



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 95/2023 z dnia 28 sierpnia 2023 roku
w sprawie oceny leku Kyprolis (karfilzomib)
w ramach programu lekowego „Leczenie chorych
na szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C90.0)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne 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 skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C90.0)”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Szpiczak mnogi (szpiczak plazmocytowy, PCM) jest wieloetapowo przebiegającą chorobą nowotworową, charakteryzującą się niekontrolowaną, wieloogniskową proliferacją monoklonalnych plazmocytów w szpiku wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę bądź jej fragmenty i powodujących uszkodzenia narządowe. Szpiczak mnogi stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych i ok 14% nowotworów układu krwiotwórczego. Zapadalność roczna w Europie waha się od 4,5/100 000 do 6/100 000. Występuje nieco częściej u mężczyzn, szczyt zachorowań przypada na 7. dekadę życia (mediana wieku 70 lat). Około 5% chorych jest w wieku < 60 lat, a 2% przed 40 r.ż. W Polsce zarejestrowano: 1 504 w 2013 r. i 1 413 w 2012 r. nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych, jednak dane te są najprawdopodobniej zaniżone z powodu niedorejestrowania. Brak jest danych epidemiologicznych dla nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego. Szpiczak mnogi pozostaje nieuleczalną chorobą, w której ok. 1/3 pacjentów

nie odpowiada na I linię leczenia, a ewentualny nawrót choroby występuje u praktycznie wszystkich pacjentów, którzy uzyskali wstępną odpowiedź. Mediana czasu przeżycia chorych z objawową postępującą postacią choroby wynosi około 5-7 lat. Mediana czasu przeżycia u pacjentów z nawrotem choroby wynosi tylko 1,5 roku. Na przestrzeni lat 2014-2022 zidentyfikowano łącznie 26 371 pacjentów ze sprawozdanym leczeniem celowanym na szpiczaka plazmocytozy

Produkt leczniczy Kyprolis (karfilzomib) był trzykrotnie (w 2018, 2019 i 2023r.) przedmiotem oceny w AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu i uzyskał w 2019 i 2023 roku pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości oraz pozytywną Rekomendację Prezesa Agencji.

Wskazanie rejestracyjne Kyprolis (karfilzomib) obejmuje leczenie 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.

Schemat Kd (karfilzomib + deksametazon) 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

Dowody naukowe

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.

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). Zarówno wytyczne polskie, jak i zagraniczne podkreślają skuteczność stosowania schematów trójlekowych. W przypadku pierwszej wznowy/progresji choroby

dobór terapii w zależności od występowania oporności na lenalidomid, podawany wśród pacjentów w pierwszej linii leczenia. Wytyczne rekomendują schemat KDd (skojarzenie karfilzomibu z daratumumabem i deksametazonem) w leczeniu nawrotowego, opornego na leczenie szpiczaka plazmocytowego (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).

Analiza kliniczna obejmuje 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) oraz 1 publikację porównującą schematy dawkowania KdD (Leleu 2021).

Ponadto dostępne są 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.

Należy zauważyć, że projekt podstawowego badania CANDOR uniemożliwił ocenę znaczenia karfilzomibu, a jedynie pozwala ocenić jedynie wpływ dodania daratumumabu do schematu Kd. Zaobserwowano znamienne statystycznie dłuższy okres przeżycia wolnego od progresji w grupie leczonej schematem KDd (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). W zakresie przeżycia całkowitego nie odnotowano IS różnicy pomiędzy schematami KDd i Kd w zakresie przeżycia całkowitego (cała populacja z badania), HR=0,78 (95%CI: 0,60; 1,03), p=0,0417. W grupie leczonej schematem KDd IS częściej niż w grupie leczonej Kd występowały jakiegokolwiek działania niepożądane, zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia oraz ciężkie zdarzenia niepożądane. W badaniu Leleu 2021 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).

Problem ekonomiczny

Dane NFZ za 2022 rok dla produktu jednostkowego karfilzomib niezależnie od produktu kontraktowego (programu lekowego) wskazują,

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie schematu KDd (karfilzomib + daratumumab + deksametazon) w miejsce każdego z uwzględnionych komparatorów jest droższe i skuteczniejsze.

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

Główne argumenty decyzji

1. Udowodniona skuteczność kliniczna innych schematów leczenia z zastosowaniem leku Kyprolis (karfilzomib),
2. Brak efektywności kosztowej w zaproponowanym schemacie leczenia preparatem Kyprolis w zaproponowanych schemacie leczenia.
3. Konieczność uszczegółowienia i doprecyzowania wskaźników w programie lekowym.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 2555 z poz. 826) w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.25.2023 „Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego »Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozowego (ICD-10 C90.0)«”; data ukończenia: 16.08.2023 r.

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.