



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Pomalidomid  
we wskazaniach:  
innych niż określone w ChPL**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności finansowania leków zawierających substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Opracowanie nr: OT.422.0.61.2024

Data ukończenia: 22 listopada 2024 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (Imnovid, Empliciti), Janssen-Cilag International NV (Tecvyli), Takeda Pharma A/S (Ninlaro), Sanofi Winthrop Industrie (Sarclisa)

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmioty, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (Imnovid, Empliciti), Janssen-Cilag International NV (Tecvyli), Takeda Pharma A/S (Ninlaro), Sanofi Winthrop Industrie (Sarclisa)

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>99%CI</b>	przedział wiarygodności prognozy
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i> )
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APA</b>	apalutamid
<b>APD</b>	analiza problemu decyzyjnego
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB / BIA</b>	analiza wpływu na system ochrony zdrowia (ang. <i>budget-impact analysis</i> )
<b>BEVA</b>	bewacyzumab
<b>BOR</b>	bortezomib
<b>C</b>	cyklofosfamid
<b>CAR/K</b>	karfilzomib
<b>CT / TK</b>	tomografia komputerowa
<b>DARA/D</b>	daratumumab
<b>DEX/d</b>	deksametazon
<b>DOX</b>	doksorubicyna
<b>ELO</b>	elotuzumab
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób – rewizja 10 (ang. <i>International Classification of Diseases, 10<sup>th</sup> revision</i> )
<b>ISA/I</b>	izatuksymab
<b>IXA</b>	iksazomib
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>Lek</b>	produkt leczniczy, zgodnie z art 2. pkt.32 ustawy Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2022 r., poz. 2301)
<b>LEN/R</b>	lenalidomid
<b>LEN-REF</b>	oporny na lenalidomid (ang. <i>lenalidomide-refractory</i> )
<b>MRI</b>	rezonans magnetyczny
<b>OBLIM</b>	oblimersen sodu
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
<b>PANO</b>	panobinostat
<b>PEM</b>	pembrolizumab
<b>PFS</b>	czas wolny od progresji (ang. <i>progression-free survival</i> )
<b>PI</b>	inhibitor proteasomu (ang. <i>proteasome inhibitor</i> )
<b>PL/ PL B.54</b>	program lekowy / program lekowy B.54
<b>PLITI</b>	plitidepsyna
<b>POM/P</b>	pomalidomid
<b>RRMM</b>	nawrotowy i/lub oporny na leczenie szpiczak plazmocytowy (ang. <i>relapsed and/or refractory multiple myeloma</i> )
<b>SEL</b>	selineksor
<b>SILTU</b>	siltuksymab
<b>T</b>	talidomid
<b>TEC</b>	teklitamab
<b>THA</b>	talidomid
<b>TTP</b>	czas do progresji nowotworu (ang. <i>time to tumor progression</i> )
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2024 r., poz. 146, z późn. zm.)
<b>VEN</b>	wenetoklaks
<b>VERINO</b>	worinostat
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>6</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	6
2.2. Propozycja wskazań w ramach katalogu chemioterapii.....	6
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>8</b>
<b>4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>9</b>
4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii.....	9
4.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	10
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	11
<b>5. Analiza kliniczna.....</b>	<b>12</b>
5.1. Metodyka przeglądu systematycznego .....	12
5.2. Wyniki przeglądu systematycznego .....	12
5.2.1. Analiza skuteczności klinicznej .....	13
5.2.2. Analiza bezpieczeństwa .....	26
5.3. Podsumowanie .....	29
<b>6. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>31</b>
<b>7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....</b>	<b>36</b>
<b>8. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>38</b>
<b>9. Wpływ na wydatki płatnika publicznego .....</b>	<b>39</b>
<b>10. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>46</b>
<b>11. Źródła.....</b>	<b>50</b>
<b>12. Załączniki.....</b>	<b>51</b>

# 1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR)  
i znak pisma zlecającego

07.10.2024  
PLR2.4504.604.2024.3.PR

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- przygotowanie materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących zastosowania pomalidomidum we wskazaniach pozarejestacyjnych: SZPICZAK PLAZMOCYTOWY (kod ICD-10: C90.0) w przypadku:
  - leczenia w skojarzeniu z cyklofosfamidem i deksametazonem dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, w tym zawierającą lenalidomid,
  - leczenia w skojarzeniu z deksametazonem dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, w tym zawierającą lenalidomid,w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2024 r., poz. 146 z późn. zm.)  
– realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2024, poz. 146, z późn. zm.), pismami znak PLR2.4504.604.2024.2.PR oraz PLR2.4504.604.2024.3.PR (data wpływu do AOTMiT 07.10.2024 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenia dotyczące: przygotowania materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących:

- Oceny zasadności zmiany kategorii dostępności refundacyjnej dla produktów leczniczych z substancją czynną *pomalidomid* z *lek stosowany w ramach programu lekowego B.54 LECZENIE CHORYCH NA SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO (ICD-10: C90.0)* na *lek stosowany w ramach chemioterapii: we wskazaniu określonym stanem klinicznym*;
- Ocena zasadności objęcia refundacją produktów leczniczych z substancją czynną *pomalidomid* w nowym wskazaniu, dotychczas nieobjętym refundacją, w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: *lek stosowany w ramach chemioterapii: we wskazaniu określonym stanem klinicznym*.
- **oceny stosowania pomalidomidu we wskazaniach pozarejestacyjnych – szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0) w przypadku:**
  - **leczenia w skojarzeniu z cyklofosfamidem i deksametazonem dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, w tym zawierającą lenalidomid;**
  - **leczenia w skojarzeniu z deksametazonem dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, w tym zawierającą lenalidomid**

w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

W załączeniu do zlecenia MZ przekazane zostały wersje projektów proponowanych załączników on-label i off-label dla pomalidomidu:

- POMALIDOMID obejmujący wskazania zarejestrowane (on-label) określone zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) oraz aktualnym programem lekowym B.54 – załącznik C.XX.a. (patrz rozdz. 2.2).
- **POMALIDOMID obejmujący wskazania pozarejestacyjne (off-label), rozszerzający populację docelową o nowe wskazania terapeutyczne – załącznik C.XX.b. (patrz rozdz. 2.2).**

oraz dołączono korespondencję z p. prof. Ewą Lech-Marańdą – Konsultant Krajową ds. hematologii

Dodatkowo do zlecenia przekazano aktualnie obowiązujące decyzje z instrumentami dzielenia ryzyka (RSS) dla leków zawierających pomalidomid.

**Niniejsze opracowanie dotyczy oceny stosowania pomalidomidu we wskazaniach pozarejestacyjnych (off-label). Opracowanie dot. wskazań on-label oraz zmiany kategorii refundacyjnej z programu lekowego do katalogu chemioterapii stanowi raport OT.422.0.60.2024.**

### 2.2. Propozycja wskazań w ramach katalogu chemioterapii

Propozycja MZ obejmuje wyłączenie z aktualnego programu lekowego B.54 pomalidomidu i stworzenie dwóch załączników zawierających wskazania refundacyjne dla tej substancji.

Załączniki zawierają odpowiednio wskazania zarejestrowane dla pomalidomidu – Załącznik C.XX.a. (on-label) oraz wskazania pozarejestacyjne – Załącznik C.XX.b. (off-label).

W niniejszym opracowaniu uwzględniono populację off-label z Załącznika C.XX.b.

Zestawienie proponowanych wskazań off-label i wskazań zarejestrowanych zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 1. Projekt zapisów dotyczących pomalidomidu – załącznik C.XX.b (off-label)**

Projekt proponowanego zapisu	ChPL Imnovid
<b>Załącznik C.XX.b (off-label)</b>	
<p>SZPICZAK PLAZMOCYTOWY</p> <p><i>w przypadku:</i></p> <p><i>leczenia w skojarzeniu z cyklofosfamidem i deksametazonem dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, w tym zawierającą lenalidomid</i></p> <p><i>albo</i></p> <p><i>leczenia w skojarzeniu z deksametazonem dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, w tym zawierającą lenalidomid</i></p>	<p>Zgodnie z ChPL:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Produkt leczniczy Imnovid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia zawierający lenalidomid.</li> <li>• Produkt leczniczy Imnovid w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia zawierające zarówno lenalidomid i <b>bortezomib</b>, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.</li> </ul>

Proponowane wskazanie rozszerza możliwość stosowania pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem na chorych po niepowodzeniu jednej linii leczenia (aktualnie refundowany po niepowodzeniu dwóch linii leczenia oraz na stosowanie ww. schematu z dołączonym cyklofosfamidem w ramach terapii trójlekowej (PCd).

Powyższe skutkuje rozszerzeniem opcji terapeutycznych w drugiej linii leczenia (schemat Pd) oraz wszystkich kolejnych liniach (dla schematu PCd).

### 3. Problem zdrowotny

#### Definicja

Szpiczak mnogi / plazmocytowy (ICD-10: C90.0;)

Plasma cell myeloma (ICD-11: 2A83.1)

Multiple myeloma (ORPHA: 29073)

**Szpiczak mnogi** (syn. szpiczak plazmocytowy, ang. *multiple myeloma*, MM) to przebiegająca wieloetapowo choroba nowotworowa charakteryzująca się niekontrolowaną, wielogniskową proliferacją i gromadzeniem monoklonalnych plazmocytów w szpiku, wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę lub same monoklonalne łańcuchy lekkie immunoglobulin (tzw. białko M) i powodujących uszkodzenia narządowe. Etiologia choroby jest nieznaną. Mediana wieku zachorowań wynosi 70 lat.

#### Epidemiologia

Szpiczak plazmocytowy stanowi ~1% wszystkich nowotworów złośliwych i ~14% nowotworów układu krwiotwórczego. Zapadalność roczna w Europie wynosi 4,5-6/100 000, szczyt zachorowań przypada na 7. dekadę życia (mediana wieku 70 lat). 20-30% chorych ma >80 lat, ~5% chorych <60 lat, a <2% ma mniej niż 40 lat. Ryzyko zachorowania u osób bezpośrednio spokrewnionych z chorymi jest 3,7-krotnie większe.

Według PTOK 2020, w Polsce stwierdza się ponad 1500 nowych zachorowań na MM rocznie, jednak liczba ta jest prawdopodobnie niedoszacowana. Na podstawie danych KRN w Polsce w 2019 r. ogółem zarejestrowano 1 713 nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych (wg ICD-10: C90), a zachorowalność wyniosła 4,46/100 tys. Zachorowalność wśród kobiet wyniosła 4,57/100 tys. (odnotowano 905 nowych zachorowań), a wśród mężczyzn 4,35/100 tys. (odnotowano 808 nowych zachorowań). W tym samym roku wg danych KRN w Polsce z powodu szpiczaka mnogiego i innych nowotworów z komórek plazmatycznych odnotowano 1410 zgonów (umieralność 3,67/100 tys.). Zmarło 727 kobiet (umieralność 3,67/100 tys.) oraz 683 mężczyzn (umieralność 3,68/100 tys.).

#### Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania

Klinicznie najbardziej typową prezentacją MM stanowią bóle kostne, obecne u około 70% chorych w okresie rozpoznania, które mogą dotyczyć każdej lokalizacji, ale dość często są umiejscowione w lędźwiowo-krzyżowym odcinku kręgosłupa. Spośród innych objawów najczęściej występują: niedokrwistość (u ok. 60% chorych), niewydolność nerek (ok. 20%), hiperkalcemia (ok. 13%) oraz nawrotowe zakażenia bakteryjne i wirusowe (nawet do 10-krotnie częściej niż w populacji kontrolnej). Niespecyficzność tych objawów jest przyczyną częstego rozpoznawania MM w bardzo zaawansowanym stadium.

Czas między pojawieniem się pierwszych zmian genetycznych, a wystąpieniem pełnoobjawowej choroby wynosi 20-30 lat, a nawet dłużej. Mediana czasu przeżycia chorych z objawową postępującą postacią choroby nie przekraczała dawniej 3-4 lat, ale aktualnie dzięki wprowadzeniu nowych terapii wydłużyła się do 5-7 lat, zwłaszcza w grupie młodszych chorych.

Wśród powikłań szpiczaka mnogiego, można wyróżnić niewydolność nerek, która dotyczy około 20% nowo rozpoznanych pacjentów i około 50% pacjentów w ciągu całego przebiegu klinicznego choroby. Polineuropatia występuje u około 13% chorych w okresie rozpoznania MM oraz u około 81% pacjentów z nawrotową lub oporną postacią choroby. Do częstych powikłań należą, również powikłania zakrzepowo-zatorowe, w tym zagrażająca życiu zatorowość płucna. Powikłania te występują najczęściej w pierwszych miesiącach terapii MM. Częstym powikłaniem MM, są również powikłania kostne oraz hiperkalcemia. Hiperkalcemia diagnozowana jest u ok. 20-40% osób ze zdiagnozowanym MM.

#### Rokowanie

Leczenie umożliwia uzyskanie remisji i wydłużenie przeżycia. U większości choroba postępuje lub nawraca po kolejnych liniach leczenia. Wyniki leczenia każdego kolejnego nawrotu są gorsze. Najczęstszą przyczyną zgonu są zakażenia. Mediana czasu przeżycia chorych z objawową postępującą postacią choroby wynosi 5-7 lat.

Źródło: AWA Tecvayli OT.423.1.34.2023



## 4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

### 4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii

Zlecenie MZ dotyczy leków zawierających substancję czynną pomalidomid. Obecnie ze środków publicznych w Polsce refundowany jest jeden lek Imnovid, posiadający cztery prezentacje.

**Tabela 2. Charakterystyka refundowanych produktów leczniczych zawierających substancję czynną pomalidomid na przykładzie produktu leczniczego Imnovid**

<b>Kod ATC; grupa farmakoterapeutyczna</b>	Leki immunosupresyjne, inne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AX06
<b>Substancja czynna</b>	Pomalidomid
<b>Droga podania</b>	Podanie doustne
<b>Dawkowanie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem: zalecana dawka początkowa pomalidomidu to 4 mg, podanie doustne raz na dobę w dniach od 1 do 14, w powtarzanych 21-dniowych cyklach.</li> <li>Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem: Zalecana dawka początkowa to 4 mg pomalidomidu, podanie doustne raz na dobę w dniach od 1 do 21, w każdym 28-dniowym cyklu.</li> </ul>
<b>Wskazania zarejestrowane</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Produkt leczniczy Imnovid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia zawierający lenalidomid.</li> <li>Produkt leczniczy Imnovid w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia zawierające zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.</li> </ul>
<b>Zakres wskazań objętych refundacją</b>	<p>Zgodnie z PL B.54. Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)<sup>1</sup></p> <p><b>PVd (pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym schemat zawierający lenalidomid, i w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby;</li> <li>bezwzględna liczba neutrofilii <math>\geq 1 \times 10^9/l</math>; liczba płytek krwi <math>\geq 50 \times 10^9/l</math>, (możliwe są mniejsze wartości, o ile wynika to z aktywności choroby).</li> </ol> <p><b>Pd (pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu;</li> <li>w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby;</li> <li>bezwzględna liczba neutrofilii <math>\geq 1 \times 10^9/l</math>; liczba płytek krwi <math>\geq 50 \times 10^9/l</math> (możliwe są mniejsze wartości, o ile wynika to z aktywności choroby).</li> </ol> <p><b>EloPd (elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu</li> <li>w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby;</li> <li>bezwzględna liczba neutrofilii <math>\geq 1 \times 10^9/l</math>; liczba płytek krwi <math>\geq 50 \times 10^9/l</math> (możliwe są mniejsze wartości dla cytopenii wynikających z choroby podstawowej)</li> </ol> <p><b>IsaPd (izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu;</li> <li>w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby;</li> <li>brak oporności na leczenie pomalidomidem;</li> <li>bezpośrednio przed pierwszym podaniem izatuksymabu szacunkowy wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) <math>&lt; 60</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pow. ciała;</li> <li>bezwzględna liczba neutrofilii <math>\geq 1 \times 10^9/l</math>; liczba płytek krwi <math>\geq 50 \times 10^9/l</math> (możliwe są mniejsze wartości dla cytopenii wynikających z choroby podstawowej).</li> </ol>
<b>Analizowane wskazania</b>	Szpiczak plazmocytoowy w przypadku: leczenia w skojarzeniu z cyklofosfamidem i deksametazonem dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, w tym zawierającą lenalidomid albo leczenia w skojarzeniu z deksametazonem dorosłych

<sup>1</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-wrzesnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2024-r>

	<i>pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, w tym zawierającą lenalidomid</i>
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pomalidomid wykazuje bezpośrednie działanie przeciwnowotworowe na szpiczaka, działanie immunomodulujące oraz hamuje wzrost szpiczaka mnogiego poprzez zahamowanie wzrostu guza. Pomalidomid hamuje w szczególności proliferację i indukuje apoptozę nowotworowych komórek hematopoetycznych. Ponadto, pomalidomid hamuje proliferację linii komórkowych szpiczaka mnogiego opornych na lenalidomid i wykazuje działanie synergistyczne z deksametazonem w indukowaniu apoptozy komórek guza, zarówno na linii komórkowe wrażliwe na lenalidomid, jak i na linii komórkowe odporne na lenalidomid. Pomalidomid zwiększa odporność komórkową zależną od komórek T i komórek NK (Natural Killer) oraz hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. TNF-<math>\alpha</math> i IL-6) przez monocyty. Pomalidomid hamuje angiogenezę przez hamowanie migracji i adhezji komórek śródbłonna.</li> <li>Pomalidomid wiąże się bezpośrednio z białkiem o nazwie cereblon (CRBN), stanowiącym część kompleksu ligazy E3, w skład którego wchodzi białko wiążące uszkodzony kwas dezoksyrybonukleinowy (DNA) 1 (ang. DDB1 — Deoxyribonucleic acid Damage-Binding protein 1), kulina 4 (ang. CUL4 — Cullin 4) oraz regulator kulin-1 (Roc1), i może hamować autoubikwitynację białka CRBN w kompleksie. Ligazy ubikwitynowe E3 odpowiadają za poliubikwitynację różnorodnych białek substratowych, co może częściowo wyjaśniać pleiotropowe efekty komórkowe obserwowane w przypadku leczenia pomalidomidem.</li> <li>W obecności pomalidomidu w warunkach in vitro białka substratowe Aiolos i Ikaros są przeznaczone do ubikwitynacji i w konsekwencji degradacji, co prowadzi do bezpośrednich działań cytotoksycznych i immunomodulacyjnych. W warunkach in vivo leczenie pomalidomidem prowadziło do zmniejszenia stężenia białka Ikaros u pacjentów z nawrotowym, opornym na lenalidomid szpiczakiem mnogim.</li> </ul>
<b>Dopuszczenie do obrotu</b>	05 sierpnia 2013

Źródło: ChPL Imnovid

## 4.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Pomalidomid dwukrotnie był przedmiotem oceny w AOTMiT. Ostatnią oceną dotyczącą obejmującą pomalidomid była ocena wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Imnovid w 2021 roku w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocyтового (ICD10 C90.0)” we wskazaniu leczenia pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid, i u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu. Ponadto w 2017 roku pomalidomid był przedmiotem oceny w AOTMiT w zakresie wniosku o objęcie refundacją Imnovidu w ramach programu lekowego: „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)” we wskazaniu leczenia pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, otrzymujący wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia, w tym bortezomib i lenalidomid.

Poniżej zamieszczono opinie Rady Przejrzystości i Prezesa AOTMiT w powyższych sprawach.

Tabela 3. Opinie Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania		Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<b>W ramach zlecenia MZ z art. 35 ust. 1 ust. ref.</b>		
Nr zlecenia BIP AOTMiT 36/2021	<b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 49/2021 z dnia 4 maja 2021 roku</b>	Rada Przejrzystości uznaje za <b>zasadne</b> objęcie refundacją produktów leczniczych Imnovid (...)w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocyтового (ICD10 C90.0)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie. Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego. <u>Główne argumenty decyzji</u> Za refundacją przemawiają dowody naukowe potwierdzające skuteczność interwencji.
	<b>Rekomendacja nr 49/2021 z dnia 5 maja 2021 r.</b>	Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> objęcie refundacją leku Imnovid (pomalidomid) w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocyтового (ICD10 C90.0)” i wydawanie go bezpłatnie w ramach istniejącej grupy limitowej – 1182.0, Pomalidomid pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka. <u>Uzasadnienie rekomendacji</u> (...) Prezes Agencji mając na względzie dowody naukowe oraz możliwe korzyści z wprowadzenia dodatkowego schematu trójlekowego, ale jednocześnie ograniczenia płynące z przedstawionych analiz (brak bezpośredniego porównania z komparatorem, odmienna metodologia zestawionych badań, badanie dla wnioskowanej interwencji nie zostało jeszcze zakończone, brak wykazanej wyższości nad pozostałymi schematami), uważa za zasadne finansowanie terapii pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jednakże pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Nr zlecenia BIP AOTMiT 038/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 50/2017 z dnia 29 maja 2017 roku	Rada Przejrzystości uznaje za <b>niezasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Imnovid (pomalidomid) (...) w ramach programu lekowego „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)”. <u>Uzasadnienie</u> Racjonalna ocena miejsca, jakie powinien zająć pomalidomid w terapii szpiczaka mnogiego i ewentualnej celowości finansowania tego leku, w ramach programu lekowego, wymaga przedstawienia przez wnioskodawcę wyników porównań skuteczności tego leku i wspomnianych stosowanych w Polsce terapii alternatywnych.
	Rekomendacja nr 31/2017 z dnia 2 czerwca 2017 r.	Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Imnovid w ramach programu „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)” <u>Uzasadnienie rekomendacji</u> Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa że dostępne dowody nie uzasadniają proponowanej ceny nawet po uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka załączonego do wniosku. (...) Jednakże należy również wskazać, że stosowanie wnioskowanej terapii w porównaniu z deksametazonem w wysokich dawkach wiązało się ze statystycznie istotnie wydłużeniem: przeżycia wolnego od progresji, przeżycia całkowitego, czasu trwania odpowiedzi. Wspomniane powyżej wyniki sugerują, że lek może stanowić wartościową alternatywę w terapii pacjentów z rozpoznaniem nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego. Dlatego też mając na uwadze powyższe oraz dostęp do alternatywnych terapii Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie omawianej technologii w przypadku pogłębienia przez wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka, który zapewni obniżenie kosztu terapii co najmniej do poziomu terapii lenalidomidem.

### 4.3. Alternatywne technologie medyczne

Poniżej zamieszczono zestawienie technologii opcjonalnych stosowanych w ramach aktualnego programu lekowego B.54 Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD-10: C90.0) w populacji dot. rozszerzenia.

Tabela 4. Alternatywne technologie medyczne w PL B.54 dla wskazań off-label dla pomalidomidu

Proponowana treść wskazania on-label dla pomalidomidu	Alternatywne technologie medyczne w PL B.54
<i>w skojarzeniu z cyklofosfamidem i deksametazonem dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozy, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, w tym zawierającą lenalidomid</i>	W ramach rozszerzenia komparatorami są: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schemat pomalidomid+bortezomib+deksametazon (PVd) do 4 linii,</li> <li>• Schemat daratumumab+bortezomib+deksametazon (DVd) do 4 linii,</li> <li>• Schemat daratumumab+lenalidomid+deksametazon (DRd) do 4 linii,</li> <li>• Schemat karfilzomib+deksametazon (Kd),</li> <li>• Schemat karfilzomib+lenalidomid+deksametazon (KRd),</li> <li>• Schemat elotuzumab+pomalidomid+deksametazon (EloPd) po niepowodzeniu 2 linii,</li> <li>• Schemat izatuksymab+pomalidomid+deksametazon (IsaPd) po niepowodzeniu 2 linii,</li> <li>• schemat iksazomib+lenalidomid+deksametazon (IRd) stosowany od 2 linii,</li> <li>• Monoterapia teklistamab (Tec) (od 4. linii),</li> <li>• Schemat Pd (w przypadku porównania z PCd po niepowodzeniu 2 linii).</li> </ul>
<i>w skojarzeniu z deksametazonem dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozy, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, w tym zawierającą lenalidomid</i>	

## 5. Analiza kliniczna

Niniejsze opracowanie dotyczy wskazań zamieszczonych w propozycji „Załącznika C.XX. b (off-label)” i obejmuje wskazania:

- 1) leczenia w skojarzeniu z cyklofosfamidem i deksametazonem dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, w tym zawierającą lenalidomid
- 2) leczenia w skojarzeniu z deksametazonem dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, w tym zawierającą lenalidomid

Wskazania stanowią obejmując nową technologię (schemat PCd) oraz populację po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia, co stanowi rozszerzenie wachlarza stosowanych technologii we wcześniejszym etapie leczenia.

### 5.1. Metodyka przeglądu systematycznego

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania pomalidomidu w proponowanych załącznikach do zlecenia MZ, analitycy Agencji przeprowadzili w dniu 08.11.2024 r. wyszukiwanie w bazach medycznych: MEDLINE (via PubMed), EMBASE (via Ovid) oraz CENTRAL (via Cochrane Library).

W przeglądzie zastosowano kryteria selekcji opisane zgodnie ze schematem PICO(s) przedstawionym w tabeli poniżej.

Tabela 5. Schemat PICO(s)

<b>Populacja</b>	Chorzy ze szpiczakiem plazmocytowym (szpiczakiem mnogim)	Inna populacja
<b>Interwencja</b>	Pomalidomid + bortezomib + deksametazon* Pomalidomid + deksametazon Pomalidomid + cyklofosfamid + deksametazon	Inne schematy z pomalidomidem
<b>Komparatory</b>	Daratumumab, karfilzomib, lenalidomid, iksazomib, elotuzumab, izatuksymab, teklistamab, BSC, w monoterapii lub skojarzeniach dwu-, trój-, czterolekowych	Inne technologie
<b>Wynik</b>	ORR, PFS, OS, TTF, TTP, DOR, bezpieczeństwo	Jakość życia, farmakokinetyka, farmakodynamika, genotypowanie, charakterystyka pacjentów, determinant odpowiedzi na leczenie
<b>Typ badań</b>	W pierwszej kolejności – przeglądy systematyczne z metaanalizą, następnie w kolejności siły dowodów: badania RCT fazy 3, badania fazy 2, badania prospektywne, badania retrospektywne, Badania w języku angielskim lub polskim	Publikacje w innym języku niż wymienione, opisy/ serie przypadków, przeglądy o charakterze niesystematycznym, badania in vivo / in vitro. Publikacje opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu / posteru**

\* interwencja dla wskazania on-label

\*\* do przeglądu włączano abstrakty konferencyjne, o ile wnosily dodatkowe informacje, np. w szczególnych populacjach, dla których nie odnaleziono odpowiedniej publikacji pełnotekstowej.

ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie, PFS – czas wolny od progresji choroby, OS – przeżycie całkowite, TTF – czas do przerwania leczenia, DOR – czas trwania odpowiedzi, TTP – czas do progresji

Zastosowaną strategię wyszukiwania, schemat PRISMA oraz listę odrzuconych publikacji pełnotekstowych przedstawiono w załączniku w rodz. 13.

### 5.2. Wyniki przeglądu systematycznego

#### Schemat Pd (druga linia)

W wyniku przeprowadzonego przeglądu dla populacji Pd (druga linia) odnaleziono badanie randomizowane APOLLO (Dimopoulos 2021). Było to badanie otwarte, randomizowane fazy 3 (APOLLO) przeprowadzone w 48 ośrodkach akademickich i szpitalach w 12 krajach europejskich. Kwalifikujący się dorośli pacjenci mieli nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego, stan sprawności Eastern Cooperative Oncology Group 0-2, co najmniej jedną poprzednią linię terapii, w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu i byli oporni na lenalidomid, jeśli otrzymali tylko jedną poprzednią linię terapii. Pacjenci zostali losowo przydzieleni (1:1) przez interaktywny

system odpowiedzi sieciowej w losowym rozmiarze bloku dwóch lub czterech do otrzymywania pomalidomidu i deksametazonu w monoterapii lub daratumumabu plus pomalidomidu i deksametazonu.

#### Schemat PCd

W wyniku przeprowadzonego przeglądu dla populacji PCd odnaleziono następujące opracowania: badanie fazy II Baz 2016, badanie fazy III Chng 2020 (zawierające jedynie dane dotyczące bezpieczeństwa), badanie fazy II Garderet 2018, badanie RWD Rodriguez-Otero 2021, badanie fazy II Soekojo 2019, badanie fazy III Song 2023 oraz badanie fazy II Weisel 2019.

### 5.2.1. Analiza skuteczności klinicznej

#### Schemat Pd (druga linia)

Charakterystykę badania Dimopoulos 2021 przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Charakterystyka badania Dimopoulos 2021**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Dimopoulos 2021</b> <u>Źródło finansowania:</u> European Myeloma Network and Janssen Research and Development	<u>Typ badania:</u> Otwarte, randomizowane badanie fazy 3 (APOLLO)  <u>Interwencja:</u> Wszyscy pacjenci otrzymywali doustnie pomalidomid w dawce 4 mg raz dziennie w dniach 1–21 każdego cyklu oraz doustnie deksametazon w dawce 40 mg (20 mg u pacjentów w wieku 75 lat i starszych) raz dziennie w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego cyklu (wszystkie cykle trwają 28 dni). Grupa otrzymująca daratumumab plus pomalidomid i deksametazon otrzymywała podskórnie daratumumab (1800 mg w połączeniu z rekombinowaną ludzką hialuronidazą PH20) lub dożylnie daratumumab (16 mg na kg masy ciała) co tydzień w cyklach 1 i 2, co 2 tygodnie w cyklach 3–6 i co 4 tygodnie do progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności.	<u>Liczba pacjentów:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupa daratumumabu plus pomalidomidu i deksametazonu (n=151)</li> <li>Grupa pomalidomidu i deksametazonu (n=153)</li> </ul> Łącznie 161 [53%] mężczyzn i 143 [47%] kobiet.  Mediana wieku wynosiła 67 lat (IQR 60–72; zakres 35–90), a 74 (35%) z 211 pacjentów, dla których dostępne były informacje, miało profil cytogenetyczny wysokiego ryzyka (74 [24%] pacjentów w populacji ITT). Mediana czasu od pierwotnej diagnozy szpiczaka mnogiego wynosiła 4,4 roku (IQR 2,7–6,6). Pacjenci otrzymali medianę dwóch (IQR 2–3; zakres 1–5) poprzednich linii terapii.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pierwszorzędnym punktem końcowym było przeżycie bez progresji, zdefiniowane jako czas od randomizacji do daty progresji choroby lub zgonu.</li> <li>Drugorzędnymi punktami końcowymi skuteczności były ogólny wskaźnik odpowiedzi (odsetek pacjentów, którzy osiągnęli częściową odpowiedź lub lepszą), wskaźnik bardzo dobrej częściowej odpowiedzi lub lepszej, wskaźnik całkowitej odpowiedzi lub lepszej, negatywny status minimalnej choroby resztkowej (odsetek pacjentów, którzy byli negatywni pod kątem minimalnej choroby resztkowej w dowolnym punkcie czasowym po randomizacji przy progu jednej komórki nowotworowej na 105 białych krwinek), czas do odpowiedzi (czas od daty randomizacji do pierwszej oceny skuteczności, w której pacjent spełnił wszystkie kryteria częściowej odpowiedzi lub lepszej), czas trwania odpowiedzi (w przypadku najlepszej odpowiedzi częściowej odpowiedzi lub lepszej, czas od spełnienia kryteriów odpowiedzi do daty progresji choroby), czas do następnej terapii (czas od daty randomizacji do następnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu z powodu postępującej choroby, w zależności od tego, co nastąpi pierwsze) i bezpieczeństwo (działania niepożądane).</li> </ul>

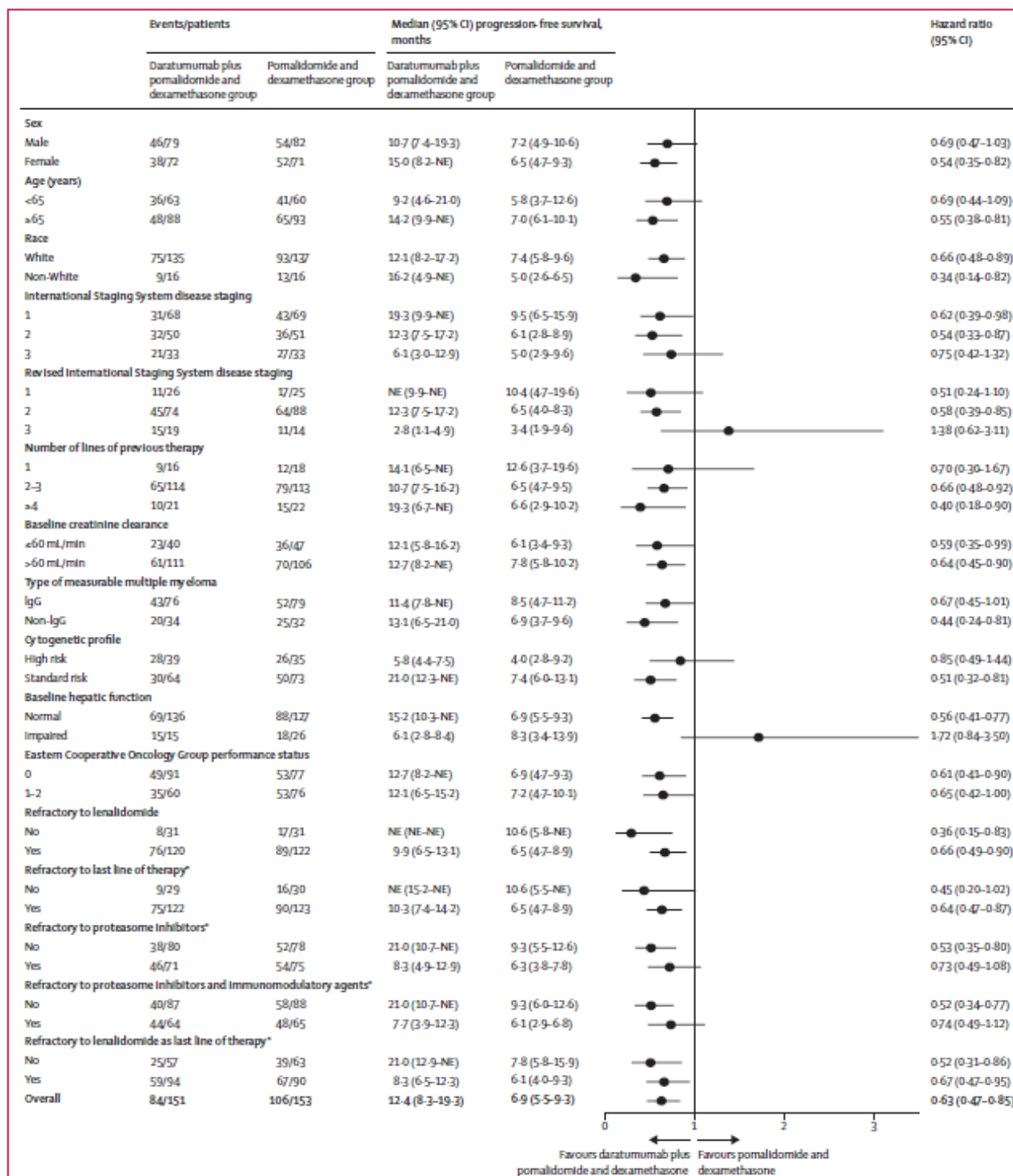
Skróty: RRMM – nawrotowy i/lub oporny na leczenie szpiczak plazmocytowy (ang. relapsed and/or refractory multiple myeloma); PI – inhibitor proteasomu (ang. proteasome inhibitor); DEX – deksametazon (ang. dexamethasone);

#### Dimopoulos 2021

*PFS – czas przeżycia wolnego od progresji choroby*

Mediana przeżycia bez progresji choroby wynosiła 12,4 miesiąca (95% CI 8,3–19,3) w grupie daratumumabu plus pomalidomid i deksametazon oraz 6,9 miesiąca (5,5–9,3) w grupie pomalidomidu i deksametazonu (HR 0,63 [95% CI 0,47–0,85], p=0,0018). Analiza wrażliwości przeżycia bez progresji choroby oparta na ocenie badacza potwierdziła te ustalenia. Oszacowanie Kaplana-Meiera odsetka pacjentów, którzy przeżyli bez progresji choroby po 18 miesiącach, wynosiło 42% (95% CI 34–50) w grupie daratumumabu plus pomalidomid

i deksametazon oraz 26% (18–33) w grupie pomalidomidu i deksametazonu. Wykres logarytmiczny ujemny według grupy leczonej dla przeżycia bez progresji wykazał, że założenie proporcjonalnych zagrożeń zostało spełnione. Dziewięciu (3%) z 304 pacjentów miało duże odstępstwa od protokołu, ale nie wpłynęły one negatywnie na analizy głównego punktu końcowego, jak ustalono na podstawie analizy *post hoc* populacji według protokołu. Analizy przeżycia bez progresji choroby w podziale na podgrupy wstępnie określone i *post hoc* przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 1. Wstępnie określona i *post-hoc* analiza podgrup przeżycia bez progresji. Przedstawiono wyniki analizy przeżycia bez progresji w wstępnie określonych podgrupach w populacji ITT

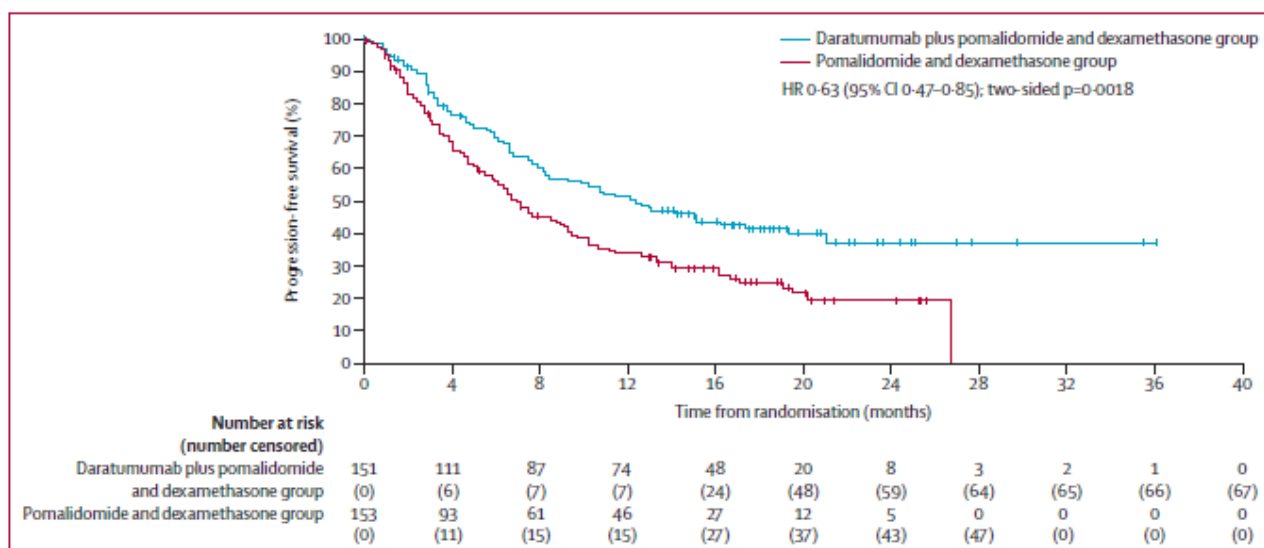


Figure 2: Progression-free survival in the intention-to-treat population  
HR=hazard ratio.

### Rysunek 2. Przeżycie bez progresji w populacji ITT [Dimopoulos 2021]

#### Drugorzędowe punkty końcowe

U większego odsetka pacjentów uzyskano ogólną odpowiedź i bardzo dobrą częściową odpowiedź lub lepszą w grupie otrzymującej daratumumab plus pomalidomid i deksametazon niż w grupie otrzymującej pomalidomid i deksametazon.

Zgodnie z wyższymi wskaźnikami całkowitej lub ścisłej całkowitej odpowiedzi, wskaźnik negatywnego statusu dla minimalnej choroby resztkowej (przy progu jednej komórki nowotworowej na  $10^5$  białych komórek) był wyższy w grupie daratumumabu plus pomalidomidu i deksametazonu niż w grupie pomalidomidu i deksametazonu. Mediana czasu do pierwszej odpowiedzi wynosiła 1,0 miesiąca (95% CI 1,0–1,1) w grupie daratumumabu plus pomalidomidu i deksametazonu oraz 1,9 miesiąca (1,0–2,0) w grupie pomalidomidu i deksametazonu. Mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta (95% CI 15,2–nieosiągnięta) w grupie otrzymującej daratumumab plus pomalidomid i deksametazon, a w grupie otrzymującej pomalidomid i deksametazon wynosiła 15,9 miesiąca (8,3–24,8).

	Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone group (n=151)	Pomalidomide and dexamethasone group (n=153)	Odds ratio (95% CI)	p value
Overall response	104 (69%; 95% CI 61–76)	71 (46%; 95% CI 38–55)	2.7 (1.7–4.4)	<0.0001‡
Best overall response				
Complete response or better	37 (25%)	6 (4%)	8.2 (3.4–20.3)	<0.0001‡
Stringent complete response§	14 (9%)	2 (1%)	..	..
Complete response	23 (15%)	4 (3%)	..	..
Very good partial response or better	77 (51%)	30 (20%)	4.3 (2.6–7.3)	<0.0001‡
Very good partial response	40 (26%)	24 (16%)	..	..
Partial response	27 (18%)	41 (27%)	..	..
Minimal response	11 (7%)	15 (10%)	..	..
Stable disease	26 (17%)	49 (32%)	..	..
Progressive disease	4 (3%)	7 (5%)	..	..
Response could not be evaluated	6 (4%)	11 (7%)	..	..
Negative status for minimal residual disease¶	13 (9%)	3 (2%)	4.7 (1.3–16.9)	0.010

Rysunek 3. Podsumowanie wskaźników odpowiedzi i minimalnego stanu choroby resztkowej (drugorzędowe punkty końcowe) [Dimopoulos 2021]

### Wnioski autorów

W tym trwającym, otwartym, randomizowanym badaniu fazy 3 (APOLLO) przeprowadzonym w 48 ośrodkach akademickich i szpitalach w 12 krajach europejskich kwalifikujący się pacjenci mieli 18 lat lub więcej, nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego z mierzalną chorobą. Grupa daratumumabu plus pomalidomidu i deksametazonu wykazała lepsze przeżycie wolne od progresji w porównaniu z grupą pomalidomidu i deksametazonu (mediana 12,4 miesiąca [95% CI 8,3–19,3] w porównaniu z 6,9 miesiąca [5,5–9,3]; współczynnik ryzyka 0,63 [95% CI 0,47–0,85], dwustronne  $p = 0,0018$ ). Wśród pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim daratumumab plus pomalidomid i deksametazon zmniejszyły ryzyko progresji choroby lub zgonu w porównaniu z pomalidomidem i deksametazonem w monoterapii i mogą być uważane za nową opcję leczenia w tym przypadku. Podsumowując, podskórny daratumumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem wiązał się ze znaczną korzyścią w zakresie przeżycia bez progresji i głębszymi odpowiedziami (tj. wyższymi wskaźnikami całkowitej odpowiedzi lub lepszymi i wynikami poniżej progu  $10^{-5}$  dla minimalnej choroby resztkowej) niż pomalidomid i deksametazon w monoterapii.

### Schemat PCd

Charakterystykę siedmiu badań włączonych do przeglądu dla populacji PCd przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu dla populacji PCd**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Baz 2016</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><u>Typ badania:</u> Randomizowane, wieloośrodkowe badanie fazy II, w którym udział wzięli pacjenci ze szpiczakiem opornym na lenalidomid.</p> <p><u>Interwencja:</u> Pacjentów przydzielono losowo (1:1) do otrzymywania pomalidomidu w dawce 4 mg w dniach od 1 do 21 28-dniowego cyklu w połączeniu z cotygodniowym deksametazonem (ramię B) lub pomalidomidu, deksametazonu i cyklofosfamidu (PomCyDex) w dawce 400 mg doustnie w dniach 1, 8 i 15 (ramię C). U pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby w ramieniu B, lekarz prowadzący mógł według własnego uznania przejść do ramienia D, w takim przypadku do tolerowanej dawki pomalidomidu i deksametazonu doustnie co tydzień podawano cyklofosfamid (400 mg doustnie w dniach 1., 8. i 15.)</p>	<p><u>Liczba pacjentów:</u> W badaniu wzięło udział 80 pacjentów w okresie od grudnia 2011 r. do marca 2014 r., w tym w fazie drugiej 70 pacjentów.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ramię A (N = 10)</li> <li>• <b>Ramię B (N = 36)</b></li> <li>• <b>Ramię C (N = 34)</b></li> <li>• Ramię D (N = 17)</li> </ul> <p>Pacjenci mieli zaawansowanego szpiczaka mnogiego i otrzymali medianę 4 wcześniejszych terapii (zakres 2–12). Należy zauważyć, że 29 pacjentów (42%) w badaniu fazy 2 otrzymało <math>\geq 5</math> wcześniejszych terapii. Wszyscy pacjenci byli oporni na lenalidomid, a <math>\sim 75\%</math> było opornych na bortezomib. Ponad 90% pacjentów otrzymywało wcześniej środki alkilujące. Cytogenetyka wysokiego ryzyka [zdefiniowana jako delecja 17p i/lub t(4;14)] została odnotowana u <math>\sim 20\%</math> pacjentów, podczas gdy trisomia lub tetrasomia 1q wystąpiła u prawie 40% pacjentów.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku głównego punktu końcowego w badaniu fazy 2 - ORR pomalidomidu deksametazonu z (ramię C) lub bez cyklofosfamidu (ramię B) u pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem. ORR i jego 95% przedział ufności (CI) obliczono dla każdego ramienia badania przy użyciu dokładnej metody dwumianowej.</li> <li>• Drugorzędne punkty końcowe obejmowały PFS, OS i bezpieczeństwo. PFS zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do pierwszego wystąpienia progresji choroby lub zgonu, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej. OS zdefiniowano jako czas od rozpoczęcia leczenia do zgonu. Dla każdego ramienia badania krzywe PFS oszacowano przy użyciu metody Kaplana-Meiera. Oszacowano medianę PFS i jej 95% CI.</li> </ul>
<p><b>Chng 2020</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><u>Typ badania:</u> Wciąż trwające, niezakończone, prospektywne badanie trzeciej fazy, randomizowane – pomalidomid plus deksametazon z cyklofosfamidem lub bez u pacjentów azjatyckich z nawrotem i opornym szpiczakiem, opornym na lenalidomid i inhibitory proteasomu.</p> <p><u>Interwencja:</u> Pomalidomid (4 mg dziennie przez 21 dni, a następnie 7 dni przerwy) plus deksametazon 40 mg raz w tygodniu przez 4 tygodnie z cyklofosfamidem (400 mg raz w tygodniu) lub bez niego.</p>	<p><u>Liczba pacjentów:</u> N=46 50% pacjentów to mężczyźni, a mediana wieku kohorty wynosi 68 lat. 39% i 28% pacjentów ma odpowiednio stadium 2 i 3 według International Stage System (ISS). 20% pacjentów ma nieprawidłowy klirens kreatyniny. Mediana wcześniejszej linii leczenia wynosi 3. Wszyscy pacjenci są oporni na lenalidomid, a 96% miało wcześniejszą ekspozycję na bortezomib. Ponadto 12 pacjentów (26%) i 5 (11%) było leczonych odpowiednio karfilzomibem i iksazomibem. 15 (33%) pacjentów miało wcześniej duże dawki</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bezpieczeństwo</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Garderet 2018</b>  <u>Źródło finansowania:</u>            brak informacji</p>	<p><u>Typ badania:</u>            Wieloośrodkowe badanie fazy 2 oceniające skuteczność i bezpieczeństwo cotygodniowego doustnego podawania pomalidomidu – cyklofosfamidu – deksametazonu (PCD) u pacjentów ze MM w pierwszym nawrocie po leczeniu lenalidomidem-bortezomibem – deksametazonem (RVD).</p> <p><u>Interwencja:</u>            Wszystkie leki podawano doustnie. Pomalidomid podawano od dawki 4 mg/dobę przez 21 dni w cyklach 28-dniowych, cyklofosfamid w dawce 300 mg/tydzień, a deksametazon w dawce 40 mg/dobę w dniach od 1. do 4. i od 15. do 18. przez pierwsze 4 cykle PCD oraz w dniach 1., 8., 15. i 22. przez kolejne cykle.</p> <p>Po 4 ratunkowych cyklach PCD pacjenci z grupy A przeszli ASCT po leczeniu melfalanem w dawce 200 mg/m<sup>2</sup>, a następnie 2 cykle konsolidacji PCD (wznowione 3 miesiące po przeszczepie), a następnie leczenie podtrzymujące pomalidomidem-deksametazonem do czasu progresji choroby. W fazie podtrzymującej pomalidomid podawano doustnie w dawce 4 mg/dzień przez 21 dni w cyklu 28-dniowym, a deksametazon w dawce 20 mg/dzień w dniach 1, 8, 15 i 22 w cyklu 28-dniowym.</p> <p>Pacjenci w grupie B otrzymali 5 dodatkowych cykli PCD, a następnie terapię podtrzymującą pomalidomidem-deksametazonem. W fazie podtrzymującej pomalidomid nie uległ zmianie, podobnie jak w grupie A.</p>	<p><u>Liczba pacjentów:</u>            N mITT = 97            Mediana czasu od diagnozy MM do leczenia PCD wynosiła 3,6 roku (3,1–4,2 roku, 1. i 3. kwartył), a mediana czasu od zaprzestania leczenia podtrzymującego lenalidomidem i włączenia do badania PCD wynosiła 22,6 miesiąca (16,7–29,5 miesiąca, 1. i 3. kwartył). U żadnego pacjenta nie wystąpiła progresja podczas leczenia podtrzymującego lenalidomidem ani nie wystąpiła oporność na lenalidomid. 97% pacjentów miało stan sprawności według WHO wynoszący 0 lub 1. Międzynarodowy System Stopniowania wynosił I (67%), II (12%) lub III (6%).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Głównym celem była ocena wskaźnika PR lub lepszego po 4 cyklach PCD u pacjentów wcześniej leczonych RVD, z lub bez wstępnego ASCT. Zaplanowano porównanie grup A i B.</li> <li>Drugorzędowymi punktami końcowymi była ocena czasu do odpowiedzi, czasu trwania odpowiedzi i bezpieczeństwa PCD oraz ocena PFS i OS. Czas do odpowiedzi zdefiniowano jako czas od daty włączenia do daty pierwszej obserwacji odpowiedzi (PR lub lepsza), a czas trwania odpowiedzi zdefiniowano jako czas od pierwszej odpowiedzi (PR lub lepsza) do progresji choroby. PFS obliczono od rozpoczęcia leczenia PCD do pierwszego dowodu progresji choroby lub daty ostatniej oceny kontrolnej. OS obliczono od rozpoczęcia leczenia PCD do zgonu z dowolnej przyczyny lub daty ostatniego kontaktu.</li> </ul>
<p><b>Soekojo 2019</b>  <u>Źródło finansowania:</u>            brak informacji</p>	<p><u>Typ badania:</u>            Prospektywne badanie kliniczne fazy II mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa połączenia pomalidomidu i deksametazonu (PomDex) +/- cyklofosfamidu u pacjentów azjatyckich z nawrotowym/opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których nie udało się uzyskać leczenia lenalidomidem i bortezomibem.</p> <p><u>Interwencja:</u>            Pomalidomid (4 mg dziennie przez 21 dni co 4 tygodnie) i deksametazon (40 mg tygodniowo). Jeśli po trzech cyklach PomDexu odpowiedź jest mniejsza niż minimalna, dodawano cyklofosfamid w dawce 300 mg/m<sup>2</sup> (PomCyDex).</p>	<p><u>Liczba pacjentów:</u>            N=136</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PomDex = 97</li> <li>PomCyDex = 39</li> </ul> <p>Mediana wieku wynosiła 66 lat. 90,4% pacjentów miało stan sprawności ECOG 0 lub 1. Międzynarodowy System Stadiów (ISS) wynosił I (37,5%), II (33,8%) lub III (25,7%), przy czym 3% danych było niekompletnych.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pierwszorzędnym punktem końcowym był PFS, zdefiniowany jako czas od rozpoczęcia leczenia pomalidomidem i deksametazonem do progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło pierwsze.</li> <li>Drugorzędnymi punktami końcowymi były ORR, zdefiniowany jako odsetek pacjentów zapisanych do badania, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź (CR), ścisłą całkowitą odpowiedź (sCR), bardzo dobrą częściową odpowiedź (VGPR) lub częściową odpowiedź (PR) w oparciu o kryteria Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka w dowolnym momencie od rozpoczęcia leczenia pomalidomidem i</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
			deksametazonem do zakończenia badania oraz czas trwania odpowiedzi (DOR), zdefiniowany jako czas od pierwszego dowodu PR lub lepszego do potwierdzenia progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny.
<p><b>Rodriguez-Otero 2021</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Celgene</p>	<p><u>Typ badania:</u></p> <p>Badanie w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD) przeprowadzone przez hiszpańską grupę zajmującą się szpiczakiem w kohorcie pacjentów z RRMM leczonych pomalidomidem, cyklofosfamidem i deksametazonem (PomCiDex).</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <p>Schemat PomCiDex</p>	<p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>N=108</p> <p>Mediana wieku pacjentów uwzględnionych w tej analizie wynosiła 71 lat (zakres 40–89 lat). Mediana liczby wcześniejszych linii terapii wynosiła 3 (zakres 1–9); 39,4% otrzymało wcześniej autologiczny przeszczep komórek macierzystych, 64% miało chorobę oporną na PI, 89% miało chorobę oporną na lenalidomid, a 60% miało chorobę podwójnie oporną — to znaczy oporną zarówno na PI, jak i IMiD. 82% pacjentów miało chorobę oporną na ostatnią linię terapii, a 58% otrzymało lenalidomid jako bezpośrednią linię przed rozpoczęciem terapii PomCiDex.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR</li> <li>• PFS</li> <li>• OS</li> </ul>
<p><b>Song 2023</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><u>Typ badania:</u></p> <p>Randomizowane, dwuramienne, wieloośrodkowe, międzynarodowe, prospektywne badanie fazy III pomalidomidu cyklofosfamidu deksametazonu (PCD) w porównaniu z pomalidomidem deksametazonem (PD) w nawrocie lub opornym szpiczaku.</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <p>Schemat dawkowania był 4-tygodniowy: POM 4 mg od dnia 1 do 21, deksametazon 40 mg dwa razy w tygodniu, a dla pacjentów na PCD cyklofosfamid 400 mg tygodniowo przez 3 tygodnie. Pacjenci otrzymywali leczenie do progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności określonej przez lekarza prowadzącego, wycofania zgody lub zgonu. Do analizy wykorzystano zmodyfikowaną populację ITT, która obejmowała wszystkich pacjentów zrandomizowanych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku badanego.</p>	<p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>N=124</p> <p>Z czego 122 otrzymało co najmniej 1 dawkę leku badanego (62 PCD, 60 PD). Mediana wieku wynosiła 68,5 (zakres 47–88) lat w grupie PCD; 67,2 (zakres 48–85) lat w grupie PD. Pacjenci w obu grupach otrzymali medianę 3 (zakres 1–6) wcześniejszych linii leczenia.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji (PFS), zdefiniowane jako czas od rozpoczęcia leczenia do progresji choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny.</li> <li>• Drugorzędnymi punktami końcowymi były ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR, odsetek pacjentów, którzy osiągnęli częściową odpowiedź (PR) lub lepszą), ogólne przeżycie (OS), czas trwania odpowiedzi (DOR, czas od pierwszego dowodu PR lub lepszej odpowiedzi do progresji choroby lub zgonu, w zależności od tego, co nastąpiło pierwsze) i bezpieczeństwo, oceniane na podstawie częstości i odsetka zdarzeń niepożądanych według ciężkości.</li> </ul>
<p><b>Weisel 2019</b></p>	<p><u>Typ badania:</u></p> <p>Badanie wieloośrodkowe, fazy II, z jedną grupą kontrolną, mające na celu ocenę skuteczności dodania cyklofosfamidu do pomalidomidu i deksametazonu w przypadku suboptymalnej odpowiedzi po trzech cyklach lub progresji pierwotnej w ciągu pierwszych trzech cykli.</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <p>Pomalidomid 4 mg w dniach 1–21 cyklu 28-dniowego i deksametazon</p>	<p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>N=60</p> <p>Populacja ITT (ang. intention to treat) składała się z 59 pacjentów. Mediana wieku wynosiła 67 lat (47–81 lat), mediana liczby wcześniejszych linii leczenia wynosiła 3. Łącznie 43,6% analizowanych pacjentów miało cytogenetyczną chorobę wysokiego ryzyka (del17p13, t(4;14) lub &gt;3 kopie 1q21).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pierwszorzędownym punktem końcowym było określenie ORR.</li> <li>• Czas przeżycia (OS, PFS, drugi PFS (zdefiniowany jako PFS od rozpoczęcia stosowania cyklofosfamidu)) i rozkład czasu do następnego leczenia (TTNT) oszacowano metodą Kaplana i Meiera.</li> </ul> <p>Pierwszorzędowną analizę skuteczności przeprowadzono po medianie czasu obserwacji wynoszącej 20,1 miesiąca; cele drugorzędne analizowano po</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	40 mg (20 mg u pacjentów >75. roku życia) w dniach 1, 8, 15 i 22.		medianie czasu obserwacji wynoszącej 32,8 miesiąca.

Skróty: RRMM – nawrotowy i/lub oporny na leczenie szpiczak plazmocytowy (ang. relapsed and/or refractory multiple myeloma); PI – inhibitor proteasomu (ang. proteasome inhibitor); DEX – deksametazon (ang. dexamethasone);

#### ❖ Baz 2016

ORR – całkowity odsetek odpowiedzi

ORR (PR i lepiej) dla ramienia B wynosił 38,9% (95% CI, 23-54,8), podczas gdy ogólny wskaźnik odpowiedzi dla ramienia C wynosił 64,7% (95% CI, 48,6-80,8;  $P = 0,0355$ ; Tabela 2). Ponadto 8 pacjentów (22%) i 5 pacjentów (15%) osiągnęło MR odpowiednio w ramionach B i C.

Drugorzędowe punkty końcowe

W czerwcu 2015 r. u 62 z 70 pacjentów zrandomizowanych wystąpiła progresja choroby: 33 w ramieniu B i 29 w ramieniu C. Mediana PFS wyniosła 4,4 miesiąca (95% CI, 2,3-5,7) w ramieniu B i 9,5 miesiąca (95% CI, 4,6-14) w ramieniu C. Jeśli chodzi o OS, do czerwca 2015 r. zmarło 36 pacjentów: 21 w ramieniu B i 15 w ramieniu C. Mediana OS wyniosła 16,8 miesiąca (95% CI, 9,3 – nie osiągnięto) w ramieniu B i nie osiągnięto (95% CI, 13,1 – nie osiągnięto) w ramieniu C. Te różnice w przeżywalności (choć nieistotne statystycznie) obserwowano pomimo tego, że 17 pacjentów przeszło z ramienia B do grupy otrzymującej dodatkowo doustnie cotygodniowo cyklofosfamid (ramię D).

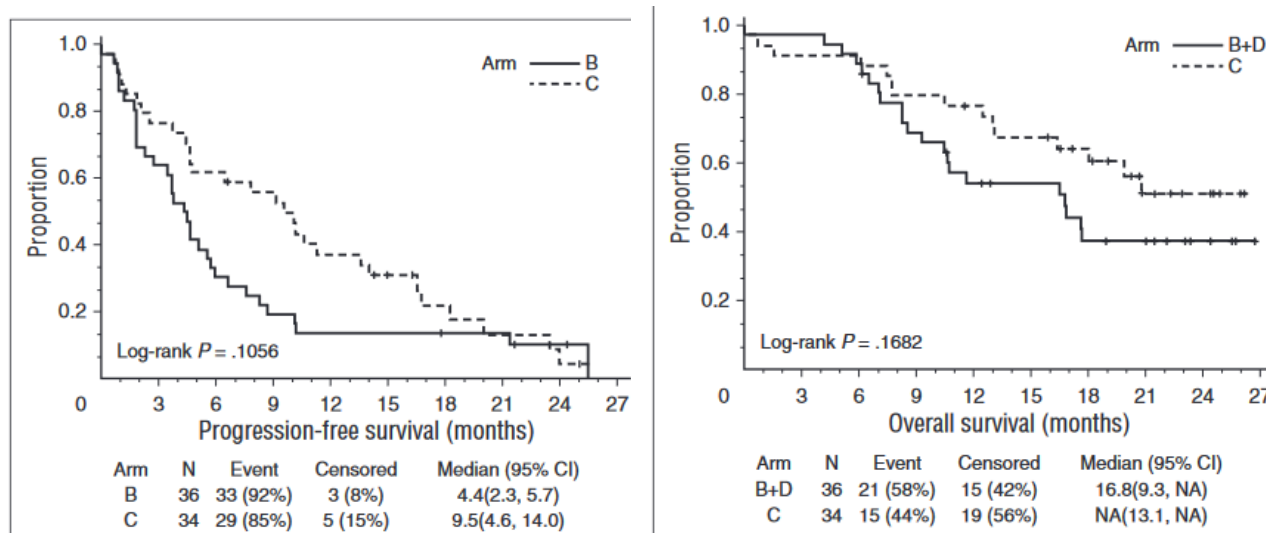


Figure 2. PFS and OS comparing arms B and C. (A) PFS and (B) OS comparing arms B and C.

#### Rysunek 4. PFS i OS, porównanie ramion B i C [Baz 2016]

Wnioski autorów

ORR wynosił 38,9% (95% przedział ufności [CI], 23-54,8%) i 64,7% (95% CI, 48,6-80,8%) odpowiednio dla ramion B i C ( $P = 0,035$ ). U 62 z 70 zrandomizowanych pacjentów nastąpił postęp choroby. Mediana przeżycia bez progresji (PFS) wyniosła 4,4 (95% CI, 2,3-5,7) i 9,5 miesiąca (95% CI, 4,6-14) odpowiednio dla ramion B i C ( $P = 0,106$ ). Podsumowując, PomCyDex jest dobrze tolerowany i skutkuje zwiększonym ORR i PFS w porównaniu z PomDex u pacjentów z opornym na lenalidomid szpiczakiem. Jednym z ograniczeń tego badania jest charakter fazy II badania, który mógł ograniczyć moc wykrywania statystycznie istotnych różnic w wynikach skuteczności i miarach toksyczności.

#### ❖ Garderet 2018

Pierwszorzędowy punkt końcowy

Odnotowano 6 niepowodzeń odpowiedzi (3 w każdym ramieniu) związanych z przerwaniem leczenia przed końcem cyklu 4. Po 4 cyklach PCD obiektywne odpowiedzi uzyskano u 82 pacjentów (85%): całkowitą remisję ( $n = 1$ ; 1%), bardzo dobrą PR (VGPR;  $n = 32$ , 33%) i PR ( $n = 49$ , 51%). Stabilizację choroby zaobserwowano u 3 pacjentów (3%), a postęp choroby u 6 (6%). PR lub lepszą obserwowano u 82/97 pacjentów (85%), a VGPR lub lepszą u 33/97 pacjentów (34%). Mediana czasu do odpowiedzi ( $\geq$ PR) wyniosła 28 dni. Podobne

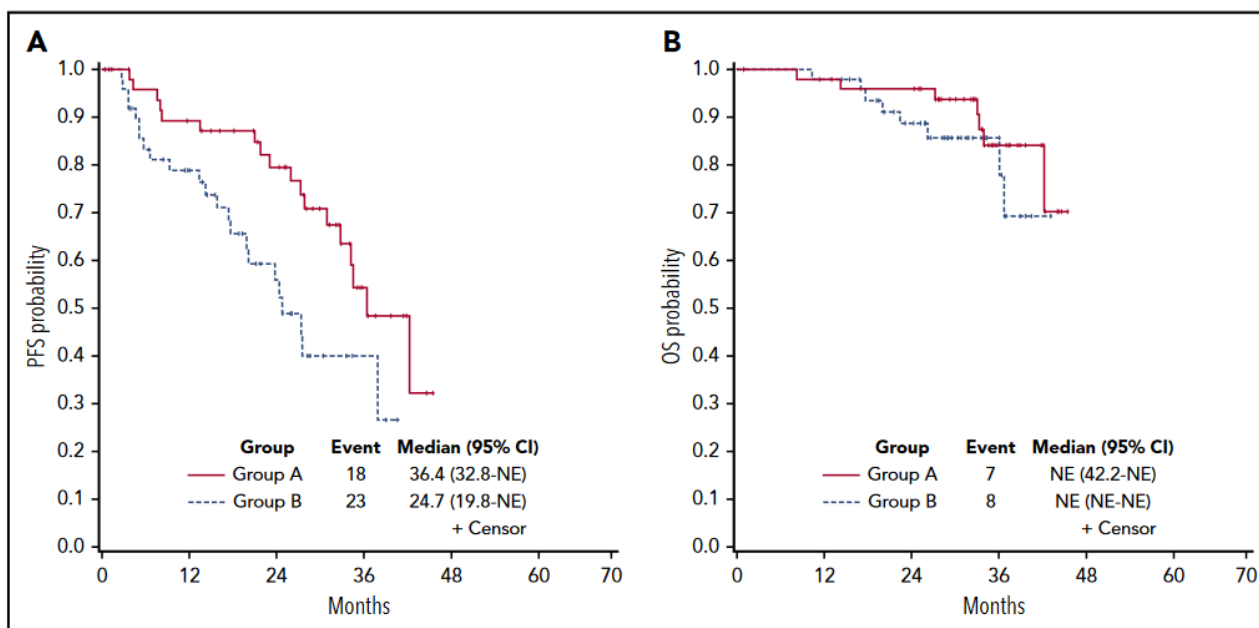
wyniki zaobserwowano w obu ramionach badania A i B. Wskaźnik PR (lub lepszy) w grupie A i grupie B wynosił 85% i 84%, a wskaźnik VGPR (lub lepszy) wynosił 35% i 33%. Mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 33,5 miesiąca.

Response	Group A (n = 48)	Group B (n = 49)	P
Complete remission	1 (2)	0 (0)	
Very good PR	16 (33)	16 (33)	
PR	24 (50)	25 (51)	
Stable disease	2 (4)	1 (2)	
Progressive disease	2 (4)	4 (8)	
Response failure	3 (6)	3 (6)	
Partial remission or better	41 (85)	41 (84)	1
Time to response ( $\geq$ PR), d (IQR)	28 (27-56)	28(27-55)	.71

Rysunek 5. Wskaźniki odpowiedzi po 4 cyklach leczenia PCD i czas do wystąpienia odpowiedzi w grupie A w porównaniu z grupą B [Garderet 2018]

#### Drugorzędowe punkty końcowe

W grupie A PFS oszacowano na 89,4% (95% CI, 81,0%-98,6%), 79,6% (95% CI, 68,4%-92,5%) i 54,5% (95% CI, 39,2%-75,8%), a OS oszacowano na 98,0% (95% CI, 94,1%-100%), 95,9% (95% CI, 90,5%-100%) i 84,2% (95% CI, 73,1%-97,0%), odpowiednio po 12, 24 i 36 miesiącach od rozpoczęcia leczenia PCD. W grupie B PFS oszacowano na 78,8% (95% CI, 68,0%-91,4%), 55,9% (95% CI, 42,0%-74,3%) i 40,0% (95% CI, 25,8%-62,1%), a OS oszacowano na 98,0% (95% CI, 94,2%-100%), 88,7% (95% CI, 79,9%-98,6%) i 85,8% (95% CI, 75,7%-97,2%), odpowiednio po 12, 24 i 36 miesiącach od rozpoczęcia leczenia PCD.



Rysunek 6. Krzywe Kaplana-Meiera. (A) PFS i (B) OS badanej populacji A vs. B [Garderet 2018]

#### Wnioski autorów

Pierwszorzędownym punktem końcowym była częściowa remisja lub lepsza po początkowych 4 cyklach PCD. Odpowiedzi uzyskano u 82/97 (85%) ocenianych pacjentów: całkowita remisja (n = 1; 1%), bardzo dobra częściowa remisja (n = 32; 33%) i częściowa remisja (n = 49; 51%). Trzech pacjentów (3%) miało stabilną chorobę, a 6 (6%) miało progresję choroby (6 niepowodzeń odpowiedzi). Czterdziestu pięciu (94%) z 48 pacjentów w ramieniu A przeszło planowy ASCT. PCD było skuteczną terapią po pierwszym nawrocie z RVD. Po 4 cyklach wskaźnik częściowej remisji lub lepszej wyniósł 85%, a wykonano 94% planowanych ASCT. Podsumowując, w pełni doustna, stosunkowo niedroga PCD była wysoce skuteczna i bezpieczna jako leczenie

drugiej linii u pacjentów narażonych na RVD. Dodanie przeciwciała monoklonalnego mogłoby dodatkowo zwiększyć jej skuteczność.

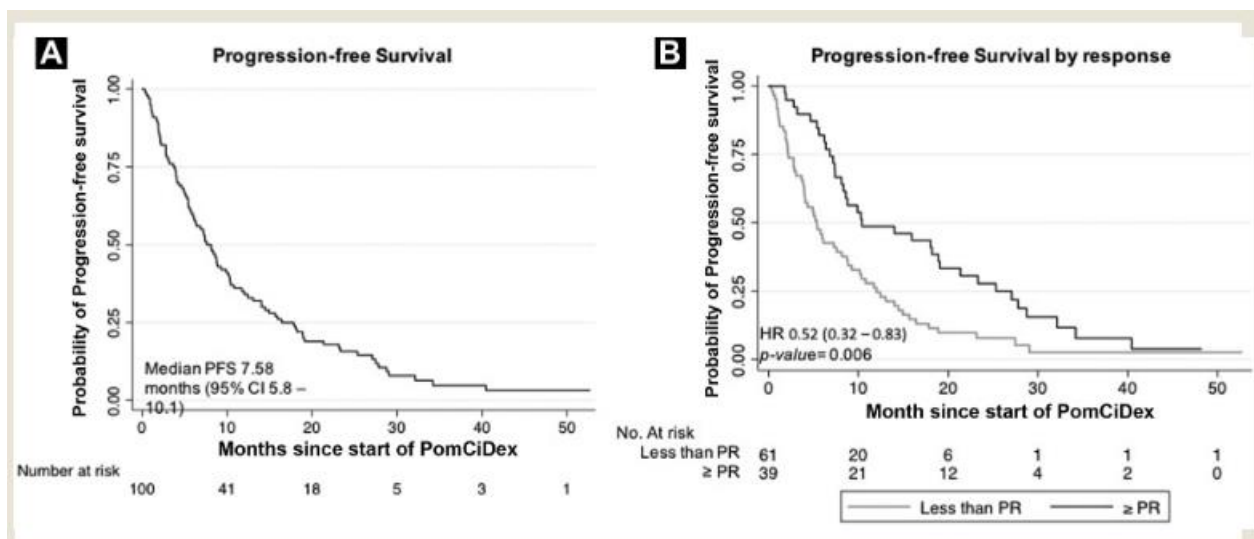
#### ❖ Rodriguez-Otero 2021

**ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie**

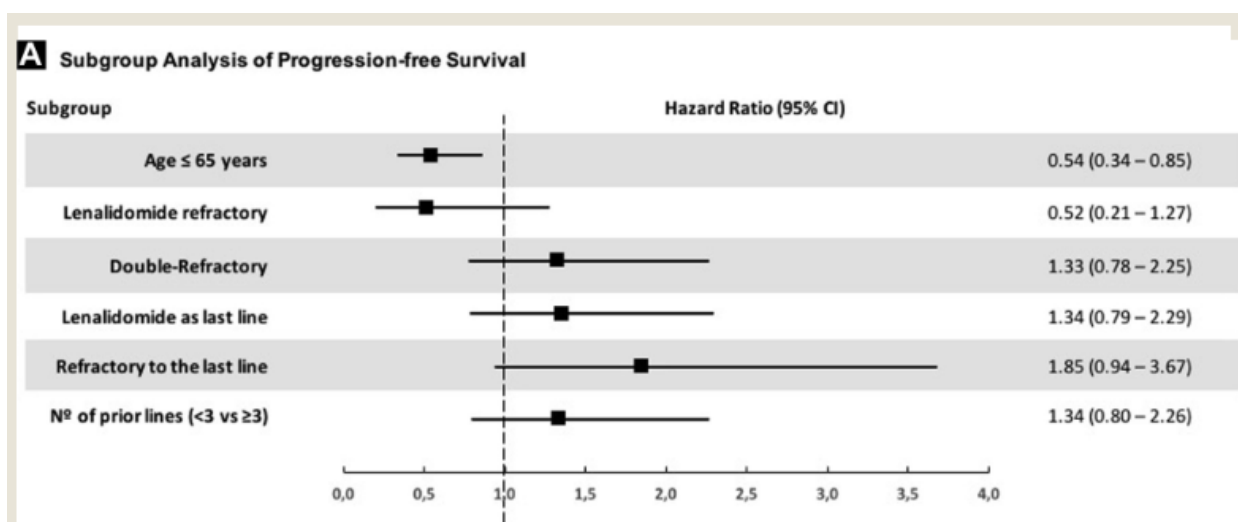
U 39% wystąpiła co najmniej częściowa odpowiedź (PR) po terapii PomCiDex, w tym 7% całkowitej odpowiedzi/ściślej całkowitej odpowiedzi, 12% bardzo dobrej PR i 20% PR. Wskaźnik korzyści klinicznej (zdefiniowany jako choroba stabilna lub lepsza) obserwowano u 93% pacjentów. ORR był spójny we wszystkich podgrupach analizowanych w analizie jednowymiarowej. ORR u pacjentów z chorobą oporną na lenalidomid po dowolnej poprzedniej linii terapii był porównywalny (38,2%) z ogólną populacją ( $P = 0,642$ ), a to samo stwierdzono u pacjentów z chorobą podwójnie oporną (ORR 21%,  $P = 0,390$ ). Podobnie, ORR utrzymywał się niezależnie od czasu trwania poprzedniej terapii lenalidomidem ( $< 12$  vs  $\geq 12$  miesięcy). Tylko dwie grupy wykazały istotnie niższy wskaźnik ORR: pacjenci z EMD (12,5% vs. 48%,  $P = 0,006$ ) i pacjenci, którzy otrzymywali lenalidomid w ostatniej linii terapii (ORR 29% vs. 50%; iloraz szans 2,35,  $P = 0,043$ ).

**PFS – czas przeżycia wolnego od progresji choroby**

Mediana PFS w całej serii wyniosła 7,58 miesiąca (95% CI 5,78-10,12). Mediana PFS była istotnie dłuższa u pacjentów, u których wystąpił co najmniej PR (10,41 miesiąca [95% CI 7,39-19,08] w porównaniu z 5,38 miesiąca [95% CI 3,94-8,14], HR 2,01,  $P = 0,001$ ). Mediana PFS została utrzymana we wszystkich analizowanych podgrupach, w tym u pacjentów z chorobą oporną na lenalidomid (mediana PFS 7,6 miesiąca [95% CI 5,4–10,1] w porównaniu z 8,6 miesiąca u pacjentów z chorobą nieoporną na lenalidomid [95% CI 5,4–14,02], HR 1,21,  $P = 0,552$ ) i u pacjentów otrzymujących lenalidomid jako ostatnią linię leczenia (mediana PFS 7,3 miesiąca [95% CI 5,02–10,3] w porównaniu z 8,3 miesiąca [95% CI 5,4–12,4], HR 1,17,  $P = 0,450$ ). Podobnie, PFS było podobne u pacjentów, u których czas trwania wcześniejszej terapii lenalidomidem wynosił  $\geq 12$  miesięcy lub  $< 12$  miesięcy (HR 1,16 [95% CI 0,8-1,7],  $P = 0,48$ ). PFS było również porównywalne u pacjentów opornych na PI i IMiD w przypadku pacjentów z chorobą podwójnie oporną (mediana PFS 7,3 miesiąca [95% CI 4,1-10,1]) i pacjentów bez choroby podwójnie opornej (mediana PFS 8,7 miesiąca [95% CI 5,6-14,0]). Podobnie, nie stwierdzono różnic w PFS pomiędzy grupą pacjentów z mniej niż 3 wcześniejszymi liniami terapii (mediana PFS 6,4 miesiąca [95% CI 4,66-14,03]) a grupą pacjentów z 3 lub większą liczbą wcześniejszych linii terapii (mediana PFS 8,1 miesiąca [95% CI 5,62-10,35], HR 0,97,  $P = 0,876$ ). Z drugiej strony, mediana PFS u pacjentów z EMD była krótsza (5,4 miesiąca [95% CI 2,8-7,3]) w porównaniu z pacjentami bez EMD (mediana PFS 8,8 miesiąca [95% CI 6,4-12,4]). Jednakże, ze względu na małą liczbę pacjentów, nie można było przeprowadzić testu statystycznego.



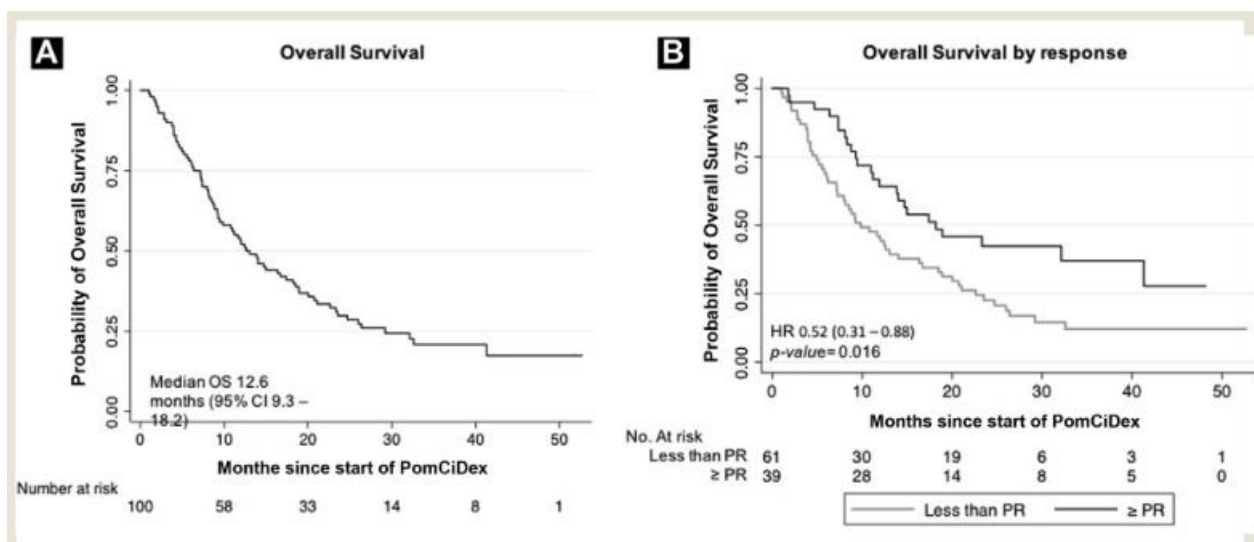
Rysunek 7. Przeżycie bez progresji. (A) Analiza Kaplana-Meiera PFS u wszystkich pacjentów leczonych PomCiDex. (B) Krzywa Kaplana-Meiera PFS według kategorii odpowiedzi. Czarne linie oznaczają pacjentów doświadczających co najmniej PR; szare, pacjentów doświadczających mniej niż PR [Rodriguez-Otero 2021]



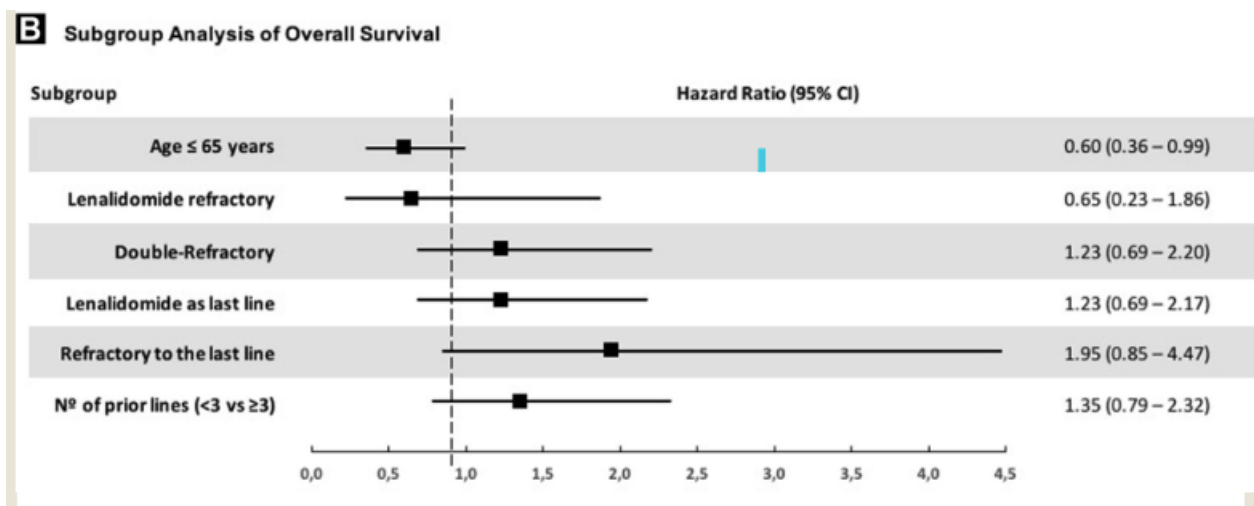
Rysunek 8. Analiza podgrup PFS w różnych podgrupach zdefiniowanych zgodnie z charakterystyką wyjściową [Rodriguez-Otero 2021]

#### OS – czas przeżycia całkowitego

Mediana OS dla całej kohorty pacjentów wyniosła 12,6 miesiąca (95% CI 9,3-18,2). Mediana OS była istotnie dłuższa w grupie pacjentów, którzy doświadczyli obiektywnej odpowiedzi (PR lub lepszej) (mediana OS 18,2 miesiąca [95% CI 11,2-41,3]) w porównaniu do tych, którzy doświadczyli odpowiedzi mniejszej niż PR (mediana OS 9,8 miesiąca [95% CI 7,1-14,0], HR 0,52, P = 0,009). OS było spójne we wszystkich analizowanych grupach (ryc. 3B). Nie stwierdzono różnic w OS między pacjentami z chorobą oporną na lenalidomid (14,0 miesiący [95% CI 6,37–26,4]) a pacjentami z chorobą nieoporną na lenalidomid (12,6 miesiący [95% CI 9,2–18,2]) (HR 1,00 [95% CI 0,5–2,02]) lub pacjentami z chorobą podwójnie oporną (HR 1,14 miesiący [95% CI 0,72–1,8], P = 0,567). Mediana OS była również porównywalna między pacjentami, którzy otrzymywali długotrwałe wcześniejsze leczenie lenalidomidem ( $\geq 12$  miesięcy) (14 miesięcy [95% CI 9,3-22,7]) i tymi, którzy otrzymywali wcześniejsze leczenie lenalidomidem krócej niż 12 miesięcy (11,9 miesiący [95% CI 8,5-18,9]) (HR 1,1 [95% CI 0,7-1,7]). Podobnie, nie zaobserwowano różnic w OS u pacjentów z chorobą oporną na ostatnią terapię (HR 1,23 [95% CI 0,76-2,5]) i tych, którzy otrzymywali lenalidomid w ostatniej linii (HR 1,09 [95% CI 0,68-1,74]). Podobnie nie stwierdzono różnic w OS pomiędzy pacjentami, u których wystąpiło mniej niż 3 (mediana OS 14,0 miesiący [95% CI 6,4–24,7]) i 3 lub więcej wcześniejszych linii terapii (mediana OS 11,9 miesiący [95% CI 9,2–17,4]) (HR 1,16 [95% CI 0,72–1,87]).



Rysunek 9. Całkowite przeżycie. (A) Analiza Kaplana-Meiera OS u wszystkich pacjentów leczonych PomCiDex. (B) Krzywa Kaplana-Meiera dla OS według kategorii odpowiedzi. Czarne linie oznaczają pacjentów doświadczyjących co najmniej PR [Rodriguez-Otero 2021]



Rysunek 10. Analiza podgrup OS w różnych podgrupach zdefiniowanych zgodnie z charakterystyką wyjściową [Rodriguez-Otero 2021]

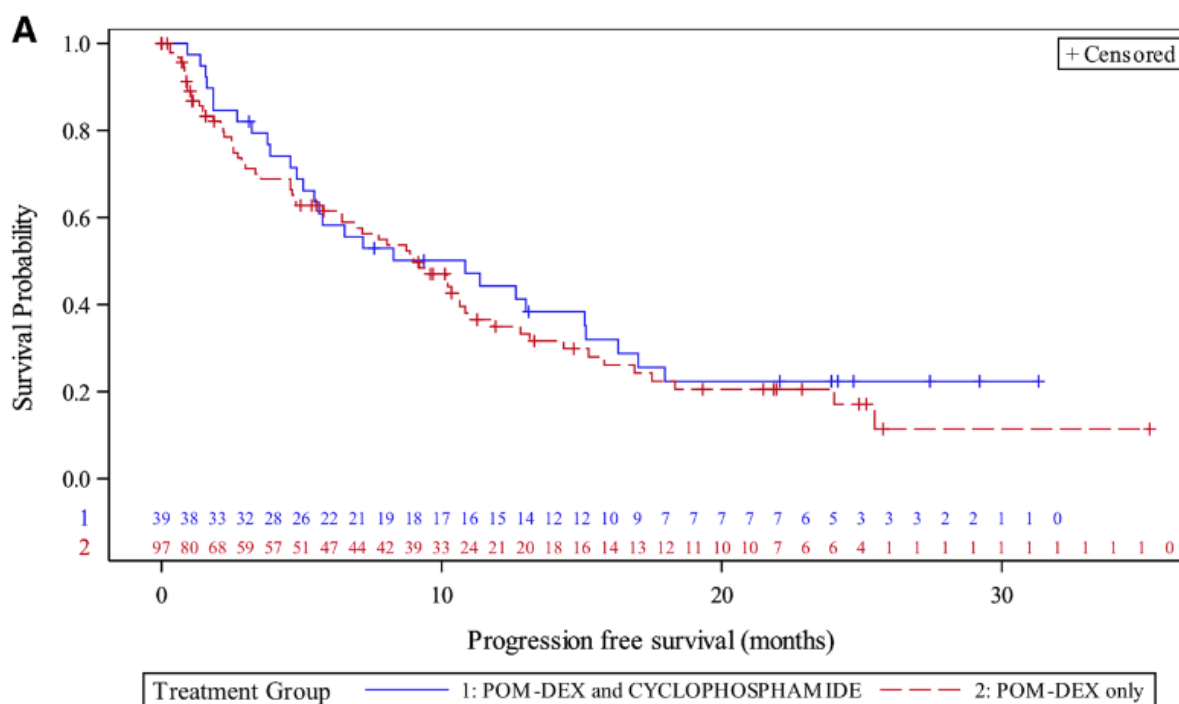
Wnioski autorów

Całkowity wskaźnik odpowiedzi wyniósł 39%, a wskaźnik korzyści klinicznej wyniósł 93%. Mediana PFS wyniosła 7,6 miesiąca; mediana całkowitego przeżycia (OS) wyniosła 12,6 miesiąca. Mediana PFS i przeżycia OS były spójne we wszystkich analizowanych podgrupach. Wydłużone PFS i OS stwierdzono u pacjentów z reakcją na leczenie. Podsumowując, PomCiDex pozostaje łatwą w leczeniu, opłacalną i całkowicie doustną kombinacją trzylekową dla pacjentów z RRMM. Głównymi ograniczeniami badania są jego retrospektywny charakter i niewielka liczba pacjentów; niemniej jednak stanowi cenną alternatywę, szczególnie dla pacjentów, którzy wolą unikać częstych wizyt w szpitalu.

❖ Soekojo 2019

PFS – czas przeżycia wolnego od progresji choroby

Całkowita mediana PFS (N = 136) wynosiła 9 miesięcy (95% CI, 6,44–10,84). Mediana PFS dla grupy PomDex wynosiła 9 miesięcy (95% CI, 6,44–10,84). Co ciekawe, pacjenci, u których stwierdzono mniej niż MR lub progresję choroby, u których dodano cyklofosfamid (grupa PomCyDex), mieli dłuższą medianę PFS wynoszącą 10,8 miesiąca (95% CI, 5,06–15,15).



Rysunek 11. Krzywe Kaplana-Meiera i mediana PFS u pacjentów przyjmujących PomDex i PomCyDex [Soekojo 2019]

W analizie podgrup mediana PFS była istotnie lepsza w grupach, które osiągnęły głębszą odpowiedź, z medianą PFS wynoszącą 15,8 miesiąca (HR 0,04, 95% CI [0,02–0,08]) dla osób z najlepszą odpowiedzią PR lub lepszą, 6,87 miesiąca (HR 0,09, 95% CI [0,04–0,19]) dla osób z najlepszą odpowiedzią w postaci stabilnej choroby (SD) i MR, w porównaniu do 1,6 miesiąca dla osób z progresją choroby ( $p < 0,0001$ ). Pacjenci w stadiach 1–2 według ISS mieli lepszą medianę PFS wynoszącą 9,5 miesiąca (HR 0,47, 95% CI [0,29–0,74]) w porównaniu do pacjentów w stadium 3 według ISS z medianą PFS wynoszącą 4,7 miesiąca ( $p = 0,0010$ ). Stwierdzono, że pomalidomid jest aktywny u pacjentów z wysokim ryzykiem genetycznym, przy medianie PFS wynoszącej 10,4 miesiąca u pacjentów z 17pdel lub  $t(4;14)$  i 15,2 miesiąca u pacjentów z innymi nieprawidłowościami genetycznymi.

#### ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie

Spośród 110 ocenianych pacjentów, ORR wynosił 51,8%. W grupie PomDex ORR wynosił 56,3% (40 z 71 pacjentów), w tym CR lub sCR u 4 pacjentów (5,6%), VGPR u 10 pacjentów (14,1%) i PR u 26 pacjentów (36,6%). W grupie PomCyDex ORR wynosił 43,6% (17 z 39 pacjentów), w tym CR lub sCR u 1 pacjenta (2,6%), VGPR u 3 pacjentów (7,7%) i PR u 13 pacjentów (33,3%). Mediana DOR wynosiła 12,6 miesiąca (95%CI, 9,43–15,87). Mediana DOR wynosiła 10,1 miesiąca (95% CI, 8,28–15,05) w grupie PomDex i 15,9 miesiąca (95% CI, 9,49 – NE) w grupie PomCyDex.

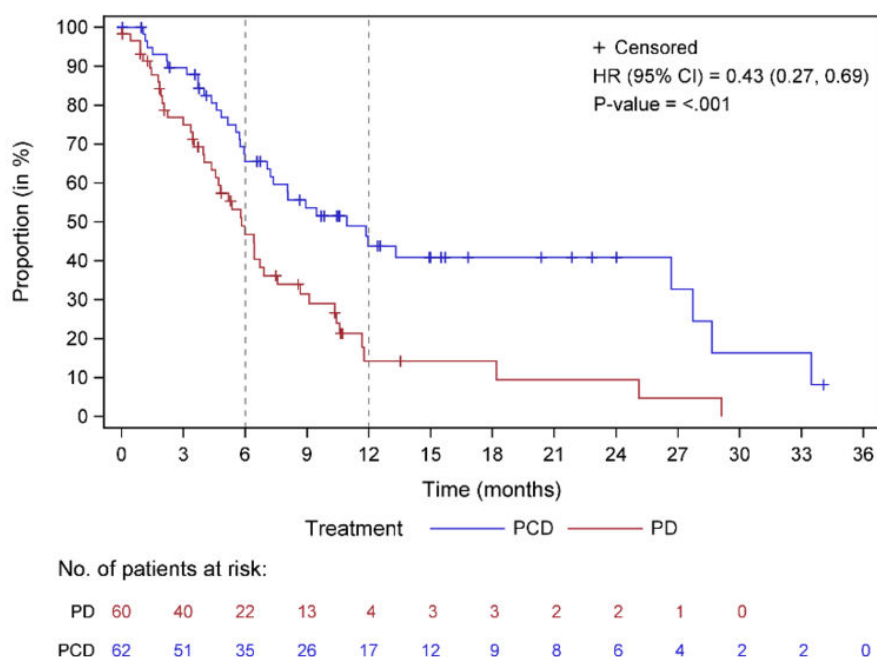
#### OS – czas przeżycia całkowitego

Mediana całkowitego przeżycia (OS) wyniosła 16,3 miesiąca (95% CI, 12,65–20,07). Grupa PomDex miała medianę OS wynoszącą 15,2 miesiąca (95% CI, 12,42–19,58). Podobnie jak w przypadku wyniku PFS powyżej, pacjenci, którzy mieli mniej niż MR lub progresję choroby, u których dodano cyklofosfamid, mieli dłuższą medianę OS wynoszącą 16,3 miesiąca (grupa PomCyDex) (95% CI, 11,14 – NE).

#### Wnioski autorów

Mediana PFS wynosiła odpowiednio 9 i 10,8 miesiąca dla grup PomDex i PomCyDex. Mediana OS wynosiła 16,3 miesiąca. Podsumowując, połączenie pomalidomidu i deksametazonu jest skuteczną opcją u pacjentów azjatyckich z nawrotowym/opornym MM, którzy byli oporni na lenalidomid i nawrócili po poprzednim leczeniu bortezomibem, a dodanie cyklofosfamidu u pacjentów z suboptymalną odpowiedzią może jeszcze bardziej poprawić wyniki. Ten schemat wydaje się być aktywny w różnych grupach wiekowych i przy wcześniejszych liniach leczenia. W szczególności jest bardzo aktywny nawet u pacjentów, u których nastąpił postęp choroby po leczeniu najnowszymi generacjami zatwierdzonych leków, w tym przeciwciałami monoklonalnymi. Możliwość doustnej drogi podania sprawia, że to połączenie jest szczególnie atrakcyjne. Wraz z poprawą dostępu do leków w krajach azjatyckich, w których leczenie bortezomibem i/lub lenalidomidem staje się coraz częściej standardem opieki w leczeniu MM podczas terapii indukcyjnej i/lub wczesnego nawrotu, taka kombinacja może być interesującą opcją leczenia u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie MM.

#### ❖ Song 2023



Rysunek 12. Wykres Kaplana Meiera (PFS), populacja mITT [Song 2023]



### *PFS – czas przeżycia wolnego od progresji choroby*

W przypadku mediany czasu obserwacji wynoszącej 13,5 (IQR 8,7–24,0) miesięcy mediana PFS wyniosła 10,9 miesiąca (95% CI, 7,1–27,7) w grupie PCD w porównaniu z 5,8 miesiąca (95% CI, 4,4–6,9) w grupie PD (współczynnik ryzyka (HR) 0,43, 95% CI, 0,27–0,69);  $p < 0,001$ ).

### *Drugorzędowe punkty końcowe*

ORR wyniosło 55,4% (95% CI, 41,0 - 69,7) w ramieniu PCD i 32,0% (95% CI, 19,5 - 44,5) w ramieniu PD; różnica 23,3% (95% CI, 6,5 - 40,2,  $p = 0,007$ ). Mediana DOR wyniosła 12,0 miesięcy (95% CI, 7,2 – nie osiągnięto, NR) w ramieniu PCD i 5,7 miesięcy (95% CI, 3,7 - 9,7) w ramieniu PD (HR 0,41, 95% CI, 0,20 - 0,87). Choć nie było to statystycznie istotne, mediana OS była liczbowo większa w grupie PCD (41,5 miesiąca, 95% CI, 24,5 - NR) w porównaniu z grupą PD (27,5 miesiąca, 95% CI, 27,5 - NR).

### *Wnioski autorów*

Badanie to wykazało, że PCD znacząco wydłużyło PFS, poprawiło ORR i DOR w porównaniu z PD u pacjentów z RRMM i wcześniejszym narażeniem na inhibitor proteasomu i lenalidomid. Leczenie PCD stanowi opcję terapeutyczną w tej populacji pacjentów, z akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

### ❖ **Weisel 2019**

#### *ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie*

ORR ( $\geq$ PR) w populacji ITT wynosił 39%, co nie różniło się istotnie od wskaźnika 30%, który uznano za niewystarczający. Dolna granica jednostronnego 95% ufności wynosiła 29,2%. Z całej leczonej populacji 14 (23,7%) pacjentów wykazało PR, 7 (11,9%) pacjentów bardzo dobrą częściową remisję (VGPR), a 2 (3,4%) pacjentów całkowitą remisję (CR). Wskaźnik korzyści klinicznej ( $\geq$ minimalna remisja (MR)) wynosił 66,1%, przy czym 16 pacjentów (27,1%) osiągnęło MR. U dwóch pacjentów nastąpił wczesny zgon w trakcie lub po pierwszym cyklu, oba zostały udokumentowane jako PD.

Spośród 59 pacjentów, których można było ocenić w cyklu 1–3 pod kątem co najmniej jednej odpowiedzi, 50 przydzielono do dodania cyklofosfamidu zgodnie z protokołem. Łącznie 36 (61,0%) pacjentów faktycznie otrzymało cyklofosamid. Wyłączając dwa wczesne zgony,  $n = 24$  pacjentów wykazało PD podczas pierwszych trzech cykli, z czego 16 pacjentów otrzymało cyklofosamid, a  $n = 24$  pacjentów wykazało SD lub MR, z czego 20 pacjentów otrzymało cyklofosamid. Głównym powodem nierozpoczynania leczenia cyklofosfamidem była decyzja badacza w obu grupach (odpowiednio  $n = 6$  i  $n = 3$ ). Było to spowodowane głównie szybką progresją wraz z poważnym pogorszeniem stanu pacjenta, u niektórych pacjentów pominięto dodanie leczenia. Na początku leczenia cyklofosfamidem 16 pacjentów (44,4%) wykazało PD, 15 pacjentów (41,7%) SD i 5 pacjentów (13,9%) MR. Po dodaniu cyklofosfamidu 13 pacjentów (36,1%) osiągnęło  $\geq$ PR (8 PR, 3 VGPR i 2 CR). Dziesięciu pacjentów (27,8%) wykazało MR. Spośród 16 pacjentów rozpoczynających leczenie cyklofosfamidem w pierwotnej progresji pod pomalidomidem i deksametazonem, wszyscy pacjenci osiągnęli co najmniej SD (5 MR, 3 PR i 1 VGPR). Spośród 20 pacjentów z SD lub MR po 3 cyklach, 9/20 (45,0%) odpowiedziało, przy czym 5 pacjentów osiągnęło PR, 2 VGPR i 2 CR. Tylko pacjenci w skojarzeniu tripletowym osiągnęli CR.

#### *Drugorzędowe punkty końcowe*

U pacjentów ( $n = 13$ ) otrzymujących pomalidomid + deksametazon bez dodatku cyklofosfamidu odpowiedź udokumentowano następująco: 5 PR, 4 VGPR i 4 MR. Mediana PFS populacji ITT wyniosła 6,4 miesiąca, mediana TTNT 11,0 miesięcy, mediana OS 18,3 miesiąca. Mediana drugiego PFS od rozpoczęcia stosowania cyklofosfamidu wyniosła 4,8 miesiąca.

#### *Wnioski autorów*

W badaniu osiągnięto obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR) wynoszący 31% i 35% oraz medianę PFS wynoszącą 4,0 i 4,2 miesiąca. Dodanie cyklofosfamidu do leków immunomodulujących wykazało poprawę skuteczności w odniesieniu do ORR i PFS. Potrójna kombinacja pomalidomidu, cyklofosfamidu i deksametazonu jest opłacalnym i łatwym do podania leczeniem skojarzonym dla pacjentów z RRMM. W świetle wysokiej tolerancji i danych zaobserwowanych w niniejszym dokumencie w kontekście opublikowanych danych i zaleceń, proponujemy rozważyć podstawowe zastosowanie kombinacji tripletowej, zamiast stosowania pomalidomidu + deksametazonu w monoterapii.

## 5.2.2. Analiza bezpieczeństwa

### Schemat Pd (druga linia)

#### Dimopoulos 2021

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi 3. lub 4. stopnia były neutropenia (101 [68%] na 149 pacjentów w grupie daratumumabu z pomalidomidem i deksametazonem w porównaniu do 76 [51%] na 150 pacjentów w grupie pomalidomidu i deksametazonu), niedokrwistość (25 [17%] w porównaniu do 32 [21%]) i trombocytopenia (26 [17%] w porównaniu do 27 [18%]). Zakażenia dowolnego stopnia wystąpiły u 105 (70%) pacjentów w grupie otrzymującej daratumumab plus pomalidomid i deksametazon oraz u 83 (55%) pacjentów w grupie otrzymującej pomalidomid i deksametazon; zakażenia stopnia 3. lub 4. wystąpiły u 42 (28%) pacjentów w grupie otrzymującej daratumumab plus pomalidomid i deksametazon oraz u 34 (23%) pacjentów w grupie otrzymującej pomalidomid i deksametazon.

Poważne zdarzenia niepożądane zgłoszono u 75 (50%) ze 149 pacjentów w grupie daratumumabu plus pomalidomid i deksametazon oraz u 59 (39%) ze 150 pacjentów w grupie pomalidomidu i deksametazonu. Najczęstszymi poważnymi zdarzeniami niepożądanymi były zapalenie płuc (23 [15%] w porównaniu z 12 [8%] pacjentów) i zakażenie dolnych dróg oddechowych (18 [12%] w porównaniu z 14 [9%]). Zdarzenia niepożądane skutkujące zgonem były podobne w grupie daratumumabu plus pomalidomidu i deksametazonu oraz w grupie pomalidomidu i deksametazonu (11 [7%] pacjentów w porównaniu z 11 [7%] pacjentów). Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym prowadzącym do zgonu było zapalenie płuc (trzech [2%] w porównaniu z dwoma [1%] pacjentów) w odpowiednich grupach. W grupie daratumumabu plus pomalidomidu i deksametazonu pięć zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu uznano za potencjalnie lub prawdopodobnie związane z daratumumabem i pomalidomidem; w grupie pomalidomidu i deksametazonu nie stwierdzono żadnych zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, które byłyby związane z leczeniem. Częstość występowania drugich pierwotnych nowotworów złośliwych była również podobna u pacjentów w poszczególnych grupach (trzy [2%] w porównaniu z trzema [2%]). Reakcje związane z wlewem zgłoszono u ośmiu (5%) z 149 pacjentów w grupie daratumumabu plus pomalidomidu i deksametazonu; wszystkie były stopnia 1 lub 2 i wystąpiły tylko u pacjentów otrzymujących postać podskórną.

#### *Wnioski autorów*

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3 lub 4 były neutropenia (101 [68%] na 149 pacjentów w grupie daratumumab plus pomalidomid i deksametazon w porównaniu do 76 [51%] na 150 pacjentów w grupie pomalidomid i deksametazon), niedokrwistość (25 [17%] w porównaniu do 32 [21%]) i trombocytopenia (26 [17%] w porównaniu do 27 [18%]). Poważne działania niepożądane wystąpiły u 75 (50%) na 149 pacjentów w grupie daratumumab plus pomalidomid i deksametazon w porównaniu do 59 (39%) na 150 pacjentów w grupie pomalidomid i deksametazon; zapalenie płuc (23 [15%] vs 12 [8%] pacjentów) i zakażenie dolnych dróg oddechowych (18 [12%] vs 14 [9%]) były najczęstsze. Zgony w trakcie leczenia zgłoszono u 11 (7%) pacjentów w grupie daratumumabu plus pomalidomidu i deksametazonu w porównaniu do 11 (7%) pacjentów w grupie pomalidomidu i deksametazonu. Podsumowując, nie zaobserwowano żadnych nowych obaw dotyczących bezpieczeństwa. Dane te pokazują, że podskórny daratumumab plus pomalidomid i deksametazon jest skuteczną i wygodną opcją leczenia dla pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię, w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu.

	Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone group (n=149)			Pomalidomide and dexamethasone group (n=150)		
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4
<b>Haematological adverse events</b>						
Neutropenia	4 (3%)	37 (25%)	64 (43%)	4 (3%)	49 (33%)	27 (18%)
Anaemia	30 (20%)	24 (16%)	1 (1%)	34 (23%)	31 (21%)	1 (1%)
Thrombocytopenia	22 (15%)	13 (9%)	13 (9%)	23 (15%)	19 (13%)	8 (5%)
Leukopenia	14 (9%)	16 (11%)	9 (6%)	11 (7%)	6 (4%)	1 (1%)
Lymphopenia	4 (3%)	10 (7%)	8 (5%)	7 (5%)	3 (2%)	2 (1%)
Febrile neutropenia	0	10 (7%)	3 (2%)	0	3 (2%)	1 (1%)
<b>Non-haematological adverse events</b>						
Infections	61 (41%)	32 (21%)	4 (3%)	48 (32%)	29 (19%)	1 (1%)
Upper respiratory tract infection	34 (23%)	0	0	21 (14%)	3 (2%)	0
Pneumonia	10 (7%)	14 (9%)	3 (2%)	8 (5%)	8 (5%)	1 (1%)
Lower respiratory tract infection	12 (8%)	14 (9%)	2 (1%)	10 (7%)	11 (7%)	2 (1%)
Fatigue	26 (17%)	12 (8%)	0	31 (21%)	7 (5%)	0
Asthenia	25 (17%)	7 (5%)	1 (1%)	23 (15%)	1 (1%)	0
Diarrhoea	25 (17%)	8 (5%)	0	20 (13%)	1 (1%)	0
Pyrexia	29 (20%)	0	0	21 (14%)	0	0
Hyperglycaemia	7 (5%)	7 (5%)	1 (1%)	12 (8%)	7 (5%)	0
Second primary malignancy	3 (2%)	NA	NA	3 (2%)	NA	NA
Any infusion-related reaction	8 (5%)	0	0	NA	NA	NA
Data are n (%). NA=not applicable. *Adverse events of any grade that were reported in at least 15% of patients in either treatment group or grade 3 or 4 adverse events that were reported in at least 5% of patients in either treatment group are listed.						
<b>Table 3: Most common adverse events during treatment in the safety population*</b>						

Rysunek 13. Najczęstsze zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia w populacji objętej badaniem bezpieczeństwa

#### ✚ Schemat PCd

#### ❖ Chng 2020

89% pacjentów doświadczyło zdarzeń niepożądanych (AE) dowolnego stopnia. Spośród 297 epizodów AE, 43% miało stopień 3 lub wyższy, przy czym 50% tych epizodów była związanych z lekami badanymi. 57% pacjentów doświadczyło poważnych AE (SAE) dowolnego stopnia. Spośród 74 epizodów SAE, 89% miało stopień 3 lub wyższy, przy czym 49% tych epizodów było związanych z lekami badanymi. Prawie wszystkie te zdarzenia były związane z cytopenią i zakażeniami. U 20 (44%) pacjentów rozwinęła się gorączka neutropeniczna stopnia 3, a u 9 (20%) pacjentów wystąpiło zapalenie płuc stopnia 3 lub wyższego. Tylko u 1 pacjenta wystąpiła neuropatia obwodowa stopnia 3, u 1 pacjenta wystąpiła zatorowość płucna stopnia 3, u 1 pacjenta wystąpiła żylna choroba zakrzepowo-zatorowa stopnia 3, a u 1 pacjenta wystąpiła niewydolność nerek stopnia 3. Podczas mediany czasu obserwacji wynoszącej 10,9 miesiąca 9 z 46 pacjentów zmarło, a u 21 wystąpił postęp choroby. Trzech pacjentów wycofało się z powodu toksyczności.

#### Wnioski autorów

W pośredniej analizie (*interim analysis*) prospektywnego randomizowanego badania pomalidomidu i deksametazonu z cyklofosfamidem lub bez u pacjentów azjatyckich wykazano możliwość zastosowania i skuteczność tej kombinacji. Dłuższy okres obserwacji i końcowa analiza badania będą potrzebne, aby ustalić terapeutyczną przewagę PCD nad PD w nawrotowym i opornym na leczenie szpiczaku opornym na lenalidomid.

#### ❖ Song 2023

Mediana czasu trwania leczenia pom wynosiła 7,8 (IQR 4,4 - 13,4) miesięcy w ramieniu PCD i 5,1 (IQR 2,8 - 8,7) miesięcy w ramieniu PD. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna w obu

ramionach. U 51 pacjentów (82,3%) w ramieniu PCD wystąpiło 346 zdarzeń niepożądanych (TEAE); 164 (47,4%) dotyczyło leczenia w ramach badania. U 49 pacjentów (81,7%) w ramieniu PD wystąpiło 241 TEAE; 136 (56,4%) dotyczyło leczenia w ramach badania. Najczęstszymi TEAE stopnia 3/4 w obu ramionach były neutropenia, niedokrwistość i zapalenie płuc. Podczas badania odnotowano 34 zgony (17 PCD, 17 PD), 12 (35,2%) było spowodowanych postępowaniem choroby. 3 (1 PCD, 2 PD) uznano za związane z leczeniem badanym (2 zakażenia, 1 przeciążenie płynami).

#### ❖ ChPL Imnovid

Najczęściej zgłaszanymi zaburzeniami krwi i układu chłonnego były neutropenia (46,8%), trombocytopenia (36,7%) i niedokrwistość (28,4%). Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym była neuropatia obwodowa czuciowa (47,8%).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi 3. lub 4. stopnia były zaburzenia krwi i układu chłonnego, w tym neutropenia (41,7%), trombocytopenia (27,3%) i niedokrwistość (14,0%).

Najczęściej zgłaszanym ciężkim działaniem niepożądanym było zapalenie płuc (11,5%). Do innych zgłaszanych ciężkich działań niepożądanych należały: gorączka (4,0%), zakażenie dolnych dróg oddechowych (2,9%), zatorowość płucna (2,9%), grypa (2,9%) i ostra niewydolność nerek (2,9%).

Poniższe działania niepożądane zaobserwowano u pacjentów po wprowadzenie pomalidomidu do obrotu w ramach nadzoru. Częstości występowania zdefiniowano jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) oraz niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ).

**Tabela 8. Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych pomalidomidem po wprowadzeniu go do obrotu**

Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3–4. stopnia / Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<u>Częstość nieznana</u> • Reaktywacja zapalenia wątroby typu B	<u>Częstość nieznana</u> • Reaktywacja zapalenia wątroby typu B
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Często</u> • Pancytopenia	Często • Pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	<u>Często</u> • Obrzęk naczynioruchowy • Pokrzywka <u>Częstość nieznana</u> • Reakcja anafilaktyczna	<u>Niezbyt często</u> • Obrzęk naczynioruchowy • Pokrzywka <u>Częstość nieznana</u> • Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia endokrynologiczne	<u>Niezbyt często</u> • Niedoczynność tarczycy	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<u>Często</u> • Hiperurykemia <u>Niezbyt często</u> • Zespół rozpadu guza	<u>Często</u> • Hiperurykemia <u>Niezbyt często</u> • Zespół rozpadu guza
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Często</u> • Krwotok wewnątrzczaszkowy <u>Niezbyt często</u> • Udar mózgu	<u>Niezbyt często</u> • Udar mózgu • Krwotok wewnątrzczaszkowy
Zaburzenia serca	<u>Często</u> • Niewydolność serca • Migotanie przedsionków • Zawał mięśnia sercowego	<u>Często</u> • Niewydolność serca • Migotanie przedsionków <u>Niezbyt często</u> • Zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<u>Często</u> • Krwawienie z nosa • Śródmiąższowa choroba płuc	<u>Niezbyt często</u> • Krwawienie z nosa • Śródmiąższowa choroba płuc
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<u>Niezbyt często</u> • Zapalenie wątroby	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Częstość nieznana</u> • Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi	<u>Częstość nieznana</u>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toksyczna rozplywna martwica naskórka</li> <li>• Zespół Stevensa-Johnsona</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi</li> <li>• Toksyczna rozplywna martwica naskórka</li> <li>• Zespół Stevensa-Johnsona</li> </ul>
<b>Badania diagnostyczne</b>	<p><u>Często</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi</li> </ul>	<p><u>Niezbyt często</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi</li> </ul>

### 5.3. Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonego przeglądu dla populacji Pd (druga linia) odnaleziono badanie randomizowane APOLLO (Dimopoulos 2021). Było to badanie otwarte, randomizowane fazy 3 (APOLLO) przeprowadzone w 48 ośrodkach akademickich i szpitalach w 12 krajach europejskich. Kwalifikujący się dorośli pacjenci mieli nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego, stan sprawności Eastern Cooperative Oncology Group 0-2, co najmniej jedną poprzednią linię terapii, w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu i byli oporni na lenalidomid, jeśli otrzymali tylko jedną poprzednią linię terapii. Pacjenci zostali losowo przydzieleni (1:1) do otrzymywania pomalidomidu i deksametazonu w monoterapii lub daratumumabu plus pomalidomidu i deksametazonu.

Badanie przeprowadzono w 48 ośrodkach wśród dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim z mierzalną chorobą. Grupa daratumumabu plus pomalidomidu i deksametazonu wykazała lepsze przeżycie wolne od progresji w porównaniu z grupą pomalidomidu i deksametazonu (mediana 12,4 miesiąca [95% CI 8,3–19,3] w porównaniu z 6,9 miesiąca [5,5–9,3]; współczynnik ryzyka 0,63 [95% CI 0,47–0,85],  $p = 0,0018$ ). Wśród pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim schemat daratumumab plus pomalidomid i deksametazonem zmniejszył ryzyko progresji choroby lub zgonu w porównaniu z pomalidomidem i deksametazonem w monoterapii i może być uważany za nową opcję leczenia w tym przypadku. Podsumowując, podskórny daratumumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem wiązał się ze znaczną korzyścią w zakresie przeżycia bez progresji i wyższymi wskaźnikami całkowitej odpowiedzi i lepszymi i wynikami poniżej progu  $10^{-5}$  dla minimalnej choroby resztkowej niż pomalidomid i deksametazon w monoterapii. W przypadku analizy bezpieczeństwa, najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3 lub 4 były neutropenia (101 [68%] na 149 pacjentów w grupie daratumumab plus pomalidomid i deksametazon w porównaniu do 76 [51%] na 150 pacjentów w grupie pomalidomid i deksametazon), niedokrwistość (25 [17%] w porównaniu do 32 [21%]) i trombocytopenia (26 [17%] w porównaniu do 27 [18%]). Poważne działania niepożądane wystąpiły u 75 (50%) na 149 pacjentów w grupie daratumumab plus pomalidomid i deksametazon w porównaniu do 59 (39%) na 150 pacjentów w grupie pomalidomid i deksametazon; zapalenie płuc (23 [15%] vs 12 [8%] pacjentów) i zakażenie dolnych dróg oddechowych (18 [12%] vs 14 [9%]) były najczęstsze. Zgony w trakcie leczenia zgłoszono u 11 (7%) pacjentów w grupie daratumumabu plus pomalidomidu i deksametazonu w porównaniu do 11 (7%) pacjentów w grupie pomalidomidu i deksametazonu. Podsumowując, dane te wskazują, że podskórny daratumumab plus pomalidomid i deksametazon jest skuteczną i wygodną opcją leczenia dla pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię, w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu dla populacji PCd odnaleziono następujące siedem opracowań: badanie fazy II Baz 2016, badanie fazy III Chng 2020 (zawierające jedynie dane dotyczące bezpieczeństwa), badanie fazy II Garderet 2018, badanie RWD Rodriguez-Otero 2021, badanie fazy II Soekojo 2019, badanie fazy III Song 2023 oraz badanie fazy II Weisel 2019.

Badanie Baz 2016 było randomizowanym, wieloośrodkowym badaniem fazy II, w którym udział wzięli pacjenci ze szpiczakiem opornym na lenalidomid. Pacjentów przydzielono losowo (1:1) do otrzymywania pomalidomidu w połączeniu z deksametazonem (ramię B,  $n=36$ ) lub pomalidomidu, deksametazonu i cyklofosfamidu (PomCyDex) (ramię C,  $n=34$ ). ORR wynosił 38,9% (95% przedział ufności [CI], 23-54,8%) i 64,7% (95% CI, 48,6-80,8%) odpowiednio dla ramion B i C ( $P = 0,035$ ). Mediana przeżycia bez progresji (PFS) wynosiła 4,4 (95% CI, 2,3-5,7) i 9,5 miesiąca (95% CI, 4,6-14) odpowiednio dla ramion B i C ( $P = 0,106$ ). Podsumowując, PomCyDex jest dobrze tolerowany i skutkuje zwiększonym ORR i PFS w porównaniu z PomDex u pacjentów z opornym na lenalidomid szpiczakiem.

Badanie Chng 2020 to wciąż trwające, niezakończony, prospektywne badanie trzeciej fazy, randomizowane oceniające pomalidomid plus deksametazon z cyklofosfamidem lub bez u pacjentów w populacji azjatyckiej ze szpiczakiem, opornym na lenalidomid i inhibitory proteasomu. Do badania włączono 46 pacjentów. 89% pacjentów doświadczyło zdarzeń niepożądanych (AE) dowolnego stopnia. Spośród 297 epizodów AE, 43%

miało stopień 3 lub wyższy, przy czym 50% tych epizodów była związanych z lekami. 57% pacjentów doświadczyło poważnych AE (SAE) dowolnego stopnia. Spośród 74 epizodów SAE, 89% miało stopień 3 lub wyższy, przy czym 49% tych epizodów było związanych z lekami badanymi. Prawie wszystkie te zdarzenia były związane z cytopenią i zakażeniami. U 20 (44%) pacjentów rozwinęła się gorączka neutropeniczna stopnia 3, a u 9 (20%) pacjentów wystąpiło zapalenie płuc stopnia 3 lub wyższego. Tylko u 1 pacjenta wystąpiła neuropatia obwodowa stopnia 3, u 1 pacjenta wystąpiła zatorowość płucna stopnia 3, u 1 pacjenta wystąpiła żylna choroba zakrzepowo-zatorowa stopnia 3, a u 1 pacjenta wystąpiła niewydolność nerek stopnia 3. Podczas mediany czasu obserwacji wynoszącej 10,9 miesiąca 9 z 46 pacjentów zmarło, a u 21 wystąpił postęp choroby. Trzech pacjentów wycofało się z powodu toksyczności. W pośredniej analizie (*interim analysis*) wykazano możliwość zastosowania i skuteczność tej kombinacji. Dłuższy okres obserwacji i końcowa analiza badania będą potrzebne, aby ustalić terapeutyczną przewagę PCD nad PD w nawrotowym i opornym na leczenie szpiczaku opornym na lenalidomid.

Badanie Garderet 2018 to wielośrodkowe badanie fazy II oceniające skuteczność i bezpieczeństwo pomalidomidu – cyklofosfamidu – deksametazonu (PCD) u pacjentów ze MM w pierwszym nawrocie po leczeniu lenalidomidem – bortezomibem – deksametazonem. Do analizy mITT włączono 97 pacjentów. Pierwszorzędownym punktem końcowym była częściowa remisja lub lepsza po początkowych 4 cyklach PCD. Odpowiedzi uzyskano u 82/97 (85%) ocenianych pacjentów: całkowita remisja (n = 1; 1%), bardzo dobra częściowa remisja (n = 32; 33%) i częściowa remisja (n = 49; 51%). Trzech pacjentów (3%) miało stabilną chorobę, a 6 (6%) miało progresję choroby (6 niepowodzeń odpowiedzi). Czterdziestu pięciu (94%) z 48 pacjentów w ramieniu A przeszło planowy ASCT. PCD było skuteczną terapią po pierwszym nawrocie po schemacie lenalidomid-bortezomib-deksametazon. Po 4 cyklach wskaźnik częściowej remisji lub lepszej wyniósł 85%, a wykonano 94% planowanych ASCT. Podsumowując, w pełni doustna, stosunkowo niedroga PCD była wysoce skuteczna i bezpieczna jako leczenie drugiej linii u pacjentów narażonych na lenalidomid-bortezomib-deksametazon. Dodanie przeciwciała monoklonalnego mogłoby dodatkowo zwiększyć jej skuteczność.

Badanie Soekojo 2019 to prospektywne badanie kliniczne fazy II mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa połączenia pomalidomidu i deksametazonu (PomDex) +/- cyklofosfamidu u pacjentów w populacji azjatyckiej z nawrotowym/opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których nie udało się uzyskać leczenia lenalidomidem i bortezomibem. Do badania włączono łącznie 136 pacjentów. Mediana PFS wynosiła odpowiednio 9 i 10,8 miesiąca dla grup PomDex i PomCyDex. Mediana OS wynosiła 16,3 miesiąca. Podsumowując, połączenie pomalidomidu i deksametazonu jest skuteczną opcją u pacjentów azjatyckich z nawrotowym/opornym MM, którzy byli oporni na lenalidomid z nawrotem po poprzednim leczeniu bortezomibem, a dodanie cyklofosfamidu u pacjentów z suboptymalną odpowiedzią może jeszcze bardziej poprawić wyniki. Ten schemat wydaje się być aktywny w różnych grupach wiekowych i przy wcześniejszych liniach leczenia u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie MM.

Badanie Rodriguez-Otero 2021 to badanie przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD) w kohorcie pacjentów z RRMM leczonych pomalidomidem, cyklofosfamidem i deksametazonem (PomCiDex). Włączono 108 pacjentów. Całkowity wskaźnik odpowiedzi wyniósł 39%, a wskaźnik korzyści klinicznej wyniósł 93%. Mediana PFS wyniosła 7,6 miesiąca; mediana całkowitego przeżycia (OS) wyniosła 12,6 miesiąca. Mediana PFS i przeżycia OS były spójne we wszystkich analizowanych podgrupach. Wydłużone PFS i OS stwierdzono u pacjentów z reakcją na leczenie. PomCiDex pozostaje łatwą w leczeniu, opłacalną i całkowicie doustną kombinacją trzylekową dla pacjentów z RRMM. Głównymi ograniczeniami badania są jego retrospektywny charakter i niewielka liczba pacjentów włączonych.

Badanie Song 2023 to randomizowane, dwuramienne, wielośrodkowe, międzynarodowe, prospektywne badanie fazy III dla pomalidomidu cyklofosfamidu deksametazonu (PCD) w porównaniu z pomalidomidem deksametazonem (PD) w nawrocie lub opornym szpiczaku, do którego włączono 124 pacjentów. Badanie to wykazało, że PCD znacząco wydłużyło PFS, poprawiło ORR i DOR w porównaniu z PD u pacjentów z RRMM i wcześniejszym narażeniem na inhibitor proteasomu i lenalidomid. Leczenie PCD stanowi opcję terapeutyczną w tej populacji pacjentów, z akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

Z kolei badanie Weisel 2019, to badanie wielośrodkowe, fazy II, z jedną grupą kontrolną, mające na celu ocenę skuteczności dodania cyklofosfamidu do pomalidomidu i deksametazonu po trzech cyklach lub progresji pierwotnej w ciągu pierwszych trzech cykli w leczeniu MM. Włączono 60 pacjentów. W badaniu osiągnięto obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR) wynoszący 31% i 35% oraz medianę PFS wynoszącą 4,0 i 4,2 miesiąca. Dodanie cyklofosfamidu do leków immunomodulujących wykazało poprawę skuteczności w odniesieniu do ORR i PFS. Potrójna kombinacja pomalidomidu, cyklofosfamidu i deksametazonu jest opłacalnym i łatwym do podania leczeniem skojarzonym dla pacjentów z RRMM.

## 6. Rekomendacje kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (<https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>);
- Polska Grupa Szpiczakowa, PGSz (<https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa>);
- European Society for Medical Oncology, ESMO (<https://www.esmo.org/>);
- International Myeloma Working Group, IMWG (<https://www.myeloma.org/>);
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN (<https://www.nccn.org/>);
- Instytut Hematologii i Transfuzjologii (IHT): (<http://nauka.ihit.waw.pl/>);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO): (<https://beta.asco.org/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): (<https://www.nice.org.uk/>);
- Medical Scientific Advisory Group (MSAG): (<https://myeloma.org.au/>)

Wyszukiwanie przeprowadzono 16.11.2024 r. Wyszukiwanie ograniczono do najnowszych dokumentów wytycznych opublikowanych od 2022 roku.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono trzy dokumenty z wytycznymi: polskimi (PGSz 2023), amerykańskimi (NCCN 2023), oraz australijskimi (MSAG 2022).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>NCCN 2024 (National Comprehensive Cancer Network)</b>  <b>USA</b>            Źródło finansowania: brak informacji.            Konflikt interesów: brak informacji.</p>	<p><b>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii uprzednio leczonego szpiczaka mnogiego</b>            Schemat leczenia dla wczesnego nawrotu choroby, przy 1-3 poprzednich terapiach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oporność na bortezomib:                Preferowane terapie:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Karfilzomib/lenalidomid/deksametazon (kategoria 1)</li> <li>○ Daratumumab/karfilzomib/deksametazon (kategoria 1)</li> <li>○ Daratumumab/lenalidomid/deksametazon (kategoria 1)</li> <li>○ Isatuximab-irfc/karfilzomib/deksametazon (kategoria 1)</li> <li>○ Karfilzomib/<b>pomalidomid</b>/deksametazon</li> <li>○ Po jednej wcześniejszej terapii, w tym lenalidomid i PI                   <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Daratumumab/<b>pomalidomid</b>/deksametazon (kategoria 1)</li> </ul> </li> <li>○ Po dwóch wcześniejszych terapiach, w tym lenalidomid i PI                   <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Isatuximab-irfc/<b>pomalidomid</b>/deksametazon (kategoria 1)</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>Inne terapie:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Karfilzomib (dwa razy w tygodniu)/deksametazon (kategoria 1)</li> <li>○ Elotuzumab/lenalidomid/deksametazon (kategoria 1)</li> <li>○ Iksazomib/lenalidomid/deksametazon (kategoria 1)</li> <li>○ Bortezomib/cyklofosfamid/deksametazon</li> <li>○ Bortezomib/lenalidomid/deksametazon</li> <li>○ Karfilzomib/cyklofosfamid/deksametazon</li> <li>○ Daratumumab/cyklofosfamid/bortezomib/deksametazon</li> <li>○ Elotuzumab/bortezomib/deksametazon</li> <li>○ Iksazomib/cyklofosfamid/deksametazon</li> <li>○ Lenalidomid/cyklofosfamid/deksametazon</li> </ul> </li> <li>• Oporność na lenalidomid:                Preferowane terapie:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Daratumumab/bortezomib/deksametazon (kategoria 1)</li> <li>○ Daratumumab/karfilzomib/deksametazon (kategoria 1)</li> <li>○ Isatuximab-irfc/karfilzomib/deksametazon (kategoria 1)</li> <li>○ <b>Pomalidomid</b>/bortezomib/deksametazon (kategoria 1)</li> <li>○ Selineksor/bortezomib/deksametazon (kategoria 1)</li> <li>○ Karfilzomib/<b>pomalidomid</b>/deksametazon</li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Elotuzumab/<b>pomalidomid</b>/deksametazon</li> <li>○ Po jednej wcześniejszej terapii, w tym lenalidomid i PI <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Daratumumab/<b>pomalidomid</b>/deksametazon (kategoria 1)</li> </ul> </li> <li>○ Po dwóch wcześniejszych terapiach, w tym lenalidomid i PI <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Isatuximab-irfc/<b>pomalidomid</b>/deksametazon (kategoria 1)</li> </ul> </li> <li>○ Po dwóch wcześniejszych terapiach, w tym IMiD i PI oraz z postępem choroby w ciągu 60 dni od zakończenia ostatniej terapii <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ixazomib/<b>pomalidomid</b>/deksametazon</li> </ul> </li> </ul> <p>Inne terapie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Po dwóch wcześniejszych terapiach, w tym IMiD i PI oraz progresji choroby w ciągu 60 dni od zakończenia ostatniej terapii <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Pomalidomid/cyklofosfamid/deksametazon</b></li> </ul> </li> </ul> <p><b>Schemat leczenia dla późnego nawrotu choroby, przy więcej niż 3 poprzednich terapiach</b></p> <p><u>Preferowane:</u></p> <p>Po 4 liniach leczenia, <b>w tym przeciwciałem anti-CD38, IP oraz lekiem IMiD:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia CAR-T: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ idekabtagen vicleucel;</li> <li>○ ciltacabtagen autoleucel;</li> </ul> </li> <li>• przeciwciała bispecyficzne: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>teklitamab</u>;</li> <li>○ elranatamab;</li> <li>○ talquetamab.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Inne rekomendowane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bendamustyna;</li> <li>• bendamustyna/bortezomib/deksametazon;</li> <li>• bendamustyna/karfilzomib/deksametazon;</li> <li>• bendamustyna/lenalidomid/deksametazon;</li> <li>• wysokodawkowy lub frakcjonowany <b>cyklofosfamid</b>.</li> </ul> <p>Po 4 wcześniejszych terapiach, u których choroba jest oporna na co najmniej dwa IP, co najmniej dwa IMiD i przeciwciało monoklonalne anti-CD38:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Selineksor/deksametazon.</li> </ul> <p>Użyteczne w szczególnych okolicznościach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• belantamab mafodotin.</li> </ul> <p>Ponadto NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorego na nowotwór są badania kliniczne, szczególnie zachęcając do udziału w badaniach klinicznych.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p><i>Kategoria 1: Na podstawie dowodów wysokiego poziomu, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia;</i></p> <p><i>Kategoria 2A: Na podstawie dowodów niższego poziomu, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia;</i></p> <p><i>Kategoria 2B: Na podstawie dowodów niższego poziomu, istnieje konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia;</i></p> <p><i>Kategoria 3: Na podstawie dowodów dowolnego poziomu, istnieje poważny konflikt NCCN, że interwencja jest odpowiednia.</i></p>
<p><b>PGSz 2022/2023 (Polska Grupa Szpiczakowa)</b></p> <p><b>Polska</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.</p>	<p><b>Leczenie nawrotowych i opornych postaci szpiczaka</b></p> <p><u>Chorzy oporni na lenalidomid stosowany w pierwszej linii</u></p> <p>W Polsce lenalidomid nie jest niestety stosowany w pierwszej linii z powodu braku refundacji. Jest on jednak rekomendowanym, podstawowym lekiem pierwszoliniowym i stąd terapia szpiczaka opornego na lenalidomid jest jednym z podstawowych problemów klinicznych. W przypadku pierwszej wznowy/progresji u chorych opornych na lenalidomid, w tym leczonych w ramach leczenia podtrzymującego preferowane jest stosowanie terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PVD (<b>pomalidomid</b>, bortezomib oraz deksametazon),</li> <li>• DVD (daratumumab, bortezomib oraz deksametazon),</li> <li>• KD (karfilzomib-56mg/m<sup>2</sup>, deksametazon),</li> <li>• PanoVD (panobinostat w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem),</li> <li>• U pacjentów, u których wcześniej nie stosowano bortezomibu lub stosowanie bortezomibu jest zasadne ze względu na długotrwały efekt opcją jest rozważenie ponownej terapii z powtórą transplantacją autologiczną. Procedura ta jest rekomendowana chorym, u których pierwsza transplantacja prowadziła do długotrwałej odpowiedzi tj. trwającej co najmniej 2 lata.</li> </ul> <p><u>Chorzy nieoporni na lenalidomid lub u których w pierwszej linii nie stosowano lenalidomidu</u></p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>W przypadku pierwszej wznowy/progresji u chorych nieleczonych wcześniej lenalidomidem lub tych którzy nie są oporni na lenalidomid należy rozważyć według poniższej kolejności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DRD (daratumumab, lenalidomid, deksametazon),</li> <li>• KRd (karfilzomib-27mg/m<sup>2</sup>, lenalidomid, deksametazon).</li> </ul> <p>W dalszej kolejności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IksaRD (iksazomib, lenalidomid, deksametazon),</li> <li>• EloRD (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon).</li> </ul> <p>W warunkach polskich terapia drugiej linii z racji braku finansowania powyższych leków obejmuje terapię dwulekową RD. Leczenie RD można zintensyfikować przez dodanie bortezomibu (RVD) lub cyklofosfamid (RCD).</p> <p><u>Chorzy, u których rozpoznaje się wznowę lub progresję po co najmniej dwóch liniach leczenia</u></p> <p>U chorych ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia rekomenduje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapię PD (<b>pomalidomid</b>, deksametazon), poprawę wyników terapii PD można uzyskać przez dodanie trzeciego leku izatuksymabu lub elotuzumabu. Opcjonalnie do pomalidomidu mogą być dołączane powszechnie dostępne: cyklofosfamid (PCD) i bortezomib (PVD),</li> <li>• KD (karfilzomib, deksametazon) bądź przy zasadności powtórnego leczenia bortezomibem (brak istotnej toksyczności oraz brak oporności), chemioterapię VD (bortezomib, deksametazon) lub DVD (daratumumab, bortezomib, deksametazon),</li> <li>• belantamab mafodotin,</li> <li>• bendamustynę, która jest wskazana zarówno w leczeniu chorych, u których nie można zastosować talidomidu lub bortezomibu w skojarzeniu z powodu polineuropatii, ale także w schematach dla opornych/ nawrotowych postaci w skojarzeniu z talidomidem (BTD – bendamustyna, talidomid, deksametazon/BTP – bendamustyna, talidomid, prednizon) lub bortezomibem (BBD - bendamustyna, bortezomib, deksametazon).</li> <li>• u chorych z wskaźnikami wysokiego ryzyka cytogenetycznego lub potwierdzoną klinicznie opornością na leczenie (np. nieskuteczność wcześniejszego leczenia z wykorzystaniem autotransplantacji) i w dobrym stanie biologicznym, należy rozważyć przeszczepienie allogeniczne.</li> <li>• krótkotrwałą stabilizację aktywnej choroby u młodych chorych z perspektywą konsolidacji odpowiedzi przy użyciu transplantacji autologicznej lub allogenicznej można uzyskać stosując terapię DT-PACE. Należy pamiętać jednak o wysokiej toksyczności tej formy leczenia.</li> <li>• Wszystkim chorym należy proponować udział w badaniach klinicznych, w tym szczególnie obejmujących immunoterapię.</li> </ul> <p>Zalecenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wybór sposobu leczenia nawrotu/progresji powinien być dokonany z uwzględnieniem czynników takich jak przebyte leczenie: jego skuteczność, toksyczność, czas utrzymywania się odpowiedzi oraz stan biologiczny chorego i jego preferencje.</li> <li>• W przypadku pierwszej wznowy/progresji u chorych opornych na lenalidomid, w tym leczonych w ramach leczenia podtrzymującego preferowane jest stosowanie terapii: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PVD – <b>pomalidomid</b>, bortezomib, deksametazon, DVD – daratumumab, bortezomib, deksametazon, KD – karfilzomib, deksametazon,</li> <li>○ u pacjentów, u których skuteczność transplantacji autologicznej trwała co najmniej 2 lata i u których nie ma przeciwwskazań rekomenduje się ponowną indukcję i powtórny transplantację autologiczną,</li> </ul> </li> <li>• W przypadku pierwszej wznowy/progresji u chorych nieleczonych wcześniej lenalidomidem lub tych którzy nie są oporni na lenalidomid należy rozważyć: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ DRD – daratumumab, lenalidomid, deksametazon, KRd – karfilzomib, lenalidomid, deksametazon, IksaRD – iksazomib, lenalidomid, deksametazon, EloRD – elotuzumab, lenalidomid, deksametazon,</li> </ul> <p>Z powodu ograniczeń refundacyjnych stosowanie tych terapii jest ograniczone. Terapia drugiej linii powinna obejmować RD (lenalidomid, deksametazon) optymalnie w terapii trójlekowej RVD (lenalidomid, bortezomib, deksametazon) lub RCD (lenalidomid, cyklofosfamid, deksametazon).</p> </li> <li>• U chorych ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia rekomenduje się: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ terapię PD (<b>pomalidomid</b>, deksametazon) optymalnie w skojarzeniu trójlekowym: IzaPD (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon) lub EloPD (elotuzumab, pomalidomid, deksametazon), opcjonalnie PCD (pomalidomid, cyklofosfamid, deksametazon) lub PVD (pomalidomid, bortezomib, deksametazon),</li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ KD (karfilzomib, deksametazon), VD (bortezomib, deksametazon), DVD (daratumumab, bortezomib, deksametazon)</li> <li>○ daratumumab w monoterapii</li> <li>○ belantamab mafodotin</li> <li>○ bendamustynę</li> <li>○ u chorych z wskaźnikami wysokiego ryzyka, w dobrym stanie biologicznym, rozważenie przeszczepienie allogeniczne.</li> <li>○ DT-PACE jako krótkotrwałą kontrolę choroby z następową konsolidacją auto lub allotransplantacją</li> <li>○ udział w badaniach klinicznych, w tym szczególnie obejmujących immunoterapię.</li> </ul> <p><u>Siła zaleceń:</u> brak informacji.</p>
<p><b>MSAG 2022 (Medical Scientific Advisory Group)</b> Australia</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> deklarowany brak.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.</p>	<p><b>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego</b></p> <p>Nie ma jednego standardowego schematu postępowania w przypadku nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, a wybór terapii powinien być indywidualny i uwzględniać rodzaj poprzedniej terapii i związaną z nią toksyczość, czas odpowiedzi na poprzednią terapię, tempo postępu choroby oraz ogólny stan chorego.</p> <p>W wytycznych wskazano, że główne terapie w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego w Australii obejmują schematy oparte na lekach immunomodulujących (talidomid, lenalidomid, pomalidomid), przeciwciałach anti-CD38 (daratumumab), inhibitorach proteasomu (bortezomib, karfilzomib), czynnikach alkilujących, antracyklinach i kortykosteroidach, podawanych w monoterapii bądź w różnych skojarzeniach i w różnej kolejności. Nie określono najlepszej sekwencji leczenia.</p> <p>W leczeniu pacjentów z nawrotowym/opornym MM po 1-3 liniach leczenia najczęściej rozważane terapie obejmują: Kd (karfilzomib i deksametazon), PVd (<b>pomalidomid</b>, bortezomib i deksametazon) oraz Dara-Vd (daratumumab, bortezomib, deksametazon – refundowane wyłącznie w przypadku pacjentów, którzy przeszli jedną linię leczenia), EloRd. Terapie nierfundowane: DRd (daratumumab lenalidomid i deksametazon), KRd (karfilzomib, lenalidomid i deksametazon) i IRd (ixazomib lenalidomid i deksametazon).</p> <p>Leczenie po więcej niż 3 liniach leczenia: Kd lub PVd (u pacjentów, którzy nie byli leczeni tymi schematami we wcześniejszych liniach), <b>pomalidomid</b> i deksametazon (Pd) są refundowane pacjentom, u których zawiodły zarówno bortezomib, jak i lenalidomid.</p> <p><u>Zalecenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W nawrotowym lub opornym szpiczaku plazmocytoowym MSAG zaleca w pierwszej kolejności udział w badaniu klinicznym, jeśli jest dostępne.</li> <li>• Należy zmienić klasę stosowanych leków, jeśli remisja po poprzedniej terapii była krótka lub wystąpiła znaczna toksyczość.</li> <li>• Jeśli nawrót choroby nastąpił po &gt;12 miesiącach od zakończenia poprzedniej terapii, można ponownie podać ten sam schemat leczenia jednak należy spodziewać się gorszego czasu i jakości odpowiedzi (siła rekomendacji: C).</li> <li>• Drugie ASCT może być rozważone u chorych osiągających przynajmniej częściową odpowiedź na leczenie i trwałą remisję choroby (np. &gt;9 miesięcy) po pierwszym ASCT (B, 2A).</li> <li>• Jeśli wszystkie nowoczesne leki i ich różne kombinacje zostały wyczerpane można rozważyć użycie cyklofosfamidu w umiarkowanych dawkach, bendamustyny, melfalanu w dawkach nie wywołujących mieloablacji lub kortykosteroidów w niskich dawkach</li> </ul> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>2A – dowody z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania nierandomizowanego, w tym badań II fazy i badań kliniczno-kontrolnych; 4 - dowody uzyskane z raportów lub opinii komisji ekspertów i/lub szanowanych autorytetów.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>B – zalecenie oparte na dobrze przeprowadzonych badaniach, ale bez randomizowanego badania kontrolowanego na temat zalecenia (poziom dowodów 2A, 2B i 3); C - zalecenie oparte na opiniach lub raportach ekspertów (poziom dowodów 4).</p>
<p>Skróty: ASCT (ang. autologous stem cell transplantation) - autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych; CAR-T (ang. chimeric antigen receptor T-cell) - limfocyty T ze zmodyfikowanym antygenem receptora; Dara-Vd (daratumumab, bortezomib, deksametazon), DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon), EloRd (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon), IMId (ang. immunomodulatory drugs) – leki immunomodulujące, IRd (iksazomib, lenalidomid, deksametazon), Kd (karfilzomib, deksametazon) KRd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon), MSAG Medical Scientific Advisory Group; IP (ang. proteasome inhibitor) inhibitor proteasomu, PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon),</p>	

Zalecenia polskie (PGSz 2022/2023) wskazują, że strategia leczenia nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocytoowego powinna być ustalana indywidualnie ze względu na różnorodność sytuacji klinicznych.

Rekomendacje amerykańskie (NCCN 2024) wymieniają wiele schematów w przypadku nawrotu po 1 – 3 liniach leczenia.

W wytycznych MSAG 2022 pomalidomid wymieniono wśród opcji leczenia MM po 1-3 liniach leczenia oraz po więcej niż 3 liniach leczenia.

Podsumowując, w wytycznych wskazano, że leczenie nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego wymaga indywidualnego podejścia przy umożliwieniu zastosowania różnych schematów leczenia, oraz wszystkie dokumenty zalecają leczenie w ramach badań klinicznych, jeśli są dostępne. Oceniana technologia wymieniona jest jako opcja możliwa do zastosowania w pewnych okolicznościach.

## 7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania pomalidomidu (produkty Imnovid) w analizowanym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 20.11.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *Imnovid*, *pomalidomide*.

Według odnalezionych rekomendacji pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jest rekomendowany w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali już co najmniej jedno wcześniejsze leczenie lenalidomidem oraz w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których zawiodły zarówno bortezomib, jak i lenalidomid, oraz którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia i wykazali progresję choroby podczas ostatniego schematu.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 10. Rekomendacje refundacyjne dla Imnovid (pomalidomid)

Kraj	Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
Anglia	NICE 2017	W leczeniu szpiczaka mnogiego, wcześniej leczonego lenalidomidem i bortezomibem u dorosłych.	<i>Pomalidomid w połączeniu z deksametazonem w małej dawce jest zalecany jako opcja leczenia szpiczaka mnogiego u dorosłych w przypadku trzeciego lub kolejnego nawrotu; tj. po 3 poprzednich terapiach obejmujących zarówno lenalidomid, jak i bortezomib, tylko wtedy, gdy firma zapewnia pomalidomid ze zniżką uzgodnioną w programie dostępu pacjenta.</i>
	NICE 2019	W skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat zawierający lenalidomid.	<i>Rekomendacja: nie wydano z powodu nie złożenia dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny.</i>
	NICE 2021	W skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego.	<i>Rekomendacja: nie wydano z powodu nie złożenia dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny.</i>
Walia	AWMSG 2019	W skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat zawierający lenalidomid	<i>Rekomendacja: nie wydano z powodu nie złożenia dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny.</i>
	AWMSG 2015	W skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej dwa wcześniejsze schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid, jak i bortezomib, i u których wystąpił postęp choroby podczas ostatniej terapii	<i>Pomalidomid (Imnovid) jest zalecany jako opcja do stosowania w ramach NHS Wales w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej dwa wcześniejsze schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid, jak i bortezomib, i u których wystąpiła progresja choroby podczas ostatniej terapii.</i>
Szkocja	SMC 2019	W skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat zawierający lenalidomid	<i>Rekomendacja: nie wydano z powodu nie złożenia dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny</i>

Kraj	Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	<b>SMC 2014</b>	W skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej dwa wcześniejsze schematy leczenia, obejmujące lenalidomid i bortezomib, oraz u których nastąpiła progresja choroby podczas ostatniej terapii.	<i>Rekomendacja pozytywna. Pomalidomid w połączeniu z deksametazonem znacząco zwiększył przeżycie bez progresji choroby w porównaniu z deksametazonem w dużych dawkach u pacjentów z opornym lub nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim</i>
Francja	<b>HAS 2020</b>	W skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu szpiczaka plazmocytozy u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali już co najmniej jedno wcześniejsze leczenie lenalidomidem	<i>Rekomendacja pozytywna. HAS rekomenduje stosowanie pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu szpiczaka plazmocytozy u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali już co najmniej jedno wcześniejsze leczenie lenalidomidem.</i>
	<b>HAS 2014</b>	W skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej dwa wcześniejsze schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid, jak i bortezomib, i u których wystąpiła progresja choroby podczas ostatniej terapii.	<i>Rekomendacja pozytywna. W jednym badaniu u tych pacjentów wykazano skuteczność preparatu IMNOVID w skojarzeniu z deksametazonem w małych dawkach w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji, ale nie całkowitego przeżycia w porównaniu z samym deksametazonem w dużych dawkach. Tolerancja była porównywalna.</i>
Kanada	<b>CADTH 2019</b>	W skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu szpiczaka plazmocytozy u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali już co najmniej jedno wcześniejsze leczenie lenalidomidem	<i>Rekomendacja: pozytywna warunkowo. CADTH rekomenduje finansowanie pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w analizowanym wskazaniu, pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu.</i>
	<b>CADTH 2014</b>	W skojarzeniu z deksametazonem w małych dawkach u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których zawiodły zarówno bortezomib, jak i lenalidomid, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia i wykazali progresję choroby podczas ostatniego schematu	<i>Zaleca finansowanie pomalidomidu (Pomalyst) u pacjentów z nawrotowym i/lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których wcześniej nie powiodły się co najmniej dwie terapie, w tym zarówno bortezomibem, jak i lenalidomidem, i wykazano progresję choroby po ostatniej terapii, pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu. Pomalidomid powinien być również opcją w rzadkich przypadkach, gdy bortezomib jest przeciwwskazany lub gdy pacjenci go nie tolerują, ale we wszystkich przypadkach pacjenci powinni mieć niepowodzenie lenalidomidu</i>

## **8. Opinie ekspertów klinicznych**

W ramach prac nad niniejszym opracowaniem wystąpiono o opinie do 6 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nie otrzymano opinii eksperckich.

## 9. Wpływ na wydatki płatnika publicznego

W ramach opracowania zaadaptowano oszacowania liczby populacji docelowej przedstawione w ramach raportu OT.422.0.60.2024 dot. zmian w programie lekowym B.54. Przedstawiono oszacowania populacji aktualnie leczonej w PL B.54, projekcję liczby chorych na lata 2025-2028 oraz oszacowania wpływu na budżet zmian proponowanych w zleceniu MZ związanych ze wskazaniem off-label.

W ramach oszacowań uwzględniono domyślnie, że technologie (zasadniczo pomalidomid) zostaną objęte refundacją w ramach katalogu chemioterapii

### Aktualny stan populacji

W tabelach poniżej przedstawiono szczegółowe informacje dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytozy (ICD-10: C90.0), liczby chorych stosujących poszczególne technologie w programie lekowym B.54 oraz w katalogu chemioterapii, a także liczbę chorych, u których zrealizowano autologiczny i allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych od roku 2016 do 2023.

**Tabela 11. Liczba chorych z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytozy (ICD-10: C90.0) w latach 2016-2023 (dane SWIAD)**

Rok	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Liczba pacjentów (unikalne ID)	9546	10031	10452	10980	10841	11100	11636	12514

Prognozowanie w latach 2025-2028 przeprowadzono z zastosowaniem algorytmu wykładniczego (ETS). Oszacowano model o równaniu

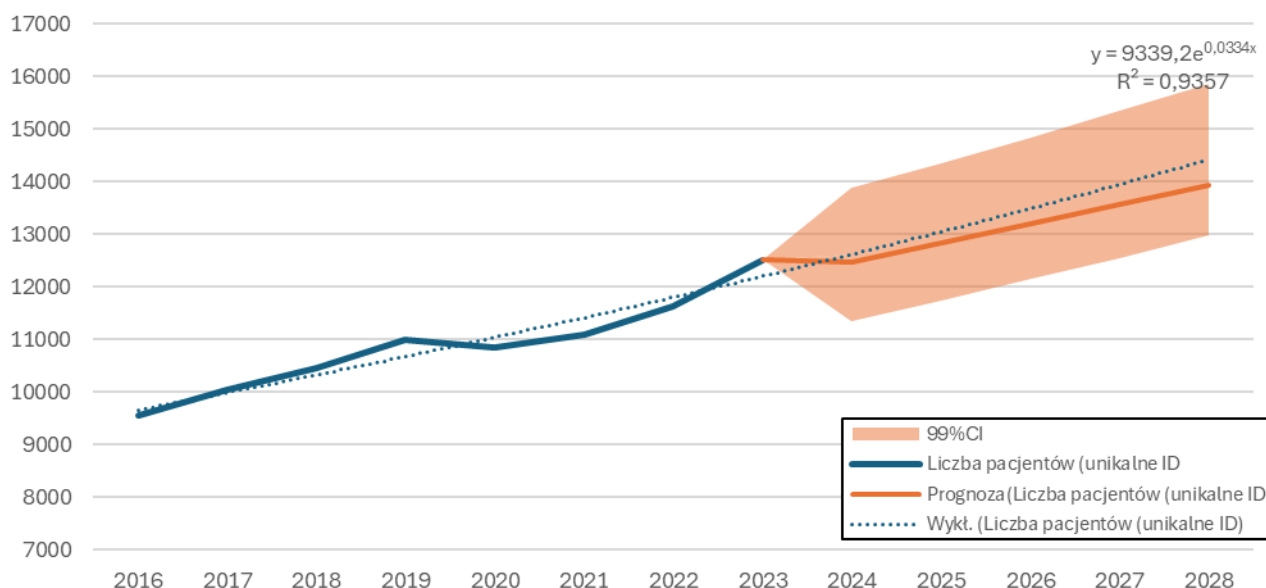
$$\hat{y}_x = 9339,2e^{0,0334x}, R^2 = 0,9357,$$

gdzie

$\hat{y}_x$ - estymowana prognoza populacji w roku x, przyjmując, że x przyjmuje wartość 1 dla roku 2016.

x – rok oszacowania;

który po inspekcji wizualnej miał najlepsze dopasowanie do posiadanych danych.

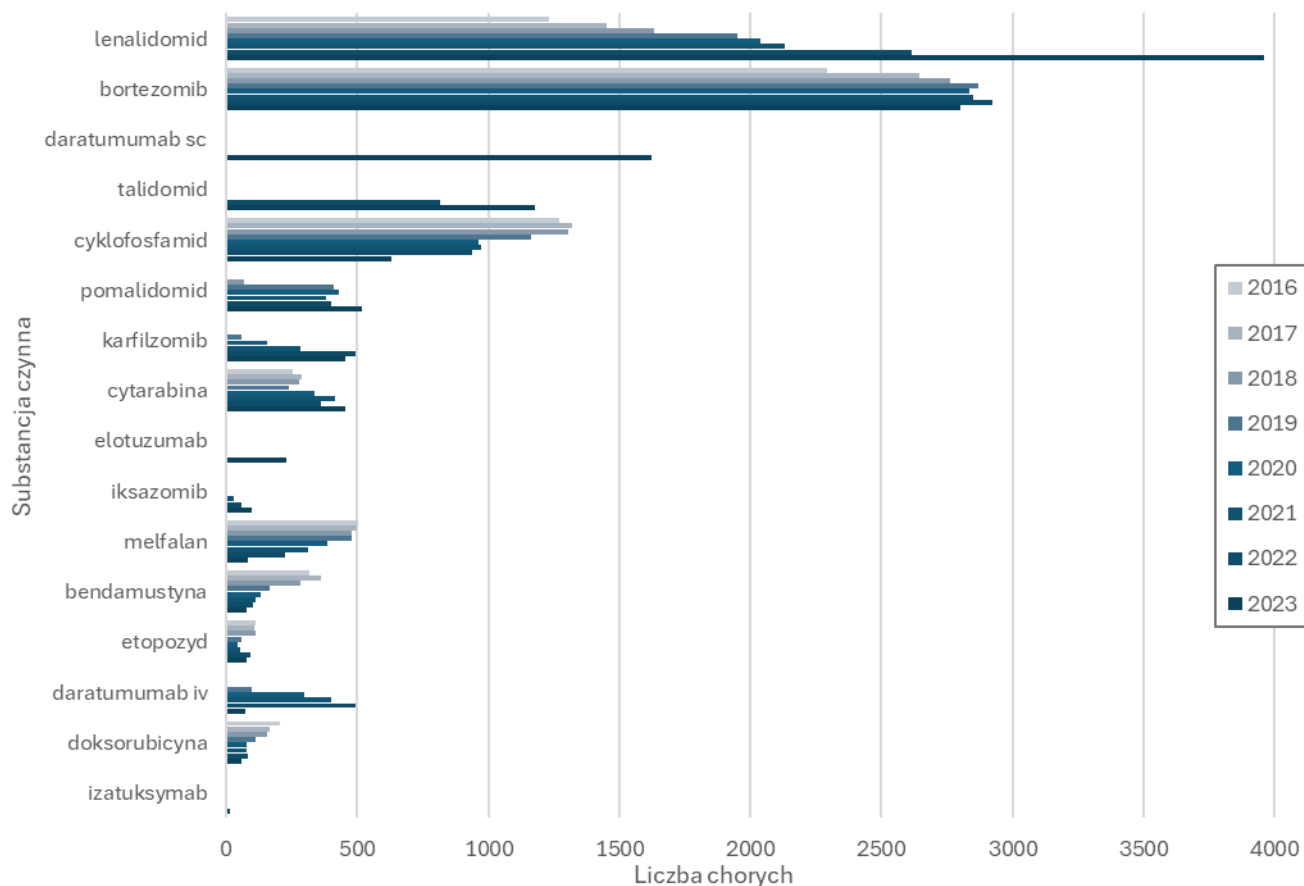


**Rysunek 14. Wykres prognozy populacji ze szpiczakiem plazmocytozy (opracowanie Agencji na podstawie danych SWIAD)**

Tabela 12. Zestawienie danych dot. leczenia chorych na szpiczaka plazmocytozy (dane SWIAD)

Liczba pacjentów (unikalne ID)	Technologia	Rok							
		2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Leczeni w PL B.54	lenalidomid	1231	1450	1634	1949	2040	2129	2614	-
	pomalidomid	-	-	67	410	429	382	399	516
	daratumumab sc	-	-	-	--	-	-	-	1622
	daratumumab iv	-	-	-	98	296	403	494	72
	karfilzomib	-	-	-	59	157	286	493	457
	elotuzumab	-	-	-	-	-	-	-	232
	iksazomib	-	-	-	-	-	30	59	98
	izatuksymab	-	-	-	-	-	-	-	14
łącznie*	1231	1450	1662	2213	2481	2692	3401	2416	
Leczeni substancjami z katalogu chemioterapii**	bortezomib	2295	2644	2760	2869	2836	2850	2923	2803
	cyklofosfamid	1271	1320	1306	1163	965	973	941	633
	lenalidomid	-	-	-	-	-	-	-	3961
	talidomid	-	-	-	-	-	-	815	1177
	melfalan	506	500	481	479	387	314	224	83
	cytarabina	255	290	277	240	336	416	362	456
	bendamustyna	318	362	282	165	132	113	104	77
	doksorubicyna	204	165	157	111	76	80	82	61
etopozyd	111	107	113	61	42	53	93	77	
Liczba chorych, u których sprawozdano przeszczepienie komórek krwiotwórczych	auto-HSCT	479	602	616	557	576	553	588	664
	allo-HSCT (dawca identyczny w HLA)	9	5	2	7	4	7	7	3
	allo-HSCT (dawca alternatywny)	15	4	6	7	5	13	18	24
Skróty: auto-HSCT – autologiczny przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych, allo-HSCT – allogeniczny przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych, iv – dożylnie, sc – podskórnym, PL – program lekowy									
* Pacjenci, u których sprawozdano co najmniej jedną substancję czynną w ramach PL B.54									
** Przedstawiono pierwsze 15 najczęściej stosowanych substancji czynnych w ramach chemioterapii (kody produktów kontraktowych: 03.0001.087.02; 03.0001.111.01; 03.0001.111.02; 03.0001.112.01; 03.0001.112.02; 03.0001.113.01; 03.0001.113.02; 03.0001.115.01; 03.0001.115.02)									





Rysunek 15. Rozpowszechnienie substancji czynnych w populacji polskiej stosowanych w leczeniu szpiczaka mnogiego (opracowanie własne na podstawie danych SWIAD)

### Oszacowanie populacji docelowej

Oszacowanie populacji docelowej przeprowadzono z uwzględnieniem korespondencji między MZ a Konsultant Krajowym w dziedzinie hematologii.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez p. prof. Ewę Lech-Marańdę w mailu z 25.08.2024 r. Szacowana wielkość populacji dla schematu PD (off-label) ok. 50 chorych rocznie, dla schematu PCD (off-label) ok. 50-70 chorych rocznie (głównie chorzy, którzy z powodu polineuropatii nie mogą otrzymać schematów z bortezomibem wcześniejszych linii leczenia).

W celu oszacowania populacji docelowej przyjęto, że schematy leczenia rozpocznie po 50 chorych w pierwszym roku analizy, natomiast w kolejnych latach wartość skorygowano o średni przyrost liczby chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (+3,4% rocznie). Przyjęto również arbitralny rozrzut  $\pm 10$  chorych dla wariantu minimalnego i maksymalnego.

Tabela 13. Oszacowanie populacji docelowej (opracowanie Agencji)

Wariant	rok	2025	2026	2027	2028
Podstawowy (Pd + PCd)		40+40	42+42	44+44	46+46
Minimalny (Pd + PCd)		50+50	52+52	54+54	56+56
Maksymalny (Pd + PCd)		60+60	63+63	66+66	69+69

### Komentarz – szacowanie populacji

Głównym ograniczeniem analizy jest zróżnicowanie populacji oraz potencjalna sekwencyjność leczenia, która nie realizuje się w pełni w horyzoncie analizy, a może mieć wpływ na przedstawione oszacowania, w tym konieczność stosowania szczególnych schematów leczenia przed rozpoczęciem bardziej zaawansowanej terapii (np. dla teklistamabu). Stąd przedstawione obliczenia liczby chorych należy traktować jako wartości konserwatywne, wskazujące na dynamikę zmian liczby pacjentów w programie lekowym (również



z obwieszczenia MZ (koszt lenalidomidu 04.2022/04.2023 obniżył się o 97%, a w horyzoncie 04.2022/04/2024 o 99%).

W poniższej tabeli przedstawiono roczne koszty terapii z zastosowaniem technologii stosowanych w leczeniu szpiczaka.

**Tabela 15. Zestawienie kosztów schematów terapeutycznych analizowanych w niniejszym problemie decyzyjnym**

Wyszczególnienie	Roczne	Miesięczne
Pd	██████████	██████████
EloPd	██████████	██████████
IsaPd	██████████	██████████
IRd	██████████	██████████
Tec	██████████	██████████
PVd	██████████	██████████
PCd	██████████	██████████
Kd	██████████	██████████
KRd	██████████	██████████

Leczenie zdarzeń niepożądanych, leczenie bólu i koszty opieki terminalnej

Ze względu na zróżnicowany profil zdarzeń niepożądanych oraz sekwencji leczenia przed koniecznością podjęcia opieki terminalnej odstąpiono od uwzględnienia wymienionych kosztów w ocenie wpływu na budżet płatnika.

**Oszacowanie wpływu na budżet**

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet stratyfikowane na wyniki dotyczące stosowanych leków, diagnostyki i monitorowania oraz wydania/podania leków

Przedstawiono również wariant analizy, w którym koszt stosowania pomalidomidu zostanie obniżony o 90% względem ceny z obwieszczenia MZ.

**Tabela 16. Zestawienie kosztów w horyzoncie analizy – populacja Pd i PCd po niepowodzeniu jednej linii leczenia (off-label) (opracowanie własne)**

Wyszczególnienie	2025	2026	2027	2028
<b>Oszacowanie prawdopodobne</b>				
Pd	██████████	██████████	██████████	██████████
PCd	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>WiP</b>	104 120,25 zł	300 507,06 zł	504 582,75 zł	716 347,32 zł
<b>DiM</b>	311 095,20 zł	897 868,61 zł	1 507 615,20 zł	2 140 334,98 zł
<b>SUMA</b>	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Oszacowanie minimalne</b>				
Pd	██████████	██████████	██████████	██████████
PCd	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>WiP</b>	83 296,20 zł	241 238,61 zł	406 869,90 zł	580 190,07 zł
<b>DiM</b>	248 876,16 zł	720 783,65 zł	1 215 664,32 zł	1 733 518,18 zł
<b>SUMA</b>	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Oszacowanie maksymalne</b>				
Pd	██████████	██████████	██████████	██████████
PCd	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>WiP</b>	124 944,30 zł	361 857,92 zł	610 304,85 zł	870 285,11 zł
<b>DiM</b>	373 314,24 zł	1 081 175,47 zł	1 823 496,48 zł	2 600 277,26 zł
<b>SUMA</b>	██████████	██████████	██████████	██████████
P – pomalidomid, V – bortezomib, d – deksametazon, DiM – diagnostyka i monitorowanie, WiP – wydanie/podanie leku				

**Tabela 17. Zestawienie kosztów w horyzoncie analizy – populacja Pd i PCd po niepowodzeniu jednej linii leczenia (off-label) w przypadku obniżenia ceny hurtowej brutto pomalidomidu o 90% względem ceny z obwieszczenia (opracowanie własne)**

Wyszczególnienie	2025	2026	2027	2028
<b>Oszacowanie prawdopodobne</b>				
Pd	1 086 116,10 zł	3 134 698,16 zł	5 263 485,72 zł	7 472 478,77 zł
PCd	1 097 520,38 zł	3 167 612,66 zł	5 318 752,61 zł	7 550 940,21 zł
WiP	104 120,25 zł	300 507,06 zł	504 582,75 zł	716 347,32 zł
DiM	311 095,20 zł	897 868,61 zł	1 507 615,20 zł	2 140 334,98 zł
<b>SUMA</b>	<b>2 598 851,93 zł</b>	<b>7 500 686,49 zł</b>	<b>12 594 436,28 zł</b>	<b>17 880 101,28 zł</b>
<b>Oszacowanie minimalne</b>				
Pd	868 892,88 zł	2 516 447,46 zł	4 244 207,53 zł	6 052 173,10 zł
PCd	878 016,30 zł	2 542 870,29 zł	4 288 771,94 zł	6 115 721,25 zł
WiP	83 296,20 zł	241 238,61 zł	406 869,90 zł	580 190,07 zł
DiM	248 876,16 zł	720 783,65 zł	1 215 664,32 zł	1 733 518,18 zł
<b>SUMA</b>	<b>2 079 081,54 zł</b>	<b>6 021 340,01 zł</b>	<b>10 155 513,70 zł</b>	<b>14 481 602,60 zł</b>
<b>Oszacowanie maksymalne</b>				
Pd	1 303 339,32 zł	3 774 671,19 zł	6 366 311,30 zł	9 078 259,65 zł
PCd	1 317 024,46 zł	3 814 305,44 zł	6 433 157,92 zł	9 173 581,88 zł
WiP	124 944,30 zł	361 857,92 zł	610 304,85 zł	870 285,11 zł
DiM	373 314,24 zł	1 081 175,47 zł	1 823 496,48 zł	2 600 277,26 zł
<b>SUMA</b>	<b>3 118 622,32 zł</b>	<b>9 032 010,01 zł</b>	<b>15 233 270,54 zł</b>	<b>21 722 403,90 zł</b>
P – pomalidomid, V – bortezomib, d – deksametazon, DiM – diagnostyka i monitorowanie, WiP – wydanie/podanie leku				

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami można wyciągnąć następujące wnioski:

- Koszt stosowania pomalidomidu w schematach Pd i PCd w ramach katalogu chemioterapii bez obniżenia ceny będzie wiązał się z wzrostem wydatków budżetowych 11,6 (9,3-13,9) mln zł w roku pierwszym, w związku z objęciem refundacją nowej populacji
- Koszt stosowania pomalidomidu w ocenianych schematach w kolejnych latach będzie rósł, równocześnie przedstawione oszacowania obarczone są istotnymi ograniczeniami, ponieważ nie uwzględniono śmiertelności i progresji choroby w analizowanej populacji, skuteczność po niepowodzeniu 1 linii leczenia prawdopodobnie będzie wyższa niż w kolejnych liniach, co ma dwukierunkowy wpływ na stabilność oszacowań. W związku z powyższym koszt objęcia pomalidomidu w nowym wskazaniu bez znaczącego obniżenia ceny powinien oscylować w zakresie ok. [REDACTED] rocznie (zgodnie z dwuletnim horyzontem analizy).
- W przypadku istotnego obniżenia kosztu pomalidomidu po przeniesieniu substancji do refundowanych w katalogu chemioterapii średni koszt roczny, na podstawie wcześniejszego wniosku, wynosił będzie 2,6-7,5 mln zł rocznie.
- Wniosek ogólny – przeniesienie technologii do kat. chemioterapii oraz objęcie refundacją w nowych wskazaniach przy założeniu istotnego obniżenia kosztu pomalidomidu będzie wiązał się ze wzrostem wydatków budżetu płatnika w wysokości [REDACTED] rocznie.
- Należy równocześnie podkreślić, iż w oszacowaniu wyłącznie przeniesienia pomalidomidu do katalogu chemioterapii (OT.422.0.60.2024) nie uwzględniono spadku kosztocłonności schematów wykorzystujących ocenianą substancję czynną (EloPd, IsaPd), w przypadku których również mogą być generowane oszczędności, co może mieć istotny wpływ na wybór terapii optymalnych z perspektywy płatnika i klinicysty.

#### **Komentarz Agencji – oszacowanie wpływu na budżet**

Przedstawione powyżej oszacowania wpływu na budżet płatnika związane z wprowadzeniem kompleksowych zmian w programie lekowym oraz objęcia refundacją nowych schematów terapeutycznych, w tym off-label, są uwarunkowane szeregiem założeń, w szczególności: prognozowaną liczbą osób, których dotyczy zmiana, przyjętym oszacowaniem kosztu różniącego stan aktualny i nowy, a także funkcjonującą praktyką lekarską związaną z realizacją programu lekowego (leczenia chemioterapią).

Na szczególną uwagę w ocenie wpływu na budżet płatnika należy zwrócić na niepewności związane z wielkością populacji docelowej.

W przypadku populacji stosującej leki wyłącznie z katalogu C wprowadzenie zmian spowoduje wzrost kosztu monitorowania oraz wydawania leków ze względu na alternatywne stawki rozliczenia kosztów leków stosowanych w ramach katalogu chemioterapii. Wielkość tego wpływu uzależniona jest od populacji, która będzie kontynuowała leczenie w programie lekowym lub z niego wyjdzie. **W szerszym horyzoncie populacja stosująca pomalidomid powinna się zwiększać** ze względu na pojawianie się nowych technologii wykorzystujących ocenianą substancję czynną jako składowa schematów wielolekowych.

W ramach oszacowań nie uwzględniono śmiertelności pacjentów oraz czasu do progresji, jednocześnie należy podkreślić, iż w przypadku choroby postępującej, jaką jest szpiczak plazmocytowy oraz w związku z pojawieniem się w ostatnich latach nowych technologii stosowanych w tej chorobie (co powoduje konieczność modelowania wielu linii leczenia) możliwość implementacji ww. parametrów do modelu BIA jest ograniczona.

## 10. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia MZ

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2024, poz. 146, z późn. zm.), pismami znak PLR2.4504.604.2024.2.PR oraz PLR2.4504.604.2024.3.PR (data wpływu do AOTMiT 07.10.2024 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenia dotyczące: przygotowania materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących:

- Oceny zasadności zmiany kategorii dostępności refundacyjnej dla produktów leczniczych z substancją czynną *pomalidomid* z *lek stosowany w ramach programu lekowego B.54 LECZENIE CHORYCH NA SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO* (ICD-10: C90.0) na *lek stosowany w ramach chemioterapii: we wskazaniu określonym stanem klinicznym*;
- Ocena zasadności objęcia refundacją produktów leczniczych z substancją czynną *pomalidomid* w nowym wskazaniu, dotychczas nieobjętym refundacją, w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: *lek stosowany w ramach chemioterapii: we wskazaniu określonym stanem klinicznym*.
- **oceny stosowania pomalidomidu we wskazaniach pozarejestacyjnych – szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0) w przypadku:**
  - **leczenia w skojarzeniu z cyklofosfamidem i deksametazonem dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, w tym zawierającą lenalidomid;**
  - **leczenia w skojarzeniu z deksametazonem dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, w tym zawierającą lenalidomid**

w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

W załączeniu do zlecenia MZ przekazane zostały wersje projektów proponowanych załączników on-label i off-label dla pomalidomidu:

- POMALIDOMID obejmujący wskazania zarejestrowane (on-label) określone zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) oraz aktualnym programem lekowym B.54 – załącznik C.XX.a. (patrz rozdz. 2.2).
- **POMALIDOMID obejmujący wskazania pozarejestacyjne (off-label), rozszerzający populację docelową o nowe wskazania terapeutyczne – załącznik C.XX.b. (patrz rozdz. 2.2).**

oraz dołączono korespondencję z p. prof. Ewą Lech-Marańdą – Konsultant Krajową ds. hematologii

Dodatkowo do zlecenia przekazano aktualnie obowiązujące decyzje z instrumentami dzielenia ryzyka (RSS) dla leków zawierających pomalidomid.

**Niniejsze opracowanie dotyczy oceny stosowania pomalidomidu we wskazaniach pozarejestacyjnych (off-label). Opracowanie dot. wskazań on-label oraz zmiany kategorii refundacyjnej z programu lekowego do katalogu chemioterapii stanowi raport OT.422.0.60.2024.**

### Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono trzy dokumenty z wytycznymi: polskimi (PGSz 2023), amerykańskimi (NCCN 2024), oraz australijskimi (MSAG 2022). Zalecenia polskie (PGSz 2022/2023) wskazują, że strategia leczenia nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocytowego powinna być ustalana indywidualnie ze względu na różnorodność sytuacji klinicznych. Rekomendacje amerykańskie (NCCN 2024) wymieniają wiele schematów w przypadku nawrotu po 1 – 3 linii leczenia. W wytycznych MSAG 2022 pomalidomid wymieniono wśród opcji leczenia MM po 1-3 liniach leczenia oraz po więcej niż 3 liniach leczenia. Podsumowując, w wytycznych wskazano, że leczenie nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego wymaga indywidualnego podejścia przy umożliwieniu zastosowania różnych schematów leczenia, oraz wszystkie dokumenty zalecają leczenie w ramach badań klinicznych, jeśli są dostępne. Oceniana technologia wymieniona jest jako opcja po wcześniejszych 1-3 liniach leczenia oraz 3+.

## Rekomendacje finansowe

Odnaleziono łącznie osiem dokumentów wytycznych opublikowanych w latach 2014-2021. Według odnalezionych rekomendacji pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jest rekomendowany w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali już co najmniej jedno wcześniejsze leczenie lenalidomidem oraz w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, po niepowodzeniu leczenia zarówno bortezomibem, jak i lenalidomidem, oraz którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia i wykazali progresję choroby.

## Alternatywne technologie medyczne

Alternatywne technologie medyczne w PL B.54 dla wskazań off-label dla pomalidomidu:

- Schemat pomalidomid+bortezomib+deksametazon (PVd) do 4 linii,
- Schemat daratumumab+bortezomib+deksametazon (DVd) do 4 linii,
- Schemat daratumumab+lenalidomid+deksametazon (DRd) do 4 linii,
- Schemat karfilzomib+deksametazon (Kd),
- Schemat karfilzomib+lenalidomid+deksametazon (KRd),
- Schemat elotuzumab+pomalidomid+deksametazon (EloPd) po niepowodzeniu 2 linii,
- Schemat izatuksymab+pomalidomid+deksametazon (IsaPd) po niepowodzeniu 2 linii,
- schemat iksazomib+lenalidomid+deksametazon (IRd) stosowany od 2 linii,
- Monoterapia teklistamab (Tec) (od 4. linii),
- Schemat Pd (w przypadku porównania z PCd po niepowodzeniu 2 linii).

## Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku przeprowadzonego przeglądu dla populacji Pd (druga linia) odnaleziono badanie randomizowane APOLLO (Dimopoulos 2021). Było to badanie otwarte, randomizowane fazy 3 (APOLLO) przeprowadzone w 48 ośrodkach akademickich i szpitalach w 12 krajach europejskich. Kwalifikujący się dorośli pacjenci mieli nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego, stan sprawności Eastern Cooperative Oncology Group 0-2, co najmniej jedną poprzednią linię terapii, w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu i byli oporni na lenalidomid, jeśli otrzymali tylko jedną poprzednią linię terapii. Pacjenci zostali losowo przydzieleni (1:1) do otrzymywania pomalidomidu i deksametazonu w monoterapii lub daratumumabu plus pomalidomidu i deksametazonu.

Badanie przeprowadzono w 48 ośrodkach wśród dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim z mierzalną chorobą. Grupa daratumumabu plus pomalidomidu i deksametazonu wykazała lepsze przeżycie wolne od progresji w porównaniu z grupą pomalidomidu i deksametazonu (mediana 12,4 miesiąca [95% CI 8,3–19,3] w porównaniu z 6,9 miesiąca [5,5–9,3]; współczynnik ryzyka 0,63 [95% CI 0,47–0,85],  $p = 0,0018$ ). Wśród pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim schemat daratumumab plus pomalidomid i deksametazon zmniejszył ryzyko progresji choroby lub zgonu w porównaniu z pomalidomidem i deksametazonem w monoterapii i może być uważany za nową opcję leczenia w tym przypadku. Podsumowując, podskórny daratumumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem wiązał się ze znaczną korzyścią w zakresie przeżycia bez progresji i wyższymi wskaźnikami całkowitej odpowiedzi i lepszymi i wynikami poniżej prognozy  $10^{-5}$  dla minimalnej choroby resztkowej niż pomalidomid i deksametazon w monoterapii. W przypadku analizy bezpieczeństwa, najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3 lub 4 były neutropenia (101 [68%] na 149 pacjentów w grupie daratumumab plus pomalidomid i deksametazon w porównaniu do 76 [51%] na 150 pacjentów w grupie pomalidomid i deksametazon), niedokrwistość (25 [17%] w porównaniu do 32 [21%]) i trombocytopenia (26 [17%] w porównaniu do 27 [18%]). Poważne działania niepożądane wystąpiły u 75 (50%) na 149 pacjentów w grupie daratumumab plus pomalidomid i deksametazon w porównaniu do 59 (39%) na 150 pacjentów w grupie pomalidomid i deksametazon; zapalenie płuc (23 [15%] vs 12 [8%] pacjentów) i zakażenie dolnych dróg oddechowych (18 [12%] vs 14 [9%]) były najczęstsze. Zgony w trakcie leczenia zgłoszono u 11 (7%) pacjentów w grupie daratumumabu plus pomalidomidu i deksametazonu w porównaniu do 11 (7%) pacjentów w grupie pomalidomidu i deksametazonu. Podsumowując, dane te wskazują, że podskórny daratumumab plus pomalidomid i deksametazon jest skuteczną i wygodną opcją leczenia dla pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię, w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu dla populacji PCd odnaleziono następujące siedem opracowań: badanie fazy II Baz 2016, badanie fazy III Chng 2020 (zawierające jedynie dane dotyczące bezpieczeństwa), badanie fazy II Garderet 2018, badanie RWD Rodriguez-Otero 2021, badanie fazy II Soekojo 2019, badanie fazy III Song 2023 oraz badanie fazy II Weisel 2019.

Badanie Baz 2016 było randomizowanym, wieloośrodkowym badaniem fazy II, w którym udział wzięli pacjenci ze szpiczakiem opornym na lenalidomid. Pacjentów przydzielono losowo (1:1) do otrzymywania pomalidomidu w połączeniu z deksametazonem (ramię B, n=36) lub pomalidomidu, deksametazonu i cyklofosfamidu (PomCyDex) (ramię C, n=34). ORR wynosił 38,9% (95% przedział ufności [CI], 23-54,8%) i 64,7% (95% CI, 48,6-80,8%) odpowiednio dla ramion B i C (P = 0,035). Mediana przeżycia bez progresji (PFS) wynosiła 4,4 (95% CI, 2,3-5,7) i 9,5 miesiąca (95% CI, 4,6-14) odpowiednio dla ramion B i C (P = 0,106). Podsumowując, PomCyDex jest dobrze tolerowany i skutkuje zwiększonym ORR i PFS w porównaniu z PomDex u pacjentów z opornym na lenalidomid szpiczakiem.

Badanie Chng 2020 to wciąż trwające, niezakończone, prospektywne badanie trzeciej fazy, randomizowane oceniające pomalidomid plus deksametazon z cyklofosfamidem lub bez u pacjentów w populacji azjatyckiej ze szpiczakiem, opornym na lenalidomid i inhibitory proteasomu. Do badania włączono 46 pacjentów. 89% pacjentów doświadczyło zdarzeń niepożądanych (AE) dowolnego stopnia. Spośród 297 epizodów AE, 43% miało stopień 3 lub wyższy, przy czym 50% tych epizodów była związanych z lekami. 57% pacjentów doświadczyło poważnych AE (SAE) dowolnego stopnia. Spośród 74 epizodów SAE, 89% miało stopień 3 lub wyższy, przy czym 49% tych epizodów było związanych z lekami badanymi. Prawie wszystkie te zdarzenia były związane z cytopenią i zakażeniami. U 20 (44%) pacjentów rozwinęła się gorączka neutropeniczna stopnia 3, a u 9 (20%) pacjentów wystąpiło zapalenie płuc stopnia 3 lub wyższego. Tylko u 1 pacjenta wystąpiła neuropatia obwodowa stopnia 3, u 1 pacjenta wystąpiła zatorowość płucna stopnia 3, u 1 pacjenta wystąpiła żylna choroba zakrzepowo-zatorowa stopnia 3, a u 1 pacjenta wystąpiła niewydolność nerek stopnia 3. Podczas mediany czasu obserwacji wynoszącej 10,9 miesiąca 9 z 46 pacjentów zmarło, a u 21 wystąpił postęp choroby. Trzech pacjentów wycofało się z powodu toksyczności. W pośredniej analizie (*interim analysis*) wykazano możliwość zastosowania i skuteczność tej kombinacji. Dłuższy okres obserwacji i końcowa analiza badania będą potrzebne, aby ustalić terapeutyczną przewagę PCD nad PD w nawrotowym i opornym na leczenie szpiczaku opornym na lenalidomid.

Badanie Garderet 2018 to wieloośrodkowe badanie fazy II oceniające skuteczność i bezpieczeństwo pomalidomidu – cyklofosfamidu – deksametazonu (PCD) u pacjentów ze MM w pierwszym nawrocie po leczeniu lenalidomidem – bortezomibem – deksametazonem. Do analizy mITT włączono 97 pacjentów. Pierwszorzędownym punktem końcowym była częściowa remisja lub lepsza po początkowych 4 cyklach PCD. Odpowiedzi uzyskano u 82/97 (85%) ocenianych pacjentów: całkowita remisja (n = 1; 1%), bardzo dobra częściowa remisja (n = 32; 33%) i częściowa remisja (n = 49; 51%). Trzech pacjentów (3%) miało stabilną chorobę, a 6 (6%) miało progresję choroby (6 niepowodzeń odpowiedzi). Czterdziestu pięciu (94%) z 48 pacjentów w ramieniu A przeszło planowy ASCT. PCD było skuteczną terapią po pierwszym nawrocie po schemacie lenalidomid-bortezomib-deksametazon. Po 4 cyklach wskaźnik częściowej remisji lub lepszej wyniósł 85%, a wykonano 94% planowanych ASCT. Podsumowując, w pełni doustna, stosunkowo niedroga PCD była wysoce skuteczna i bezpieczna jako leczenie drugiej linii u pacjentów narażonych na lenalidomid-bortezomib-deksametazon. Dodanie przeciwciała monoklonalnego mogłoby dodatkowo zwiększyć jej skuteczność.

Badanie Soekojo 2019 to prospektywne badanie kliniczne fazy II mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa połączenia pomalidomidu i deksametazonu (PomDex) +/- cyklofosfamidu u pacjentów w populacji azjatyckiej z nawrotowym/opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których nie udało się uzyskać leczenia lenalidomidem i bortezomibem. Do badania włączono łącznie 136 pacjentów. Mediana PFS wynosiła odpowiednio 9 i 10,8 miesiąca dla grup PomDex i PomCyDex. Mediana OS wynosiła 16,3 miesiąca. Podsumowując, połączenie pomalidomidu i deksametazonu jest skuteczną opcją u pacjentów azjatyckich z nawrotowym/opornym MM, którzy byli oporni na lenalidomid z nawrotem po poprzednim leczeniu bortezomibem, a dodanie cyklofosfamidu u pacjentów z suboptymalną odpowiedzią może jeszcze bardziej poprawić wyniki. Ten schemat wydaje się być aktywny w różnych grupach wiekowych i przy wcześniejszych liniach leczenia u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie MM.

Badanie Rodriguez-Otero 2021 to badanie przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD) w kohorcie pacjentów z RRMM leczonych pomalidomidem, cyklofosfamidem i deksametazonem (PomCiDex). Włączono 108 pacjentów. Całkowity wskaźnik odpowiedzi wyniósł 39%, a wskaźnik korzyści klinicznej wyniósł 93%. Mediana PFS wyniosła 7,6 miesiąca; mediana całkowitego przeżycia (OS) wyniosła 12,6 miesiąca. Mediana PFS i przeżycia OS były spójne we wszystkich analizowanych podgrupach. Wydłużone PFS i OS stwierdzono u pacjentów z reakcją na leczenie. PomCiDex pozostaje łatwą w leczeniu,



opłacalną i całkowicie doustną kombinacją trzylekową dla pacjentów z RRMM. Głównymi ograniczeniami badania są jego retrospektywny charakter i niewielka liczba pacjentów włączonych.

Badanie Song 2023 to randomizowane, dwuramienne, wieloośrodkowe, międzynarodowe, prospektywne badanie fazy III dla pomalidomidu cyklofosfamidu deksametazonu (PCD) w porównaniu z pomalidomidem deksametazonem (PD) w nawrocie lub opornym szpiczaku, do którego włączono 124 pacjentów. Badanie to wykazało, że PCD znacząco wydłużyło PFS, poprawiło ORR i DOR w porównaniu z PD u pacjentów z RRMM i wcześniejszym narażeniem na inhibitor proteasomu i lenalidomid. Leczenie PCD stanowi opcję terapeutyczną w tej populacji pacjentów, z akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

Z kolei badanie Weisel 2019, to badanie wieloośrodkowe, fazy II, z jedną grupą kontrolną, mające na celu ocenę skuteczności dodania cyklofosfamidu do pomalidomidu i deksametazonu po trzech cyklach lub progresji pierwotnej w ciągu pierwszych trzech cykli w leczeniu MM. Włączono 60 pacjentów. W badaniu osiągnięto obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR) wynoszący 31% i 35% oraz medianę PFS wynoszącą 4,0 i 4,2 miesiąca. Dodanie cyklofosfamidu do leków immunomodulujących wykazało poprawę skuteczności w odniesieniu do ORR i PFS. Potrójna kombinacja pomalidomidu, cyklofosfamidu i deksametazonu jest opłacalnym i łatwym do podania leczeniem skojarzonym dla pacjentów z RRMM.

### **Analiza wpływu na budżet płatnika**

Oszacowania wpływu na budżet płatnika związane z wprowadzeniem kompleksowych zmian w programie lekowym (m. in. włączenie refundacji Pvd po niepowodzeniu 4 linii leczenia, przeniesienie P do katalogu chemioterapii, refundacja we wskazaniu off-label schematów PCd i Pd po niepowodzeniu pierwszej linii) są uwarunkowane szeregiem założeń, w szczególności: prognozowaną liczbą osób, których dotyczy zmiana, przyjętym oszacowaniem kosztu różniącego stan aktualny i nowy, a także funkcjonującą praktyką lekarską związaną z realizacją programu lekowego (leczenia chemioterapią).

Na szczególną uwagę w ocenie wpływu na budżet płatnika należy zwrócić na niepewności związane z wielkością populacji docelowej – przedstawiono oszacowania dla przykładowej kohorty ok. 50 pacjentów dla każdego schematu na podstawie opinii eksperta przekazanej do MZ.

Największy inkrementalny wpływ na przedstawione oszacowania względem sytuacji aktualnej ma koszt technologii analizowanych, a także dynamika zmiany kosztu związanej z możliwością refundacji substancji generycznych.

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami wpływ na budżet płatnika pozytywnej decyzji wyniesie ok. ██████████ zł rocznie

## 11. Źródła

### Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

<b>AWMSG 2015</b>	<a href="https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/pomalidomide-immovoid/">https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/pomalidomide-immovoid/</a>	(dostęp: 22.11.2024)
<b>AWMSG 2019</b>	<a href="https://awttc.nhs.wales/files/soas/statement-of-advice-soa-pomalidomide-immovoid-3515/">https://awttc.nhs.wales/files/soas/statement-of-advice-soa-pomalidomide-immovoid-3515/</a>	(dostęp: 22.11.2024)
<b>CADTH 2014</b>	<a href="https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-pomalyst-mm-fn-rec.pdf">https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-pomalyst-mm-fn-rec.pdf</a>	(dostęp: 22.11.2024)
<b>CADTH 2019</b>	<a href="https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10165PomalidomideBortezomibMM_fnRec_EarlyConv_18Sep2019_fin_al.pdf">https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10165PomalidomideBortezomibMM_fnRec_EarlyConv_18Sep2019_fin_al.pdf</a>	(dostęp: 22.11.2024)
<b>HAS 2014</b>	<a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-06/immovoid_en_ct13215_val.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-06/immovoid_en_ct13215_val.pdf</a>	(dostęp: 22.11.2024)
<b>HAS 2020</b>	<a href="https://www.has-sante.fr/jcms/p_3161436/fr/immovoid-pomalidomide">https://www.has-sante.fr/jcms/p_3161436/fr/immovoid-pomalidomide</a>	(dostęp: 22.11.2024)
<b>MSAG 2022</b>	<a href="https://myeloma.org.au/wp-content/uploads/2022/09/MSAG_Myeloma-Clinical-Practice-Guideline-2022_Final-1.pdf">https://myeloma.org.au/wp-content/uploads/2022/09/MSAG_Myeloma-Clinical-Practice-Guideline-2022_Final-1.pdf</a>	(dostęp: 22.11.2024)
<b>NCCN 2023</b>	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma. Version 2.2024 – November 2023 <a href="https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&amp;id=1445">https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&amp;id=1445</a>	(dostęp: 22.11.2024)
<b>NICE 2017</b>	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta427">https://www.nice.org.uk/guidance/ta427</a>	(dostęp: 22.11.2024)
<b>NICE 2019</b>	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta602">https://www.nice.org.uk/guidance/ta602</a>	(dostęp: 22.11.2024)
<b>NICE 2021</b>	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta726">https://www.nice.org.uk/guidance/ta726</a>	(dostęp: 22.11.2024)
<b>PGSz 2023</b>	<a href="http://szpiczak.org/wp-content/uploads/aktualnosci/2022/Zalecenia-Polskiej-Grupy-Szpiczakowej-2022_2023.pdf">http://szpiczak.org/wp-content/uploads/aktualnosci/2022/Zalecenia-Polskiej-Grupy-Szpiczakowej-2022_2023.pdf</a>	(dostęp: 22.11.2024)
<b>SMC 2014</b>	<a href="https://scottishmedicines.org.uk/media/2172/pomalidomide_immovoid_resubmission_final_nov_2014_for_website.pdf">https://scottishmedicines.org.uk/media/2172/pomalidomide_immovoid_resubmission_final_nov_2014_for_website.pdf</a>	(dostęp: 22.11.2024)
<b>SMC 2019</b>	<a href="https://scottishmedicines.org.uk/media/4629/pomalidomide-immovoid-non-sub-final-july-2019-for-website.pdf">https://scottishmedicines.org.uk/media/4629/pomalidomide-immovoid-non-sub-final-july-2019-for-website.pdf</a>	(dostęp: 22.11.2024)

### Pozostałe publikacje

<b>Dimopoulos 2021</b>	Dimopoulos, M. A., Terpos, E., Boccadoro, M., Delimpasi, S., Beksac, M., Katodritou, E., Moreau, P., Baldini, L., Symeonidis, A., Bila, J., Oriol, A., Mateos, M. V., Einsele, H., Orfanidis, I., Ahmadi, T., Ukrepec, J., Kampfenkel, T., Schechter, J. M., Qiu, Y., Amin, H., ... APOLLO Trial Investigators (2021). Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. <i>The Lancet. Oncology</i> , 22(6), 801–812. <a href="https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00128-5">https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00128-5</a>	
<b>Baz 2016</b>	Baz, R. C., Martin, T. G., 3rd, Lin, H. Y., Zhao, X., Shain, K. H., Cho, H. J., Wolf, J. L., Mahindra, A., Chari, A., Sullivan, D. M., Nardelli, L. A., Lau, K., Alsina, M., & Jagannath, S. (2016). Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma. <i>Blood</i> , 127(21), 2561–2568. <a href="https://doi.org/10.1182/blood-2015-11-682518">https://doi.org/10.1182/blood-2015-11-682518</a>	
<b>Chng 2020</b>	Chng, W. J., Li, X., Lin, C., Kim, J. S., Handa, H., & Durie, B. G. (2020). Phase 3 Study of Pomalidomide with Cyclophosphamide and Dexamethasone Versus Pomalidomide and Dexamethasone in Asian Patients with Relapsed/Refractory Myeloma (RRMM)-Interim Analysis of a Trial By the Asian Myeloma Network (AMN). <i>Blood</i> , 136, 1.	
<b>Garderet 2018</b>	Garderet, L., Kuhnowski, F., Berge, B., Roussel, M., Escoffre-Barbe, M., Lafon, I., Facon, T., Leleu, X., Karlin, L., Perrot, A., Moreau, P., Marit, G., Stoppa, A. M., Royer, B., Chateleix, C., Tiab, M., Araujo, C., Lenain, P., Macro, M., Voog, E., ... Attal, M. (2018). Pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. <i>Blood</i> , 132(24), 2555–2563. <a href="https://doi.org/10.1182/blood-2018-07-863829">https://doi.org/10.1182/blood-2018-07-863829</a>	
<b>Rodriguez-Otero 2021</b>	Rodriguez-Otero, P., Sirvent, M., González-Rodríguez, A. P., Lavilla, E., de Coca, A. G., Arguiñano, J. M., Martí, J. M., Cabañas, V., Motlló, C., de Cabo, E., Encinas, C., Murillo, I., Hernández-Rivas, J. Á., Pérez-Persona, E., Casado, F., Sampol, A., García, R., Blanchard, M. J., Anguita, M., Lafuente, A. P., ... San Miguel, J. F. (2021). Pomalidomide, Cyclophosphamide, and Dexamethasone for the Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Real-World Analysis of the Pethema-GEM Experience. <i>Clinical lymphoma, myeloma &amp; leukemia</i> , 21(6), 413–420. <a href="https://doi.org/10.1016/j.clml.2021.02.004">https://doi.org/10.1016/j.clml.2021.02.004</a>	
<b>Soekojo 2019</b>	Soekojo, C. Y., Kim, K., Huang, S. Y., Chim, C. S., Takezako, N., Asaoku, H., ... & Chng, W. J. (2019). Pomalidomide and dexamethasone combination with additional cyclophosphamide in relapsed/refractory multiple myeloma (AMN001)—a trial by the Asian Myeloma Network. <i>Blood cancer journal</i> , 9(10), 83.	
<b>Song 2023</b>	Song, Y., Kim, J. S., Chim, C. S., Lee, J. J., Yoon, S. S., Ng, S. C., ... & Chng, W. J. (2023). Randomized Phase 3 Study of Pomalidomide Cyclophosphamide Dexamethasone (PCD) Versus Pomalidomide Dexamethasone (PD) in Relapse or Refractory Myeloma: An Asian Myeloma Network (AMN) Study. <i>Blood</i> , 142, 1009.	
<b>Weisel 2019</b>	Weisel, K. C., Scheid, C., Zago, M., Besemer, B., Mai, E. K., Haenel, M., Duerig, J., Munder, M., Lindemann, H. W., Seckinger, A., Kunz, C., Benner, A., Hose, D., Jauch, A., Salwender, H., & Goldschmidt, H. (2019). Addition of cyclophosphamide on insufficient response to pomalidomide and dexamethasone: results of the phase II PERSPECTIVE Multiple Myeloma trial. <i>Blood cancer journal</i> , 9(4), 45. <a href="https://doi.org/10.1038/s41408-019-0206-8">https://doi.org/10.1038/s41408-019-0206-8</a>	

## 12. Załączniki

### Załącznik 1. Wyszukiwanie publikacji do analizy klinicznej

#### 1. Strategie wyszukiwania

**Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (via PubMed) – data wyszukiwania: 08.11.2024 r.**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	multiple myeloma[mesh]	49 969
#2	multiple myeloma[tiab]	49 610
#3	plasma cell myeloma[tiab]	969
#4	#1 or #2 or #3	65 132
#5	pomalidomide[tiab]	1 190
#6	imnovid or pomalyst or CC4047 or CC-4047[tiab]	1 311
#7	#5 or #6	1 311
#8	#4 and #7	925

**Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE (via Ovid) – 08.11.2024 r.**

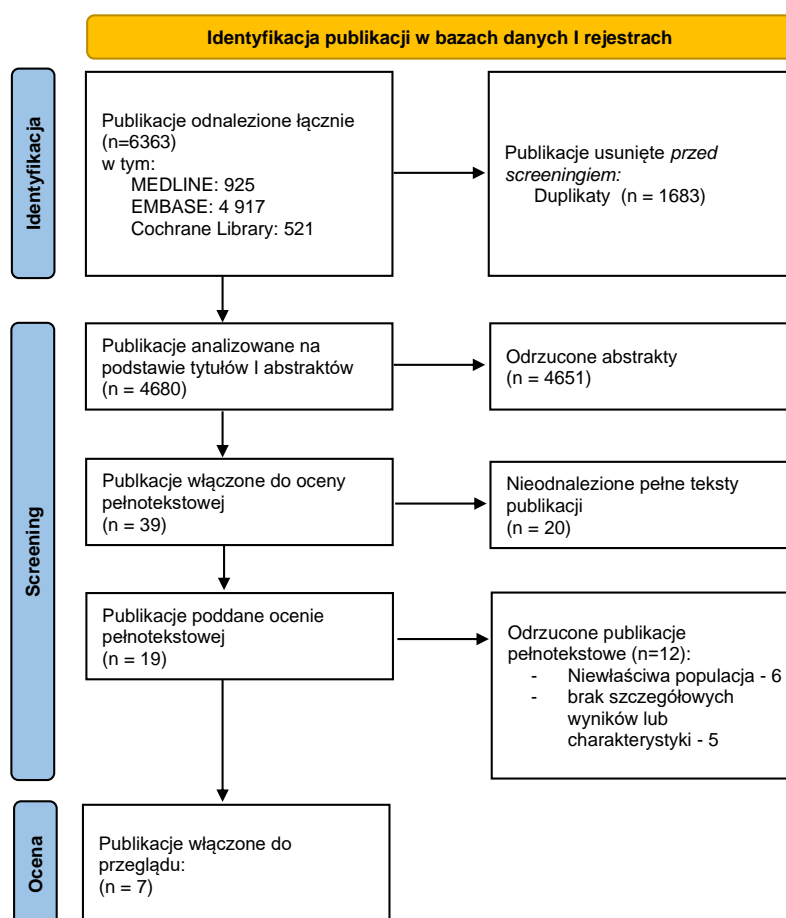
Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	multiple.mp.	2 663 507
2	plasma cell.mp.	62 832
3	1 or 2	2 703 453
4	myeloma/	19 199
5	3 and 4	10 133
6	exp multiple myeloma/	105 516
7	5 or 6	109 013
8	pomalidomide.mp.	673
9	(imnovid or pomalyst or CC-4047 or CC4047).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	401
10	8 or 9	6 862
11	7 and 10	4 917

mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word

**Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library – 08.11.2024 r.**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees	2 502
#2	multiple or plasma cell:ab,ti,kw	135 577
#3	myeloma:ti,ab,kw	7 117
#4	#2 and #3	6 691
#5	#1 or #4	6 691
#6	pomalidomide:ti,ab,kw	586
#7	imnovid or pomalyst or CC4047 or CC-4047:ti,ab,kw	63
#8	#6 or #7	592
#9	#5 and #8	521

## 2. Schemat PRISMA



Rysunek 16. Schemat PRISMA

Tabela 21. Lista odrzuconych publikacji pełnotekstowych

Lp.	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Arcuri LJ, Americo AD. Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in the bortezomib and lenalidomide era: a systematic review and network meta-analysis. <i>Annals of Hematology</i> . 2021;100(3):725-34	brak szczegółowych wyników lub charakterystyki
2	Mohyuddin GR, Hampton J, Aziz M, Khuder S, Malis S et al. A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Data on Efficacy of Novel Therapy Combinations in Patients with Lenalidomide-refractory Multiple Myeloma. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma &amp; Leukemia</i> . 2021;21(7):489-96	brak szczegółowych wyników lub charakterystyki
3	Chen R, Wang Y, Luan C, Gao C, Zhang X, Chen B. Effect of pomalidomide on relapsed/refractory multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. <i>Journal of Cancer</i> . 2017;8(10):1801-8	brak szczegółowych wyników lub charakterystyki
4	Liu J, Yang H, Liang X, Wang Y, Hou J et al. Meta-analysis of the efficacy of treatments for newly diagnosed and relapsed/refractory multiple myeloma with del(17p). <i>Oncotarget</i> . 2017;8(37):62435-44	Niewłaściwa populacja
5	Ye L, Zhou F, Cheng D, Xie M, Yan X, et al. Efficacy and safety of anti-CD38 monoclonal antibodies in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. <i>Frontiers in Oncology</i> . 2023;13:1240318	brak szczegółowych wyników lub charakterystyki
6	Garderet L, Kuhnowski F, Berge B, Roussel M, Devlamynck L et al. Pomalidomide and dexamethasone until progression after first salvage therapy in multiple myeloma. <i>British Journal of Haematology</i> . 2023;201(5):1103-15	Niewłaściwa populacja
7	Chari A, Cho HJ, Parekh S, Lau K, Morgaan G et al. A phase II study of pomalidomide, daily low dose oral cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. <i>Blood</i> . 2016;128(22)	brak szczegółowych wyników lub charakterystyki
8	Weisel K, Salwender H, Scheid C, Zago M, Besemer B et al. Pomalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone in case of suboptimal response to pomalidomide and dexamethasone alone in relapsed and/or refractory multiple myeloma: final results of the GMMG-PERSPECTIVE trial. <i>Oncology research and treatment</i> . 2018;41:133-44	brak szczegółowych wyników lub charakterystyki

9	Park H, Byun JM, Yoon SS, Koh Y, Yoon SW et al. Cyclophosphamide addition to pomalidomide/dexamethasone is not necessarily associated with universal benefits in RRMMg	Niewłaściwa populacja
10	Van Oekelen I, Parekh S, Cho HJ, Vishnuvardhan N, Madduri D, et al. A phase II study of pomalidomide, daily oral cyclophosphamide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. <i>Leukemia &amp; Lymphoma</i> . 2020;61(9):2208-15	Niewłaściwa populacja
11	Fang X, Chai X, Zhu G, Li J, He Y, et al. Efficacy and safety of pomalidomide combined with cyclophosphamide and dexamethasone in treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. <i>Cancer Research and Clinic</i> . 2021;35(4):252-7	brak szczegółowych wyników lub charakterystyki
12	Brioli A, Ernst T, Hilgendorf I, Heidel F, Hunstig F, et al. Pomalidomide, Cyclophosphamide and Dexamethasone (PCD) is an effective salvage regimen for multiple myeloma (MM) patients relapsed and/or refractory to Daratumumab (dara). <i>Oncology Research and Treatment</i> . 2019;42(0):278	Niewłaściwa populacja