



## Rekomendacja nr 96/2023

z dnia 29 sierpnia 2023 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)”

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia 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,

we wskazaniu określonym w programie lekowym „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)”.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (Kd) oraz w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (KRd) jest aktualnie refundowany w drugiej i kolejnej linii leczenia pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)”. Wniosek dotyczy rozszerzenia refundacji dla karfilzomibu w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem (KDd) w II-IV linii leczenia pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym.

W ocenie klinicznej pod uwagę wzięto wyniki randomizowanego badania III fazy CANDOR dotyczącego oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania karfilzomibu w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem (KDd) w porównaniu z karfilzomibem stosowanym w skojarzeniu z deksametazonem (Kd). Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio ocenianą interwencję z pozostałymi komparatorami (DVd, PVd) przeprowadzono porównanie pośrednie z zastosowaniem metody MAIC.

Wyniki CANDOR wykazały istotnie statystycznie różnice na korzyść terapii KDd w porównaniu z Kd w zakresie przeżycia wolnego od progresji, natomiast w zakresie przeżycia całkowitego nie odnotowano różnic pomiędzy schematami. Należy jednak podkreślić, że projekt badania uniemożliwia ocenę skuteczności karfilzomibu, a jedynie pozwala ocenić wpływ dodania daratumumabu do schematu Kd.

Ponadto analiza kliniczna obarczona jest ograniczeniami związanymi głównie z brakiem oceny względem innych komparatorów również stosowanych w leczeniu oraz z brakiem bezpośredniego porównania ocenianej technologii ze schematami DVd oraz PVD. Przedstawione wyniki porównań pośrednich cechują się metodologicznie niższą wiarygodnością niż porównania bezpośrednie. Nie przeprowadzono porównania z pozostałymi komparatorami, tj. schematami DRd, KRd, IRd, EloPD, Pd, Vd, Rd i IsaPD, stanowiącymi aktualnie refundowane opcje terapeutyczne w omawianym wskazaniu, przez co nie przedstawia pełnego potencjału klinicznego oraz ogranicza wiarygodność wnioskowania o efektywności klinicznej (a następnie efektywności kosztowej oraz wpływu na budżet) ocenianej technologii względem wszystkich dostępnych terapii.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej stosowanie KdD w miejsce komparatorów jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania ze schematem Kd wyniósł [redacted] dla porównania ze schematem DVd [redacted] a dla porównania ze schematem PVD [redacted]

Należy mieć również na uwadze, że analiza wpływu na budżet wskazuje na znaczne obciążenie budżetu płatnika. Wnioskowanie na podstawie analizy obarczone jest niepewnością wynikającą z wątpliwości dotyczących liczebności populacji włączanej do terapii, a także sposobu określenia i udziału technologii opcjonalnych, co nie pozwala w pełni wnioskować o wielkości efektu zdrowotnego, ekonomicznego oraz dodatkowych wydatków we wnioskowanej populacji.

### **Przedmiot wniosku**

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

- Kyprolis (karfilzomib), proszek do sporządzania r-ru do inf, 60 mg, 1 fiol., kod GTIN: 05909991256388, proponowana cena zbytu leku: [redacted]
- Kyprolis (karfilzomib), proszek do sporządzania r-ru do inf, 30 mg, 1 fiol., kod GTIN: 05909991298470, proponowana cena zbytu leku: [redacted]
- Kyprolis (karfilzomib), proszek do sporządzania r-ru do inf, 10 mg, 1 fiol., kod GTIN: 05909991298463, proponowana cena zbytu leku: [redacted]

w ramach istniejącego programu lekowego: B.54 „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w programie lekowym, w istniejącej grupie limitowej: 1189.0, Karfilzomib. [redacted]

### **Problem zdrowotny**

Szpiczak plazmocytoowy (szpiczak mnogi, ang. *plasma cell myeloma*, PCM) to przebiegająca wieloetapowo choroba nowotworowa charakteryzująca się niekontrolowaną, wieloogniskową proliferacją i gromadzeniem monoklonalnych plazmocytoów 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 lub stan, w którym w ciągu 60 dni od ostatniej terapii następuje progresja. Choroba nieodpowiadająca definiowana jest jako niepowodzenie w osiągnięciu minimalnej odpowiedzi lub rozwinięcie choroby

progresywnej w trakcie terapii. Wyróżnia się dwa rodzaje opornego szpiczaka mnogiego: oporny i nawrotowy oraz pierwotnie oporny.

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.

Mediana czasu przeżycia chorych z objawową postępującą postacią choroby sięga do 5-6 lat (zwłaszcza w grupie chorych młodszych). Mediana czasu przeżycia u pacjentów z nawrotem choroby wynosi 1,5 roku, a przebieg kliniczny charakteryzuje się skróceniem trwania odpowiedzi wraz ze wzrostem liczby schematów terapii ratunkowych.

Wytyczne PGSz 2023 wskazują, że uszkodzenie nerek jest jednym z najważniejszych czynników ryzyka, determinujących krótszy czas przeżycia w tej chorobie. Niewydolność nerek to druga po infekcjach przyczyna zgonu pacjentów z MM.

Według danych NFZ w latach 2014-2022 zidentyfikowano łącznie 26 371 pacjentów, u których stosowano leczenie celowane szpiczaka plazmocytozy.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Wśród zalecanych przez wytyczne kliniczne opcji leczenia nawrotowego/opornego szpiczaka w przypadku pierwszej wznowy/progresji choroby wymienia się schematy: PVd, DVd, DRd, KRd, IRd, DKd, IzaPd, IzaKd, IPd oraz ERd. U chorych w kolejnych nawrotach choroby rekomenduje się terapie trójlekowe stosowane w przypadku pierwszego nawrotu oraz terapie: belantamabem mafodotin, bendamustyną, panobinostatem, selineksorem, wenotoklaksem, schematem PCd oraz schematem Vdt-PACE.

Wnioskodawca jako komparatory wskazał schematy:

- Kd (karfilzomib + deksametazon);
- DVd (daratumumab + bortezomib + deksametazon);
- PVd (pomalidomid + bortezomib + deksametazon).

Jako dodatkowe komparatory wskazano schematy:

- DRd (daratumumab + lenalidomid + deksametazon);
- KRd (karfilzomib + lenalidomid + deksametazon),
- EloPd (elotuzumab + pomalidomid + deksametazon),
- IRd (iksazomib + lenalidomid + deksametazon),
- Pd (pomalidomid + deksametazon)

Nie przedstawiono porównania z refundowanymi w ramach chemioterapii schematami VD (bortezomib + deksametazon) i Rd (lenalidomid + deksametazon).

W związku z powyższym wybór komparatorów przez wnioskodawcę uznaje się za niewystarczający.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

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

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

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

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

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

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

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

Do przeglądu włączono randomizowane kontrolowane, podwójnie zaślepione, wielośrodkowe badanie 3 fazy CANDOR (Usmani 2022, 2023, Dimopoulos 2020, Landgren 2022, Quach 2021, Siegel 2021), oceniające skuteczność i bezpieczeństwo KdD w porównaniu z Kd w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym. Do badania włączono 312 pacjentów do grupy KdD oraz 154 do grupy Kd. Mediana czasu obserwacji wynosiła 50 miesięcy. Ocenę wiarygodności badania CANDOR przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali opisowej Cochrane. Ryzyko błędu systematycznego dla większości ocenianych domen dla poszczególnych punktów końcowych ocenianych w badaniu CANDOR oceniono na niskie.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną i bezpieczeństwo schematu KdD z pozostałymi komparatorami (DVd, PVd). Przedstawiono zatem porównanie uwzględniając:

#### dla DVd

- analizę MAIC na podstawie publikacji Weisel 2022 (obejmującej wyniki badań CANDOR (KdD) oraz CASTOR (DVd)) oraz niepublikowanych danych wnioskodawcy;

#### dla PVd

- analizę MAIC na podstawie publikacji Chari 2021 (abstrakt konferencyjny) oraz niepublikowanych danych wnioskodawcy.

Dodatkowo w ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa przedstawiono wyniki prospektywnego badania Terpos 2021 oceniającym występowanie działań niepożądanych i ich nasilenia, związanych z układem sercowo-naczyniowym, wywoływanych przez karfilzomib w sytuacji dodania do leczenia daratumumabu. Badanie przeprowadzono w 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.

## Skuteczność kliniczna

### Porównanie bezpośrednio schematu KDd ze schematem Kd

#### Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Wykazano istotnie statystycznie różnice w zakresie przeżycia wolnego od progresji (definiowane jako czas, który upłynął od randomizacji do progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny) na korzyść terapii KDd w porównaniu z Kd - 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 - HR (95% CI)=0,78 ( 0,60; 1,03).

#### Przeżycie całkowite (OS)

Nie odnotowano IS różnicy pomiędzy schematami KDd i Kd w zakresie przeżycia całkowitego dla całej populacji.

Analiza wyników w podgrupach wykazała statystycznie istotnie różnice na korzyść KDd w porównaniu do 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

Odnotowano istotnie statystycznie różnice na korzyść KDd w porównaniu do Kd w zakresie:

- czasu do progresji: HR = 0,50 (95%CI: 0,37; 0,67);
- czasu do kolejnej linii leczenia: HR = 0,47 (95%CI: 0,35; 0,63);
- uzyskania odpowiedzi na leczenie (ORR): OR = 2,15 (95% CI: 1,3; 3,5);
- uzyskania odpowiedzi na leczenie (CR) lub rygorystycznej całkowitej odpowiedzi (sCR): RB = 2,54 (95%CI: 1,64; 3,94);
- uzyskania bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR) lub lepszej: RB = 1,46 (95%CI: 1,22; 1,75).

Nie odnotowano IS różnic w zakresie czasu do kolejnej progresji choroby lub zgonu.

#### Jakość życia

Schemat KDd okazał się IS lepszy niż schemat Kd w zakresie odsetka chorych, którzy uzyskali klinicznie istotną poprawę jakości życia ogółem (RB = 1,28 [95%CI: 1,02; 1,61]) oraz pod koniec cyklu 9 (RB = 2,44 [95%CI: 1,37; 4,36]). Dodatkowo, różnica ryzyka uzyskania klinicznie istotnej poprawy pod koniec cyklu 12 (RD = 0,12 [95%CI: 0,01; 0,24]) oraz pod koniec cyklu 18 wskazuje na IS przewagę schematu KDd (RD = 0,14 [95%CI: 0,01; 0,28]).

### Porównanie pośrednio schematu KDd ze schematem DVd

Wyniki analizy MAIC dla populacji ITT (Weisel 2022) wykazały, że zastosowanie schematu KDd IS obniżało ryzyko progresji choroby niż zastosowanie schematu DVd:

- po dopasowaniu danych w pełnym zakresie: HR = 0,64 (95%CI: 0,46; 0,90);
- po dopasowaniu danych dla kryteriów włączenia do badań, bez dopasowania w zakresie charakterystyki początkowej pacjentów: HR = 0,54 (95%CI: 0,41; 0,70).

### **Porównanie pośrednie schematu KdD ze schematem PVd**

Wyniki analizy MAIC dla porównania KdD vs PVd w populacji pacjentów leczonych wcześniej lenalidomidem wykazały, że schemat KdD IS bardziej obniżał ryzyko progresji choroby niż zastosowanie schematu PVd – HR = 0,539 (95%CI: 0,395; 0,736).

Analiza wyników analizy MAIC przeprowadzonej przez wnioskodawcę

### *Bezpieczeństwo*

#### **Porównanie bezpośrednie schematu KdD ze schematem Kd**

Analiza wyników przedstawionych w badaniu CANDOR wykazała, że w grupie KdD istotnie statystycznie częściej niż w grupie Kd występowały:

- jakiegokolwiek działania niepożądane (AEs): RR = 1,03 (95%CI: 1,00; 1,06);
- zdarzenia niepożądane  $\geq 3$  stopnia: RR = 1,15 (95%CI: 1,04; 1,27);
- ciężkie zdarzenia niepożądane: RR = 1,27 (95%: 1,06; 1,52).

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).

#### **Porównanie pośrednie schematu KdD ze schematem DVd**

Wyniki porównania pośredniego schematu KdD ze schematem DVd przeprowadzonego metodą MAIC, na podstawie publikacji Weisel 2022 wykazały, że 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%).

#### **Porównanie pośrednie schematu KdD ze schematem PVd**

Zakres badania Chari 2021 nie obejmował analizy bezpieczeństwa. Nie przeprowadzono analizy własnej w tym zakresie.

### *Dodatkowe informacje o skuteczności i bezpieczeństwie*

#### **Ocena równoważności schematu KdD56 i KdD70 (Leleu 2021)**

W związku z faktem, że propozycja programu lekowego zakłada dawkowanie schematu według innych założeń niż rejestracja w EMA przedstawiono dowody na równoważność terapeutyczną schematu podawania 56 mg karfilzomibu 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.

Wyniki porównania w zakresie skuteczności klinicznej nie wykazały różnic IS pomiędzy porównywanymi schematami dawkowania. Analizy wrażliwości wskazały zbliżone wyniki.

Analizę bezpieczeństwa wykonano bez dopasowania. Mediana czasu leczenia w grupie otrzymującej karfilzomib w dawce 56 mg dwa razy w tygodniu (54,3 tygodnia) była 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  $\geq$  3 stopnia) oraz prowadzące do zakończenia leczenia daratumumabem występowały w obu grupach z porównywalną częstością.

Zestawienie danych wykazało, że w grupie otrzymującej schemat KDd w dawce 56 mg dwa razy w tygodniu w porównaniu do grupy otrzymującej schemat KDd w dawce 70 mg raz w tygodniu:

- częściej 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.
- rzadziej występował zawał serca i ostra niewydolność nerek.

### **Porównanie pośrednie z IRd**

W ramach wyszukania własnego Agencji odnaleziono 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.

Wyniki w zakresie PFS wykazały, że schemat KDd jest IS lepszy niż schemat IRd u ogółu pacjentów (HR = 2,089 (95%CI: 1,150; 3,654)). 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.

### *Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie*

Zgodnie z ChPL Kyprolis do ciężkich działań niepożądanych, które mogą wystąpić podczas leczenia, 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.

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii lekiem Kyprolis. Dotychczas działania niepożądane zostały zgłoszone u 15 680 pacjentów. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to zaburzenia ogólne i działania wynikające z drogi podania oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.

## Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących KDd z DVd oraz PVd. W związku z tym, dla powyższych porównań analizę kliniczną oparto głównie na wynikach porównań pośrednich, które cechują się metodologicznie niższą wiarygodnością niż porównania bezpośrednie;
- 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;
- stosunkowo niewielka liczebności populacji w badaniu CANDOR, 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;
- brak porównania ze wszystkimi refundowanymi komparatorami (DRd, KRd, IRd, EloPD, Pd, Vd, Rd i IsaPD).

Pozostałe ograniczenia przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej.

## Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



## Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

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

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

*W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (ang. Cost-utility analysis, CUA) w dożywotnim (40-letnim) horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).*



W analizie uwzględniono koszty leków i ich podania, diagnostyki i monitorowania, leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty kolejnych linii leczenia oraz opieki terminalnej.

Uwzględniono stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

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

Oszacowany ICUR wyniósł dla porównania:

- KDd vs Kd (karfilzomib + deksametazon): [redacted]
- KDd vs DVd (daratumumab + bortezomib + deksametazon): [redacted]
- KDd vs PVD (pomalidomid + bortezomib + deksametazon): [redacted]

Wartość ICUR dla porównania KDd vs DVd znajduje się [redacted] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji, niezależnie od perspektywy oraz wariantu [redacted]. W przypadku porównań KDd vs Kd oraz KDd vs PVD wartość ICUR znajduje się [redacted] progu.

Przy oszacowanej wartości ICUR wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu wynosi:

- Kyprolis, 1 fiol. a 10 mg:

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

- Kyprolis, 1 fiol. a 30 mg:

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

- Kyprolis, 1 fiol. a 60 mg

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

Deterministyczna analiza wrażliwości wykazała, że spośród testowanych parametrów największy wpływ na wyniki analizy miało:

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

Probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała,

### *Ograniczenia*

Parametry uwzględnione w analizie ekonomicznej zostały oparte na wynikach przedstawionych w analizie klinicznej, zatem jej ograniczenia mają zastosowania również dla modelu zastosowanego w analizie użyteczności kosztów.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826)**

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

Nie przedstawiono badań RCT pozwalających na porównanie wnioskowanej interwencji z refundowanymi komparatorami w rozumieniu terapii trójlekowych. Badanie było zaprojektowane do oceny efektywności dodania daratumumabu do karflizomibu z deksametazonem. W związku z powyższym zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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

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

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

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

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

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie*

w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego leku przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w dwuletnim horyzoncie czasowym. Koszty przyjęto analogicznie jak w analizie ekonomicznej.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na [redacted] pacjentów w I. oraz [redacted] pacjentów w II. roku analizy w scenariuszu nowym.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Kyprolis spowoduje z perspektywy [redacted]

[redacted]

#### Ograniczenia

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

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

#### Uwagi do programu lekowego

Wskaźniki skuteczności terapii wymienione w części „Monitorowanie programu lekowego” uzgodnionego programu lekowego, tj. projektu programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD -10: C90.0)” w opinii Agencji wymagają doprecyzowania. Szczegółowe uwagi zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

#### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające [redacted]  
[redacted] W wyniku zastosowania przedstawionego rozwiązania płatnik publiczny mógłby [redacted] rocznie.

## Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 9 rekomendacji klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania:

- Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz 2023);
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2020);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2023);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2022);
- The European Hematology Association-European Society for Medical Oncology (EHA-ESMO 2021);
- International Myeloma Working Group (IMWG 2021);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO 2019);
- National Cancer Institute (NCI 2022);
- Medical Scientific Advisory Group (MSAG 2022);

Odnalezione wytyczne dotyczące postępowania w leczeniu nawrotowego/opornego na leczenie szpiczaka plazmocytozy nie wskazują jednolitego standardu postępowania. 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 (pomalidomid, bortezomib, deksametazon);
- DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon);
- DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon);
- KRd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon);
- IRd (iksazomib, lenalidomid, deksametazon);
- DKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon);
- IzaPd (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon);
- IzaKd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon);
- IPd (iksazomib, pomalidomid, deksametazon);
- ERd (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon).

W przypadku pierwszej wznowy/progresji choroby dobór terapii uzależnia się od występowania oporności na lenalidomid, stosowanego w pierwszej linii leczenia.

U chorych w kolejnych nawrotach choroby rekomenduje się terapię trójlekową stosowaną w przypadku pierwszego nawrotu oraz terapię: belantamabem mafodotyną, bendamustyną, panobinostatem, selineksorem, wenotoklaksem, schematem PCd (pomalidomid, cyklofosfamid, deksametazon) oraz schematem Vdt-PACE (bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd).

Wytyczne rekomendują schemat KdD (skojczenie karfilzomibu z daratumumabem i deksametazonem) w leczeniu nawrotowego, opornego na leczenie szpiczaka plazmocytozy (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).

### **Rekomendacje refundacyjne**

Podczas wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono rekomendacje:

- National Institute for Health and Care Excellence - NICE 2022 (brak oceny);
- Scottish Medicines Consortium - SMC 2022 (negatywna);
- All Wales Medicines Strategy Group - AWMSG 2021 (wykluczone z oceny).
- National Centre for Pharmacoeconomics – NCPE 2023 (w trakcie oceny).

- Haute Autorité de Santé - HAS 2021 (pozytywna);
- Der Gemeinsame Bundesausschuss - G-BA 2022 (pozytywna).

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).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Kyprolis jest finansowany w

ZASTĘPCA PREZESA

Daniel Rutkowski

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 05.06.2023 r. Ministra Zdrowia (znak pism: PLR.4500.175.2023.18.PRU, PLR.4500.176.2023.18.PRU, PLR.4500.177.2023.18.PRU) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny 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 aktualnie funkcjonującego programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 77/2023 z dnia 10 lipca 2023 roku w sprawie oceny leku Ryeqo (relugolixum + estradiolum + norethisterone acetate) we wskazaniu: w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym

### **Piśmiennictwo**

1. 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 plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)”
2. Raport Nr: OT.423.1.25.2023 „Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego »Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)«”. Data ukończenia: 16.08.2023 r.