



**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 14/2023 z dnia 6 lutego 2023 roku
w sprawie oceny leku Kyprolis (carfilzomibum) w ramach programu
lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego
(ICD- 10: C90.0)”**

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

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

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.

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.*

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Szpiczak mnogi (szpiczak plazmocytoowy, PCM) jest wieloetapowo przebiegającą chorobą nowotworową, charakteryzującą się niekontrolowaną, wielogniskową proliferacją monoklonalnych plazmocytoów 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.

Oceniany lek miałby znaleźć się w istniejącej grupie limitowej (1187.0, Karfilzomib), zaproponowano dla niego RSS.

Produkt leczniczy Kyprolis (karfilzomib) w 2018 i 2019 r., był dwukrotnie przedmiotem oceny w AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu i uzyskał w 2019 roku pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości oraz pozytywną Rekomendację Prezesa Agencji (nr w BIP AOTMiT 166/2019)

Opisywany w analizie schemat KRd jest już finansowany ze środków publicznych u części pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, natomiast aktualnie wnioskowane jest rozszerzenie refundowanych wskazań o dodatkowe subpopulacje.

Dowody naukowe

Skuteczność kliniczna i praktyczna

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

Porównania bezpośrednio KRd vs Rd w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego wskazywały na istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej interwencji w zakresie: PFS, OS, czasu do kolejnej terapii, odpowiedzi na leczenie (ORR, odpowiedź całkowita lub lepsza, rygorystyczna odpowiedź całkowita, odpowiedź całkowita, bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepsza, choroba stabilna lub regresja choroby

i częstość korzyści klinicznej) oraz ogólnej jakości życia mierzonej wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30.

Wyniki porównania wnioskowanej technologii ze schematem DVd przedstawiono wyłącznie w zakresie oceny skuteczności. Wyniki analizy MAIC wskazywały, iż ryzyko progresji choroby było mniejsze u pacjentów stosujących KRd w porównaniu do grupy otrzymującej DVd. Jednakże różnice były istotne statystycznie tylko w populacji ogólnej (ITT), natomiast w populacji pacjentów leczonych w ramach 2 linii: różnice między porównywanymi terapiami (KRd vs DVd) nie osiągnęły istotności statystycznej. W zakresie oceny OS nie wykazano istotnych statystycznie różnic między KRd a DVd.

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

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

Analiza bezpieczeństwa

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

Nie przedstawiono porównania bezpieczeństwa schematów KRd i DVd.

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

Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Odnalezione wytyczne 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.

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

Problem ekonomiczny

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Stosowanie schematu KRd w miejsce schematu Rd jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR, dla porównania KRd vs Rd, jedynie w przypadku uwzględnienia RSS jest poniżej progu opłacalności.

Stosowanie schematu KRd w miejsce schematu DVd jest tańsze i skuteczniejsze. Stosowanie schematu KRd w miejsce schematu Kd jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR, dla porównania KRd vs Kd, jest poniżej progu opłacalności. Największym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest niepełny zakres wybranych komparatorów - nie uwzględniono jako komparatorów schematów PVd oraz Pd.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

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

Wyniki analizy wskazały, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z dodatkowymi kosztami ponoszonymi. Wydatki te, w przypadku uwzględnienia RSS, wyniosą: 613 tys. PLN w I roku i 2,58 mln PLN w II roku refundacji.

Głównym ograniczeniem analizy jest zakres komparatorów z jakim dokonano porównania - nie uwzględniono w ocenie schematów PVd oraz Pd.

Główne argumenty decyzji

- udowodniona skuteczność kliniczna schematów leczenia z zastosowaniem leku Kyprolis (karfilzomib),
- efektywność kosztowa.

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 2022 r., poz. 2555, z późn. zm.), 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.4231.63.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego: »Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD-10: C90.0)«”; data ukończenia 26.01.2023 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.