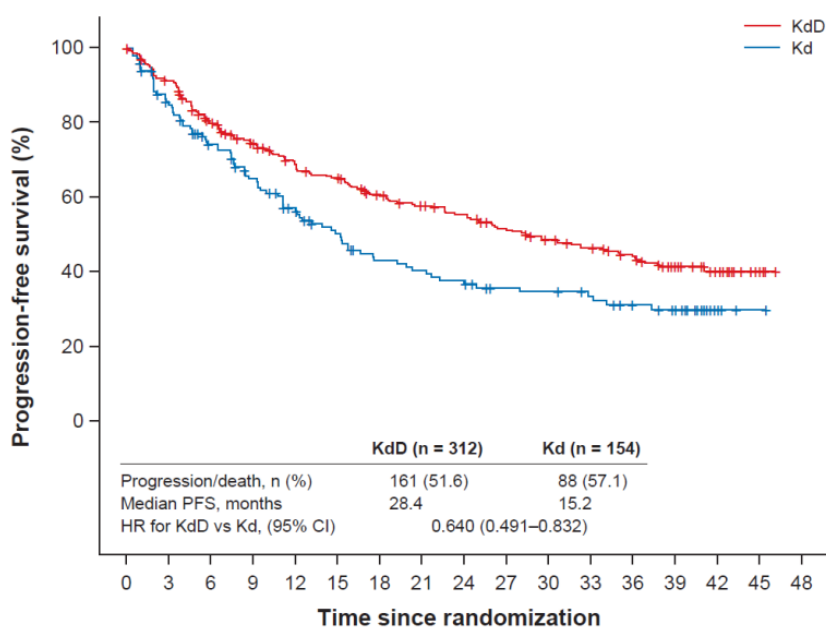
18-miesięczne PFS uzyskało 62% pacjentów (95% CI: 55,4%; 67,1%) w grupie KDd oraz 43% pacjentów (95% CI: 32,4%; 52,8%) w grupie Kd.

Tabela 21. Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) w badaniu CANDOR, źródło: Usmani 2022, Usmani 2023

Punkt końcowy	Okres obserwacji Mediana (IQR) [mies.]	KDd, N=312 Mediana (95% CI)	Kd, N=142 Mediana (95% CI)	HR (95% CI) p
Przeżycie wolne od progresji [mies.]	KDd: 27,8 (25,6; 29,5) Kd: 27,0 (13,2; 28,6)	28,6 (22,7; NO)	15,2 (11,1; 19,9)	0,59 (0,45; 0,78) p < 0,0001
	KDd: ok. 39*	28,4 (22,7; 36,2)	15,2 (11,1; 19,9)	0,64 (0,49; 0,83) p < 0,0001

*wyniki z końcowej publikacji z badania CANDOR, Usmani 2023, opublikowanej po dacie złożenia wniosku

Na rysunku poniżej przedstawiono wyniki badania CANDOR w zakresie przeżycia wolnego od progresji.



Number of patients at risk:

KdD	312	279	235	210	189	178	159	146	138	123	113	106	95	72	19	6	0
Kd	154	120	99	83	69	57	47	44	40	34	33	29	24	19	4	1	0

HR, hazard ratio; Kd, carfilzomib and dexamethasone; KdD, carfilzomib, daratumumab; PFS, progression-free survival.

Rysunek 1. Wyniki badania CANDOR w zakresie PFS, źródło: Usmani 2023

Wnioskodawca przedstawił również wyniki analizy w zakresie PFS w podgrupach, m.in. w zależności od wcześniejszego leczenia. Na zmianę wnioskowania (brak IS różnic pomiędzy KdD i Kd w zakresie PFS) wpływ miał m.in. brak wcześniejszej ekspozycji na bortezomib lub iksazomib, brak leczenia lenalidomidem u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni 1 linią (ale brak leczenia lenalidomidem u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni 2 lub 3 liniami nie wpływał na zmianę wnioskowania, w zakresie PFS schemat KdD był IS lepszy Kd). Szczegóły znajdują się a AKL wnioskodawcy na stronach 74-80.

Przeżycie całkowite (OS)

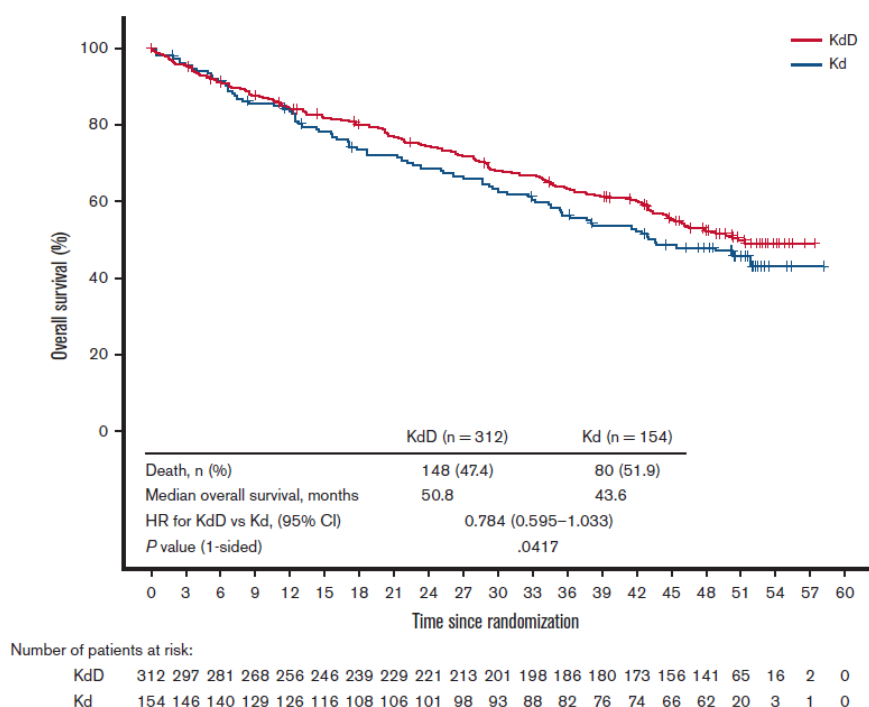
Przeżycie całkowite było drugorzędowym punktem końcowym w badaniu CANDOR. Ani w analizie głównej, ani w analizie przeprowadzonej w dłuższym okresie obserwacji nie uzyskano mediany przeżycia całkowitego, dlatego wnioskodawca nie miał możliwości, aby w sposób wiarygodny porównać oceniane schematy w zakresie OS. Wyniki w zakresie OS znalazły się w końcowej publikacji z badania CANDOR, opublikowanej po dacie złożenia wniosku. Nie odnotowano IS różnicy pomiędzy schematami KdD i Kd w zakresie przeżycia całkowitego, dla całej populacji z badania. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) w badaniu CANDOR, źródło: Usmani 2022, Usmani 2023

Punkt końcowy	Okres obserwacji: mediana (IQR) [mies.]	KDd, N=312 Mediana OS (95% CI)	Kd, N=154 Mediana OS (95% CI)	HR (95% CI) p
Przeżycie całkowite [mies.]	KDd: 27,8 (25,6; 29,5) Kd: 27,0 (13,2; 28,6)	NO n=89 (29%)	NO n=51 (33%)	-
	> 50*	50,8 (44,7; NO)	43,6 (35,3; NO)	0,78 (0,60; 1,03) p=0,0417

*wyniki z końcowej publikacji z badania CANDOR, Usmani 2023, opublikowanej po dacie złożenia wniosku

Na rysunku poniżej przedstawiono wyniki badania CANDOR w zakresie przeżycia całkowitego.



Rysunek 2. Wyniki badania CANDOR w zakresie OS, źródło: Usmani 2023

Zdaniem autorów publikacji Usmani 2023 wyniki analiz wrażliwości są spójne z wynikami analizy podstawowej. Warto nadmienić, że dla dwóch spośród czterech scenariuszy odnotowano IS przewagę schematu KDd nad schematem Kd.

Autorzy analizy przeprowadzili również porównanie w zakresie OS w podgrupach. Dla większości podgrup nie obserwowano IS różnic pomiędzy schematami w zakresie OS. Jednakże, schemat KDd okazał się IS lepszy niż schemat Kd u pacjentów:

- w stopniu III w skali ISS: HR= 0,584 (95%CI: 0,345; 0,989),
- ze stopniem sprawności 2 w skali ECOG: HR= 0,196 (95% CI: 0,049; 0,779),
- z wysokim ryzykiem cytogenetycznym: HR= 0,521 (0,288; 0,942),
- wcześniej nieleczonych lekami immunomodulującymi: HR= 0,558 (95% CI: 0,335; 0,929).

Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe związane z progresją choroby

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki w zakresie pozostałych drugorzędowych punktów końcowych. Schemat KDd miał IS przewagę nad schematem Kd w zakresie czasu do progresji oraz czasu do kolejnej linii leczenia. Wybór schematu nie miał wpływu na czas do kolejnej progresji choroby lub zgonu. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Wyniki porównania schematu KDd ze schematem Kd z badania CANDOR w zakresie punktów końcowych związanych z progresją choroby, źródło: Usmani 2022

Punkt końcowy	KDd, N=312 mediana okresu obserwacji (IQR): 27,8 (25,6; 29,5) mies. Mediana (95% CI)	Kd, N=142 mediana okresu obserwacji (IQR): 27,0 (13,2; 28,6) mies. Mediana (95% CI)	HR (95% CI)
Czas do progresji (TTP) [mies.]	NO (28,1; NO)	15,7 (12,0; 21,7)	0,50 (0,37; 0,67)
Czas do kolejnej linii leczenia (TTNT) [mies.]	NO (30,1; NO)	18,1 (13,6; 25,0)	0,47 (0,35; 0,63)
Czas do kolejnej progresji choroby lub zgonu (dPFS2) [mies.]	NO (NO; NO)	33,2 (33,2; NO)	0,73 (0,53; 1,01)

HR (ang. Hazard Ratio) – współczynnik ryzyka

Odpowiedź na leczenie

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki badania CANDOR w zakresie uzyskiwanej odpowiedzi na leczenie. Schemat KDd okazał się IS lepszy niż schematu Kd w zakresie uzyskiwania odpowiedzi na leczenie, ocenianej jako ogólna odpowiedź na leczenie (ORR), odpowiedź całkowita (CR) lub rygorystyczna całkowita odpowiedź (sCR) oraz bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR) lub lepsza.

W końcowej publikacji z badania CANDOR, opublikowanej po dacie złożenia wniosku, przedstawiono dodatkowo punkty końcowe związane z odsetkiem pacjentów z wynikiem negatywnym dla minimalnej choroby resztkowej (MRD-) oraz jednoczesnym MRD- i całkowitą odpowiedzią całkowitą na leczenie (CR). Wyniki przedstawiono dla populacji ITT. Schemat KDd okazał się IS lepszy niż schematu Kd w zakresie uzyskiwania MRD- oraz MRD- CR, zarówno po 12 mies. leczenia, jak i w jakimkolwiek punkcie czasowym. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Wyniki porównania schematu KDd ze schematem Kd z badania CANDOR w zakresie punktów końcowych związanych z odpowiedzią na leczenie, źródło: Usmani 2022, Usmani 2023

Punkt końcowy	KDd, N=312 mediana okresu obserwacji (IQR): 27,8 (25,6; 29,5) mies. % (95%)	Kd, N=142 mediana okresu obserwacji (IQR): 27,0 (13,2; 28,6) mies. % (95%)	OR/ RB (95% CI)	RD (95% CI) p
Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR)	84,3% (79,8; 88,1)	72,7% (65,0; 79,6)	OR (95% CI): 2,15 (1,3; 3,5)	0,12 (0,03; 0,20) p = 0,0052
Odpowiedź całkowita (CR) lub rygorystyczna całkowita odpowiedź (sCR)	33,0% (bd)	13% (bd)	RB (95% CI): 2,54 (1,64; 3,94) p < 0,0001	0,20 (0,13; 0,27) p < 0,0001
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR) lub lepsza	69,2%	47,4%	RB (95% CI): 1,46 (1,22; 1,75) p < 0,0001	0,22 (0,12; 0,31) p < 0,0001
Minimalna choroba resztkowa - wynik negatywny (MRD-) po 12-mies. leczenia*	n = 57 18,3% (14,1; 23,0)*	n=8 5,2% (2,3; 10,0)*	OR (95% CI): 4,403 (2,07; 9,66)* 4,08 (1,89; 8,79) p<0,001**	0,13 (0,08; 0,19) p<0,001**
Minimalna choroba resztkowa – wynik negatywny przy jednoczesnej całkowitej odpowiedzi na leczenie (MRD- CR) po 12 mies. leczenia	n = 40 12,8% (9,3; 17,0)*	n=3 1,9% (0,4; 5,6)*	OR (95% CI): 7,819 (2,36; 25,86)* 7,4 (2,25; 24,33) p<0,001**	0,11 (0,07; 0,15) p<0,001**
Minimalna choroba resztkowa - wynik negatywny (MRD-) w jakimkolwiek czasie	n = 87 27,9% (23,0; 33,2)*	n = 14 9,1% (5,1; 14,8)*	OR (95% CI): 4,222 (2,28; 7,83)* 3,87 (2,12; 7,06) p<0,001**	0,19 (0,12; 0,26) p<0,001**
Minimalna choroba resztkowa – wynik negatywny przy jednoczesnej całkowitej odpowiedzi na leczenie (MRD- CR) w jakimkolwiek czasie	n = 68 21,8% (17,3; 26,8)*	n = 12 7,8%(4,1; 13,2)*	OR (95% CI): 3,551 (1,83; 6,88)* 3,3 (1,73; 6,3) p<0,001**	0,14 (0,08; 0,2) p<0,001**

OR (ang. Odds Ratio) – iloraz szans; RB (ang. Relative Benefit) - korzyść względna; RD (ang. Risk Difference) – różnica ryzyka

* wyniki z publikacji Usmani 2023

** obliczenia własne analityków Agencji

Jakość życia

W badaniu CANDOR jakość życia pacjentów mierzono jako zmianę wyniku wskaźnika GHS/QoL kwestionariusza QLQ-C30 oraz jako odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą jakości życia (uzyskanie poprawy wskaźnika GHS/QoL o przynajmniej 10 punktów w stosunku do wartości wyjściowej). W tabeli poniżej przedstawiono ogólną zmianę wyniku wskaźnika GHS/QoL kwestionariusza QLQ-C30 oraz zmiany od wartości wyjściowej na końcu poszczególnych cykli leczenia. Nie odnotowano IS różnic pomiędzy schematami KDd oraz Kd. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Wyniki porównania schematu KdD ze schematem Kd z badania CANDOR w zakresie zmiany wskaźnika GHS/QoL, źródło: Siegel 2021

Punkt czasowy ceny	KDd, N=281 Średnia zmiana	Kd, N=128 średnia zmiana	MD (95% CI)
Ogółem	1,95	1,89	0,06 (-2,39; 2,50)
Pod koniec cyklu 3.	0,78	1,35	-0,57 (-3,14; 2,01)
Pod koniec cyklu 6.	1,34	1,43	-0,10 (-2,55; 2,35)
Pod koniec cyklu 9.	1,89	1,52	0,37 (-2,10; 2,84)
Pod koniec cyklu 12.	2,45	1,61	0,84 (-1,81; 3,49)
Pod koniec cyklu 15.	3,00	1,69	1,31 (-1,63; 4,25)
Pod koniec cyklu 18.	3,55	1,78	1,78 (-1,55; 5,11)
Pod koniec cyklu 21.	4,11	1,86	2,25 (-1,53; 6,02)
Pod koniec cyklu 24.	4,66	1,95	2,72 (-1,55; 6,98)

MD (ang. Mean Difference) – średnia ważona różnic

W tabeli poniżej przedstawiono odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą jakości życia ogółem oraz po zakończeniu poszczególnych cykli leczenia. Schemat KDd okazał się IS lepszy niż schemat Kd w zakresie odsetka chorych, którzy uzyskali klinicznie istotną poprawę jakości życia ogółem oraz pod koniec cyklu 9. Dodatkowo, różnica ryzyka uzyskania klinicznie istotnej poprawy pod koniec cyklu 12 oraz pod koniec cyklu 18 wskazuje na IS przewagę schematu KDd.

Tabela 26. Wyniki porównania schematu KDd ze schematem Kd z badania CANDOR w zakresie klinicznie istotnej poprawy jakości życia, źródło: Siegel 2021

Punkt czasowy oceny	KDd n/N (%)	Kd n/N (%)	OR (95% CI)	RB (95% CI)	RD (95% CI)
Ogółem	155/281 (55,2%)	55/128 (43,0%)	1,65 (1,10; 2,45)	1,28 (1,02; 1,61) p = 0,0301	0,12 (0,02; 0,23) p = 0,0211
Pod koniec cyklu 3.	68/262 (26,0%)	28/124 (22,6%)	1,2 (0,7; 1,9)	1,15 (0,78; 1,69) p = 0,4782	0,03 (-0,06; 0,12) p = 0,4662
Pod koniec cyklu 6.	74/244 (30,3%)	24/96 (25,0%)	1,2 (0,7; 2,1)	1,21 (0,82; 1,80) p = 0,3381	0,05 (-0,05; 0,16) p = 0,3156
Pod koniec cyklu 9.	69/203 (34,0%)	11/79 (13,9%)	3,0 (1,5; 6,0)	2,44 (1,37; 4,36) p = 0,0026	0,20 (0,10; 0,30) p < 0,0001
Pod koniec cyklu 12.	61/188 (32,5%)	13/65 (20,0%)	1,9 (0,9; 3,7)	1,62 (0,96; 2,75) p = 0,0725	0,12 (0,01; 0,24) p = 0,0388
Pod koniec cyklu 15.	59/164 (36,0%)	13/53 (24,5%)	1,6 (0,8; 3,3)	1,47 (0,88; 2,45) p = 0,1445	0,11 (-0,02; 0,25) p = 0,1019
Pod koniec cyklu 18.	46/141 (32,6%)	9/49 (18,4%)	1,9 (0,9; 4,3)	1,78 (0,94; 3,36) p = 0,0767	0,14 (0,01; 0,28) p = 0,0359
Pod koniec cyklu 21.	12/43 (27,9%)	1/11 (9,1%)	3,0 (0,4; 52,2)	3,07 (0,45; 21,14) p = 0,2546	0,19 (-0,03; 0,40) p = 0,0884
Pod koniec cyklu 24.	3/9 (33,3%)	1/2 (50,0%)	1,0 (0,0; 29,8)	0,67 (0,13; 3,53) p = 0,6333	-0,17 (-0,92; 0,59) p = 0,6666

OR (ang. Odds Ratio) – iloraz szans; RB (ang. Relative Benefit) - korzyść względna; RD (ang. Risk Difference) – różnica ryzyka

• Porównanie pośrednie schematu KDd ze schematem DVd

Wnioskodawca przedstawił wyniki porównania pośredniego schematu KDd (karfilzomib, daratumumab i deksametazon) ze schematem DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon) przeprowadzonego metodą MAIC, na podstawie publikacji Weisel 2022 oraz nieopublikowanych danych wnioskodawcy.

Metodologia, charakterystyka populacji w badaniu Weisel 2022

Autorzy publikacji wskazują, że w celu dokonania porównania pośredniego, wykonano przegląd systematyczny, w wyniku którego odnaleziono 4 randomizowane badania kliniczne: CANDOR (KdD vs. Kd), ENDEAVOR (Kd vs. Vd), CASTOR (DVd vs. Vd) oraz LEPUS (DVd versus Vd). Z uwagi na dużą heterogeniczność odnalezionych badań, zwłaszcza w zakresie wcześniejszego zastosowania bortezomibu, odstąpiono od wykonania metaanalizy sieciowej i podjęto decyzję o wyborze analizy MAIC, uwzględniającej możliwość dopasowania danych. Dla schematu KDd wykorzystano dane z poziomu pacjenta z badania CANDOR, a dla schematu DVd dane zagregowane pochodzące z badania CASTOR. Pominięto wyniki badania LEPUS z uwagi na mniejszą liczebność populacji pacjentów, pochodzących wyłącznie z Chin). Dopasowanie populacji obejmowało kryteria włączenia/ wykluczenia do/z badań oraz charakterystykę początkową pacjentów.

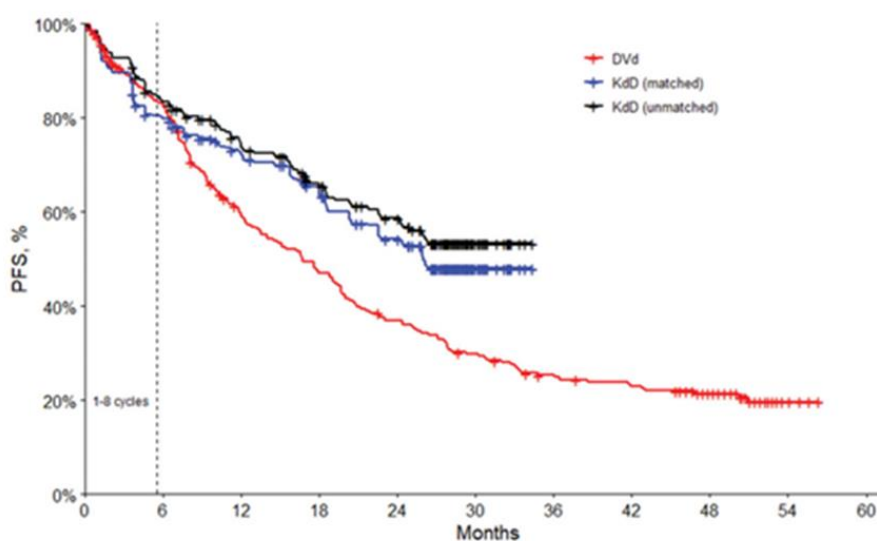
Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Poniżej przedstawiono wyniki analizy MAIC dla populacji ITT, pochodzące z publikacji Weisel 2022. Zarówno po dopasowaniu danych w pełnym zakresie, jak i po dopasowaniu wyłącznie w zakresie kryteriów włączenia do badań (bez dopasowania charakterystyki początkowej pacjentów), zastosowanie schematu KDd IS bardziej obniżało ryzyko progresji choroby niż zastosowanie schematu DVd. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Wyniki porównania schematu KDd ze schematem DVd (analiza MAIC), źródło: Weisel 2022

Oceniany parametr	KDd po dopasowaniu danych, N=198 (efektywna wielkość próby odpowiada 82 pacjentom)	DVd, N=251
PFS 8-miesięczne	76,3%	72,2%
PFS 12-miesięczne	72,7%	59,9%
PFS 18-miesięczne	65,3%	46,9%
HR (95% CI) po dopasowaniu danych	0,64 (0,46; 0,90)	
HR (95% CI) po dopasowaniu danych dla kryteriów włączenia do badań, bez dopasowania w zakresie charakterystyki początkowej pacjentów	0,54 (0,41; 0,70)	

Na rysunku poniżej przedstawiono odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby w horyzoncie czasowym obejmującym 5 lat dla schematu DVd oraz 3 lat dla schematu KDd z badania Weisel 2022.



Rysunek 3. Porównanie pośrednie schematu KDd ze schematem DVd w zakresie przeżycia wolnego od progresji, źródło: Weisel 2022.

Wnioskodawca przedstawił również wyniki własnej analizy MAIC, obejmującej 3 różne okresy czasu oraz populację ogólną i podgrupy pacjentów.

Wyniki analizy MAIC wnioskodawcy opartej na danych dla schematu KdD z odcięciem danych w czerwcu 2020 są spójne z wynikami analizy opisanej w publikacji Weisel 2022.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



• Porównanie pośrednie schematu KDd ze schematem PVd

Wnioskodawca przedstawił wyniki porównania pośredniego schematu KDd (karfilzomib, daratumumab, deksametazon) ze schematem PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon) przeprowadzonego metodą MAIC, na podstawie publikacji Chari 2021 (abstrakt konferencyjny) oraz nieopublikowanych danych wnioskodawcy.

Metodologia i charakterystyka pacjentów w badaniu Chari 2021

W analizie Chari 2021 dla porównania schematów KDd i PVd wykorzystano dane dotyczące początkowej charakterystyki pacjentów oraz uzyskanych wyników w zakresie PFS z badań CANDOR oraz OPTIMISSM. Wykonano porównanie naiwne (bez dopasowania) oraz analizę MAIC (z dopasowaniem danych). Dopasowaniem objęto dane pacjentów leczonych wcześniej lenalidomidem w badaniu CANDOR (dla schematu KDd) oraz opublikowaną charakterystykę początkową pacjentów biorących udział w badaniu OPTIMISSM (dla schematu PVd). Obliczono ważone współczynniki PFS. Dopasowanie danych objęło wiek, stopień choroby, oporność na lenalidomid, liczbę wcześniejszych linii leczenia. Wykonano alternatywne scenariusze, aby ocenić wiarygodność obliczeń. Wykorzystano dane dla 123 pacjentów leczonych lenalidomidem w badaniu CANDOR oraz 281 pacjentów leczonych w badaniu OPTIMISSM. Nie odnotowano znaczących różnic w charakterystyce pacjentów.

Przeżycie wolne od progresji (PFS)

- Pacjenci leczeni wcześniej lenalidomidem

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki badania Chari 2021. Z uwagi na brak znaczącej heterogeniczności pomiędzy grupami, przedstawiono zarówno wyniki porównania naiwnego (bez dopasowania danych) jak i MAIC (z dopasowaniem danych). Niezależnie od metody porównania, schemat KDd IS bardziej obniżał ryzyko progresji choroby niż zastosowanie schematu PVd). Należy podkreślić, że populację w badaniu Chari 2021 stanowili wyłącznie pacjenci leczeni wcześniej lenalidomidem.

Tabela 30. Wyniki porównania schematu KDd ze schematem PVd (analiza MAIC), źródło: Chari 2021

Oceniany parametr	KDd bez dopasowania danych	KDd po dopasowaniu danych (MAIC)	DVd
Mediana PFS [mies.]	25,9	25,0	11,5
KDd vs. PVd HR (95% CI)	0,545 (0,397; 0,747)	0,539 (0,395; 0,736)	Nie dotyczy

HR (ang. Hazard Ratio) – współczynnik ryzyka

Wnioskodawca przedstawił również wyniki własnej analizy MAIC, obejmującej 3 różne okresy czasu oraz dwie podgrupy: chorych leczonych wcześniej lenalidomidem oraz chorych opornych na leczenie lenalidomidem.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]



[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]



4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki analizy bezpieczeństwa schematu KDd w porównaniu ze schematem Kd w oparciu o randomizowane badanie CANDOR. Wybrano wyniki z najdłuższego dostępnego okresu czasu. Analizę bezpieczeństwa prowadzono w populacji chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę przepisane go leczenia.

Mediana czasu trwania leczenia pacjentów w grupie KDd wyniosła 18,3 (IQR: 6,5; 28,0) miesięcy, a w grupie Kd 9,3 (IQR: 3,5; 21,5) miesięcy.

W grupie leczonej schematem KDd IS częściej niż w grupie leczonej Kd występowały jakiegokolwiek działania niepożądane, zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia oraz ciężkie zdarzenia niepożądane.

Nie odnotowano IS pomiędzy grupami w zakresie pozostałych ocenianych punktów końcowych (zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia karfilzomibem, zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki karfilzomibu, zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu uznane za związane z leczeniem). Szczegóły znajdują się w tabeli.

W opublikowanej po dacie złożenia wniosku końcowej publikacji z badania CANDOR przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa w dłuższym okresie czasu. Wyniki są zbieżne z wynikami z wcześniejszego okresu czasu, dlatego odstąpiono od ich przedstawienia w niniejszym raporcie.

Tabela 34. Zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu CANDOR (ogólne kategorie), źródło: Usmani 2022

Punkt końcowy	KDd n/N (%)	Kd n/N (%)	RR (95%CI)	RD (95% CI)
Jakiegokolwiek AEs	307/308 (99,7%)	148/153 (96,7%)	1,03 (1,00; 1,06) p = 0,0488	0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0458
AEs ≥ 3 stopnia	268/308 (87,0%)	116/153 (75,8%)	1,15 (1,04; 1,27) p = 0,0066	0,11 (0,03; 0,19) p = 0,0047
SAEs	194/308 (63,0%)	76/153 (49,7%)	1,27 (1,06; 1,52) p = 0,0101	0,13 (0,04; 0,23) p = 0,0065
AEs prowadzące do zakończenia leczenia karfilzomibem	80/308 (26,0%)	34/153 (22,2%)	1,17 (0,82; 1,66) p = 0,3841	0,04 (-0,04; 0,12) p = 0,3703
AEs prowadzące do zmniejszenia dawki karfilzomibu	90/308 (29,2%)	34/153 (22,2%)	1,31 (0,93; 1,85) p = 0,1184	0,07 (-0,01; 0,15) p = 0,0991
AEs prowadzące do zgonu	27/308 (8,8%)	7/153 (4,6%)	1,92 (0,85; 4,30) p = 0,1149	0,04 (0,00; 0,09) p = 0,0726
AEs prowadzące do zgonu uznane za związane z leczeniem	5/308 (1,6%)	0/153 (0,0%)	5,48 (0,31; 98,50) p = 0,2483	0,02 (0,00; 0,03) p = 0,0653

RR (ang. Relative Risk) – ryzyko względne; RD (ang. Risk Difference) – różnica ryzyka

Wnioskodawca przedstawił dodatkowo ocenę wybranych punktów końcowych z uwzględnieniem czasu ekspozycji na leczenie, prezentując częstość zdarzeń w przeliczeniu na 100 pacjento-lat. Ocena ta była możliwa dla krótszego okresu czasu (mediana czasu trwania leczenia pacjentów w momencie odcięcia danych wyniosła 16,1 (IQR: 6,5; 17,7) miesięcy w grupie KdD oraz 9,3 (IQR: 3,5; 16,4) miesięcy w grupie Kd).

Po uwzględnieniu czasu ekspozycji na leczenie, w grupie leczonej schematem KDd stosunek częstości występowania zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu był porównywalny jak w grupie leczonej schematem Kd. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Zdarzenia niepożądane w badaniu CANDOR (ogólne kategorie), analiza z dopasowaniem względem ekspozycji na leczenie, źródło: Dimopoulos 2020

Punkt końcowy	KDd, N=308 liczba zdarzeń/100 pacjento-lat (95% CI)	Kd, N=153 liczba zdarzeń/100 pacjento-lat (95% CI)	Stosunek częstości (95%CI)
AEs ≥ 3 stopnia	195,8 (173,1; 221,5)	172,5 (143,4; 207,4)	1,1 (0,9; 1,4)
SAEs	75,9 (65,4; 88,1)	73,4 (58,0; 92,7)	1,0 (0,8; 1,4)
AEs prowadzące do zgonu	9,1 (6,4; 13,0)	6,2 (3,1; 12,4)	1,5 (0,7; 3,2)

W tabeli poniżej przedstawiono wybrane, poszczególne zdarzenia niepożądane. Wybrano wyłącznie dane z dłuższego okresu obserwacji (Usmani 2022), dla których odnotowano IS różnice pomiędzy ocenianymi grupami. Pozostałe zdarzenia niepożądane omówiono w rozdziale 5.5. AKL wnioskodawcy.

W zakresie zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia w grupie otrzymującej schemat KDd IS częściej niż w grupie otrzymującej Kd występowały: biegunka, zakażenia górnych dróg oddechowych, ból pleców, bezsenność, wymioty, zapalenie płuc. Nie odnotowano różnic pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania nudności, gorączki, niedokrwistości, kaszlu, zmęczenia, duszności. Zapalenia oskrzeli, nadciśnienia tętniczego, bólu głowy, trombocytopenii, skurczów mięśni, obrzęku obwodowego oraz zapalenia płuc.

W zakresie zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI) niezależnie od stopnia nasilenia w grupie leczonej schematem KDd IS częściej niż w grupie otrzymującej Kd występowały zakażenia dróg oddechowych, reakcje w miejscu iniekcji, neuropatia obwodowa oraz zakażenie wirusowe. Nie odnotowano różnic pomiędzy grupami w zakresie neutropenii, niewydolności serca i ostrej niewydolności nerek.

W zakresie zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w stopniu ≥ 3 nasilenia w grupie leczonej schematem KDd IS częściej niż w w grupie leczonej schematem Kd wystąpiły biegunka, trombocytopenia oraz zapalenie płuc. Nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami w zakresie zakażenia górnych dróg oddechowych, nudności, gorączki, niedokrwistości, kaszlu, zmęczenia, duszności, bólu pleców, zapalenia oskrzeli, bezsenności, wymiotów, nadciśnienia tętniczego, bólu głowy, skurczów mięśni i obrzęku obwodowego.

W zakresie zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI), które wystąpiły w stopniu ≥ 3 nasilenia w grupie leczonej schematem KDd IS częściej niż w w grupie leczonej schematem Kd wystąpiły zakażenia dróg oddechowych, reakcje w miejscu iniekcji, neuropatia obwodowa, niewydolność serca i zakażenie wirusowe. Nie odnotowano IS różnic pomiędzy terapiami w zakresie neutropenii, niewydolności serca i ostrej niewydolności nerek.

Tabela 36. Poszczególne, wybrane zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu CANDOR, źródło: Usmani 2022

Punkt końcowy	KDd n/N (%)	Kd n/N (%)	RR (95%CI)	RD (95% CI)
Poszczególne AEs bez względu na stopień nasilenia				
Biegunka	110/308 (35,7%)	26/153 (17,0%)	2,10 (1,44; 3,08) p = 0,0001	0,19 (0,11; 0,27) p < 0,0001
Zakażenia górnych dróg oddechowych	100/308 (32,5%)	36/153 (23,5%)	1,38 (0,99; 1,92) p = 0,0543	0,09 (0,00; 0,17) p = 0,0397
Ból pleców	56/308 (18,2%)	16/153 (10,5%)	1,74 (1,03; 2,93) p = 0,0373	0,08 (0,01; 0,14) p = 0,0196
Bezsenność	62/308 (20,1%)	17/153 (11,1%)	1,81 (1,10; 2,99) p = 0,0199	0,09 (0,02; 0,16) p = 0,0083

Punkt końcowy	KDd n/N (%)	Kd n/N (%)	RR (95%CI)	RD (95% CI)
Wymioty	46/308 (14,9%)	13/153 (8,5%)	1,76 (0,98; 3,15) p = 0,0585	0,06 (0,00; 0,12) p = 0,0338
Zapalenie płuc	75/308 (24,4%)	23/153 (15,0%)	1,62 (1,06; 2,48) p = 0,0261	0,09 (0,02; 0,17) p = 0,0138
AESI bez względu na stopień nasilenia				
Zakażenia dróg oddechowych	240/308 (77,9%)	88/153 (57,5%)	1,35 (1,17; 1,57) p < 0,0001	0,20 (0,11; 0,30) p < 0,0001
Reakcje w miejscu iniekcji	139/308 (45,1%)	48/153 (31,4%)	1,44 (1,10; 1,87) p = 0,0071	0,14 (0,05; 0,23) p = 0,0034
Neuropatia obwodowa	14/153 (9,2%)	14/153 (9,2%)	2,13 (1,23; 3,68) p = 0,0069	0,10 (0,04; 0,17) p = 0,0015
Zakażenie wirusowe	73/308 (23,7%)	24/153 (15,7%)	1,51 (0,99; 2,30) p = 0,0532	0,08 (0,01; 0,15) p = 0,0354
Poszczególne AEs w stopniu nasilenia ≥3				
Biegunka	15/308 (4,9%)	1/153 (0,7%)	7,45 (0,99; 55,89) p = 0,0507	0,04 (0,01; 0,07) p = 0,0024
Trombocytopenia	76/308 (24,7%)	25/153 (16,3%)	1,51 (1,00; 2,27) p = 0,0478	0,08 (0,01; 0,16) p = 0,0312
Zapalenie płuc	54/308 (17,5%)	14/153 (9,2%)	1,92 (1,10; 3,34) p = 0,0216	0,08 (0,02; 0,15) p = 0,0084
AESI w stopniu nasilenia ≥3				
Zakażenia dróg oddechowych	104/308 (33,8%)	25/153 (16,3%)	2,07 (1,40; 3,06) p = 0,0003	0,17 (0,10; 0,25) p < 0,0001
Reakcje w miejscu iniekcji	44/308 (14,3%)	8/153 (5,2%)	2,73 (1,32; 5,66) p = 0,0068	0,09 (0,04; 0,14) p = 0,0007
Neuropatia obwodowa	6/308 (2,0%)	0/153 (0,0%)	6,48 (0,37; 114,26) p = 0,2019	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0375
Niewydolność serca	12/308 (3,9%)	13/153 (8,5%)	0,46 (0,21; 0,98) p = 0,0444	-0,05 (-0,10; 0,00) p = 0,0668
Zakażenie wirusowe	21/308 (6,8%)	3/153 (2,0%)	3,48 (1,05; 11,48) p = 0,0408	0,05 (0,01; 0,08) p = 0,0077

RR (ang. Relative Risk) – ryzyko względne; RD (ang. Risk Difference) – różnica ryzyka

• Porównanie bezpośrednio schematu KDd ze schematem Kd – bezpieczeństwo kardiologiczne

Wnioskodawca w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa przedstawił wyniki analizy Terpos 2021, będącej prospektywnym badaniem mającym na celu ocenę, czy dodanie daratumumabu może złagodzić występowanie działań niepożądanych związanych z układem sercowo-naczyniowym, wywoływanych przez karfilzomib.

Było to badanie prospektywne, przeprowadzone na grupie 25 pacjentów z nawrotowym i/lub opornym szpiczakiem plazmocytowym: 14 pacjentów przyjmowało schemat KDd, 11 – schemat Kd. Pacjenci byli obserwowani przez 10 tygodni pod kątem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Średni wiek pacjentów (\pm SD) wynosił $67,8 \pm 7,6$ lat, a 60% stanowili mężczyźni. Pacjenci w poszczególnych grupach nie różnili się pod względem wyjściowych danych demograficznych.

W grupie pacjentów leczonych schematem KDd rzadziej występowały zdarzenia niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego (28,6% vs. 45%). Zdaniem autorów badania Terpos 2021 schemat KDd pozwalał zachować czynność skurczową serca po leczeniu. W tabeli poniżej przedstawiono wybrane parametry (te, dla których zaobserwowano IS różnice pomiędzy grupami), więcej szczegółów znajduje się w AKL wnioskodawcy na stronie 181.

Tabela 37. Porównanie bezpieczeństwa w zakresie układu sercowo-naczyniowego schematów KDd i Kd, źródło: Terpos 2021.

Parametr echokardiograficzny	KDd			Kd			Różnica między grupami (p)
	Śr. wart. pocz. (SD)	Śr. wart. końc. (SD)	p dla zmiany	Śr. wart. pocz. (SD)	Śr. wart. końc. (SD)	p dla zmiany	
Fracja wyrzutowa lewej komory (LVEF) [%]	55,86 (5,7)	56,65 (4,4)	0,539	59,64 (4,8)	56,64 (5,4)	0,026	p=0,033
Globalne odkształcenie podłużne lewej komory (LV GLS) [%]	-18,48 (3)	-19,25 (3,1)	0,309	-22,46 (2,9)	-19,42 (2,1)	0,007	p=0,003
Wychylenie skurczowe blaszki pierścienia trójdzielnego (TAPSE) [mm]	21 (4,2)	22,23 (3,7)	0,438	24,18 (3,7)	20,36 (2,7)	0,008	p=0,008
Odkształcenie podłużne wolnej ściany prawej komory [%]	-24,39 (4,3)	-25,75 (4,5)	0,485	-31,89 (3,4)	-22,23 (4,3)	0,012	p=0,049

• Porównanie pośrednio schematu KDd ze schematem DVd

Wnioskodawca przedstawił wyniki porównania pośredniego schematu KDd ze schematem DVd przeprowadzonego metodą MAIC, na podstawie publikacji Weisel 2022.

W tabeli poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAEs) w stopniu nasilenia ≥ 3 . Po dopasowaniu danych, najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w stopniu nasilenia 3 lub 4 w grupie KDd w porównaniu z DVd były trombocytopenia (23,0% vs 46,1%), niedokrwistość (18,0% vs 15,6%), neutropenia (15,1% vs 13,6%) oraz zapalenie płuc (15,7% vs 10,3%).

Tabela 38. Porównanie schematu KDd ze schematem DVd w zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem stopnia ≥ 3 , źródło: Weisel 2022

TEAEs stopnia ≥ 3	KDd bez dopasowania danych	KDd po dopasowaniu danych	DVd
Trombocytopenia	24,2%	23,0%	46,1%
Niedokrwistość	15,5%	18,0%	15,6%
Neutropenia	10,3%	15,1%	13,6%
Zapalenie płuc	16,5%	15,7%	10,3%
Limfopenia	8,8%	5,9%	9,9%
Nadciśnienie tętnicze	22,2%	16,0%	6,6%
Zmęczenie	8,8%	5,9%	4,9%
Infekcja górnych dróg oddechowych	5,2%	6,0%	2,5%
Podwyższone stężenie aminotransferazy alaninowej	1,0%	6,5%	Brak danych

TEAEs stopnia ≥ 3	KDd bez dopasowania danych	KDd po dopasowaniu danych	DVd
Bezsensowność	6,2%	2,7%	Brak danych
Ostra niewydolność nerek	2,6%	5,8%	Brak danych
Zapalenie oskrzeli	3,1%	5,6%	Brak danych
Astenia	3,6%	5,5%	Brak danych
Zaćma	5,2%	4,0%	Brak danych
Duszność	5,2%	4,0%	Brak danych

- Porównanie pośrednie schematu KDd ze schematem PVD**

Wnioskodawca nie przedstawił wyników porównania pośredniego schematu KDd ze schematem PVD w zakresie analizy bezpieczeństwa. Zakres badania Chari 2021 nie obejmował analizy bezpieczeństwa, wnioskodawca nie przeprowadził analizy własnej w tym zakresie.

4.2.1.3. Ocena równoważności schematu KdD56 i KdD70 (Leleu 2021)

Wnioskodawca przedstawił wyniki publikacji Leleu 2021, mającej na celu ocenę równoważności dawkowania karfilzomibu w schemacie KDd: 56 mg dwa razy w tygodniu vs 70 mg raz w tygodniu.

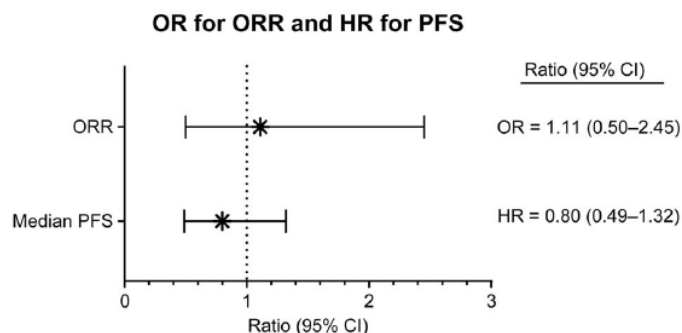
Porównanie przeprowadzono w oparciu o badania CANDOR i EQUULEUS. Porównano skuteczność kliniczną w zakresie całkowitej odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz przeżycia wolnego od progresji (PFS), a także bezpieczeństwo obu schematów. Analizę statystyczną danych przeprowadzono w wariancie bez dopasowania danych oraz z dopasowaniem danych, wykorzystano metodę odwrotnego prawdopodobieństwa ważenia leczenia. Wykonano również analizy wrażliwości w celu oceny wiarygodności wyników.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania w zakresie skuteczności klinicznej. Nie odnotowano IS różnic pomiędzy porównywanymi schematami dawkowania. Analizy wrażliwości wskazały zbliżone wyniki.

Tabela 39. Porównanie dawkowania 56 mg dwa razy w tygodniu (BIW KdD56) i 70 mg raz w tygodniu (QW KdD70) dla schematu KDd w zakresie skuteczności klinicznej, okres obserwacji: 16,8 mies., źródło: Leleu 2021

Oceniany parametr	Analiza bez dopasowania		Analiza z dopasowaniem	
	CANDOR BIW KdD56 (n=185)	EQUULEUS QW KdD70 (n=85)	CANDOR BIW KdD56 (n=89.3) ^a	EQUULEUS QW KdD70 (n=85)
ORR [% (95% CI)]	83,2 (77,1; 88,3)	81,2 (71,2; 88,8)	79,6 (71,2; 87,9)	81,2 (72,9; 89,5)
OR (QW/BIW) (95% CI)	-		1,11 (0,50–2,45)	
Mediana PFS [mies.] (95% CI)	NO (18,4; NO)	25,8 (19,4; NO)	NO (12,0; NO)	25,8 (19,4; NO)
HR (QW/BIW) (95% CI)	-		0,80 (0,49; 1,32)	

Na wykresie poniżej przedstawiono graficzne przedstawienie wyniku porównania ocenianych parametrów. Przedziały ufności zawierają wartość 1, co świadczy o braku IS różnic.



Rysunek 8. Graficzne przedstawienie wyników porównania schematów dawkowania w zakresie skuteczności klinicznej, źródło: Leleu 2021

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania w zakresie bezpieczeństwa. Analizę bezpieczeństwa wykonano bez dopasowania. Mediana czasu leczenia w grupie otrzymującej karfilzomib w dawce 56 mg dwa razy w tygodniu (54,3 tygodnia) była nieco krótsza niż mediana czasu leczenia w grupie otrzymującej karfilzomib w dawce 70 mg raz w tygodniu (66,0 tyg.), a mediana względnej intensywności dawki była zbliżona w obu grupach i wyniosła około 90%.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAEs), stopnia co najmniej 3 (AEs ≥ 3 stopnia) oraz prowadzące do zakończenia leczenia daratumumabem występowały w obu grupach z porównywalną częstością.

Zestawienie danych wskazuje, że w grupie otrzymującej schemat KdD w dawce 56 mg dwa razy w tygodniu częściej niż w grupie otrzymującej schemat KdD w dawce 70 mg raz w tygodniu występowały ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) i zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia karfilzomibem, a także niektóre zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI): nadciśnienie tętnicze, zakażenie dróg oddechowych oraz zakażenia/zarażenia pasożytnicze.

W grupie otrzymującej schemat KdD w dawce 56 mg dwa razy w tygodniu rzadziej niż w grupie otrzymującej schemat KdD w dawce 70 mg raz w tygodniu występował zawał serca i ostra niewydolność nerek.

Wnioskodawca wskazuje, że przeprowadzone porównanie wskazuje na podobieństwo obu schematów dawkowania. Warto nadmienić, że schemat dotyczący podawania karfilzomibu w dawce 70 mg raz w tygodniu (dawkowanie proponowane w programie lekowym) powodował mniej ciężkich zdarzeń niepożądanych i mniej zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu niż schemat dawkowania karfilzomibu z badania CANDOR (56 mg dwa razy w tygodniu).

Tabela 40. Porównanie dawkowania 56 mg dwa razy w tygodniu (BIW KdD56) i 70 mg raz w tygodniu (QW Kd70) dla schematu KdD w zakresie skuteczności klinicznej, okres obserwacji: 16,8 mies., źródło: Leleu 2021

Oceniany parametr	CANDOR, podgrupa wcześniej leczona bortezomibem i IMiD KdD56 N = 185		EQUULEUS KdD70 N = 85	
	n (%)	częstość na 100 pacjento-lat (95% CI)	n (%)	częstość na 100 pacjento-lat (95% CI)
TEAEs	185 (100,0%)	nie obliczano	85 (100,0%)	nie obliczano
AEs ≥ 3 stopnia	156 (84,3%)	229 (196; 268)	70 (82,4%)	173 (137; 219)
SAEs	109 (58,9%)	85 (70; 102)	41 (48,2%)	46 (34; 62)
AEs prowadzące do zakończenia leczenia karfilzomibem	39 (21,1%)	22 (16; 30)	16 (18,8%)	15,1 (9,3; 24,6)
AEs prowadzące do zakończenia leczenia daratumumabem	15 (8,1%)	8,2 (4,9; 13,5)	7 (8,2%)	6,1 (2,9; 12,8)
AEs prowadzące do zgonu	20 (10,8%)	10,6 (6,8; 16,4)	3 (3,5%)	2,6 (0,8; 7,9)

Oceniany parametr	CANDOR, podgrupa wcześniej leczona bortezomibem i IMiD KdD56 N = 185		EQUULEUS KdD70 N = 85	
	n (%)	częstość na 100 pacjento-lat (95% CI)	n (%)	częstość na 100 pacjento-lat (95% CI)
AESI ≥3 stopnia				
Zawał serca	2 (1,1%)	1,1 (0,3; 4,3)	2 (2,4%)	1,8 (0,4; 7,0)
Ostra niewydolność nerek	1 (0,5%)	0,5 (0,1; 3,8)	3 (3,5%)	2,6 (0,8; 8,0)
Nadciśnienie tętnicze	34 (18,4%)	20,8 (14,8; 29,1)	17 (20,0%)	17,6 (11,0; 28,3)
Zakażenie dróg oddechowych	5 (2,7%)	2,7 (1,1; 6,5)	0 (0,0%)	0,00 (bd.; bd.)
Zakażenia/zarażenia pasożytnicze	68 (36,8%)	44,5 (35,1; 56,4)	18 (21,2%)	18,3 (11,5; 29,0)

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

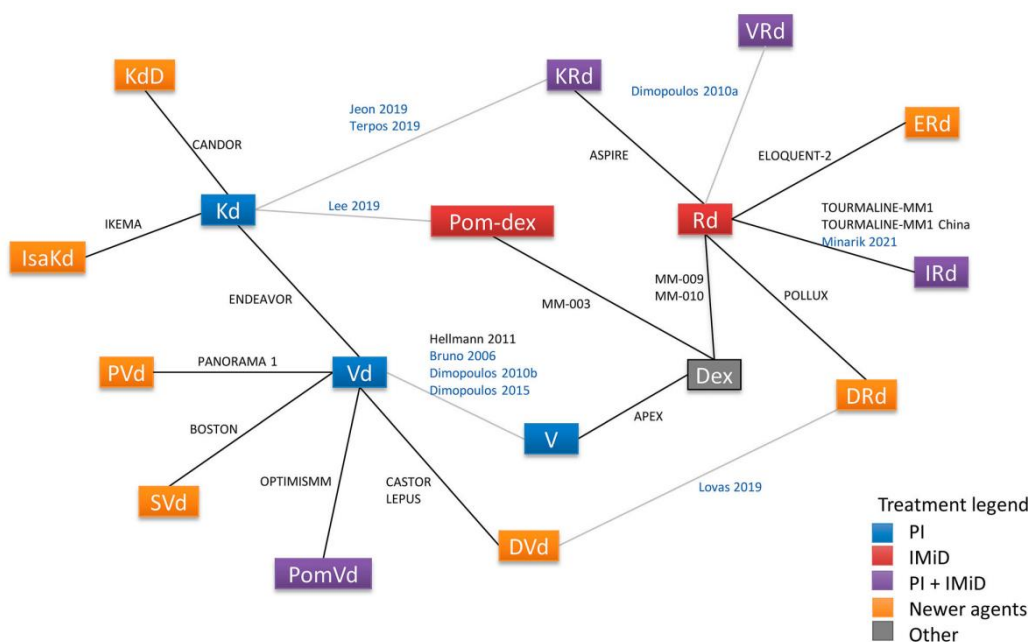
Porównanie pośrednie z IRd

Analicyści Agencji odnaleźli badanie DerSarkissian 2023, w którym wykonano metaanalizę sieciową porównującą schemat IRd (iksazomib, lenalidomid, deksametazon) z innymi schematami lekowymi stosowanymi w leczeniu nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytozy w zakresie skuteczności terapeutycznej.

Metodologia

Przeprowadzono metaanalizę sieciową opartą o model efektów stałych. Poszukiwano badań wieloramiennych: randomizowanych fazy II/III lub obserwacyjnych, prowadzonych u pacjentów dorosłych leczonych wcześniej co najmniej 1 linią terapeutyczną, w których punktami końcowymi były: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS), całkowita odpowiedź na leczenie (ORR). Poszukiwano badań, w których pacjenci byli leczeni różnymi schematami, m.in. KDd.

Dla schematu KDd włączono badanie CANDOR, dla schematu IRd włączono badania TOURMALINE NM-1, TOURMALINE NM-1 China i Minarik 2021. Na rysunku poniżej przedstawiono sieć Bayesa, o którą oparto obliczenia.



Rysunek 9. Sieć wykorzystana w badaniu DerSarkissian 2023, objaśnienie skrótów: PI – inhibitor proteasomu, IMiD – lek immunomodulujący

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla porównania pośredniego. W zakresie PFS, schemat KDd okazał się IS lepszy niż schemat IRd u ogółu pacjentów. W zakresie OS oba schematy były porównywalne (brak IS różnic), wyniki analiz wrażliwości są spójne z analizą główną. W zakresie ORR również nie odnotowano IS różnic pomiędzy schematami KDd i IRd. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Porównanie schematu IRd ze schematem KDd w zakresie skuteczności, źródło: DerSarkissian 2023

Punkt końcowy	Porównanie IRd vs KDd HR (95% CI)
PFS	2,089 (1,150; 3,654)
OS	1,059 (0,524; 2,103)
ORR	0,620 (0,109; 3,004)

Wybrane informacje na podstawie ChPL

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do ciężkich działań niepożądanych, które mogą wystąpić podczas leczenia produktem Kyprolis, zalicza się: niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, zatrzymanie akcji serca, niedokrwienie mięśnia sercowego, chorobę śródmiąższową płuc, zapalenie płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej, ostrą niewydolność oddechową, nadciśnienie płucne, duszność, nadciśnienie w tym przełom nadciśnieniowy, ostre uszkodzenie nerek, zespół rozpadu guza, reakcję na infuzję, krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok wewnątrzczaszkowy, krwotok płucny, małopłytkowość, niewydolność wątroby, reaktywację zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, PRES, mikroangiopatię zakrzepową i TTP/HUS. W badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem produktu Kyprolis działania kardi toksyczne i duszność występowały zazwyczaj we wczesnej fazie leczenia. Najczęściej występujące działania niepożądane (odnotowane u > 20% osób) to: niedokrwistość, zmęczenie, małopłytkowość, nudności, biegunka, gorączka, duszność, zakażenie dróg oddechowych, kaszel i neutropenia.

W badaniu 20160275, w którym porównano podawanie produktu Kyprolis w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem (KdD) z podawaniem produktu Kyprolis w skojarzeniu z deksametazonem (Kd), zgony z powodu zdarzeń niepożądanych w ciągu 30 dni od ostatniej dawki jakiegokolwiek leczenia stosowanego w ramach badania wystąpiły u 10% pacjentów w ramieniu KdD w porównaniu z 5% pacjentów w ramieniu Kd. Najczęstszą przyczyną zgonów występujących u pacjentów w obu ramionach (KdD w porównaniu z Kd) były zakażenia (5% w porównaniu z 3%). Ryzyko wystąpienia wynikających z leczenia zdarzeń niepożądanych ze skutkiem śmiertelnym było większe u osób w wieku ≥ 65 lat. Ciężkie zdarzenia niepożądane zostały zgłoszone u 56% pacjentów w ramieniu KdD i u 46% pacjentów w ramieniu Kd. Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi zdarzeniami niepożdanymi w ramieniu KdD w porównaniu z ramieniem Kd były: niedokrwistość (2% w porównaniu z 1%), biegunka (2% w porównaniu z 0%), gorączka (4% w porównaniu z 2%), zapalenie płuc (12% w porównaniu z 9%), grypa (4% w porównaniu z 1%), posocznica (4% w porównaniu z 1%) i zapalenie oskrzeli (2% w porównaniu z 0%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli przedstawiono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych i (lub) po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, przedstawione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania, w podziale na następujące kategorie: bardzo często ($\geq 1/10$); często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 42. Działania niepożądane występujące często lub bardzo często opisane w ChPL Kyprolis

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	zapalenie płuc, zakażenie dróg oddechowych
	Często	posocznica, zakażenie płuc, grypa, wirus półpaśca, zakażenie dróg moczowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie żołądka i jelit, zakażenie wirusowe, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, zapalenie błony śluzowej nosa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	małopłytkowość, neutropenia, niedokrwistość, limfopenia, leukopenia
	Często	gorączka neutropeniczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	hipokaliemia, zmniejszenie łaknienia
	Często	odwodnienie, hiperkaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia, hiperkalcemia, hipokalcemia, hipofosfatemia, hiperurykemia, hypoalbuminemia, hiperglikemia
Zaburzenia psychiczne	Bezsensowność	zaburzenia lękowe, splątanie
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	zawroty głowy, neuropatia obwodowa, bóle głowy
	Często	parestezje, niedoczułica
Zaburzenia oka	Często	zaćma, niewyraźne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	szumy uszne
Zaburzenia serca	Często	niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków, tachykardia, zmniejszenie frakcji wyrzutowej, kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	nadciśnienie

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
	Często	zakrzepica żył głębokich, niedociśnienie, zaczerwienienie twarzy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	duszność, kaszel
	Często	zatorowość płucna, obrzęk płuc, krwawienie z nosa, ból jamy ustnej i gardła, dysfonia, świszczący oddech, nadciśnienie płucne
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	wymioty, biegunka, zaparcie, ból brzucha, nudności
	Często	krwotok z przewodu pokarmowego, niestrawność, ból zęba
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, hiperbilirubinemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	wysypka, świąd, rumień, nadmierna potliwość
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	ból pleców, bóle stawów, ból kończyny, skurcze mięśni
	Często	ból kostno-mięśniowy, ból kostno-mięśniowy w obrębie klatki piersiowej, ból kości, ból mięśni, osłabienie siły mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
	Często	ostre uszkodzenie nerek, niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek, zmniejszenie klirensu nerkowego kreatyniny
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	gorączka, obrzęk obwodowy, osłabienie, zmęczenie, dreszcze
	Często	ból w klatce piersiowej, ból, odczyny w miejscu podania infuzji, objawy grypopodobne, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	Bardzo często	zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego, zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi
Uszkodzenia, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	reakcja na infuzję

Opis wybranych działań niepożądanych

Niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego i niedokrwienie mięśnia sercowego

W badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem produktu Kyprolis niewydolność serca została zgłoszona u około 5% pacjentów (u około 3% pacjentów miały miejsce zdarzenia ≥ 3 . stopnia), zawał mięśnia sercowego został zgłoszony u około 1% pacjentów (u około 1% pacjentów miały miejsce zdarzenia ≥ 3 . stopnia) i niedokrwienie mięśnia sercowego zostało zgłoszone u $<1\%$ pacjentów (u $<1\%$ pacjentów miały miejsce zdarzenia ≥ 3 . stopnia). Zdarzenia te występowały zazwyczaj we wczesnej fazie leczenia (<5 cykli). W badaniu 20160275 całkowita częstość występowania zaburzeń serca (wszelkich zdarzeń i każdego stopnia) w podgrupie pacjentów z zaburzeniami naczyniowymi lub nadciśnieniem na początku leczenia wynosiła odpowiednio 29,9% w porównaniu z 19,8% (KdD w porównaniu z Kd) oraz 30,6% w porównaniu z 18,1%. W przypadku śmiertelnych zdarzeń sercowych częstość występowania wynosiła odpowiednio 1,9% w porównaniu z 0,0% (KdD w porównaniu z Kd) oraz 1,5% w porównaniu z 0,0%.

Duszność

Duszność zgłoszono u około 24% osób uczestniczących w badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem produktu Kyprolis. W większości przypadków działania niepożądane w postaci duszności nie były uważane za ciężkie (u $<5\%$ pacjentów miały miejsce zdarzenia ≥ 3 . stopnia), ustępowały, rzadko wymagały rezygnacji z leczenia i pojawiały się we wczesnym okresie badania (<3 cykle leczenia).

Nadciśnienie tętnicze, w tym przełom nadciśnieniowy

Po podaniu produktu Kyprolis występowały przypadki przełomu nadciśnieniowego (stan zagrożenia w przebiegu nadciśnienia tętniczego lub nadciśnienie wymagające pilnej interwencji medycznej). Niektóre z tych przypadków zakończyły się zgonem. W badaniach klinicznych zdarzenia niepożądane związane z nadciśnieniem tętniczym występowały u około 21% pacjentów, a u 8% pacjentów miały miejsce zdarzenia związane z nadciśnieniem tętniczym ≥ 3 . stopnia; jednak przełom nadciśnieniowy wystąpił u $<0,5\%$ pacjentów. Częstość występowania

zdarzeń niepożądanych związanych z nadciśnieniem tętniczym była zbliżona u osób z nadciśnieniem i bez nadciśnienia w wywiadzie.

Małopłytkowość

Małopłytkowość zgłoszono u około 33% osób uczestniczących w badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem produktu Kyprolis, a u około 20% pacjentów miały miejsce zdarzenia związane z małopłytkowością ≥ 3 . stopnia. W badaniu 20160275 częstość występowania małopłytkowości ≥ 3 . stopnia wynosiła 24,4% w ramieniu KdD i 16,3% w ramieniu Kd. Kyprolis hamuje proces fragmentacji megakariocytów, w wyniku czego przyczynia się do wystąpienia klasycznej cyklicznej małopłytkowości, przy czym liczba płytek krwi jest najmniejsza w 8. lub 15. dniu każdego cyklu trwającego 28 dni i zazwyczaj powraca do wartości początkowych przed rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia.

Żylne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe

Przypadki żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, włączając w to zakrzepicę żył głębokich oraz zator tętnicy płucnej prowadzący do zgonu, były zgłaszane u pacjentów otrzymujących Kyprolis. Całkowita częstość występowania żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych była większa w ramionach z produktem Kyprolis w ramach trzech badań fazy 3. Częstość występowania żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych wynosiła 6,2% w ramieniu KdD i 11,1% w ramieniu Kd. Żylne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe ≥ 3 . stopnia zostały zgłoszone u 1,9% pacjentów w ramieniu KdD i u 6,5% pacjentów w ramieniu Kd.

Niewydolność wątroby

Zgłaszano przypadki niewydolności wątroby, w tym także śmiertelne, u $< 1\%$ osób uczestniczących w badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem produktu Kyprolis. Postępowanie kliniczne w przypadku wystąpienia objawów hepatotoksyczności w trakcie leczenia produktem Kyprolis.

Neuropatia obwodowa

Przypadki neuropatii obwodowej stopnia 2. i wyższych zostały zgłoszone u 10,1% pacjentów z nawrotowym szpiczakiem mnogim w ramieniu KdD w porównaniu z 3,9% w ramieniu Kd.

Inne

W badaniu 20160275 ryzyko wystąpienia reakcji na infuzję było wyższe w przypadku podawania karfilzomibu z daratumumabem. Zakażenia dróg oddechowych zgłoszone jako ciężkie działania niepożądane występowały w każdej grupie leczenia (27,6% w ramieniu KdD i 15,0% w ramieniu Kd). W badaniu 20160275 zapalenie płuc zgłoszone jako ciężkie działanie niepożądane występowało w każdej grupie leczenia (15,3% w ramieniu KdD i 9,8% w ramieniu Kd). Jeden i 3 dziesiąte % i 0% zdarzeń było śmiertelnych odpowiednio w ramionach KdD i Kd. W badaniu 20160275 zostały zgłoszone drugorzędne pierwotne nowotwory złośliwe w każdej grupie leczenia (1,9% w ramieniu KdD i 1,3% w ramieniu Kd). Zostały zgłoszone zakażenia oportunistyczne w każdej grupie leczenia (9,4% w ramieniu KdD i 3,9% w ramieniu Kd). Zakażenia oportunistyczne występujące u $\geq 1\%$ pacjentów w ramieniu KdD obejmowały: półpaśca, kandydozę jamy ustnej, opryszczkę jamy ustnej i opryszczkę pospolitą. Częstość występowania reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B wynosiła 0,6% w ramieniu KdD w porównaniu z 0% w ramieniu Kd.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie WHO

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii lekiem Kyprolis. Dotychczas działania niepożądane zostały zgłoszone u 15 680 pacjentów. 9 050 (58%) zgłoszeń pochodziło z Ameryki Północnej i Południowej, 4 153 (26%) z Europy, a 2 029 (13%) z Azji. Większość zgłoszeń dotyczyło mężczyzn (46%), 38% dotyczyło kobiet, dla 16% przypadków płeć nie znana. Najwięcej zgłoszeń nastąpiło w 2017 i 2018 roku (po 17%).

Tabela 43. Zestawienie wybranych działań niepożądanych po zastosowaniu leku Kyprolis wg WHO

Działanie niepożądane leku		Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i działania wynikające z drogi podania		5 079 (17%)
	zmęczenie	964
	zgon	710
	gorączka	672
	astenia	549
	progresja choroby	363
Zranienia, zatrucia, komplikacje proceduralne		2 738 (9%)
	zastosowanie poza zarejestrowanymi wskazaniami (off-label)	1 440
	błędne przygotowanie produktu	273
	błędne przechowywanie produktu	160
Infekcje		2 394 (8%)
	zapalenie płuc	695
	sepsa	238
	infekcja	180
Zaburzenia układu krążenia i limfatycznego		2 307 (8%)
	trombocytopenia	753
	anemia	599
	neutropenia	484
	gorączka neutropeniczna	193
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		9 956 (8%)
	duszności	817
	kaszel	222
	zatorowość płucna	153

Źródło: baza VigiAccess (<http://www.vigiaccess.org/>), data odczytu: 21.07.2023

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

W dniu 24.07.2023 r. przeszukano strony: URPL, EMA, FDA w celu odnalezienia komunikatów bezpieczeństwa związanych z zastosowaniem ocenianej technologii, przy wykorzystaniu słów kluczowych: Kyprolis, carfilzomib, karfilzomib. Nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa leku Kyprolis skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne.

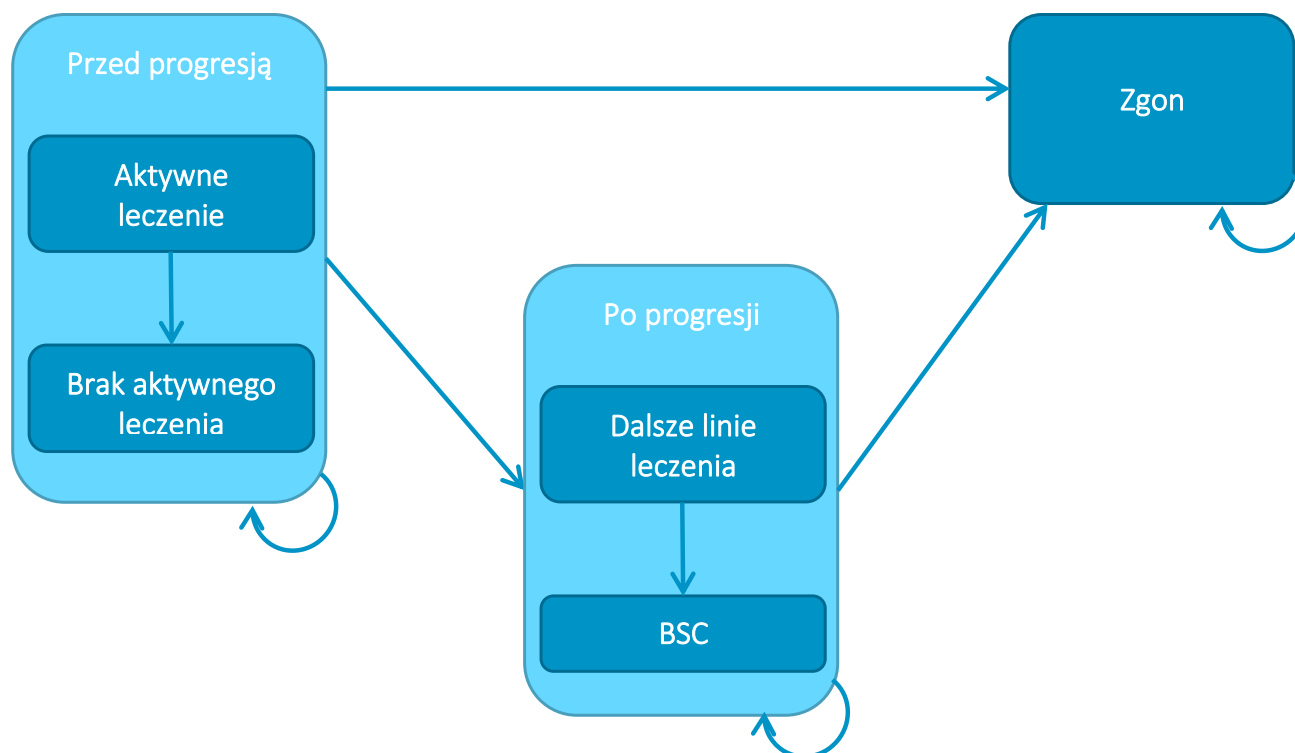
5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę była ocena efektywności kosztów stosowania karfilzomibu (produkt leczniczy Kyprolis) w skojarzeniu z daratumumabem oraz deksametazonem (schemat KDd) w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia. Wnioskodawca przedstawił analizę użyteczności kosztów w porównaniu ze schematami Kd (karfilzomib + deksametazon), PVd (pomalidomid + bortezomib + deksametazon) i DVd (daratumumab + bortezomib + deksametazon) z perspektywy NFZ (tożsama z perspektywą wspólną) w dożywotnim (40-letnim) horyzoncie czasowym. Model Markowa z trzema stanami zdrowia – stan przed progresją, po progresji i zgon.



Rysunek 10. Schemat modelu wnioskodawcy

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna na podstawie czeskiego rejestru Registry of Monoclonal Gammopathies oraz badania CANDOR. Uwzględniono koszty leków i ich podania, diagnostyki i monitorowania, leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty kolejnych linii leczenia oraz opieki terminalnej. Użyteczności w analizie podstawowej na podstawie badania CANDOR.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 44. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy

Kategoria	KDd	Kd	DVd	PVd
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	4,43	3,14	3,28	3,19
Koszt inkrementalny [zł]	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	-	1,29	1,15	1,24
ICUR [zł/QALY]	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie schematu KDd (karfilzomib + daratumumab + deksametazon) w miejsce [redacted]

Aktualna wysokość progu użyteczności kosztowej to 175 926 zł.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W tabeli poniżej zaprezentowano oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowe ceny zbytu netto leku Kyprolis, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w analizie podstawowej, jest równy wysokości progu², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy.

Tabela 45. Ceny progowe oszacowane przez wnioskodawcę [zł]

Prezentacja	Cena wnioskowana		Progowa cena zbytu netto		
	[redacted]	[redacted]	Kd	DVd	PVD
Kyprolis, 1 fiol. a 10 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Kyprolis, 1 fiol. a 30 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Kyprolis, 1 fiol. a 60 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wnioskodawca przedstawił badanie RCT CANDOR dowodzące wyższości schematu KDd nad refundowanym schematem Kd. Należy jednak zwrócić uwagę, że w badaniu CANDOR oceniano docelowy schemat dawkowania karfilzomibu 56 mg/m² dwa razy w tygodniu, natomiast wnioskowany program lekowy zakłada docelowe dawkowanie karfilzomibu 70 mg/m² raz w tygodniu. W opinii analityków Agencji nie dowiedziono tym samym wyższości wnioskowanej interwencji nad refundowanym komparatorem w ramach badania RCT, a zatem zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. W opinii wnioskodawcy dowiedziono równoważności obydwu schematów (Leleu 2021), ponadto art. 13 dotyczy ogólnie substancji czynnej, a nie ściśle określone schematu dawkowania. Wnioskodawca wskazuje też na AWA OT.4231.10.2021, w której mimo zmiany dawkowania nie wskazano, że zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR.

² 175 926 zł

Wnioskodawca przedstawił jednak ranking CUR – technologią o najniższym CUR okazał się schemat Kd.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. W analizie deterministycznej przetestowano m.in.

Korzystając z zaktualizowanego modelu wnioskodawcy przeprowadzono 1000 symulacji w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości.

Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 46. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Wnioskodawca nie przedstawił porównań ze wszystkimi refundowanymi komparatorami (patrz rozdział 5.3.1 Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy)
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
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 (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, 3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Założenia, technika analityczna i struktura modelu prawidłowe. Wnioskodawca nie przedstawił jednak porównań ze wszystkimi refundowanymi komparatorami. Wnioskodawca nie przedstawił porównań z refundowanymi w ramach chemioterapii schematami VD (bortezomib + deksametazon) i Rd (lenalidomid + deksametazon). Z kolei schematy DRd (daratumumab + lenalidomid + deksametazon), KRd (karfilzomib + lenalidomid + deksametazon), EloPd (elotuzumab + pomalidomid + deksametazon), IRd (iksazomib + lenalidomid + deksametazon), Pd (pomalidomid + deksametazon) wnioskodawca uznał za dodatkowe i uwzględnił jedynie w ramach analizy klinicznej.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

5.3.3. Ocena walidacji

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca odnalazł szereg publikacji opisujących badania niższej jakości oraz dane dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej dla schematu DVd. Następnie jednak wnioskodawca porównuje wyniki odnalezionych badań z wynikami badania CANDOR, nie zaś z wynikami modelowania. Należy zwrócić uwagę, że zgodnie z wytycznymi HTA AOTMiT 2016 walidacja zewnętrzna „odnosi się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi i może polegać np. na porównaniu pośrednich danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań”.

Wnioskodawca nie odnalazł innych analiz ekonomicznych dotyczących oceny karfilzomibu we wnioskowanym wskazaniu.

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. Należy jednak zwrócić uwagę, że wnioskodawca nie przedstawił porównań ze wszystkimi refundowanymi komparatorami (patrz rozdział 5.3.1 *Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy*). Wykorzystanie kosztów substancji czynnych zgodnych z danymi NFZ (patrz rozdział 3.5 *Refundowane technologie medyczne*) prowadzi do nieznacznej zmiany wyników analiz.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem przedłożonej przez wnioskodawcę analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych karfilzomibu w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym. Przeprowadzono analizę z perspektywy płatnika publicznego. W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Warianty analizy opisane jako minimalny i maksymalny skonstruowano w oparciu o zmiany udziałów schematu KdD w zastępowaniu schematów Kd, DVd i PVd. Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości (udziały schematów leczenia w dalszych liniach leczenia, zastosowanie HR(PFS, OS, TTD) niezmiennego w czasie.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Liczbę pacjentów rozpoczynających (pierwszą lub kolejną) terapię nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozowego, bez progresji po leczeniu daratumumabem lub karfilzomibem bezpośrednio przed zastosowaniem schematu KdD, przyjęto na podstawie [redacted]. Oszacowano, że liczba dorosłych pacjentów kwalifikujących się do leczenia schematem KdD (1-3 poprzedzające protokoły, ECOG 0-2 i LVEF \geq 40%) będzie wynosiła [redacted] pacjentów w obu latach analizy.

W tym miejscu należy zwrócić uwagę, że w ciągu czterech lat sprawozdawczych (2019-2022) z leczenia karfilzomibem lub daratumumabem łącznie skorzystało **1 385 pacjentów**, wśród których zawał mięśnia sercowego wystąpił u 4 pacjentów leczonych daratumumabem oraz jednego pacjenta leczonego karfilzomibem. Mając na uwadze powyższe populacja oszacowana przez wnioskodawcę jest zawyżona.

Udziały

Na podstawie [redacted] przyjęto, że wprowadzenie schematu KdD wpłynie na udziały Kd, DVd, PVd oraz nie wpłynie na udziały pozostałych z wymienionych potencjalnych technologii opcjonalnych.

Koszty

W ramach analiz uwzględniono następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych: koszty lekowe, administracji leczenia, diagnostyki i monitorowania leczenia, leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty związane z kolejnymi liniami leczenia po progresji choroby oraz koszty opieki terminalnej nad pacjentem.

Koszty leków dostępnych w programach lekowych i chemioterapii przyjęto na podstawie dostępnych w domenie publicznej raportów i sprawozdań NFZ. Koszty diagnostyki i monitorowania przyjęto na podstawie danych NFZ w odniesieniu do programu lekowego oraz na podstawie analizy ekonomicznej z 2018 roku w odniesieniu do obserwacji pacjenta po zakończeniu leczenia i przed progresją choroby, kolejnych linii leczenia po progresji i leczenia paliatywnego.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	██████████	██████████
Pacjenci, u których będzie stosowany KdD w scenariuszu nowym	██████████ ██████████	██████████ ██████████

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

wariant	Perspektywa NFZ (██████████)		Perspektywa NFZ (██████████)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
	Scenariusz istniejący			
prawdopodobny	██████████	██████████	██████████	██████████
	Scenariusz nowy			
minimalny	██████████	██████████	██████████	██████████
prawdopodobny	██████████	██████████	██████████	██████████
maksymalny	██████████	██████████	██████████	██████████
	Koszty karfilzomib + daratumumab + deksametazon (KdD)			
minimalny	██████████	██████████	██████████	██████████
prawdopodobny	██████████	██████████	██████████	██████████
maksymalny	██████████	██████████	██████████	██████████
	Koszty inkrementalne			
minimalny	██████████	██████████	██████████	██████████
prawdopodobny	██████████	██████████	██████████	██████████
maksymalny	██████████	██████████	██████████	██████████

Objęcie refundacją produktu leczniczego Kyprolis w ramach wnioskowanego wskazania w istniejącym programie lekowym B.54, spowoduje, że po uwzględnieniu ██████████ wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej ██████████ w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno ██████████ w pierwszym roku analizy oraz ██████████ w roku kolejnym. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Kyprolis, wynosi kolejno ██████████ i ██████████.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 49. 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?	?	założenia przyjęte przez wnioskodawcę do szacunku populacji docelowej zostały przeprowadzone w oparciu ankietę wśród ekspertów, wydaje się że w porównaniu z danymi rzeczywistymi z NFZ są zawyżone
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	wykonano analizę w horyzoncie 2-letnim
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?	?	wnioskodawca nie przedstawił analizy wykorzystania świadczeń nielekowych u pacjentów aktualnie będących kandydatami do leczenia
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	wnioskodawca nie przeprowadził właściwego metodologicznie badania rzeczywistego rynku substancji stosowanych w analizowanym wskazaniu
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	nie przedstawiono oszacowań dla wszystkich aktualnie refundowanych opcji terapeutycznych
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	przedstawione informacje dotyczące sprzedaży karfilzomibu w 2021 roku są spójne z danymi NFZ będącymi w dyspozycji Agencji
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	oszacowania wnioskodawcy nie są spójne z danymi na wniosku (dla Kyprolis 60 mg w wariantcie podstawowym w pierwszym roku zapotrzebowanie wyniosło [redacted] opak., wniosek zakładał deklarację dostarczenia [redacted] opak.)
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	lek wydawany bezpłatnie
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	istniejąca grupa limitowa
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	NIE	przeprowadzono analizę wrażliwości, jednak przyjęte zakresy zmienności oraz wybór testowanych parametrów były ograniczone szczegóły w rozdziale 6.3.2 Wyniki analiz wrażliwości

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

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzone również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie AWB i/lub uzupełnieniu analiz.

Wnioskodawca wśród ograniczeń analizy wpływu na budżet zwraca uwagę na ograniczenia modelu ekonomicznego zidentyfikowane w ramach analizy ekonomicznej, ponieważ odnoszą się one również do modelu wpływu na budżet. Pewnym ograniczeniem jest wykorzystanie danych wyłącznie od jednego ankietowanego eksperta.

Według analityków Agencji, zasadniczo głównym ograniczeniem jest sposób określenia technologii opcjonalnej, co nie pozwala w pełni wnioskować o wielkości dodatkowych wydatków we wnioskowanej populacji (szacunki wnioskodawcy wyniosły [redacted] u [redacted] pacjentów, rzeczywista kwota refundacji pacjentów ze sprawozdanym leczeniem celowanym w kierunku szpiczaka plazmocytoowego wyniosła 50 982,23 zł u 10 060 pacjentów).

Do pobocznych zastrzeżeń należą założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek, które zostały prawdopodobnie znacznie zawyżone.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono oszacowania uwzględniające 15 alternatywnych scenariuszy. Względem analizy podstawowej całkowite koszty karfilzomibu wahają się od zmniejszenia o [redacted] w wariancie uwzględniającym spadek udziałów KdD o 10% do zwiększenia o [redacted] w wariancie zakładającym wzrost udziałów KdD o 30%.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wykazała pewne ograniczenia, które w ograniczony sposób wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie wpływu na budżet oszacowano, że objęcie refundacją produktu leczniczego Kyprolis spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego. W związku z tym, zgodnie z wymogami art. 25 pkt 14 lit. c ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w uzupełnieniu analizy wpływu na budżet wykonano analizę racjonalizacyjną.

Wnioskodawca złożył propozycję polegającą na [REDAKTOWANE]. W wyniku zastosowania przedstawionego w niniejszej analizie racjonalizacyjnej rozwiązania płatnik publiczny mógłby zaoszczędzić [REDAKTOWANE] rocznie.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Minister Zdrowia zwrócił się z dodatkową prośbą o ocenę, czy wymienione wskaźniki skuteczności terapii w części „Monitorowanie programu lekowego” uzgodnionego programu lekowego, tj. projektu programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD -10: C90.0)” z dołączoną wnioskowaną terapią, są wystarczające w celu oceny skuteczności terapii refundowanych w ramach ww. programu, a jeśli nie, to wskazanie dodatkowych wskaźników, które mogłyby zostać zastosowane w przypadku ww. terapii.

Agencja zwraca uwagę, że zaproponowane wskaźniki **wymagają doprecyzowania**:

Wskaźniki odpowiedzi na leczenie w oparciu o międzynarodowe kryteria International Myeloma Working Group-Uniform Response Criteria (IMWG-URC):

a) rygorystyczna całkowita odpowiedź (sCR),

Rozumiana jako: negatywny wynik immunofiksacji w surowicy i moczu; zniknięcie wszelkich plazmocytozy tkanek miękkich; <5% komórek plazmatycznych w szpiku kostnym; prawidłowy współczynnik SFLC; potwierdzony brak klonalnych komórek plazmatycznych w szpiku kostnym za pomocą immunohistochemii lub 2- do 4-kolorowej cytometrii przepływowej.

b) całkowita odpowiedź (CR),

Rozumiana jako: negatywny wynik immunofiksacji w surowicy i moczu; zniknięcie wszelkich plazmocytozy tkanek miękkich i <5% komórek plazmatycznych w szpiku kostnym; u pacjentów z mierzalną chorobą tylko za pomocą SFLC, prawidłowy współczynnik SFLC.

c) bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR),

Rozumiana jako: białko M w surowicy i moczu wykrywalne przez immunofiksację, ale nie przez elektroforezę lub $\geq 90\%$ redukcja składnika M w surowicy oraz poziom składnika M <100 mg w moczu na 24 godziny, u pacjentów z chorobą mierzalną tylko za pomocą SFLC zmniejszenie o $\geq 90\%$ różnicy między poziomami FLC związanych i niezwiązanych.

d) częściowa odpowiedź (PR),

Rozumiana jako: $\geq 50\%$ zmniejszenie stężenia białka M w surowicy i zmniejszenie stężenia białka M w moczu o $\geq 90\%$ lub do <200 mg na 24 godziny (jeśli oba są mierzalne na początku uczestnictwa w programie lekowym), u pacjentów z chorobą mierzalną tylko za pomocą SFLC spadek o $\geq 50\%$ różnicy między związanym i niezwiązanym poziomami FLC. Oprócz powyższych kryteriów, jeśli są obecne na początku uczestnictwa w programie lekowym, wymagane jest również $\geq 50\%$ zmniejszenie rozmiaru plazmacytozy tkanek miękkich.

e) choroba stabilna (SD),

Stan, w którym nie spełnione są odpowiedzi ujęte w CR, VGPR, PR lub PD.

f) minimalna odpowiedź (MR),

Rozumiana jako: $\geq 25\%$ ale $\leq 49\%$ zmniejszenie stężenia białka M w surowicy i zmniejszenie stężenia białka M w moczu o 50-89%. Oprócz wyżej wymienionych kryteriów, jeśli obecne są wartości wyjściowe, wymagane jest zmniejszenie rozmiaru (SPD) plazmacytozy tkanek miękkich o $\geq 50\%$.

g) progresja choroby (PD),

Rozumiana jako: **wzrost o 25%** od najniższej wartości odpowiedzi **w 1 lub więcej z poniższych**:

- stężenie składnika M w surowicy (bezwzględny wzrost musi wynosić $\geq 0,5$ g/dl) i/lub
- stężenie składnika M w moczu (bezwzględny wzrost musi wynosić ≥ 200 mg na 24 godziny) i/lub
- u pacjentów bez mierzalnego poziomu białka M w surowicy i moczu: różnica między związanymi i niezwiązanymi poziomami FLC (bezwzględny wzrost musi wynosić >10 mg/dl),

- u pacjentów bez mierzalnego poziomu białka M w surowicy i moczu oraz bez mierzalnej choroby za pomocą poziomu FLC, odsetek komórek plazmatycznych szpiku kostnego (bezwzględny odsetek musi wynosić $\geq 10\%$),
- zdecydowany rozwój nowych zmian kostnych lub plazmocytozy tkanek miękkich lub wyraźny wzrost rozmiaru istniejących zmian kostnych lub plazmocytomów tkanek miękkich,
- rozwój hiperkalcemii (skorygowane stężenie wapnia w surowicy $> 11,5$ mg/dl lub $2,75$ mmol/l) przypisywane wyłącznie zaburzeniu proliferacji komórek plazmatycznych.

Wskaźniki obiektywnej skuteczności:

- h) przeżycie bez progresji choroby (PFS),

Powinno być określone jako czas od podania pierwszej dawki substancji czynnych (na podstawie bazy SMPT – data inicjacji leczenia w programie, lub alternatywnie baza SWIAD – minimalna data sprawozdanego produktu jednostkowego, rozumianego jako podanie substancji czynnej w ramach produktu kontraktowego właściwego dla programu B.54) do daty wystąpienia stanu określonego jako PD na podstawie sprawozdania w SMPT. Ocena czasu przeżycia całkowitego pacjentów leczonych w ramach programu może być wykonywana w sposób ciągły.

- i) przeżycie całkowite (OS);

Powinno być określone jako czas od podania pierwszej dawki substancji czynnych (na podstawie bazy SMPT – data inicjacji leczenia w programie, lub alternatywnie baza SWIAD – minimalna data sprawozdanego produktu jednostkowego, rozumianego jako podanie substancji czynnej w ramach produktu kontraktowego właściwego dla programu B.54) do daty zgonu określonej na podstawie rejestru PESEL/danych CeZ. Ocena czasu przeżycia całkowitego pacjentów leczonych w ramach programu może być wykonywana w sposób ciągły.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Kyprolis (tkarfilzomib) w leczeniu atopowego zapalenia skóry przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 04.08.2023 przy zastosowaniu słów kluczowych „Kyprolis” oraz „karfilzomib”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (HAS 2021, G-BA 2021) oraz informacje z 3 krajów (Wielka Brytania, Walia, Szkocja) dotyczące braku możliwości oceny leku z powodu odmowy złożenia wniosku refundacyjnego przez podmiot odpowiedzialny (brak możliwości zapewnienia efektywności kosztowej leku). W Irlandii w lipcu b.r. rozpoczęto proces oceny.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegóły.

Tabela 50. Rekomendacje refundacyjne dla Kyprolis (karfilzomib)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2022 (Wielka Brytania)	W skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem u pacjentów z opornym i/lub nawrotnym szpiczakiem plazmocytowym	Brak oceny NICE nie mógł dokonać oceny, ponieważ podmiot odpowiedzialny (Amgen) potwierdził, że nie zamierza składać wniosku refundacyjnego, ponieważ uważa, że nie jest w stanie zapewnić efektywności kosztowej leku. Jeżeli firma zdecyduje się złożyć wniosek, NICE dokona oceny.
SMC 2022 (Szkocja)	W skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem u dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, którzy wcześniej otrzymali co najmniej 1 linię leczenia	Rekomendacja negatywna Podmiot odpowiedzialny nie złożył wniosku refundacyjnego, zatem SMC nie może wydać pozytywnej rekomendacji dla zastosowania karfilzomibu w Szkocji.
AWMSG 2021 (Walia)	j.w.	Wykluczony z oceny z powodu przeprowadzonej oceny NICE .
NCPE 2023 (Irlandia)	j.w.	W trakcie oceny W 2021 roku szybka ocena zaleciła pełną ocenę technologii lekowej. Wniosek z raportem HTA został złożony 17.07.2023 r.
HAS 2021 (Francja)	j.w.	Rekomendacja pozytywna Komitet uznał, że rola karfilzomibu z daratumumabem i deksametazonem w ocenianym wskazaniu jest znacząca. W badaniu CANDOR wykazano znaczącą przewagę schematu KDd nad schematem Kd w ocenianym wskazaniu. Jednakże projekt badania CANDOR uniemożliwił ocenę znaczenia karfilzomibu (pozwala ocenić jedynie wpływ dodania daratumumabu do schematu Kd).
G-Ba 2021 (Niemcy)	j.w.	Rekomendacja pozytywna Karfilzomib został zatwierdzony w ocenianym wskazaniu. Brak dodatkowej korzyści zdrowotnej w porównaniu ze schematem Kd (brak różnic w zakresie przeżycia całkowitego, jakości życia, bezpieczeństwa)

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 51. Warunki finansowania wnioskowanego leku Kyprolis (karfilzomib) w ocenianym wskazaniu ze środków publicznych w UE i EFTA

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

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Kyprolis (karfilzomib) w ocenianym wskazaniu jest finansowany

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 05.06.2023 r., znak PLR.4500.175.2023.18.PRU, PLR.4500.176.2023.18.PRU, PLR.4500.177.2023.18.PRU (data wpływu do AOTMiT 05.06.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2555, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Kyprolis (karfilzomib), proszek do sporządzania r-ru do inf, 60 mg, 1 fiol., kod GTIN 05909991256388
- Kyprolis (karfilzomib), proszek do sporządzania r-ru do inf, 10 mg, 1 fiol., kod GTIN 05909991298463
- Kyprolis (karfilzomib), proszek do sporządzania r-ru do inf, 30 mg, 1 fiol., kod GTIN 05909991298470

w ramach aktualnie funkcjonującego programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozowego (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 23 czerwca 2023 r., znak OT.423.1.25.2023.2.KD. Wnioskodawca przekazał uzupełnienia w dniu 18.07.2023 r.

Problem zdrowotny

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

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 jakiegokolwiek terapii. Nawrót szpiczaka to wcześniej leczona choroba, która postępuje i wymaga rozpoczęcia leczenia ratunkowego, ale nie spełnia kryteriów pierwotnie opornego szpiczaka ani nawrotowego i opornego szpiczaka.

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.

Alternatywne technologie medyczne

Jako podstawowe komparatory wnioskodawca wskazał schematy Kd (karfilzomib + deksametazon), DVd (daratumumab + bortezomib + deksametazon) i PVd (pomalidomid + bortezomib + deksametazon). Wybór komparatorów uznano za niepełny.

Wnioskodawca nie przedstawił porównań ze wszystkimi refundowanymi komparatorami. Wnioskodawca nie przedstawił porównań z refundowanymi w ramach chemioterapii schematami VD (bortezomib + deksametazon) i Rd (lenalidomid + deksametazon). Z kolei schematy DRd (daratumumab + lenalidomid + deksametazon), KRd (karfilzomib + lenalidomid + deksametazon), EloPd (elotuzumab + pomalidomid + deksametazon), IRd (iksazomib + lenalidomid + deksametazon), Pd (pomalidomid + deksametazon) wnioskodawca uznał za dodatkowe i uwzględnił jedynie w ramach analizy klinicznej.

Wyniki badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Na przestrzeni lat 2014-2022 zidentyfikowano łącznie **26 371 pacjentów** ze sprawozdanym leczeniem celowanym na szpiczaka plazmocytoowego, rozumianym jako bortezomib; cyklofosfamid; deksametazon; karfilzomib; lenalidomid; pomalidomid; prednizon; talidomid; bendamustyna; daratumumab; elotuzumab; iksazomib; izatuksymab; panobinostat. Wykazano, że około połowa populacji identyfikowanej Metodą I ma sprawozdawane produkty jednostkowe z katalogu chemioterapii lub dostępne w ramach programu lekowego jako celowane leczenie szpiczaka plazmocytoowego. Dynamika zmian wskazuje na wzrosty populacji rok do roku. Średnia miesięczna liczba pacjentów wzrastała z poziomu 4,1 tys. w 2014 roku do 5,5 tys. w 2019 roku, aktualnie wynosi ponad 5,4 tys.

W całkowitej analizowanej populacji odnotowano łączny udział 51,25% kobiet. Udział płci żeńskiej był dominujący dla populacji identyfikowanej we wszystkich latach sprawozdawczych. Wiek pacjentów, zarówno kobiet jak i mężczyzn był porównywalny, średnio wynoszący około 66 lat dla całej populacji. Odnotowano również, że pacjenci z populacji docelowej korzystają ze znacznej liczby świadczeń opieki zdrowotnej – średnio było to 211 w horyzoncie analizy.

Na podstawie analizy danych sprawozdawczo-rozliczeniowych wykazano, że rosnące i największe udziały aktualnie mają bortezomib oraz lenalidomid. W przypadku tych technologii wykorzystanie podwoiło się w przypadku bortezomibu (zmiana z 1 006 pacjentów leczonych w 2014 roku na 2 852 pacjentów leczonych w ostatnim w pełni sprawozdanym roku 2021) oraz jest ponad trzykrotnie większe w przypadku lenalidomidu (zmiana z 770 pacjentów leczonych w 2014 roku na 2 129 pacjentów w 2021 r.). starsze technologie takie jak bendamustyna, cyklofosfamid czy talidomid wykazują rokroczne zmniejszanie udziałów w rynku.

Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca przedstawił wyniki bezpośredniego porównania schematu KDd ze schematem Kd z badania CANDOR oraz wyniki porównań pośrednich metodą MAIC ze schematami DVd i PVd w oparciu o opublikowane badania oraz materiały własne.

Porównanie bezpośrednio schematu KDd z Kd

Badanie CANDOR było randomizowanym, wielośrodowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem III fazy przeprowadzonym u pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytoowym. Schemat dawkowania karfilzomibu odbiegał od schematu dawkowania w proponowanym programie lekowym (w badaniu CANDOR pacjentom podawano karfilzomib w dawce 56 mg dwa razy w tygodniu, podczas gdy program lekowy zakłada dawkę 70 mg podawaną raz w tygodniu).

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu CANDOR było przeżycie wolne od progresji. Schemat KDd okazał się IS lepszy niż schemat Kd w tym zakresie: HR=0,64, 95%CI: (0,49; 0,83), $p < 0,0001$. Analiza wykonana w podgrupach wskazuje na zbieżność wyników dla większości podgrup, zmiana wnioskowania (brak IS różnic) dotyczyła pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na bortezomib lub iksazomib oraz pacjentów leczonych wcześniej 1 linią, którzy nie otrzymywali lenalidomidu.

W zakresie przeżycia całkowitego nie odnotowano IS różnicy pomiędzy schematami KDd i Kd w zakresie przeżycia całkowitego, dla całej populacji z badania, HR=0,78 (95%CI: 0,60; 1,03), $p=0,0417$. Wyniki analiz wrażliwości są spójne z wynikami analizy podstawowej dla dwóch spośród czterech scenariuszy, w pozostałych dwóch scenariuszach schemat KDd okazał się IS lepszy niż schemat Kd w zakresie OS. Wyniki analiz przeprowadzonych w podgrupach wskazują, że w większości analizowanych podgrup nie obserwowano IS różnic pomiędzy schematami w zakresie OS. Jednakże, schemat KDd okazał się IS lepszy niż schemat Kd u pacjentów w stopniu III w skali ISS, ze stopniem sprawności 2 w skali ECOG, z wysokim ryzykiem cytogenetycznym oraz wcześniej nieleczonych lekami immunomodulującymi.

Schemat KDd miał IS przewagę nad schematem Kd w zakresie czasu do progresji oraz czasu do kolejnej linii leczenia. Wybór schematu nie miał wpływu na czas do kolejnej progresji choroby lub zgonu.

Schemat KDd okazał się IS lepszy niż schematu Kd w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych związanych z odpowiedzią na leczenie: ogólna odpowiedź na leczenie (ORR), odpowiedź całkowita (CR) rygorystyczna całkowita odpowiedź (sCR), bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR) lub lepsza, a także negatywny wynik dla minimalnej choroby resztkowej (MRD-) oraz jednoczesny MRD- i całkowita odpowiedź na leczenie (MRD- CR).

W zakresie jakości życia, mierzonej jako ogólna zmiana wyniku wskaźnika GHS/QoL kwestionariusza QLQ-C30 oraz zmiana od wartości wyjściowej na końcu poszczególnych cykli leczenia oba schematy były porównywalne. Schemat KDd okazał się IS lepszy niż schemat Kd w zakresie odsetka chorych, którzy uzyskali klinicznie istotną poprawę jakości życia ogółem oraz pod koniec cyklu 9.

Porównanie pośrednie schematu KDd ze schematem DVd

Wnioskodawca przedstawił wyniki porównania pośredniego schematu KDd ze schematem DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon) przeprowadzonego metodą MAIC, na podstawie publikacji Weisel 2022 oraz nieopublikowanych danych.

W zakresie PFS, schemat KDd okazał się IS lepszy niż schemat DVd, po całkowitym dopasowaniu danych HR=0,64 (95% CI: 0,46; 0,90).

Porównanie pośrednie schematu KDd ze schematem PVd

Wnioskodawca przedstawił wyniki porównania pośredniego schematu KDd ze schematem PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon) przeprowadzonego metodą MAIC, na podstawie publikacji Chari 2021 (abstrakt konferencyjny) oraz nieopublikowanych danych. Przedstawiono wyniki wyłącznie w podgrupach, dla pacjentów leczonych wcześniej lenalidomidem i opornych na lenalidomid.

W zakresie PFS schemat KDd okazał się IS lepszy niż schemat PVd, zarówno u pacjentów leczonych wcześniej lenalidomidem (po dopasowaniu danych HR=0,539 (95% CI: 0,395; 0,736)),

Porównanie pośrednie schematu KDd ze schematem IRd

Analitycy Agencji odnaleźli badanie DerSarkissian 2023, w którym wykonano metaanalizę sieciową porównującą schemat IRd (iksazomib, lenalidomid, deksametazon) z innymi schematami lekowymi stosowanymi w leczeniu nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytozy w zakresie skuteczności terapeutycznej. Dla schematu KDd włączono badanie CANDOR, dla schematu IRd włączono badania TOURMALINE NM-1, TOURMALINE NM-1 China i Minarik 2021.

W zakresie PFS, schemat KDd okazał się IS lepszy niż schemat IRd u ogółu pacjentów, HR dla porównania IRd vs KDd (95% CI) wyniósł 2,089 (1,150; 3,654).

W zakresie OS oraz ORR oba schematy były porównywalne (brak IS różnic).

Analiza bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednie schematu KDd ze schematem Kd

W badaniu CANDOR analizę bezpieczeństwa prowadzono w populacji chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę przepisanej terapii. Mediana czasu trwania leczenia pacjentów w grupie KDd wyniosła 18,3 (IQR: 6,5; 28,0) miesięcy, a w grupie Kd 9,3 (IQR: 3,5; 21,5) miesięcy.

W grupie leczonej schematem KDd IS częściej niż w grupie leczonej Kd występowały jakiegokolwiek działania niepożądane, zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia oraz ciężkie zdarzenia niepożądane.

Nie odnotowano IS pomiędzy grupami w zakresie pozostałych ocenianych punktów końcowych (zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia karfilzomibem, zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki karfilzomibu, zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu uznane za związane z leczeniem).

Po uwzględnieniu czasu ekspozycji na leczenie, w grupie leczonej schematem KDd stosunek częstości występowania zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu był porównywalny jak w grupie leczonej schematem Kd.

W zakresie zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia w grupie otrzymującej schemat KDd IS częściej niż w grupie otrzymującej Kd występowały: biegunka, zakażenia górnych dróg oddechowych, ból pleców, bezsenność, wymioty, zapalenie płuc. Nie odnotowano różnic pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania nudności, gorączki, niedokrwistości, kaszlu, zmęczenia, duszności. Zapalenia oskrzeli, nadciśnienia tętniczego, bólu głowy, trombocytopenii, skurczów mięśni, obrzęku obwodowego oraz zapalenia płuc.

W zakresie zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI) niezależnie od stopnia nasilenia w grupie leczonej schematem KDd IS częściej niż w grupie otrzymującej Kd występowały zakażenia dróg oddechowych, reakcje w miejscu iniekcji, neuropatia obwodowa oraz zakażenie wirusowe. Nie odnotowano różnic pomiędzy grupami w zakresie neutropenii, niewydolności serca i ostrej niewydolności nerek.

W zakresie zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w stopniu ≥ 3 nasilenia w grupie leczonej schematem KDd IS częściej niż w w grupie leczonej schematem Kd wystąpiły biegunka, trombocytopenia oraz zapalenie płuc. Nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami w zakresie zakażenia górnych dróg oddechowych, nudności, gorączki, niedokrwistości, kaszlu, zmęczenia, duszności, bólu pleców, zapalenia oskrzeli, bezsenności, wymiotów, nadciśnienia tętniczego, bólu głowy, skurczów mięśni i obrzęku obwodowego.

W zakresie zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI), które wystąpiły w stopniu ≥ 3 nasilenia w grupie leczonej schematem KDd IS częściej niż w w grupie leczonej schematem Kd wystąpiły zakażenia dróg oddechowych, reakcje w miejscu iniekcji, neuropatia obwodowa, niewydolność serca i zakażenie wirusowe. Nie odnotowano IS różnic pomiędzy terapiami w zakresie neutropenii, niewydolności serca i ostrej niewydolności nerek.

Porównanie pośrednie schematu KDd ze schematem DVd

Wnioskodawca przedstawił wyniki porównania pośredniego schematu KDd ze schematem DVd przeprowadzonego metodą MAIC, na podstawie publikacji Weisel 2022.

Po dopasowaniu danych, najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem w stopniu nasilenia 3 lub 4 w grupie KdD w porównaniu z DVd były trombocytopenia (23,0% vs 46,1%), niedokrwistość (18,0% vs 15,6%), neutropenia (15,1% vs 13,6%) oraz zapalenie płuc (15,7% vs 10,3%).

Porównanie pośrednie schematu KDd ze schematem PVd

Wnioskodawca nie przedstawił wyników porównania pośredniego schematu KDd ze schematem PVd w zakresie analizy bezpieczeństwa. Zakres badania Chari 2021 nie obejmował analizy bezpieczeństwa, wnioskodawca nie przeprowadził analizy własnej w tym zakresie.

Porównanie pośrednie schematu KDd ze schematem IRd

W odnalezionym przez analityków Agencji badaniu DerSarkissian 2023 nie porównano bezpieczeństwa poszczególnych schematów.

Ocena równoważności schematu KdD56 i KdD70

Wnioskodawca przedstawił wyniki publikacji Leleu 2021, mającej na celu ocenę równoważności dawkowania karfilzomibu w schemacie KDd: 56 mg podawanych dwa razy w tygodniu oraz 70 mg podawanych raz w tygodniu.

Porównanie przeprowadzono w oparciu o badania CANDOR i EQUULEUS. Porównano skuteczność kliniczną w zakresie całkowitej odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz przeżycia wolnego od progresji (PFS), a także bezpieczeństwo obu schematów. W zakresie skuteczności klinicznej nie odnotowano IS różnic pomiędzy porównywanymi schematami dawkowania, a analizy wrażliwości wskazały zbliżone wyniki. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAEs), stopnia co najmniej 3 (AEs ≥ 3 stopnia) oraz prowadzące do zakończenia leczenia daratumumabem występowały w obu grupach z porównywalną częstością.

Wnioskodawca wskazuje, że przeprowadzone porównanie wskazuje na podobieństwo obu schematów dawkowania. Warto nadmienić, że schemat dotyczący podawania karfilzomibu w dawce 70 mg raz w tygodniu (dawkowanie proponowane w programie lekowym) powodował mniej ciężkich zdarzeń niepożądanych i mniej zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu niż schemat dawkowania karfilzomibu z badania CANDOR (56 mg dwa razy w tygodniu).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Wnioskodawca przedstawił analizę użyteczności kosztów w porównaniu ze schematami Kd (karfilzomib + deksametazon), PVd (pomalidomid + bortezomib + deksametazon) i DVd (daratumumab + bortezomib + deksametazon) z perspektywy NFZ (tożsama z perspektywą wspólną).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie schematu KDd (karfilzomib + daratumumab + deksametazon) w miejsce

Aktualna wysokość progu użyteczności kosztowej to 175 926 zł.

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. [REDAKTOWANE]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Objęcie refundacją produktu leczniczego Kyprolis w ramach wnioskowanego wskazania w istniejącym programie lekowym B.54, spowoduje, że po uwzględnieniu [REDAKTOWANE] wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej [REDAKTOWANE] w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno [REDAKTOWANE] w pierwszym roku analizy oraz [REDAKTOWANE] w roku kolejnym. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Kyprolis, wynosi kolejno [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE].

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono oszacowania uwzględniające 15 alternatywnych scenariuszy. Względem analizy podstawowej całkowite koszty karfilzomibu wahają się od zmniejszenia o [REDAKTOWANE] w wariantcie uwzględniającym spadek udziałów KdD o 10% do zwiększenia o [REDAKTOWANE] w wariantcie zakładającym wzrost udziałów KdD o 30%.

Wnioskodawca wśród ograniczeń analizy wpływu na budżet zwraca uwagę na ograniczenia modelu ekonomicznego zidentyfikowane w ramach analizy ekonomicznej, ponieważ odnoszą się one również do modelu wpływu na budżet. Pewnym ograniczeniem jest wykorzystanie danych wyłącznie od jednego ankietowanego eksperta. Według analityków Agencji, zasadniczo głównym ograniczeniem jest sposób określenia technologii opcjonalnej, co nie pozwala w pełni wnioskować o wielkości dodatkowych wydatków we wnioskowanej populacji (szacunki wnioskodawcy wyniosły [REDAKTOWANE] u [REDAKTOWANE] pacjentów, rzeczywista kwota refundacji pacjentów ze sprawozdanym leczeniem celowanym w kierunku szpiczaka plazmocytoowego wyniosła 50 982,23 zł u 10 060 pacjentów). Do pobocznych zastrzeżeń należą założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek, które zostały prawdopodobnie znacznie zawyżone.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (HAS 2021, G-BA 2021) oraz informacje z 3 krajów (Wielka Brytania, Walia, Szkocja) dotyczące braku możliwości oceny leku z powodu odmowy złożenia wniosku refundacyjnego przez podmiot odpowiedzialny (brak możliwości zapewnienia efektywności kosztowej leku). W Irlandii w lipcu b.r. rozpoczęto proces oceny.

Uwagi do programu lekowego

W ramach odpowiedzi na dodatkową prośbę Ministra Zdrowia Agencja zaproponowała doprecyzowanie kryteriów oceny skuteczności terapii.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Wnioskodawca nie przedstawił porównań z refundowanymi w ramach chemioterapii schematami VD (bortezomib + deksametazon) i Rd (lenalidomid + deksametazon). Z kolei schematy DRd (daratumumab + lenalidomid + deksametazon), KRd (karfilzomib + lenalidomid + deksametazon), EloPd (elotuzumab + pomalidomid + deksametazon), IRd (iksazomib + lenalidomid + deksametazon), Pd (pomalidomid + deksametazon) wnioskodawca uznał za dodatkowe i uwzględnił jedynie w ramach analizy klinicznej. Wnioskodawca nie wypełnił wymagań minimalnych opisanych w ramach § 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia oraz § 5-6 Rozporządzenia dla wskazanych wyżej komparatorów.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Przedstawione analizy są niezgodne z wytycznymi HTA AOTM 2016 z uwagi na nieuwzględnienie wszystkich refundowanych komparatorów (patrz rozdział 12. *Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych*).

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Usmani 2023	Usmani SZ, Quach H, Mateos MV, Landgren O, Leleu X, Siegel D, Weisel K, Shu X, Li C, Dimopoulos M. Final analysis of carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab vs carfilzomib and dexamethasone in the CANDOR study. <i>Blood Adv.</i> 2023 Jul 25;7(14):3739-3748.
Usmani 2022	Usmani SZ, Quach H, Mateos MV, Landgren O, Leleu X, Siegel D, Weisel K, Gavriatopoulou M, Oriol A, Rabin N, Nooka A, Qi M, Beksac M, Jakubowiak A, Ding B, Zahlten-Kumeli A, Yusuf A, Dimopoulos . Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): updated outcomes from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. <i>Lancet Oncol</i> 2022; 23(1):65-76
Terpos 2021	Terpos E, Stamatelopoulos K, Makris N, Georgiopoulos G, Ntanasis-Stathopoulos I, Gavriatopoulou M, Laina A, Eleutherakis-Papaiakovou E, Fotiou D, Kanellias N, Malandrakis P, Delialis D, Andreadou I, Kastritis E, Dimopoulos M. Daratumumab May Attenuate Cardiac Dysfunction Related to Carfilzomib in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Prospective Study. <i>Cancers (Basel)</i> 2021; 13(20)
Dimopoulos 2020	Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV, Landgren O, Leleu X, Siegel D, Weisel K, Yang H, Klippel Z, Zahlten-Kumeli A, Usmani S. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. <i>Lancet</i> 2020; 396(10245):186-197
Chari 2021	Chari A, Dimopoulos M-A, Beksac M, Leleu X, Weisel K, Richter J, Dirnberger F, Iskander K, Yusuf A, Mikhael J. P-191: Comparison of efficacy outcomes for Carfilzomib plus Dexamethasone and Daratumumab (KdD) versus Pomalidomide plus Bortezomib and Dexamethasone (PVd) and D-Pd in relapsed or refractory Multiple Myeloma. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leukemia</i> 2021; 21:S142
Leleu 2021	Leleu X, Beksac M, Chou T, Dimopoulos M, Yoon SS, Prince HM, Pour L, Shelekhova T, Chari A, Khurana M, Zhang J, Obreja M, Qi M, Oriol A, Siegel . Efficacy and safety of weekly carfilzomib (70 mg/m(2)), dexamethasone, and daratumumab (KdD70) is comparable to twice weekly KdD56 while being a more convenient dosing option: a cross-study comparison of the CANDOR and EQUULEUS studies. <i>Leuk Lymphoma</i> 2021; 62(2):358-367
Siegel 2021	Siegel D, Weisel K, Zahlten-Kumeli A, Medhekar R, Ding B, Leleu . Health-related quality of life outcomes from the CANDOR study in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. <i>Leuk Lymphoma</i> 2021; 62(12):3002-3010
Weisel 2022	Weisel K, Nooka AK, Terpos E, Spencer A, Goldschmidt H, Dirnberger F, DeCosta L, Yusuf A, Kumar . Carfilzomib 56 mg/m(2) twice-weekly in combination with dexamethasone and daratumumab (KdD) versus daratumumab in combination with bortezomib and dexamethasone (DVD): a matching-adjusted indirect treatment comparison. <i>Leuk Lymphoma</i> 2022; 63(8):1887-1896
DerSarkissian 2023	DerSarkissian M, Cranmer H, Dabora J et al. (2023) Network meta-analysis of efficacy of ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma, <i>Hematology</i> , 28:1, 2156731

Rekomendacje kliniczne i finansowe

PGSz 2023	Giannopoulos K, Jamroziak K, Usnarska-Zubkiewicz L et al. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2022/23. Aktualizacja z lipca 2023 r.
NCCN 3.2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Multiple Myeloma. Version 3.2023 — December 8, 2022.
ASCO 2019	Mikhael J., Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline, <i>Journal of Clinical Oncology</i> , ASCO 2019
EHA-ESMO 2021	Meletios A. Dimopoulos, Multiple Myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up, EHA-ESMO 2021
IMWG 2021	Moreau P., Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group, <i>IMWG</i> 2021
MSAG 2022	Quach H., et al., on behalf of MSAG, Clinical Practice Guideline: Multiple Myeloma, MSAG Update June 2022
NCI 2022	National Cancer Institute. Plasma Cell Neoplasms (Including Multiple Myeloma) Treatment (PDQ)—Health Professional Version.
NICE 2022	Managing Myeloma, NICE Pathway last updated: 08 December 2021.
PTOK 2020	Jamroziak K. (2020) Wytoczne PTOK. Szpiczak plazmocytoowy, http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.9.%20Szpiczak_plazmocytoowy_200520.pdf .

Pozostałe publikacje**ChPL Kyprolis**

Charakterystyka Produktu Leczniczego Kyprolis EMEA/H/C/003790 - II/0051/G z dnia 15 czerwca 2022 r. Dostępne online pod adresem [Kyprolis | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/humans/kyprolis), data odczytu: 03.08.2023r.

15. Załącznik (szczegóły obwieszczenia z 1 lipca 2023 r.)

15.1. Substancje refundowane w aptece na receptę (kat. A1)

Grupa limitowa	Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Opk.	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
81.2	Dexamethasonum	Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	250,34	262,86	281,95	276,48	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; nowotwory złośliwe - premedykacja – w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	33,91
81.2	Dexamethasonum	Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	250,56	263,09	282,18	276,48				34,14
81.2	Dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl., 20 mg	20 szt.	252,63	265,26	284,35	276,48				36,31
81.2	Dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg	20 szt.	50,52	53,05	62,82	55,30				13,21
81.2	Dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl., 40 mg	20 szt.	502,16	527,27	552,95	552,95				56,89
81.2	Dexamethasonum	Dexamethasone Krka, tabl., 8 mg	20 szt.	100,33	105,35	119,12	110,59				19,91
81.2	Dexamethasonum	Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg	20 szt.	101,06	106,11	119,88	110,59				20,67
81.2	Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	20 szt.	16,96	17,81	21,95	13,82				11,33
81.2	Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 20 mg	20 szt.	252,66	265,29	284,38	276,48				36,34
81.2	Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 4 mg	20 szt.	50,53	53,06	62,83	55,30				13,22
81.2	Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg	20 szt.	8,48	8,90	11,38	6,91				7,67
81.2	Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 8 mg	20 szt.	101,07	106,12	119,89	110,59				20,68
82.5	Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	9,29	9,75	10,22	1,46				Nowotwory złośliwe
82.5	Prednisonum	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	20,20	21,21	25,07	14,56	10,51			
82.5	Prednisonum	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	27,00	28,35	34,39	29,12	5,27			
82.5	Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	28,08	29,48	36,40	36,40	0,00			
82.5	Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	12,20	12,81	15,08	7,28	7,80			

15.2. Substancje refundowane w chemioterapii (kat. C)

Grupa limitowa	Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Opk.	UCZ	CHB	WLF	Oznaczenie załącznika	Poziom odpłatności
1115.0	Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	1566,00	1644,30	1644,30	C.67.	bezpłatny
1115.0	Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	391,50	411,08	411,08	C.67.	bezpłatny
1115.0	Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (100 mg)	2484,00	2608,20	1644,30	C.67.	bezpłatny
1115.0	Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (25 mg)	621,00	652,05	411,08	C.67.	bezpłatny
1115.0	Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	838,08	879,98	879,98	C.67.	bezpłatny
1115.0	Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	209,52	220,00	220,00	C.67.	bezpłatny
1003.0	Bleomycini sulphas	Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę	1 fiol.po 10 ml	97,20	102,06	102,06	C.3.	bezpłatny
1054.0	Bortezomibum	Bortezom b Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol. 6 ml	216,00	226,80	194,40	C.76.	bezpłatny
1054.0	Bortezomibum	Bortezomib Accord, roztwór do wstrzykiwań, 2,5 mg/ml	1 fiol. 1 ml	432,00	453,60	453,60	C.76.	bezpłatny
1054.0	Bortezomibum	Bortezomib Accord, roztwór do wstrzykiwań, 2,5 mg/ml	1 fiol. 1,4 ml	604,80	635,04	635,04	C.76.	bezpłatny
1054.0	Bortezomibum	Bortezom b Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	648,00	680,40	680,40	C.76.	bezpłatny
1054.0	Bortezomibum	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	301,32	316,39	194,40	C.76.	bezpłatny
1054.0	Bortezomibum	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2,5 mg	1 fiol.	604,80	635,04	486,00	C.76.	bezpłatny
1054.0	Bortezomibum	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	1020,60	1071,63	680,40	C.76.	bezpłatny
1054.0	Bortezomibum	Bortezomib Aurovitas, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	211,46	222,03	222,03	C.76.	bezpłatny
1054.0	Bortezomibum	Bortezomib Fresenius Kabi, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	124,20	130,41	130,41	C.76.	bezpłatny

Grupa limitowa	Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Opk.	UCZ	CHB	WLF	Oznaczenie załącznika	Poziom odpłatności
1054.0	Bortezomibum	Bortezomib Fresenius Kabi, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2,5 mg	1 fiol.	162,00	170,10	170,10	C.76.	bezpłatny
1054.0	Bortezomibum	Bortezomib Fresenius Kabi, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	196,56	206,39	206,39	C.76.	bezpłatny
1054.0	Bortezomibum	Bortezom b Glenmark, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	172,80	181,44	181,44	C.76.	bezpłatny
1054.0	Bortezomibum	Bortezom b Glenmark, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	604,80	635,04	635,04	C.76.	bezpłatny
1054.0	Bortezomibum	Bortezom b SUN, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	194,40	204,12	204,12	C.76.	bezpłatny
1005.0	Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	257,04	269,89	269,89	C.6.	bezpłatny
1005.0	Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	39,96	41,96	41,96	C.6.	bezpłatny
1005.0	Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	102,06	107,16	107,16	C.6.	bezpłatny
1005.0	Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	18,25	19,16	19,16	C.6.	bezpłatny
1005.0	Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	170,64	179,17	179,17	C.6.	bezpłatny
1005.0	Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	24,62	25,85	25,85	C.6.	bezpłatny
1005.0	Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	45,90	48,20	48,20	C.6.	bezpłatny
1005.0	Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	139,32	146,29	146,29	C.6.	bezpłatny
1005.0	Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	186,84	196,18	196,18	C.6.	bezpłatny
1005.0	Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	36,72	38,56	38,56	C.6.	bezpłatny
1005.0	Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	104,76	110,00	110,00	C.6.	bezpłatny
1005.0	Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	12,74	13,38	13,38	C.6.	bezpłatny
1005.0	Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	131,76	138,35	138,35	C.6.	bezpłatny

Grupa limitowa	Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Opk.	UCZ	CHB	WLF	Oznaczenie załącznika	Poziom odpłatności
1005.0	Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	41,90	44,00	44,00	C.6.	bezpłatny
1005.0	Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	102,06	107,16	107,16	C.6.	bezpłatny
1005.0	Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	24,84	26,08	26,08	C.6.	bezpłatny
1008.0	Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	71,28	74,84	74,84	C.11.	bezpłatny
1008.0	Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	9,03	9,48	9,48	C.11.	bezpłatny
1008.0	Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	42,12	44,23	44,23	C.11.	bezpłatny
1008.0	Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	6,26	6,57	6,57	C.11.	bezpłatny
1008.0	Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	62,64	65,77	65,77	C.11.	bezpłatny
1008.0	Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	31,32	32,89	32,89	C.11.	bezpłatny
1010.1	Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.	54,96	57,71	57,71	C.13.	bezpłatny
1010.1	Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.	14,58	15,31	11,54	C.13.	bezpłatny
1010.2	Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	72,52	76,15	76,15	C.13.	bezpłatny
1011.1	Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	8,42	8,84	8,84	C.14.	bezpłatny
1011.1	Cytarabinum	Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	42,12	44,23	44,23	C.14.	bezpłatny
1011.1	Cytarabinum	Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	84,24	88,45	88,45	C.14.	bezpłatny
1011.1	Cytarabinum	Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	168,48	176,90	176,90	C.14.	bezpłatny
1012.0	Dacarbazinum	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	151,20	158,76	158,76	C.16.	bezpłatny
1012.0	Dacarbazinum	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	151,20	158,76	158,76	C.16.	bezpłatny
1012.0	Dacarbazinum	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	302,40	317,52	317,52	C.16.	bezpłatny
1012.0	Dacarbazinum	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	75,60	79,38	79,38	C.16.	bezpłatny

Grupa limitowa	Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Opk.	UCZ	CHB	WLF	Oznaczenie załącznika	Poziom odpłatności
1014.1	Doxorubicini hydrochloridum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	36,72	38,56	38,56	C.20.	bezpłatny
1014.1	Doxorubicini hydrochloridum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	10,93	11,48	11,48	C.20.	bezpłatny
1014.1	Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	8,64	9,07	9,07	C.20.	bezpłatny
1014.1	Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	82,08	86,18	86,18	C.20.	bezpłatny
1014.1	Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	164,16	172,37	172,37	C.20.	bezpłatny
1014.1	Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	41,04	43,09	43,09	C.20.	bezpłatny
1014.1	Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	120,96	127,01	127,01	C.20.	bezpłatny
1014.1	Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	6,70	7,04	7,04	C.20.	bezpłatny
1014.1	Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	61,56	64,64	64,64	C.20.	bezpłatny
1014.3	Doxorubicinum liposomanum pegylatum	Zolsketil pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania dyspersji do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1004,40	1054,62	1054,62	C.22.	bezpłatny
1014.3	Doxorubicinum liposomanum pegylatum	Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1462,86	1536,00	1054,62	C.22.	bezpłatny
1015.0	Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	540,00	567,00	567,00	C.23.	bezpłatny
1015.0	Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	135,00	141,75	141,75	C.23.	bezpłatny
1015.0	Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	27,00	28,35	28,35	C.23.	bezpłatny
1015.0	Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	270,00	283,50	283,50	C.23.	bezpłatny
1015.0	Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	124,20	130,41	130,41	C.23.	bezpłatny
1015.0	Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	24,84	26,08	26,08	C.23.	bezpłatny

Grupa limitowa	Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Opk.	UCZ	CHB	WLF	Oznaczenie załącznika	Poziom odpłatności
1015.0	Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	248,40	260,82	260,82	C.23.	bezpłatny
1016.0	Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	20,52	21,55	21,55	C.24.	bezpłatny
1016.0	Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	41,04	43,09	43,09	C.24.	bezpłatny
1016.0	Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	82,08	86,18	86,18	C.24.	bezpłatny
1016.0	Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	12,31	12,93	12,93	C.24.	bezpłatny
1016.0	Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	30,13	31,64	31,64	C.24.	bezpłatny
1016.0	Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	60,37	63,39	63,39	C.24.	bezpłatny
1016.0	Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	20,52	21,55	21,55	C.24.	bezpłatny
1023.0	Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	120,42	126,44	126,44	C.31.	bezpłatny
1023.0	Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	217,62	228,50	228,50	C.31.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Kleder, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	1121,04	1177,09	1095,44	C.84.a.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Kleder, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	1681,56	1765,64	1643,16	C.84.a.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Kleder, kaps. twarde, 20 mg	21 szt.	2242,08	2354,18	2190,88	C.84.a.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Kleder, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	2802,60	2942,73	2738,60	C.84.a.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Kleder, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	560,52	588,55	547,72	C.84.a.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	1111,32	1166,89	1095,44	C.84.a.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	1666,98	1750,33	1643,16	C.84.a.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	2778,30	2917,22	2738,60	C.84.a.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	555,66	583,44	547,72	C.84.a.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Lenalidomide Aurovitas, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	1111,32	1166,89	1095,44	C.84.a.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Lenalidomide Aurovitas, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	1666,98	1750,33	1643,16	C.84.a.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Lenalidomide Aurovitas, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	2778,30	2917,22	2738,60	C.84.a.	bezpłatny

Grupa limitowa	Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Opk.	UCZ	CHB	WLF	Oznaczenie załącznika	Poziom odpłatności
1120.0	Lenalidomidum	Lenalidomide Aurovitas, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	555,66	583,44	547,72	C.84.a.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Lenalidomide Glenmark, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	1948,21	2045,62	1095,44	C.84.a.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Lenalidomide Glenmark, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	2922,32	3068,44	1643,16	C.84.a.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Lenalidomide Glenmark, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	4870,53	5114,06	2738,60	C.84.a.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Lenalidomide Glenmark, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	974,11	1022,82	547,72	C.84.a.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Lenalidomide Grindeks, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	1111,32	1166,89	1095,44	C.84.a.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Lenalidomide Grindeks, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	1666,98	1750,33	1643,16	C.84.a.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Lenalidomide Grindeks, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	2778,30	2917,22	2738,60	C.84.a.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Lenalidomide Grindeks, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	555,66	583,44	547,72	C.84.a.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 10 mg	21 szt. (blister)	1043,28	1095,44	1095,44	C.84.a.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 15 mg	21 szt. (blister)	1564,92	1643,17	1643,16	C.84.a.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 25 mg	21 szt. (blister)	2608,20	2738,61	2738,60	C.84.a.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 5 mg	21 szt. (blister)	521,64	547,72	547,72	C.84.a.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Lenalidomide Medical Valley, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	1043,28	1095,44	1095,44	C.84.a.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Lenalidomide Medical Valley, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	1564,92	1643,17	1643,16	C.84.a.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Lenalidomide Medical Valley, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	2608,20	2738,61	2738,60	C.84.a.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Lenalidomide Medical Valley, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	521,64	547,72	547,72	C.84.a.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	1123,20	1179,36	1095,44	C.84.a.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	1684,80	1769,04	1643,16	C.84.a.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	2808,00	2948,40	2738,60	C.84.a.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	561,60	589,68	547,72	C.84.a.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Lenalidomide Pharmascience, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	1111,32	1166,89	1095,44	C.84.a.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Lenalidomide Pharmascience, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	1666,98	1750,33	1643,16	C.84.a.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Lenalidomide Pharmascience, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	2778,30	2917,22	2738,60	C.84.a.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Lenalidomide Pharmascience, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	555,66	583,44	547,72	C.84.a.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Lenalidomide Sandoz, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	1043,28	1095,44	1095,44	C.84.a.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Lenalidomide Sandoz, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	1564,92	1643,17	1643,16	C.84.a.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Lenalidomide Sandoz, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	2608,20	2738,61	2738,60	C.84.a.	bezpłatny

Grupa limitowa	Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Opk.	UCZ	CHB	WLF	Oznaczenie załącznika	Poziom odpłatności
1120.0	Lenalidomidum	Lenalidomide Sandoz, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	521,64	547,72	547,72	C.84.a.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 10 mg	21 szt. (blister)	1111,32	1166,89	1095,44	C.84.a.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 15 mg	21 szt. (blister)	1666,98	1750,33	1643,16	C.84.a.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 25 mg	21 szt. (blister)	2778,30	2917,22	2738,60	C.84.a.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 5 mg	21 szt. (blister)	555,66	583,44	547,72	C.84.a.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Lenalidomide Zentiva, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	1950,48	2048,00	1095,44	C.84.a.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Lenalidomide Zentiva, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	2925,72	3072,01	1643,16	C.84.a.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Lenalidomide Zentiva, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	4876,20	5120,01	2738,60	C.84.a.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Lenalidomide Zentiva, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	975,24	1024,00	547,72	C.84.a.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Linorion, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	1209,60	1270,08	1095,44	C.84.a.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Linorion, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	1814,40	1905,12	1643,16	C.84.a.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Linorion, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	3024,00	3175,20	2738,60	C.84.a.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Linorion, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	604,80	635,04	547,72	C.84.a.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Polalid, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	1111,32	1166,89	1095,44	C.84.a.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Polalid, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	1666,98	1750,33	1643,16	C.84.a.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Polalid, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	2778,30	2917,22	2738,60	C.84.a.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Polalid, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	555,66	583,44	547,72	C.84.a.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Revlimid, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	14276,96	14990,81	1095,44	C.84.a.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Revlimid, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	15059,12	15812,08	1643,16	C.84.a.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Revlimid, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	16564,76	17393,00	2738,60	C.84.a.	bezpłatny
1120.0	Lenalidomidum	Revlimid, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	13616,86	14297,70	547,72	C.84.a.	bezpłatny
1098.0	Melphalanum	Alkeran, tabl. powł., 2 mg	25 szt.	108,00	113,40	113,40	C.39.	bezpłatny
1126.0	Plerixaforum	Mozobil, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 1,2 ml	18856,80	19799,64	19799,64	C.71.	bezpłatny
1041.0	Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	24,79	26,03	26,03	C.61.	bezpłatny
1041.0	Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	123,93	130,13	130,13	C.61.	bezpłatny

15.3. Substancje refundowane w programie lekowym B.54 (kat. B)

Grupa limitowa	Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Opk.	UCZ	CHB	WLF	Oznaczenie załącznika	Poziom odpłatności
1189.0	Carfilzomibum	Kyprolis, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.	728,28	764,69	764,69	B.54.	bezpłatny
1189.0	Carfilzomibum	Kyprolis, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol.	2184,84	2294,08	2294,08	B.54.	bezpłatny
1189.0	Carfilzomibum	Kyprolis, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 60 mg	1 fiol.	4369,68	4588,16	4588,16	B.54.	bezpłatny
1187.0	Daratumumabum	Darzalex, roztwór do wstrzykiwań, 1800 mg (120 mg/ml)	1 fiol. 15 ml	30824,11	32365,32	32365,32	B.54.	bezpłatny
1187.0	Daratumumabum	Darzalex, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. 20 ml	6849,80	7192,29	7192,29	B.54.	bezpłatny
1187.0	Daratumumabum	Darzalex, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. 5 ml	1712,46	1798,08	1798,07	B.54.	bezpłatny
1269.0	Elotuzumabum	Empliciti, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.	6264,00	6577,20	6577,20	B.54.	bezpłatny
1269.0	Elotuzumabum	Empliciti, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.	8352,00	8769,60	8769,60	B.54.	bezpłatny
1277.0	Isatuximabum	Sarclisa, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	10599,17	11129,13	11129,13	B.54.	bezpłatny
1277.0	Isatuximabum	Sarclisa, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	2119,83	2225,82	2225,82	B.54.	bezpłatny
1222.0	Ixazomibum	Ninlaro, kaps. twarde, 2,3 mg	3 szt.	17820,00	18711,00	10758,83	B.54.	bezpłatny
1222.0	Ixazomibum	Ninlaro, kaps. twarde, 3 mg	3 szt.	17820,00	18711,00	14033,25	B.54.	bezpłatny
1222.0	Ixazomibum	Ninlaro, kaps. twarde, 4 mg	3 szt.	17820,00	18711,00	18711,00	B.54.	bezpłatny
1182.0	Pomalidomidum	Imnovid, kaps. twarde, 1 mg	14 szt.	24716,16	25951,97	25951,97	B.54.	bezpłatny
1182.0	Pomalidomidum	Imnovid, kaps. twarda, 1 mg	21 szt.	37074,24	38927,95	38927,95	B.54.	bezpłatny
1182.0	Pomalidomidum	Imnovid, kaps. twarde, 2 mg	14 szt.	24716,16	25951,97	25951,97	B.54.	bezpłatny
1182.0	Pomalidomidum	Imnovid, kaps. twarda, 2 mg	21 szt.	37074,24	38927,95	38927,95	B.54.	bezpłatny
1182.0	Pomalidomidum	Imnovid, kaps. twarde, 3 mg	14 szt.	24716,16	25951,97	25951,97	B.54.	bezpłatny
1182.0	Pomalidomidum	Imnovid, kaps. twarda, 3 mg	21 szt.	37074,24	38927,95	38927,95	B.54.	bezpłatny
1182.0	Pomalidomidum	Imnovid, kaps. twarde, 4 mg	14 szt.	24716,16	25951,97	25951,97	B.54.	bezpłatny
1182.0	Pomalidomidum	Imnovid, kaps. twarda, 4 mg	21 szt.	37074,24	38927,95	38927,95	B.54.	bezpłatny