

РЕЗЮМЕ

**на Доклад за оценка на здравната технология съгласно чл. 17,
ал. 7 от Наредба 9 от 1.12.2015 година на Министерството на
здравеопазването на Р. България**

**За лекарствен продукт
KYPROLIS (CARFILZOMIB) powder for solution for
infusion 10mg/ 30mg/ 60mg**

*Приет на заседание на Комисията по оценка на здравните технологии по чл. 5
от Наредба 9 от 1.12.2015 за условията и реда за извършване на оценка на
здравните технологии на 14.02.2017 г.*

I. Анализ на здравния проблем

1. Анализът на здравния проблем включва

1.1. Описание на здравния проблем, базиран на преглед на научни и епидемиологични данни.

Мултипленият миелом (ММ) е онкохематологично заболяване, характеризиращо се с неконтролируема пролиферация на моноклонални плазматични клетки (миеломни клетки) в костния мозък и секреция на моноклонални имуноглобулини. Естествената еволюция на заболяването води до нарушение в нормалната функция на костния мозък, проявено с анемия, порядко левкопения и тромбцитопения. Други чести усложнения са костните промени, хиперкалциемия, бъбречна недостатъчност, увредена имунна функция.

ММ е сравнително рядко заболяване (1% от всички малигнени заболявания и над 10% от онкохематологичните). Възрастово-свързаната честота на заболяването зависи от пола и етническата принадлежност за мъжете от кавказката раса честотата е 6.6/100 000, а при жените - 4.2/100 000. Честотата на ММ нараства с възрастта експоненциално след 40 години, средната възраст към диагнозата е около 70 години. Налице е тенденция към по-честа поява на ММ сред възрастните под 55г. Възраст. Честотата на ММ е по-висока в индустриалните страни (Северна Америка, Европа, Австралия).

Глобалната честота на ММ през 2012 г. е около 114 000, с около 80 000 смъртни случая годишно. Според SEER за 2016 г. се очаква да има 30 330 случая на ММ, или 1.8% от всички малигнени заболявания. Очакваната смърт от ММ за 2016 г. е 12 650 случая, т.е. 2.1% от всички онкологични заболявания. Изчислената 5-годишна преживяемост за периода 2006-2012 г. е 48.5%, което показва нарастване на общата преживяемост спрямо 1989 г., когато беше около 25.6%. Това е резултат на научните успехи, свързани с изясняване на молекулярната биология на ММ, както и на въвеждане на нови групи медикаменти: протеазомни инхибитори, имуномодулатори, автоложната стволово-клетъчна трансплантация (АСКТ) като терапевтичен стандарт. Това промени коренно терапевтичното моделиране на заболяването и доведе до увеличена обща преживяемост (OS) от 4.6 на 6.1 години.

Данните за честотата на ММ за България през 2012 г. са 240 новодиагностицирани мъже и жени, регистрирани са 108 смъртни случая. ММ се характеризира с повтарящ се модел на ремисия и рецидив, като при почти всички пациенти в крайна сметка рецидивира или става резистентен на лечение. Петгодишната преживяемост за страната е 45%.

1.2. Описание на предлаганата здравна технология

Мултипленият миелом обикновено се предхожда от тлеещ ММ, като общият риск от прогресия от тлеещ до активен миелом е 10% годишно за първите 5 години. Приблизително 40% от пациентите с тлеещ ММ са изложени на висок риск от прогресия до симптоматичен миелом или амилоидна леко- верижна амилоидоза, изискващи лечение, при степен на прогресия от около 75% за 5 години. ММ има най- висока честота на засягане на костите сред злокачествените заболявания. Клиничното протичане на заболяването върви от асимптоматична фаза (MGUS, smoldering MM), през симптоматичен ММ , релапс и/ или рефрактерно заболяване, прогресия.

Обикновено пациентите започват лечение след като проявят симптоми или при наличие на т.нар. CRAB белези: Повишен калций над 2.6 ммол/л (**C**); бъбречна недостатъчност - серумен креатинин >170 ммол/л или креатининов клирънс <40мл/мин (**R**); Анемия (HGB < 100g/l) (**A**); Костна болест (≥ 1 лезии при изследване с образни методи) (**B**)

Карфилзомиб е протеазомен инхибитор от второ поколение, свързва се необратимо с N- терминалните треонин- съдържащи активни места на 20S протеазома. За разлика от Бортезомиб, Карфилзомиб е високоселективен епоксикетон, инхибира протеазомата с минимална извънцелева активност, което намалява нежеланите реакции. Освен това Карфилзомиб инхибира протеазомата необратимо, което води до продължително инхибиране, в следствие на което тя може да бъде възстановена само с нов протеазомен синтез. Най- вероятно на това се дължи по-добрата ефективност на Карфилзомиб спрямо Бортезомиб. Това избирателно и необратимо инхибиране на протеазомата прави Карфилзомиб фундаментално различно лекарство от Бортезомиб, с различен молекулен механизъм на действие, въпреки че има същото място на действие.

При пациентите с ММ, които се повлияват от лечение, може да настъпят периоди на стабилно заболяване (ниска активност на заболяването), да бъде

постигната ремисия (CR) или много добър частичен отговор (VGPR). И при двете последни състояния нивото на парапротеина е много ниско или липсващо, няма клинични и/или лабораторни прояви на анемия, бъбречно засягане, костни поражения. Това определя заболяването като хронично и контролируемо, но не напълно излечимо. Рецидивирването или прогресията на заболяването е неизбежно, като продължителността на ремисиите е все по-кратка след всяка следваща линия терапия.

Някои пациенти не успяват да постигнат дори минимален отговор (MR) към никоя терапия (първичен рефрактерен ММ), а пациенти, които са били чувствителни към химиотерапия стават рефрактерни на нея. Определенията за рецидивиращ и рефрактерен миелом са приети, както и критериите за отговор към лечението са одобрени и приети от Международна работна група по ММ (IMWG) през 2005 г. Рефрактерен ММ се определя като заболяване, което остава без повлияване по време на първата линия индукционна терапия, или прогресира в рамките на 60 дни от последната терапия като изисква започване на нова линия спасителна терапия.

Свързаната с лечението токсичност се посочва като особено важна за пациентите с ММ. Нежелани събития възникват в хода на лечението и са свързани с хематологични прояви като анемия, тромбоцитопения, левкопения, а оттам инфекции, венозна тромбоемболия, умора, както и стомашно чревни инциденти, периферна невропатия (ПН), кожна токсичност и др. При пациентите с рецидив, всички тези нежелани събития се появяват по-често и обикновено са по-тежки - 3-та или 4-та степен. (Таблица 1)

ТАБЛИЦА 1 – НАЙ-ЧЕСТО СРЕЩАНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Медикамент	Най-чести (всички степени)	3+ степени
Бортезомиб	Стомашно чревни Хематологични ПН Кожни промени Херпес Зостер Миалгия	5% ПН
Леналидомид/	Умора 43%,	4та ст- 5.1%

Дексаметазон		Неутропения 42.2% Запек 40.5%, Диария –38.5%, мускулни крампи 33.4%, Анемия 31%, Тромбоцитопения 21.5%, Обрив 21-2%	Тромбоцитопения 9.9%, 4та ст 1.4%
Талидомид Мелфалан Преднизон	/ / 	Неутропения, запек, сънливост, парестезии, ПН, анемия, тромбоцитопения, дизестезии, трепор,	Неутропения 42.7% Анемия 13.7% тромбоцитопения 11.3%

Периферната невропатия (ПН) е неврологично усложнение при ММ и може да бъде причинено както от самата болест, така и от прилаганите медикаменти, най- често Бортезомиб и Талидомид. ПН може да доведе до инвалидизиране на пациента със симптоми като изтръпване, болка, парене в крайниците, или загуба на слух и замъглено зрение. Това води до значителна тежест на пациентите по отношение на нарушено качество на живот, функционални ограничения, загуба на работа и допълнителни здравни разходи .

1.3. Описание на други здравни технологии, които се реимбурсират у нас и които могат да бъдат използвани като терапевтична алтернатива или като комбинирана терапия с предлаганата здравна технология.

Целта на лечението на ММ в последните години значително се промени: от постигане единствено на контрол на заболяването, сега се цели постигане на дълга преживяемост и дълъг свободен от заболяване период. Терапевтичната стратегия зависи от вида и стадия на заболяването, възрастта на пациента, наличието на съпътстващи заболявания. Докато лечението на солитарния миелом или екстрamedуларния миелом включва обикновено локална лъчетерапия и/или хирургическо лечение, то при ММ в зависимост от възрастта на пациентите се оформят две терапевтични рамена в зависимост от приложението на автоложна стволовоклетъчна трансплантация (АСКТ)

Пациенти, подходящи за АСКТ (възраст под 65 -70 години)

Пациенти, неподходящи за АСКТ (> 65-70г. или по-млади, но с противопоказания)

Според Българското медицинско дружество по хематология, основната цел не е само постигане на пълна ремисия, но и удължаване на тази ремисия или т. нар. удължаване на свободната от прогресия преживяемост (PFS) и обща преживяемост (OS). Най-често използваните терапевтични индукционни режими за пациенти с ММ са дву- или три компонентни, като комбинацията зависи от това в коя група попада съответният пациент.

На таблица 2 са дадени различните препоръчителни режими и варианти за лечение на пациенти в България (В таблицата Декса= Дексаметазон).

ТАБЛИЦА 2 . ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИ ТЕРАПЕВТИЧНИ РЕЖИМИ

	Пациенти за АСКТ (индукция)	Пациенти без АСКТ
1-ва линия терапия	1.Бортезомиб/ Циклофосфамид/ Декса (C-VELDEX) 2.Бортезомиб/ Доксорубицин / Декса (PAD) 3.Бортезомиб/ дексаметазон (VELDEX) 4.*Бортезомиб/ Леналидомид / Декса или *Бортезомиб/Талидомид / Декса (*невъзможност за прилагане, поради липса на Талидомид и Леналидомид)	1. Бортезомиб/ Дексаметазон 2. Бортезомиб/Мелфалан/ Декса 3. Бортезомиб/ Декса / Циклофосфамид 4. *Мелфалан / Леналидомид
2-ра линия терапия		1.Талидомид+/-Преднизон или Леналидомид +/-Преднизон
В случай на рецидив или прогресия		При ранен рецидив (≤6 мес.) е необходимо включване на нови медикаменти - препоръчителни са: 1.Бортезомиб/ Декса -ако не са

		<p>правени</p> <p>2.Бортезомиб + Липозомален Доксоруб</p> <p>3. Бортезомиб/ Леналидомид / Декса</p> <p>4. Бортезомиб / Талидомид /</p> <p>5. Карфилзомиб</p> <p>6.Циклофосфамид/Бортезомиб/ Декса</p> <p>7.Циклофосфамид/Леналидомид /Декса</p> <p>8.Платина-базирани режими</p> <p>9. Висока доза циклофосфамид</p>
--	--	--

АСКТ се провежда след индукционна терапия със стандартен кондициониращ режим Мелфалан 200мг/м². Необходимо е внимателно селектиране на пациентите >65г. възраст с оглед индивидуализиране на дозата на Мелфалан.

Актуални възможности за лечение на рецидив / рефрактерен ММ

Целите на терапията при рецидив включват естествено опит за удължаване времето до следваща прогресия и подобряване на преживяемостта. Освен това се има предвид и предотвратяване усложненията на други органи, осигуряване на облекчаване на болките и други симптоми на заболяването, както и управление на нежеланите реакции от лечението. При избор на терапия при рецидив се отдава внимание на съпътстващите заболявания, възрастта, както и на ефекта от предходните терапия и времето до възникване на съответния рецидив. Подборът на терапевтичната стратегия се основава на физикалния преглед, лабораторните изследвания, стадия на заболяването, свързаните с болестта симптоми, начина на живот на пациента.

Изборът на лечение при рецидив се извършва на база анализ на ефект от началната индукционна терапия, състоянието на пациента към рецидива, вида на рецидива, времето до рецидива (ранен, късен). При късен рецидив (≥ 6 месеца) се препоръчва повторение на индукционната терапия. При ранен рецидив или резистентност/ прогресия на ММ и при пациенти, неподходящи за АСКТ се препоръчват терапевтични схеми описани в таблица 2. Въпреки

съществуващите международни и национални препоръки в България се реимбурсират само терапии, базирани на Бортезомиб. **Другите възможности, описани в таблиците и одобрени в ЕС, не са налични в България.**

ТАБЛИЦА 3 – ТЕРАПЕВТИЧНИ ОПЦИИ СЛЕД 1-ВА ЛИНИЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ПРОГРЕС ИЛИ РЕЦИДИВ

	При пациенти без АСКТ	Подходящи за АСКТ
При ремисия	Преминаване към поддържаща терапия (препоръка) 1.Талидомид + КС (кортикостероид) 2.Леналидомид + КС 3.Бортезомиб	1. АСКТ 2.Поддържаща терапия
При рецидив	Късен рецидив Повторение на индукцията Ранен рецидив Бортезомиб Бортезомиб+ Дексаметазон Бортезомиб+ липозомален Доксоруб Бортезомиб + леналидомид+ Декса Бортезомиб+ Талидомид + Декса Карфилзомиб Циклофосфамид+Бортезомиб +Декса Циклофосфамид+Леналидомид+Декса Платина-базирани режими Помалидомид+Дексаметазон	1.Спасяващи режими 2.Клинични проучвания 3.Възможност за Алогенна трансплантация

За пациенти с рецидивирал/ рефрактерен ММ в България, единствени възможности на лечение понастоящем са Бортезомиб-базираните режими. Въпреки че са налице множество възможности за лечение, одобрени в ЕС, включващи имунните модулатори като Леналидомид, Талидомид, те не са налични в страната. Необходими са повече възможности за лечение, които ще

позволят по-голяма гъвкавост на режимите, според разнородността на пациентските групи, възраст, специфични нужди.

2. Избор на основна сравнителна терапевтична алтернатива:

2.1. Основна сравнителна алтернатива е тази, която е най-вероятно да бъде заместена в съществуващата медицинска практика. Това включва основно, но не се ограничава до:

2.1.1. Реимбурсиран фармакотерапевтичен аналог и използван за лечението на същото заболяване или терапията на първи избор:

За пациенти с рецидивирал/ рефрактерен ММ в България, единствени възможности на лечение понастоящем са Бортезомиб-базираните режими. Въпреки че са налице множество възможности за лечение, одобрени в ЕС, включващи **имунните модулатори като Леналидомид, Талидимид, те не са налични в страната.**

2.1.2. Най-често предписваната реимбурсирана здравна технология със същата или еквивалентна терапевтична индикация:

Въпреки наличието на няколко лекарствени продукта, одобрени в ЕС (Леналидомид, Талидомид, Помалидомид, Панобиностат, Карфилзомиб от 2015 г. и наскоро Елотузумаб), в България те не могат да се прилагат, т.е. съществува сериозна неудоволетворена необходимост от нова терапия, с по-добра ефективност и поносимост от настоящето стандартно лечение. Леналидомид и Помалидомид, които са одобрени за лечение на рецидивиращ ММ, не са на разположение в България, поради което **единствен вариант за лечение на рецидив остават комбинациите с Бортезомиб / Дексаметазон.** Въпреки това средната PFS при приложението на този режим остава под оптималната (<1 година), общ отговор се постига едва в 55% от пациентите с рецидив, а CR е едва в 6-10%. Макар че, пациентите с ММ често реагират на началната терапия, болестта по правило рецидивира, а резултатите се влошават с всеки следващ рецидив. Усложненията свързани със заболяването и лечението се увеличават с всеки рецидив, влошават качеството на живот и водят до значителна икономическа тежест.

Следователно са необходими повече варианти на лечение, за да се подобри времето до прогресия на заболяването, с ограничена добавена токсичност, за запачване качеството на живот.

2.1.3. Нелекарствени терапии и нелечение, когато това е най-често използвано в терапевтичната практика или когато няма други алтернативи за лечение:

Неприложимо – касае се за онкохематологично заболяване

2.1.4. Изборът на основната сравнителна терапевтична алтернатива е съобразен с националната клинична практика, национални консенсуси и фармакотерапевтичните ръководства.

Понастоящем в ЕС са одобрени следните медикаменти за лечение на рецидив: Velcade (Бортезомиб) и неговите генерици (Bortezomib Accord, Bortezomib Hospira, Bortezomib Sun); Kyprolis (Карфилзомиб), Darzalex (Даратумомаб); Empliciti (Елотузумаб); Revlimid (Леналидомид); Imnovid (Помалидомид), Farydak (Панобистат), Thalidomide Celgene (талидомид). Карфилзомиб е одобрен от ЕМА в комбинация с Леналидомид и Дексаметазон (клинично проучване ASPIRE) или само с Дексазетазон (клинично проучване ENDEAVOR) и е показан за лечение на възрастни пациенти с ММ, които са били поне на една линия предварителна терапия. Kyprolis е означен като лекарство сирак в ЕС.

В България в момента се реимубират единствено базираните на Бертезомиб лечения, а комбинацията Бортезомиб / Дексамзетазон е стандартен вариант за лечение при пациенти с ММ. Въпреки съвременната терапия, средната PFS остава по- малко от 1 година. Въвеждането на Карфилзомиб, препарат от групата на протеазомните инхибитори, ще допринесе за използването на друг терапевтичен режим, (освен одобрения Бертезомиб/ Дексаметазон), с по-добра продължителност на отговора спрямо стандартния режим. Схемата Карфилзомиб/ дексаметазон показва сравним профил на безопасност спрямо Vd, значително по- малък риск от периферна невропатия. Въвеждането и реимбурсирането на новата комбинация Kd ще замени частично другите прилагани към момента комбинирани терапия при пациенти с РРМ.

3. Перспектива на оценката - перспективата е на заплащащата институция. Анализи от гледна точка на обществото се използват като допълнителни.

Оценката е разгледана в Раздел III.

4. Брой на потенциалните пациенти, които ще бъдат подходящи за лечение с новата здравна технология.

Оценката е разгледана в Раздели III и IV.

II. Сравнителен анализ на терапевтичната ефикасност/ефективност и безопасност на Карфилзомиб

1. Здравни резултати:

1.1. Анализът оценява здравните резултати, които представляват клинично значими крайни резултати и имат важна роля при разглеждания здравен проблем.

1.2. Клинични крайни резултати:

1.2.1. Разглеждат се клинично значими дълготрайни резултати, които сами по себе си представляват или характеризират съответните здравни резултати;

Не се представят дълготрайни резултати.

1.2.2. Използват се междинни клинични резултати, когато те са свързани с дългосрочните и имат важно икономическо значение; те трябва да бъдат валидирани чрез демонстриране на взаимовръзката между междинните и клинично значимите крайни резултати.

ENDEAVOR:

- Междинен анализ от 10.11.2014г. (N=929) за първичен краен показател
- Междинен анализ за OS от март 2016 г.
- Планиран втори междинен анализ за декември 2016 г.
- Планиран краен анализ за втората половина на 2018 г.

ASPIRE:

- Междинен анализ, без да се посочва дата на извършването (N=792) за първичен краен показател за пациенти рандомизирани между юли 2010г. и март 2012 г.
- Междинен анализ за OS от 16.06.2014 г.
- Планиран краен анализ през 2017 г.

2. При сравнителния анализ е проведен систематичен преглед за:

2.1. Сравнение с най-малко една реимбурсирана терапевтична алтернатива, а когато няма такава в момента - с друга алтернативна технология;

Представени са 2 бр. анализи:

- Andrzej J Jakubowiak, Marco Campioni, Ágnes Benedict, Ivan Housse, Eszter Tichy, Andromachi Giannopoulou, Sanjay K. Aggarwal, Beth L. Barber & Sumeet Panjabi. **Cost-effectiveness of adding carfilzomib to lenalidomide and dexamethasone in relapsed multiple myeloma from a US Perspective**, ISSN: 1369-6998 (Print) 1941-837X (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/ijme20>
- Доклад, публикуван от Комисията по прозрачност (ТС) на Haute Autorite de Sante, Франция на 25 май 2016 година е публикуван на уеб страницата на комисията http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2635789/fr/kyprolis

2.2. Идентифициране на всички клинични изпитвания, касаещи ефикасност, ефективност и безопасност;

След преглед на литературата в бази данни на PubMed, Cochrane Library и ClinicalTrials.gov, са идентифицирани 113 литературни източника касаещи ефикасност, ефективност и безопасност.

2.3. Описание на стратегията на търсене в библиографските бази данни

Методологията за търсенето е описана в следващата таблица:

База данни	Линии на търсене	Брой
PubMed	(Kyprolis[tiab] OR Carfilzomib[tiab]) AND "humans"[MeSH Terms] AND 28 English[lang] AND "loattrfull text"[sb] AND Clinical Trial[ptyp]	28
Cochrane Library	Carfilzomib [Title, Abstract, Keywords]	10
ClinicalTrials.gov	Search terms: carfilzomib; Study type: Interventional studies; Conditions: multiple myeloma	75

2.4. Описание на процеса на подбор на данните и аргументация на изключените данни

Използван е алгоритъм за изключване на неподходяща литература (1). (Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies

that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. J Clin Epidemiol. 2009;62(10):e1-34.) Общо 6 бр. клинични изпитвания са включени за оценяване:

- Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et al. **Карфилзомиб и Дексаметазон и Бортезомиб и Дексаметазон за лечение на пациенти с рецидивиращ или рефрактерен мултиплен миелом (ENDEAVOR): Рандомизирано, Фаза 3 проучване.**
 - 2011-003 / 2012-000128-16 / ENDEAVOR / NCT01568866
 - Рандомизирано, отворено, фаза 3 проучване на карфилзомиб плюс дексаметазон спрямо бортезомиб плюс дексаметазон при пациенти с рецидивиращ мултиплен миелом
 - Включени данни
- Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. **Карфилзомиб, Леналидомид и Дексаметазон за рецидивиращ мултиплен миелом.** NEJM. 2015 Jan 8; 372: 142-152
 - PX-171-009 / ASPIRE / NCT01080391
 - Рандомизирано, многоцентрово, фаза 3 проучване, сравняващо карфилзомиб, леналидомид и дексаметазон (KRd) с леналидомид и дексаметазон (Rd) при пациенти с рецидивиращ мултиплен миелом
 - Включени данни
- **Рандомизирано, отворено, фаза 3 проучване на Карфилзомиб, Мелфалан и Преднизон спрямо Бортезомиб, Мелфалан и Преднизон при пациенти неподходящи за трансплантация с новодиагностициран мултиплен миелом**
 - 2012-005 / 2012-005283-97 / CLARION / NCT01818752
 - Възрастни пациенти неподходящи за трансплантация с новодиагностициран MM
 - Данните не са включени. Индикацията не е одобрена за България
- **Рандомизирано, фаза 3 проучване на Бортезомиб, Леналидомид и Дексаметазон (VRd) спрямо Карфилзомиб, Леналидомид, Дексаметазон (KRd), последвани от ограничено или неопределено**

поддържане с Леналидомид при пациенти с новодиагностициран симптоматичен мултиплен миелом

- Възрастни пациенти с новодиагностициран ММ
 - E1A11 / NCI-2012-02608 / U10CA021115 / NCT01863550
 - Данните не са включени
-
- **Hájek R, Bryce R, Klencke B, et al. Design and Rationale of Focus (PX-171-011): A Randomized, Open- Label, Phase 3 Study of Carfilzomib Versus Best Supportive Care Regimen in Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (R/R MM). BMC Cancer. 2012 Sep 19;12:415.**
Ludwig H, Masszi T, Petrucci M, et al. **Carfilzomib (K) vs Low- dose Corticosteroids and Optional Cyclophosphamide (Cy) in Patients (pts) with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Results from a Phase 3 Study (FOCUS). ESMO. LBA28. 2012.**
 - PX-171-011 / FOCUS / NCT01302392
 - Възрастни пациенти с рецидивиращ или рефрактерен ММ; n = 315
 - Данните не са включени, популацията не е от значение за България
-
- **Рандомизирано, отворено, фаза 3 проучване при пациенти с рецидивиращ или рефрактерен мултиплен миелом, приемащи Карфилзомиб в комбинация с Дексаметазон, сравнявайки дозировка на Карфилзомиб веднъж седмично спрямо два пъти седмично.**
 - Възрастни пациенти с рецидивиращ или рефрактерен ММ които са приели 2–3 схеми по-рано; n = 460 (приблизително)
 - ARROW NCT02412878
 - Данните не са включени, тъй като се изследва алтернативна схема на дозиране и в момента се набират пациенти. Данните все още не е са разположение.

2.5. Характеристики на всяко клинично изпитване с цел доказване на превъзходство, еквивалентност или по-малка ефикасност на здравната технология, включващи:

2.5.1. Описание на методологията на клиничното изпитване

ENDEAVOR

ENDEAVOR – Първичен показател: PFS

- A. **Определение:** Продължителност в месеци от рандомизацията до момента на PD или смърт поради всякаква причина, което настъпи първо
- B. **Метод:** Първичното дедуктивно сравнение между групите в проучването използва лог-ранк теста стратифициран по предишен протеазомен инхибитор, линии на предварително лечение, ISS стадий и начин на приложение. PFS се обобщава описателно по метода на KM. KO се ичислява по модел за пропорционални рискове на Cox, със същите фактори на стратификация. Продължителността на проследяването за PFS се оценява по обратен метод на KM. Достоверността на първичния анализ се оценява с помощта на допълнителни анализи за чувствителност и в подгрупите на предварително определени демографски и изходни характеристики на заболяването

ENDEAVOR – Тестване за вторичните крайни показатели:

Тестването на тези вторични крайни показатели зависи от първичния краен показател за ефикасност, PFS, достигащ значимост на ниво от 0.025. Тестването на вторичния краен показател включва групова секвенциална процедурата по Holm (Ye 2013 г.), която използва тестваща последователност водена от данните, т.е. нулевите хипотези са тествани по реда, определен от значението на статистиката за тестването, вместо от йерархична тестове, които изискват предварително определена последователност на тестване. Съгласно посоченото в SAP на ENDEAVOR, вторични крайни показатели за ефикасност OS, ORR честотата на събития на $PN \geq$ от 2-ра степен са тествани въз основа на груповата секвенциална процедура на Holm (Ye 2013) за контрол на честотата на семейните грешки от Тип I. Според процедурата, границата на р-

стойността за вторичния краен показател с най-малката 1-странна р-стойност е 0.0083 (= 0.025/3).

- 1-странната р-стойност за честотата на събития на $PN \geq$ от 2-ра степен е $p < 0.0001$, най-значимата сред вторичните крайни показатели и достига статистическа значимост в сравнение с 0.0083.
- ORR е вторичен краен показател с втората най-малка 1-странна р-стойност < 0.0001 , която е по-малка от 0.0125 (=0.025/2), и по този начин достига статистическа значимост.
- 1-странната р-стойност на OS е 0.065, което не отговаря на границата на разходната алфа-функция от типа на O'Brien-Fleming от 0.0001 в този първи междинен анализ на OS с 33% от информацията (163/496 пациенти).
- Пациентите продължават да се проследяват за OS. Вторият анализ на OS и последният анализ на OS ще се извършат, когато изпитването натрупа приблизително 394 и съответно 496 събития за OS.

ENDEAVOR – Вторични показатели: OS

Определение: Продължителност в месеци от рандомизацията до смърт поради някаква причина

А. Метод: Продължителността на OS се оценява по метода на KM. Първичното дедуктивно сравнение между групите в проучването използва лог-рангов тест стратифициран по факторите за стратификация на рандомизацията, описани по-горе за PFS. KP за сравнението в терапевтичните групи в проучването се изчислява чрез стратифициран модел на пропорционален риск на Cox

ENDEAVOR – Вторични показатели: ORR

А. Определение: Процентът на пациентите, постигнали най-добрия отговор на sCR, CR, VGPR, или PR според IMWG-URC

В. Метод: Дедуктивното сравнение за ORR между групите в проучването е направено с помощта на хи-квадрат тест на Cochran-Mantel Haenszel, стратифициран по гореспоменатите фактори за стратификация на

рандомизацията. ORR се оценява с приблизителен 95% ДИ според групата в проучването. Обикновеният OR и неговият 95% ДИ се изчисляват по метода на Mantel Haenszel. Контролната група с Vd служи като референтна терапевтична група при изчисляването на OR.

ENDEAVOR – Вторични показатели: DOR

- A. **Определение:** Продължителност в месеци от датата на първоначалния отговор (PR или по-добре), до по-ранната дата на документирана PD или смърт поради някаква причина
- B. **Метод:** Разпределението на DOR, включително средната, се оценява по метода на КМ. Не е провеждано дедуктивно сравнение за DOR между групите в проучването.

ENDEAVOR – Вторични показатели: Събития на невропатия

- A. **Определение:** Честота на PN от 2-ра или по-висока степен
- B. **Метод:** Крайният показател за събития на невропатия се определя като честотата от 2-ра или по-висока степен на PN, както е определено от PN стандартизираните стриктни условия в MedDRA Query. Дедуктивното сравнение между терапевтичните групи за крайния показател за невропатия е направено с помощта на хи-квадрат теста на Pearson.

ENDEAVOR – Вторични показатели: Безопасност и поносимост

- A. **Определение:** Възникване на TEAE
- B. **Метод:** Броят и процентът на пациентите, при които възникват TEAE са обобщени според групата в проучването, връзката с проучваното лекарство и тежестта. Лабораторните стойности са обобщени чрез дескриптивна статистика.

ASPIRE

ASPIRE – Първичен показател: PFS

- A. **Определение:** Продължителност в месеци от рандомизацията до момента на PD или смърт поради всякаква причина, което настъпи първо
- B. **Метод:** Продължителността на PFS се оценява по метода КМ. Свързаните 95% ДИ се изчисляват по метода на Клайн и Мьошбергер с

двойна логаритмична трансформация. Освен това степента на PFS в избрани точки от време и на съответните 95% ДИ се изчислява по метода на Калбфлайш и Прентис. Средното проследяване за PFS се оценява по метода на обратната КМ. Първичното дедуктивно сравнение между групите в проучването използва лог- ранг теста стратифициран по факторите за стратификация на рандомизацията. КР за сравняване на лечението с KRd спрямо лечението с Rd и неговия 95% ДИ се оценяват с помощта на модела за пропорционалния риск на Cox, чрез същите фактори за стратификация на рандомизацията.

ASPIRE – Тестване за вторичните крайни показатели:

Дедуктивните сравнения на вторичните крайни показатели трябва да се извършат, ако границата на спиране за PFS е преминала при междинния анализ, в съответствие с йерархичната тестова процедура, определена от протокола, в която вторичните крайни показатели трябва да се тестват по последователен начин, както следва:

- OS, ORR, DCR
- HRQL (според измереното от EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL scale)

Сравнението между KRd и Rd за всеки следващ вторичен краен показател следва да се продължи, при условие че нулевата хипотеза за липса на ефект от лечението за предварително тествания вторичен краен показател е отхвърлена на 1- странно ниво на важност от 0.0250. Тази процедура се използва, за да се контролира инфлацията на честотата на семейната грешка Тип I. Официални дедуктивни изследвания не следва да се извършат за DOR и DDC, както и проучвателни крайни показатели.

ASPIRE – Вторични показатели: OS

- А. Определение:** Продължителност в месеци от рандомизацията до смърт поради някаква причина
- В. Метод:** Продължителността на OS се оценява по метода КМ. Свързаните ДИ се оценяват като по метода на Клайн и Мьошбергер чрез двойна логаритмична трансформация. Освен това бяха предоставени проценти

на OS в определени моменти, а съответните 95% ДИ се изчисляват по метода на Калбфлайш и Прентис. Средното проследяване за OS се оценява по метода на обратен КМ. Първичното дедуктивно сравнение между групите в проучването използва лог- ранг тест стратифициран по факторите за стратификация на рандомизацията, описани по-горе за PFS. КР за сравнение на групата на проучваното лечение се оценява по пропорционалния модел на риск на Cox, чрез същите фактори за стратификация на рандомизацията.

ASPIRE – Вторични показатели: ORR

- A. **Определение:** Процентът на пациентите, постигнали най-добрия отговор на sCR, CR, VGPR, или PR съгласно IMWG-URC
- B. **Метод:** Дедуктивното сравнение между изследваните рамена за ORR е направено с помощта на хи-квадрат тест на Cochran-Mantel Haenszel, стратифициран по гореспоменатите фактори за стратификация на рандомизацията. ORR се изчислява на група в проучваното лечение, а свързаният 95% ДИ се оценява по метода на Clopper-Pearson. Обикновеният OR и неговият 95% ДИ са изчислени по метода на Мантел-Хензел. Контролната Rd служи като референтна терапевтична група при изчисляването на OR.

ASPIRE – Вторични показатели: DOR

- A. **Определение:** Продължителност в месеци, считано от датата на началото на отговора (PR или по-добре), до по-ранната дата на документирана PD или смърт поради някаква причина
- B. **Метод:** Разпределението на DOR, включително средната се оценява по метода КМ. Не е провеждано дедуктивно сравнение между групите в проучването за DOR.

ASPIRE – Вторични показатели: DCR

- A. **Определение:** Продължителност в месеци, считано от датата на първото поява на отговор (PR или по-добре), до по-ранната дата на документирана PD или смърт поради някаква причина

В. Метод: Дедуктивното сравнение между групите в проучването за този краен показател се прави с помощта на хи-квадрат тест на Cochran-Mantel Haenszel, стратифициран по гореспоменатите фактори на стратификация на рандомизацията. DCR се изчислява според групата в проучването лечение, а свързаният 95% ДИ се оценява по метода на Clopper-Pearson. Обикновеният OR и неговият 95% ДИ за контрол на заболяването се изчисляват по метода на Mantel Haenszel.

ASPIRE – Вторични показатели: QLQ-C30 Global Health Status/QoL

А. Определение: Оценката HRQL се основава на EORTC QLQ- C30

В. Метод: Резултатите от QLQ-C30 Global Health Status/QoL се сравняват между групите в проучването, като се използва ограничен модел на смесени ефекти за многократни измервания, основан на максимална вероятност (MMRM) при предположение за „данни загубени по случаен начин“ (MAR) (Mallinckrodt 2008). Зависимата променлива на този модел е промяната с течение на времето в резултата от QLQ-C30 Global Health Status/QoL измерен в Ден 1 от Цикъл 3, 6, 12 и 18. Резултатът в Крайната визита от лечението не е изчислен в настоящия анализ, тъй като времето за него е различно за всеки пациент и е възможно резултатът в края на лечението да се обърка поради причините за прекратяване на лечението на пациентите. Моделът включва фиксирани категорични ефекти от лечението, визитата и взаимодействието от ефектите на лечението във всяка отделна визита, фиксирани непрекъснати ковариати на резултатите на изходното ниво от Global Health Status/QoL и взаимодействието на резултатите в отделните визити, както и споменатите вече фактори за стратификация на рандомизацията. Случайните ефекти при пациентите са моделирани като част от структурата на интраиндивидната корелация на грешката. Р-стойността, свързана с тест Тип III F за фиксирани ефекти от лечението се използва за определяне на значимостта на този краен показател. Средната разлика в най-малките квадрати се изчислява за всяка визита. Два анализа за чувствителност са извършени, за да се оцени качеството на резултатите, когато MAR предположението не може да се приложи.

2.5.2. Критерии за подбора на участниците в изпитването:

Критерии за включване и изключване на ENDAEVOR:

Критерии за включване	Критерии за изключване
ММ с рецидивиращо или прогресиращо заболяване при включване в проучването.	ММ или IgM подтип.
Пациентите трябва да имат измеримо заболяване.	Лечение с глюкокортикоиди (преднизон > 30 mg/ ден или еквивалент) в рамките на 14 дни преди рандомизацията.
Пациентите трябва да са с документиран поне частичен отговор към ≥ 1 линия на предишно лечение.	синдром POEMS.
Получена 1, но ≤ 3 предишни схеми на лечение, или линии на терапия за ММ. Въвеждаща терапия, последвана от SCT и консолидираща /поддържаща терапия считана за терапия от 1-ва линия.	Левкемия на плазмени клетки или циркулиращи плазмени клетки $\geq 2 \times 10^9/L$.
Предишно лечение с бортезомиб или карфилзомиб е позволено, стига пациентът да е имал поне частичен отговор към предишното лечение с бортезомиб, не е отстранен от терапията с бортезомиб поради токсичност, и има ≥ 6 месеца интервал без лечение с бортезомиб от последната приета доза до първото лечение в проучването. Пациентите могат да получават поддържаща терапия с лекарства, които не са в класа на протеазомния инхибитор по време на този 6-	Макроглобулинемия на Waldenström.

месечен интервал без лечение с бортезомиб / карфилзомиб.	
Мъже и жени \geq 18-годишна възраст.	Пациенти с известна амилоидоза.
ECOG функционален статус 0–2.	Химиотерапията с одобрени или изпитвани противоракови лекарствени средства в рамките на 21 дни преди рандомизацията.
Адекватна чернодробна функция в рамките на 21 дни преди рандомизацията.	Рандомизирани пациенти или по-рано рандомизирани във всяко друго възложено от Анджен фаза 3 проучване.
Левокамерна фракция на изтласкване (LVEF) \geq 40%.	Фокална лъчева терапия в рамките на 7 дни преди рандомизацията. Лъчева терапия в широко поле, включваща значителен обем костен мозък в рамките на 21 дни преди рандомизацията.
Абсолютен брой на неутрофилите \geq 1000 / mm ³ в рамките на 21 дни преди рандомизацията. Скрининг ANC трябва да бъде независим от подкрепата на растежен фактор за >1 седмица.	Имунотерапия в рамките на 21 дни преди рандомизацията.
Хемоглобин \geq 8,0 g/dL в рамките на 21 дни преди рандомизацията. Използването на еритропоетични стимулиращи фактори и преливания RBC според насоките на лечебните заведения се допускат, обаче най-скорошната трансфузия на еритроцити може да бъде направена най-малко 7 дни преди получаване на скрининговия хемоглобин.	Голяма операция (с изключение на кифопластика) в рамките на 28 дни преди рандомизацията.

<p>Брой на тромбоцитите $\geq 50\ 000 / \text{mm}^3$ ($\geq 30\ 000 / \text{mm}^3$, ако миеломното ангажиране на костния мозък е $> 50\%$) в рамките на 21 дни преди рандомизацията. Пациентите не трябва да са приемали трансфузия на тромбоцити ≥ 1 седмица преди получаване на скрининговия брой на тромбоцитите.</p>	<p>Активна застойна сърдечна недостатъчност (Нюйоркска кардиологична асоциация Клас III до IV), симптоматична исхемия, или проводни аномалии, неконтролирани от конвенционалната намеса. Инфаркт на миокарда в рамките на 4 месеца преди рандомизацията.</p>
<p>Изчислен или измерен CrCl ≥ 15 mL/min в рамките на 21 дни преди рандомизацията.</p>	<p>Остра активна инфекция налагаща системни антибиотици, антивирусни (с изключение на антивирусна терапия, насочена към хепатит В) или противогъбични средства в рамките на 14 дена преди рандомизацията.</p>
<p>Жени с детероден потенциал трябва да имат отрицателен серумен тест за бременност в рамките на 21 дни преди рандомизацията и да се съгласят да използват ефективен метод за контрацепция по време приема и в продължение на 3 месеца след последната доза от лекарството (могат да се провеждат по-чести тестове за бременност, ако се изисква от местните регламенти). Жените след менопауза (> 45-годишна възраст и без менструация за > 1 година) и хирургично стерилизирани жени са освободени от тест за бременност.</p>	<p>Известна HIV серопозитивност, инфекция с хепатит С и/или хепатит В (с изключение на пациенти с хепатит В повърхностен антиген или сърцевинно антитяло, приемащи и повлияващи се от антивирусната терапия, насочена към хепатит В: на тези пациенти е позволено).</p>
<p>Мъжете трябва да използват</p>	<p>Пациенти с известна цироза.</p>

<p>ефективен метод на контрацепция по време на проучването и в продължение на 3 месеца след последната доза, ако са сексуално активни с жени с детероден потенциал.</p>	
	<p>Второ злокачествено заболяване в рамките на последните 3 години, с изключение на:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Адекватно лекуван базалноклетъчен или плоскоклетъчен карцином на кожата • Карцином на място на шийката на матката • Рак на простатата <Глийсън резултат 6 със стабилен PSA за 12 месеца • Карцином на гърдата на място с пълна хирургична резекция • Лекуван медуларен или папиларен рак на щитовидната жлеза
	<p>Пациенти с миелодиспластичен синдром.</p>
	<p>Значителна невропатия (степени 3 до 4, или 2-ра степен с болка) в рамките на 14 дни преди рандомизацията.</p>
	<p>Жени, които са бременни или кърмещи.</p>
	<p>Известна анамнеза за алергия към каптизол (производно на циклодекстрин използвано за</p>

	разтваряне на карфилзомиб).
	Пациенти със свръхчувствителност към карфилзомиб, бортезомиб, бор или манитол.
	Пациенти с противопоказания за дексаметазон.
	Противопоказание за някое от необходимите съпътстващи лекарства или поддържащи лечения, включително свръхчувствителност към антивирусни лекарства, или непоносимост към хидратация поради съществуващо белодробно или сърдечно увреждане.
	Текуща реакция на транспланта срещу приемателя.
	Пациенти с плеврални изливи, изискващи торакоцентеза или асцит, изискващ парацентеза в рамките на 14 дни преди рандомизацията.

Критерии за включване и изключване на ASPIRE:

Критерии за включване	Критерии за изключване
Рецидивиращ или прогресиращ ММ с измеримо заболяване.	Прогресия по време на лечение с бортезомиб.
Приети от 1 до 3 предишни схеми на лечение.	Прогресия през първите 3 месеца от предишно лечение с Rd, или прогресия с Rd като най-нова терапия.
Постигнат отговор към ≥ 1 предходна схема.	Непоносимост към леналидомид, дексаметазон, или алергия към сулфбутилелетер- β -циклодекстрин (използван за разтваряне на карфилзомиб).
Може да бъде рефрактерен към най-новата терапия (ако не е бортезомиб или Rd).	Периферна невропатия от 3-4-та степен, или 2-ра степен на периферна невропатия с болка в рамките на 2 седмици преди рандомизацията.
Функционално състояние по Източната онкологична кооперативна група (ECOG) 0-2.	Синдром POEMS (полиневропатия, органомегалия, ендокринопатия, моноклонален протеин и промени по кожата); макроглобулинемия на Waldenström или имуноглобулин М (IgM) миелом; или плазма клетъчна левкемия.
Очаквана продължителност на живота на ≥ 3 месеца.	Текуща активна инфекция, включително ХИВ, хепатит В и хепатит С
Креатининов клирънс (CrCl) ≥ 50 mL/min в рамките на 1 седмица преди рандомизацията.	NYHA клас III или IV сърдечна недостатъчност.
Аланин аминотрансфераза (ALT) \leq 3,5 пъти над горната граница на	

нормата и билирубин ≤ 2 mg/dL (34 μ mol/L) 2 седмици преди рандомизацията.	
Абсолютен брой на неутрофилите (ANC) $\geq 1,0 \times 10^9 / L$, хемоглобин ≥ 8 g/dL (80 g/L), брой на тромбоцитите $\geq 50 \times 10^9/L$ (или $\geq 30 \times 10^9/L$, ако миеломното ангажиране в костния мозък е $> 50\%$) 2 седмици преди рандомизацията.	

2.5.3. Характеристики на участниците в изпитването;

Характеристики на пациента (ENDEAVOR)

Характеристики на пациента	Kd (N = 464)	Vd (N=465)	Общо (N=929)
N	464	464	928
Време на изходното ниво от първоначалната диагноза за ММ, месеци			
Средно (мин,макс)	44.3 (4.0, 246.6)	43.3 (5.4, 306.2)	44.0 (4.0, 306.2)
ISS на изходното ниво, n (%)^a			
I	212 (45.7)	205 (44.1)	417 (44.9)
II	138 (29.7)	151 (32.5)	289 (31.1)
III	114 (24.6)	109 (23.4)	223 (24.0)
ECOG PS, n (%)			
0	221 (47.6)	232 (49.9)	453 (48.8)
1	211 (45.5)	203 (43.7)	414 (44.6)
2	32 (6.9)	30 (6.5)	62 (6.7)
Цитогенетичен риск (%)^b			
Висок	97 (20.9)	113 (24.3)	210 (22.6)
Стандартен	284 (61.2)	291 (62.6)	575 (61.9)
Не е налице^c	83 (17.9)	61 (13.1)	85 (9.1)

ECOG PS = Функционален статус по Източната кооперативна онкологична група

Kd = карфилзомиб/ дексаметазон

ISS = Международна система за стадиране

ITT = всички пациенти преминали рандомизация

Vd = бортезомиб / дексаметазон

- a. Стадият на заболяването по ISS е получен от Възложителя посредством данните съобщени от Централна лаборатория за бета 2 микроглобулин и местните лабораторни данни за албумин. ISS Стадий I: $\beta 2$ микроглобулин < 3.5 mg/L и албумин ≥ 3.5 g/dL; Стадий II: $\beta 2$ микроглобулин < 3.5 mg/L и албумин < 3.5 g/dL; или $\beta 2$ микроглобулин 3.5 mg/L-5.5 mg/L независимо от серумния албумин; Стадий III: $\beta 2$ микроглобулин ≥ 5.5 mg/L.

- b. Групата с висок риск се състои от генетични подтипове t(4; 14), t(14;16), или заличаване 17p при $\geq 60\%$ от плазмените клетки. Групата със стандартен риск се състои от пациенти без t(4; 14), t(14;16), и $< 60\%$ от плазмени клетки със заличаване 17p.
- c. Не е налице, включва пациенти с резултати от FISH, които не могат да се анализират или от които не са събрани проби.

2.5.3. Характеристики на пациента (ASPIRE)

Характеристики на пациента	KRd (N = 396)	Rd (N=396)	Общо (N=792)
N	395	396	791
Време на изходното ниво от първоначалната диагноза за ММ, месеци/години			
Средно (мин,макс)	3.0 (0.4, 19.7)	3.2 (0.5, 27.3)	3.1 (0.4, 27.3)
Време на изходното ниво от последния рецидив, месеци			
N	396	394	790
Средно (мин,макс)	2.0 (0.3, 48.2)	2.2 (0.1, 63.1)	2.1 (0.1, 63.1)
Време от (край) от последната предходна системна схема (месеци)			
N	337	376	753
Средно (мин,макс)	11.6 (0.0, 113.1)	10.7 (0.5, 243.4)	11.0 (0.0, 243.4)
ISS на изходното ниво, n (%)^a			
I	167 (42.2)	154 (38.9)	321 (40.5)
II	148 (37.4)	153 (38.6)	301 (38.0)
III	73 (18.4)	82 (20.7)	155 (19.6)
Неизвестно	8 (2.0)	7 (1.8)	15 (1.9)
ECOG PS, n (%)			
0	165 (41.7)	175 (44.2)	340 (42.9)
1	191 (48.2)	186 (47.0)	377 (47.6)
2	40 (10.1)	35 (8.8)	75 (9.5)
Цитогенетичен риск (%)^b			
Висок	48 (12.1%)	52 (13.1)	100 (12.6)
Стандартен	147 (37.1)	170 (42.9)	317 (40.0)
Неизвестен	201 (50.8)	174 (43.9)	375 (47.3)

ECOG = Функционален статус по Източната кооперативна онкологична група

ITT = всички пациенти преминали рандомизация

KRd = карфилзомиб/ леналидомид/ дексаметазон

MM = Мултиплен Миелом

ISS = Международна система за стадиране

Rd = Леналидомид/ Дексаметазон

- a. Стадият на заболяването по ISS е получен от Възложителя посредством данните съобщени от Централна лаборатория за бета 2 микроглобулин и местните лабораторни данни за албумин. ISS Стадий I: $\beta 2$ микроглобулин < 3.5 mg/L и албумин ≥ 3.5 g/dL; Стадий II: $\beta 2$ микроглобулин < 3.5 mg/L и албумин < 3.5 g/dL; или $\beta 2$ микроглобулин 3.5 mg/L-5.5 mg/L независимо от серумния албумин; Стадий III: $\beta 2$ микроглобулин ≥ 5.5 mg/L.
- b. Групата с висок риск се състои от генетични подтипове t(4; 14), t(14;16), или заличаване 17p при $\geq 60\%$ от плазмените клетки. Групата със стандартен риск се състои от пациенти без t(4; 14), t(14;16), и $< 60\%$ от плазмени клетки със заличаване 17p. Групата с неизвестен риск включва пациенти с резултати от FISH, които не могат да се анализират или от които не са събрани проби

2.5.4.Списък на всички параметри, подлежащи на оценка в клиничното изпитване;

Параметри при ENDAEVOR:

Първични крайни показатели:

- PFS (Продължителност в месеци от рандомизацията до момента на PD или смърт поради всякаква причина, което настъпи първо)

Вторични крайни показатели включително нежелани събития:

- OS
- ORR (т.е, sCR + CR + VGPR + PR, въз основа на IRC- проверените туморни оценки)
- \geq Степен 2 честота на PN

Параметри при ASPIRE:

Първични крайни показатели:

- PFS (Продължителност в месеци от рандомизацията до момента на PD или смърт поради всякаква причина, което настъпи първо)

Вторични крайни показатели включително нежелани събития:

- OS, ORR , DOR, DCR
- Global Health Status/Quality of Life scale (EORTC QLQ-C30)

Съкращения:

CR = пълен отговор

DOR = продължителност на отговора

EORTC QLQ-c30 = Основен модул на въпросника за качество на живот на Европейска организация за изследвания и лечение на рак

PFS= преживяемост без прогресия

PN = периферна невропатия

ORR = общата степен на повлияване

OS = общата преживяемост

sCR = стриктен пълен отговор

VGPR = много добър частичен отговор

2.5.5. Информация за броя участници, които са прекратили участието си в клиничното изпитване преди неговото завършване с цел обективизиране на ефикасността и безопасността;

2.5.6.Посочване на източниците на финансиране на клиничното изпитване;

Няма предоставени данни за източник на финансиране.

2.5.7. Обективен анализ на здравните резултати във всяко от изпитванията.

I. ENDEAVOR е първото пряко сравнително фаза 3 проучване на терапии от втора линия при рецидивиращ или рефрактерен ММ: карфилзомиб в сравнение с бортезомиб, всеки в комбинация с дексаметазон (Kd спрямо Vd). Изпитването е предназначено за тестване на по-добрата PFS на Kd в сравнение Vd. ENDEAVOR е многоцентрово, отворено, рандомизирано проучване при пациенти с ММ, чието заболяване е рецидивирало след 1 до 3 предишни терапевтични схеми.

- Резултатите от междинен анализ на ENDEAVOR (N = 929), показват, че проучването отговаря на първичния краен показател за преживяемост без прогресия (PFS).
- Средната PFS е почти двойно по-дълга - 18,7 месеца (95% ДИ 15,6 до NE) в групата с Kd в сравнение с 9,4 месеца (95% ДИ 8,4 до 10,4) в групата с Vd (KP = 0,53; 95% ДИ 0.44 до 0.65; логрангова p <0,0001)

- Средното проследяване е 11.9 месеца (95% ДИ 11.2 до 12.4) в групата с Kd и 11.1 месеца (95% ДИ 10.2 до 11.4) в групата с Vd.
- Разликата в средната PFS между групите с Kd и Vd представлява подобрение от 9,3 месеца (95% ДИ 6.0 до NE).
- Данни за OS ще бъдат изнесени след официалното им публикуване.
- Процентът на 3- годишната преживяемост е 58.6% (52.0%, 64.6%) за пациенти приемащи Kd и 51.1% (95 ДИ: 43.9%, 57.9%) за пациенти приемащи Vd.
- Оценката на коефициента на риск (Kd/Vd) е 0.805 (95%ДИ: 0.646, 1.003) с едностранен логрангов критерий р-стойност от 0.0263.
- ORR е 76.9% (95% ДИ 72.8% до 80.7%) в групата с Kd спрямо 62.6% (95% ДИ 58.0% до 67.0%) в групата с Vd (OR = 2.032; 95% ДИ 1.5 до 2.7; p < 0.0001).
- Делът на пациентите, които постигат най-добър цялостен отговор \geq CR е два пъти по-висок в групата с Kd (12.5%) спрямо групата с Vd (6.2%).
- процентът \geq VGPR е почти два пъти по-висок в групата с Kd (54.3%) спрямо групата с Vd (28.6%).

Отговор на лечението при ENDEAVOR

Категория на отговор	Kd (n = 464)	Vd (n = 465)
CR или по-добро, n (%)^a	58 (12.5)	29 (6.2)
sCR	8 (1.7)	9 (1.9)
CR	50 (10.8)	20 (4.3)
VGPR или по-добро, n (%)^b	252 (54.3)	133 (28.6)
VGPR	194 (41.8)	104 (22.4)
PR	104 (22.4)	157 (33.8)
MR	24 (5.2)	53 (11.4)
SD	40 (8.6)	53 (11.4)
PD	25 (5.4)	31 (6.7)
ORR:	6.9 (72.8 до 80.7)	62.6 (58.0 до 67.0)

CR+VGPR+PR+sCR, % (95% CI)^b		
Време на отговор (месеци)		
Средно	1.7	1.6
Средна стойност	1.1	1.1
Средна DOR, месеци (95% ДИ)	21.3 (21.3 до NE)	10.4 (9.3 до 13.8)

Съкращения:

CR = пълен отговор;

DOR = продължителност на отговора;

ITT = пациенти след рандомизацията;

Kd = карфилзомиб плюс дексаметазон;

MR = минимален отговор;

NE = неизчислим;

ORR = общ процент на отговор;

PD = прогресиращо заболяване;

PR = частичен отговор;

sCR = стриктно пълен отговор;

SD = стабилно заболяване;

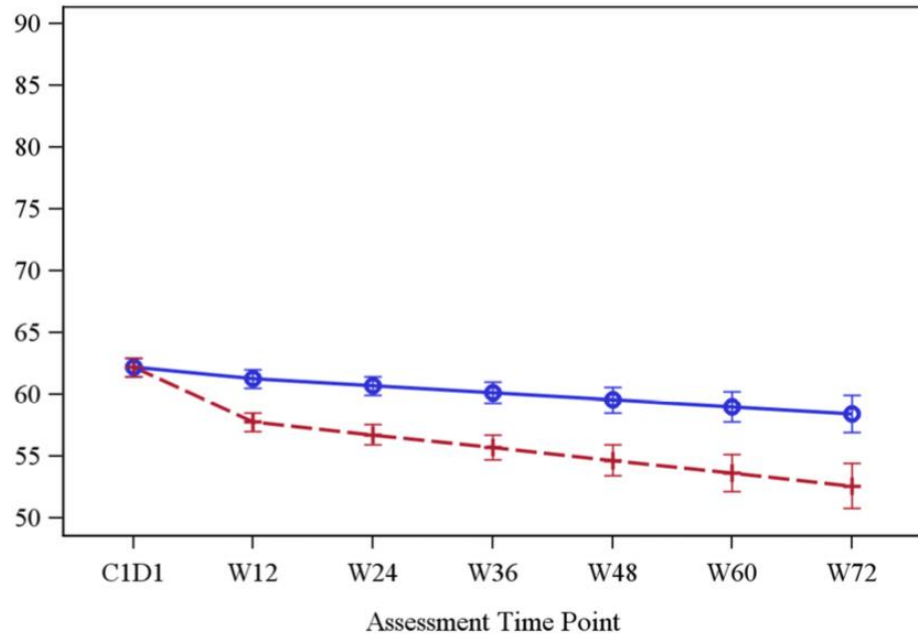
Vd = bortezomib плюс дексаметазон; VGPR = много добър частичен отговор.

a: $p = 0.001$

b: $p < 0.0001$

EORTC QLQ-C30 GHS/QoL: Разлика между групите с Карфилзомиб + Дексаметазон и Бортезомиб + Дексаметазон

QLQ-C30 Global Health Status/QOL Score
(higher score = better HRQL)



	C1D1	W12	W24	W36	W48	W60	W72
Vd=	392	336	222	142	73	28	11
Cd=	407	383	298	235	137	73	41
CD vs Vd p-value=		<.0001	<.0001	0.0001	0.0011	0.0044	0.0105

II. ASPIRE е фаза 3, рандомизирано, отворено, многоцентрово проучване на 792 пациенти с рецидивирал ММ.

- Пациентите трябва да са с рецидив след най-малко 1, но не повече от 3 предишни схеми за ММ. Пациентите са рандомизирани 1:1 за прием или на KRd или на Rd, стандартно лечение при рецидивирал миелом.
- Първичният краен показател е PFS, добре приет краен показател при рецидивирал ММ.
- Вторичните крайни показатели включват OS, степен на отговор, DOR и оценка на HRQL, чрез валидиран инструмент (Основния модул на въпросника за качество на живот (QLQ-C30) на Европейска организация за изследвания и лечение на рак (EORTC) и Глобален здравен статус/качество на живот). Резултатите за отговора и за PD се оценяват по сляп начин от комисия за институционален преглед, чрез стандартни обективни критерии на IMWG / Европейско дружество за кръвни и костномозъчни

трансплантация (ЕВМТ). Не е имало предварително определено кръстосване в протокола.

- Рандомизирани са общо 792 пациенти.
- KRd подобрява PFS в сравнение с Rd (KP = 0.690, 95% ДИ: 0.570, 0.834; $p < 0.0001$)
- Средната PFS е значително по-дълга при лица, приемащи KRd, отколкото при тези, които получават Rd: 26,3 месеца (95% ДИ: 23,3, 30,5) спрямо 17,6 месеца (95% ДИ: 15,0, 20,6), разлика от 8.7 месеца ($p \leq 0,0001$)
- Резултатите за PFS са постоянни, със средно проследяване от около 32 месеца и ниски нива на цензуриране по причини, различни от живот без прогресия към крайната дата за събиране на данни.
- Резултатите от 8 предварително определени анализи на чувствителността на PFS, при алтернативни методи за анализ (нестратифицирани, с корекция за пристрастие, с цензуриран интервал), като се използват различни правила за цензуриране (напр. цензуриране от започването на непротоколна, противоракова терапия спрямо незапочване на такава терапия), или с помощта на 2 други вида оценки (компютъризиран алгоритъм на Опух и оценка на изследователя) потвърждават достоверността на резултатите от първичните анализи.
- Общата полза за PFS отбелязана с KRd се наблюдава постоянно във всички освен няколко подгрупи, както е определено от 24 предварително посочени изходни променливи, включително:
 - i. Пациенти от двата пола
 - ii. Всички възрастови групи (KP = 0.623 при пациенти на възраст ≥ 75 г.)
 - iii. Пациенти с лоши прогнозни маркери като ≥ 2.5 mg/L серумен бета 2 микроглобулин, $\geq 50\%$ плазмени клетки на изходно ниво или функционален статус според Източната кооперативна онкологична група от 1 (KP от съответно 0.705, 0.716 и 0.764)

- iv. Пациенти с 3 предишни терапевтични линии, приемали по-рано бортезомиб, рефрактерни на бортезомиб или рефрактерни на предшестващо IMiD (KP от съответно 0.682, 0.699, 0.799 и 0.636)
 - v. Пациенти с бъбречно увреждане на изходното ниво (KP от съответно 0.579, 0.811 и 0.641 за изходния креатининов клирънс от съответно 30 до <50, от 50 до <80 и ≥ 80 mL/min,)
 - vi. Пациенти с високорискова цитогенетика
- Междинният анализ на преживяемостта (с крайна дата 16 юни 2014 г.), извършен с фракция от 60% информация показва номинално статистически и клинично значима тенденция в полза на групата с KRd, с KP от 0,787 (95% ДИ: 0.628, 0.985; 1-странна $p = 0,0182$)
 - Със средно проследяване от около 32 месеца и ранно отделяне на кривите на преживяемост, което е отбелязано, тенденцията на преживяемост отбелязана с KRd през първите 2,5 години е стабилна.
 - Въпреки Проучвателните крайни показатели ТТР (31.4 месеца KRd, 19.4 месеца Rd), процентът на клинична полза (90.9% KRd, 76.3% Rd) и времето до следващото лечение (17.3 месеца KRd, 12.1 месеца Rd) последователно подкрепят по-голямата клинична полза при лечението с KRd отколкото с Rd.
 - Отговорите са постигнати бързо, със средно време за отговор от 1 месец в групата с KRd.
 - За 18 цикъла на лечение (максимално приложение), KRd доказва, че подобрява общия здравен статус, с по-високи QLQ-C30 GHS/QoL резултати сравнение с Rd (1-странна $p < 0,0001$ с некоригирана кратност), което отразява по-добре HRQL при пациенти, лекувани с KRd.
 - Междугруповата минимална важна разлика от 5 точки се постига в Цикъл 12 (5.56) и се доближава в Цикъл 18 (4.81) ($p = 0.0001$).

- Спазването на попълването на въпросниците QLQ C30 е високо: 86,3% в групата с KRd спрямо 79,0% в групата с Rd при пациентите.
- Проучвателните анализи на подбрани QLQ-C30 и QLQ-MY20 субскали на симптоми сочат, че не са налице доказателства за добавено въздействие от страна на KRd към съобщаваните от пациентите умора, гадене/повръщане и нежелани реакции от лечението в сравнение с Rd.
- Резултатите от междинния анализ на ENDEAVOR (до 10.11.2014 г.) сочат, че пациентите с рецидивиращ или рефрактерен MM, които са лекувани с Kd живеят два пъти по-дълго без влошаване на заболяването в сравнение с пациентите лекувани с Vd.
- Тази величина на ефикасност, с КР от 0,53, е забележителна за проучване с пряко сравняване на 2 лекарства, в рамките на един и същи клас от вещества, и отразява статистически и клинично значимо подобрение в PFS за пациенти в тази настройка.
- Kd превъзхожда Vd при пациенти, които преди това са лекувани с бортезомиб (КР = 0.56).
- Междинният анализ показва тенденция при резултатите за OS в полза на Kd; въпреки това, проследяването все още продължава за изготвяне на окончателен анализ. Важно е, че появата на свързани с невропатията нежелани събития и свързаните с нея намаления в дозата спадат с Kd в сравнение с Vd.
- Резултатите подкрепят Kd като терапевтична възможност за пациенти с рецидивиращ или рефрактерен MM.

III. Анализ на фармако-икономическите показатели

1. Фармако-икономическият анализ

1.1. Анализ разход – ефективност

Проведени са анализи на ефективността на разходите за сравнение карфилзомиб + дексаметазон (Kd) спрямо Бортезомиб + Дексаметазон (Vd) за лечение на пациенти с рецидивиращ или рефрактерен ММ (R/RMM) в България, които са приели най-малко една предварителна терапия. Данните за това сравнение са получени от прякото сравнително фаза 3 изпитване ENDEAVOR на Kd спрямо Vd.

Резултатите от междинния анализ на ENDEAVOR (крайна дата за събиране на данните 10.11.2014 г.) сочат, че пациентите с рецидивиращ или рефрактерен ММ, които са лекувани с Kd живеят два пъти по-дълго без влошаване на заболяването в сравнение с пациентите лекувани с Vd. Важно е, че появата на свързани с невропатията нежелани събития и свързаните с нея намаления в дозата спадат с Kd в сравнение с Vd. Тези резултати подкрепят Kd като терапевтична възможност за пациенти с рецидивиращ или рефрактерен ММ.

Обобщение

Пациентите с рецидивиращ или рефрактерен ММ, лекувани с Kd живеят два пъти по-дълго без влошаване на заболяването в сравнение с пациентите лекувани с Vd.

В България, към момента се реимбурсират единствено основаните на Бортезомиб лечения, и комбинацията от Бортезомиб и Дексаметазон е стандартен вариант за лечение в България при пациенти с ММ. Въпреки терапията, средната преживяемост без прогресия остава по-малко от 1 година. Освен това Бортезомиб, приеман два пъти седмично под формата на интравенозна инфузия, се свързва с висока честота на периферна невропатия, което води до прекъсване на лечението. Въпреки че подкожното приложение на Бортезомиб показва подобрене в поносимостта в сравнение с интравенозното приложение, то също доста често причинява периферна невропатия. Нужни са повече терапевтични алтернативи, които ще позволят по-голяма гъвкавост за специалистите, за да могат да обхванат по-добре хетерогенността на пациентите и техните специфични нужди. При условие, че не съществува лечение за ММ, наличието на повече възможности за лечение

ще позволи по-голяма гъвкавост на лекарите при отчитане на разнородността на пациентите, за справяне с техните специфични нужди.

Въпреки че съществуват различни възможности за лечение, одобрени в ЕС за пациенти с рецидивиращ ММ, много от тях, не са налични в България.

На база на изложеното по-горе, **нашата препоръка** е лекарственият продукт Курголис (карфилзомиб) 10mg/30mg/60mg прах за инфузионен разтвор **да бъде включен** в Позитивния лекарствен списък .

IV. Анализ на бюджетното въздействие

1. Анализът на бюджетното въздействие включва следните основни компоненти

1.1. Епидемиология и терапия на заболяване, клинично въздействие, икономическо въздействие

1.2. Дизайн на анализа и методи: пациентска популация, терапевтичен микс, времеви хоризонт, перспектива, описание на аналитичната рамка, входящи данни, събиране и източници на данни, анализи, оценка на несигурността.

Въздействието върху бюджета от въвеждането на Карфилзомиб (Kyprolis[®]) при лечението на пациенти с рецидивиращ ММ (RMM), които са приели най-малко една предходна схема на лечение се провежда от гледна точка на НЗОК. Анализът на въздействието върху бюджета се провежда за популацията в изпитването ENDEAVOR. Според Международната агенция за изследване на рака (IARC) в България през 2012 г. са диагностицирани около 240 нови случая на ММ, като са регистрирани 108 смъртни случаи.

Икономическият модел обхваща времеви хоризонт от пет години, в съответствие с изискванията на българското законодателство. Моделът изчислява бюджета според два сценария (“Без Kd” и “С Kd”). Анализът разглежда преобладаващо устойчиво състояние във всяка линия на лечение (т.е броят на пациентите в лечението в даден момент от времето), което не се променя за 5-годишен времеви хоризонт. Годишната честота на ММ е сравнително ниска и се очаква да бъде постоянна за посочения времеви хоризонт. Броят на пациентите, приемащи различни варианти за лечение (вкл. Kd), се изчислява чрез прилагането на пазарните дялове към броя на пациентите с преобладаващо устойчиво състояние, във всяка година и линия на лечение. Моделът оценява разходите за времеви хоризонт и от втора до четвърта линия на лечение, и след това, при комбинирането на терапиите в сценарий “Без Kd” и “С Kd”.

В сценария “Без Kd”, моделът предполага, че смесването на леченията остава без промяна от 1-та до 5-тата година. Пазарният дял на сценария “Без Kd” се основава на одита на амбулаторните картони от Kantar Health EU-7 с корекция отразяваща клиничната практика в България. В сценария “С Kd”,

пазарните дялове за прием на Карфилзомиб се основават на вътрешни прогнози на Амджен.

1.8. Заключение и ограничения

Моделът не отчита резултатите за повлияването и общата преживяемост, свързани с различните лечения. Въпреки това, анализът на бюджетното въздействие показва, че въвеждането на карфилзомиб ще има двойна полза. От една страна ползата ще бъде за преживяемостта без прогресия при наблюдаваната популация, спрямо стандартното лечение, а от друга страна за управляема инвестиция на пациент.

Много държави членки на ЕС не изискват оценка на здравните технологии за лекарства сираци, тъй като считат, че въвеждането им в клиничната практика носи неоспорими ползи.

V. Препоръка

На основание на направения комплексен анализ в Доклада за оценка на здравната технология **нашата препоръка** е лекарственият продукт Курролис (Карфилзомиб) 10mg/30mg/60mg прах за инфузионен разтвор **да бъде включен** в Позитивния лекарствен списък.

РЕШЕНИЕ

На Комисията за оценка на здравните технологии по чл. 5 от 14.02.2017 г.

ПРИЕМА проекта на доклад за оценка на здравната технология Курролис powder for solution for infusion 10 mg/ 30 mg/ 60 mg, входящ със Заявление 4237/ 11.10.2016 г. в НЦОЗА и **ПРЕПОРЪЧВА** включване в ПЛС.