

## Opinia nr 72/2019

z dnia 4 września 2019 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

#### w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Kyprolis (karfilzomib) we wskazaniu szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 poz. 784 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Kyprolis (karfilzomib) we wskazaniu szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib) we wskazaniu szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0).

Zgodnie z odneleżonym przeglądem systematycznym Luo 2018 stosowanie karfilzomibu z deksametazonem w porównaniu z monoterpią deksametazonem wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji. Dodatkowo stosowanie wnioskowanej interwencji wiązało się z niższą o 82% szansą nie uzyskania odpowiedzi na leczenie.

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

#### Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib) we wskazaniu szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych,

na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.).

### **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

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

Oporny szpiczak jest określany jako choroba, która nie odpowiada na pierwotną lub kolejne terapie bądź następuje progresja występująca w ciągu 60 dni od ostatniej terapii. Choroba nieodpowiadająca to zarówno niepowodzenie, jak i osiągnięcie minimalnej odpowiedzi lub też rozwój progresji choroby podczas terapii. Wyróżnia się dwa rodzaje opornego szpiczaka mnogiego: oporny i nawrotowy oraz pierwotnie oporny. Szpiczak oporny i nawrotowy jest definiowany jako choroba, która nie odpowiada na terapię ratunkową lub postępuje w ciągu 60 dni od ostatniej terapii u pacjentów, którzy osiągnęli minimalną odpowiedź lub lepiej w pewnym momencie wcześniej, a następnie postępuje w ich przebiegu choroby. Szpiczak pierwotnie oporny to choroba nieodpowiadająca u pacjentów, którzy nigdy nie osiągnęli minimalnej odpowiedzi lub lepiej na jakąkolwiek terapię.

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 5,8/100 000. Występuje nieco częściej u mężczyzn, szczyt zachorowań przypada na 7. dekadę życia (mediana wieku 70 lat). Około 5% chorych jest w wieku < 60 lat, a 2% przed 40 r.ż.

W Polsce zarejestrowano: 1 504 w 2013 r. i 1 413 w 2012 r. nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych (wg ICD-10: C90), jednak dane te są najprawdopodobniej zaniżone z powodu niedorejestrowania, na co wskazuje niski wskaźnik zachorowania/zgony (odpowiednio: 1,3 i 1,2). Brak jest danych epidemiologicznych dla nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego.

Szpiczak mnogi pozostaje nieuleczalną chorobą, w której ok. 1/3 pacjentów nie odpowiada na I linię leczenia, a ewentualny nawrót choroby występuje u praktycznie wszystkich pacjentów, którzy uzyskali wstępną odpowiedź. Nawrót szpiczaka może rozwijać się powoli bez klinicznych oznak i objawów lub szybko z lub bez klinicznych komplikacji.

Mediana czasu przeżycia chorych z objawową postępującą postacią choroby nie przekraczała dawniej 3-4 lat, ale ostatnio dzięki wprowadzeniu nowych leków wydłużyła się do 5-6 lat, zwłaszcza w grupie chorych młodszych. Mediana czasu przeżycia u pacjentów z nawrotem choroby wynosi tylko 1,5 roku, a przebieg kliniczny charakteryzuje się skróceniem trwania odpowiedzi wraz ze wzrostem liczby schematów terapii ratunkowych.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej założono, że u danego świadczeniobiorcy zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne jako nier refundowane terapie alternatywne dla karfilozomibu, należy wskazać: elotuzumab, iksazomib oraz panobinostat.

## Opis wnioskowanej technologii medycznej

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 niewielkim stopniu na proteazy należące do innych klas. W modelach nieklinicznych karfilzomib wykazywał właściwości antyproliferacyjne i proapoptotyczne w nowotworach układu krwiotwórczego. U zwierząt karfilzomib hamował aktywność proteasomów we krwi i w tkankach, a także tempo wzrostu guza w modelach szpiczaka mnogiego. W badaniach *in vitro* wykazano niewielki toksyczny wpływ karfilzomibu na układ nerwowy oraz minimalną reakcję na proteazy inne niż proteasomalne.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Kyprolis w skojarzeniu albo z lenalidomidem i deksametazonem, albo tylko z deksametazonem, jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia.

Mając na względzie dawkowanie przedstawione w ramach zlecenia MZ oraz zapisów ChPL Kyprolis można przyjąć, że lek ma być stosowany w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Stanowi to wskazanie rejestracyjne.

## Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W ramach przeglądu systematycznego, mającego na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, odnaleziono 3 przeglądy systematyczne z metaanalizami:

- Dimopoulos 2018 - celem przeglądu było porównanie efektów klinicznych leków immunomodulujących zastosowanych u pacjentów z nawrotowym / opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (RRMM - ang. *relapsed/refractory multiple myeloma*). Do przeglądu włączono 8 badań RCT, a do metaanalizy 4 badania RCT. Uwzględniono następujące interwencje: karfilzomib + Rd (KRd); daratumumab + Rd (DRd); elotuzumab + Rd (ERd); iksazomib + Rd (NRd). Komparatorem był Rd (lenalidomid + deksametazon) stanowiący leczenie referencyjne.
- Luo 2018 - publikacja stanowi aktualizację publikacji van Beurden-Tan 2017. Celem przeglądu była ocena skuteczności schematów leczenia nawrotowego / opornego szpiczaka plazmocytozy. Do metaanalizy sieciowej NMA (ang. *network meta-analysis*) włączono 24 badania RCT z udziałem ogółem 10 853 pacjentów i 21 różnymi schematami leczenia: (BOR) bortezomib; (BEV) bewacyzumab; (CAR) karfilzomib; (DAR) daratumumab; (DEX) deksametazon; (pIDOX) Pegylowana doksorubicyna liposomalna; (ELO) elotuzumab; (IXA) ixazomib; (LEN) lenalidomid; (OBL) oblimersen; (POM) pomalidomid; (SIL) siltuksymab; (THA) talidomid; (PAN) panobinostat; (VOR) worinostat. Komparator dla wymienionych technologii stanowiła monoterapia deksametazonem jako schemat referencyjny.
- van Beurden-Tan 2017 - z uwagi na odnalezienie nowszych dowodów (Luo 2018) odstąpiono od opisu tego przeglądu;
- Shuo Li 2018 – celem przeglądu było porównanie czasu przeżycia bez progresji (PFS) pacjentów z RRMM leczonych lenalidomidem i małą dawką deksametazonu plus elotuzumabem lub karfilzomibem (ELD vs. CLD), wykorzystując zrekonstruowane dane dotyczące poszczególnych pacjentów na podstawie dwóch opublikowanych badań.

Ponadto odnaleziono dowody naukowe odnoszące się do bezpieczeństwa ocenianej technologii:

- przegląd systematyczny Brioli 2017, oceniający bezpieczeństwo stosowania: elotuzumabu, karfilzomibu, ixazomibu i panobinostatu. Uwzględnił on badania kliniczne I i II fazy.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. *Hazard ratio*, iloraz hazardów;
- OR – ang. *Odds ratio*, iloraz szans;

W ramach wymienionego badania oceniano następujące punkty końcowe:

- przeżycie całkowite – ang. *overall survival* (OS);
- przeżycie wolne od progresji – ang. *progression free survival* (PFS),
- wskaźnik braku odpowiedzi – ang. *non response ratio* (NRR);
- czas do progresji – ang. *time to progression* (TTP)

### Skuteczność

#### Terapia skojarzona karfilizomib+deksametazon

Zgodnie z przedstawionymi wynikami metaanalizy sieciowej (NMA), porównując z deksametazonem, połączenie daratumumabu, lenalidomidu i deksametazonu było najskuteczniejszą terapią pod względem:

- niższej o 95% szansy nie uzyskania odpowiedzi – OR=0,046 (95% CrI: 0,024; 0,085);
- wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji – HR=0,14 (95% CrI: 0,092; 0,20);
- wydłużeniem czasu do progresji choroby – HR=0,12 (95% CrI: 0,077; 0,18);

Natomiast schemat iksazomib, lenalidomid i deksametazon uzyskał najlepszy wynik pod względem wydłużenia przeżycia całkowitego – HR= 0,30 (95% CrI: 0,17; 0,54).

Dla porównania stosowanie schematu karfilizomib + deksametazon w porównaniu z monoterapią deksametazonem wykazał wyższą skuteczność w zakresie:

- niższej o 82% szansy nie uzyskania odpowiedzi – OR=0,18 (95% CrI: 0,11; 0,28);
- wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji – HR=0,41 (95% CrI: 0,26; 0,67);
- wydłużeniem przeżycia całkowitego – HR=0,67 (95% CrI: 0,46; 0,98).

W ramach publikacji Luo 2018 aby uszeregować wszystkie schematy pod względem skuteczności, obliczono powierzchnię pod skumulowaną krzywą rankingu (SUCRA, ang. *Surface Under the Cumulative Ranking*) dla każdego wyniku. Parametr ten jest używany do rangowania interwencji w oparciu o prawdopodobieństwo zajęcia poszczególnych pozycji w rankingu (pierwszej, drugiej, itd.). SUCRA mieści się w przedziale od 0% (tzn. leczenie zawsze zajmuje w rankingu ostatnią pozycję) do 100% (tzn. leczenie zawsze zajmuje pierwszą pozycję). Większy wynik SUCRA wskazuje na lepszą skuteczność pod względem określonej miary wyniku.

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

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

Natomiast wnioskowany schemat Carfilizomib + dexamethasone zajął 7 miejsce w rankingu.

#### Terapia skojarzona karfilizomib+lenalidomid+deksametazon

Zgodnie z publikacją Dimopoulos 2018 analiza z zastosowaniem modelu stałego (ang. *fixed-effects model*), że DRd (daratumumab, lenalidomide, dexamethasone) wykazał znaczącą przewagę

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

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

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

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

### Bezpieczeństwo

W ramach przeglądu systematycznego Luo 2018 nie oceniono bezpieczeństwa wnioskowanej terapii. EMA dopuściła do obrotu karfilzomib w listopadzie 2015 roku. Pozwolenie zostało wydane na podstawie wyników fazy III badanie ASPIRE. W badaniu tym porównano karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (Rd) do monoterapii deksametazonem. Dodanie karfilzomibu do Rd spowodowało nieco wyższy odsetek zdarzeń niepożądanych w grupie badanej (83,7% vs. 80,7% stopień  $\geq 3$  odpowiednio dla KRd i Rd). Do głównych zdarzeń niepożądanych występujących w grupie badanej należały: biegunka, duszność, gorączka, zakażenie górnych dróg oddechowych i zdarzenia niepożądane kardiologiczne, w tym nadciśnienie tętnicze. Całkowita liczba zgłoszonych zdarzeń niepożądanych nie różni się znacząco między ramieniem KRd i Rd. W przypadku niektórych zdarzeń niepożądanych, w tym biegunka, kaszel, gorączka i nadciśnienie tętnicze, częstość była co najmniej 5% wyższa w grupie karfilzomibu. Wskaźnik przerwania leczenia (15,3% vs. 17,7% pacjentów przerwało leczenie) nie różnił się między grupami.

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

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

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

### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

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

### *Efektywność technologii alternatywnych*

Skuteczność technologii alternatywnych została przedstawiona w wyżej omówionych przeglądach systematycznych. Natomiast poniżej przedstawiono ich bezpieczeństwo na podstawie ChPL.

#### **Panobinostat**

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

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

#### **Iksazomib**

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

#### **Elotuzumab**

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

### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Zgodnie ze złożonym wnioskiem koszt 3-miesięcznej (36 fiolek à 60 mg) terapii lekiem Kyprolis wyniesie [REDAKTOWANE] zł brutto.

Na podstawie wnioskowanego dawkowania i zapisów ChPL Kyprolis można przyjąć, że lek ma być stosowany w skojarzeniu z deksametazonem. Koszt trzech 28-dniowych cykli deksametazonu (łącznie 24 podania po 20 mg) wyniesie 344,17 zł z perspektywy wspólnej. Koszt łączny wyniesie [REDAKTOWANE] zł.

Na podstawie przeglądu wytycznych klinicznych, jako komparatory dla wnioskowanej terapii przyjęto stosowanie leków Empliciti (elotuzumab), Farydak (panobinostat) i Ninlaro (iksazomib). Koszty leków przyjęto na podstawie wniosków refundacyjnych dotyczących:

- objęcia refundacją produktu leczniczego Farydak (panobinostat) w ramach programu lekowego „Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (mnogiego) (ICD-10 C90.0)”

- objęcia refundacją produktu leczniczego Ninlaro (iksazomib) w ramach programu lekowego „Iksazomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C.90)”.

Nie odnaleziono danych kosztowych dot. leku Empliciti. Koszty lenalidomidu i bortezomibu przyjęto na podstawie danych Departamentu Gospodarki Lekami Narodowego Funduszu Zdrowia (DGL NFZ), dawkowanie na podstawie ChPL, a powierzchnię ciała do obliczeń na poziomie 1,7 m<sup>2</sup>.

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

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

### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców**

Zgodnie z oszacowaniem eksperta, liczebność populacji docelowej wynosi od 5 do 20 osób rocznie.

Koszty terapii wynoszą odpowiednio dla poszczególnych leków:

- Kyprolis w skojarzeniu z deksametazonem - od [REDACTED] zł dla 5 pacjentów do [REDACTED] zł dla 20 pacjentów.
- Ninlaro w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem - od [REDACTED] zł dla 5 pacjentów do [REDACTED] zł dla 20 pacjentów [REDACTED]. Te same koszty [REDACTED] wynoszą odpowiednio [REDACTED] zł i [REDACTED] zł.
- Farydak w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem - od [REDACTED] zł dla 5 pacjentów do [REDACTED] zł dla 20 pacjentów [REDACTED]. Te same koszty [REDACTED] wynoszą odpowiednio [REDACTED] zł i [REDACTED] zł.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 5 dokumentów odnoszących się do leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD-10: C90.0):

- Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz) 2018/2019;
- American Society of Clinical Oncology/ Cancer Care Ontario (ASCO/CCO) 2019
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2017
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019
- International Myeloma Working Group (IMWG) 2016

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

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 05.08.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.4099.2019.AB) odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib) we wskazaniu szpiczak plazmocytozy (ICD-10: C90.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia

27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 276/2019 z dnia 2 września 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kyprolis (karfilzomib) we wskazaniu: szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0) oraz raportu nr OT.422.66.2019 Kyprolis (karfilzomib) we wskazaniu szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0)). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.