



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Nexpovio (selineksor)

we wskazaniu:

w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu szpiczaka mnogiego u dorosłych, u których wcześniej zastosowano co najmniej cztery metody leczenia i u których choroba okazała się oporna na leczenie co najmniej dwoma inhibitorami proteasomu, dwoma środkami immunomodulującymi oraz przeciwciałem monoklonalnym przeciwko CD38 i którzy wykazywali progresję choroby na ostatniej terapii.

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022

Nr: 16/2022

Data ukończenia: 18.02.2022

Spis treści

1	KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE.....	4
1.1	Przedmiot analizy	4
1.2	Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	4
1.3	Ocena populacji docelowej.....	5
1.4	Ocena jakości dowodów naukowych	5
1.5	Ocena siły interwencji.....	6
1.6	Ocena ekonomiczna.....	7
1.7	Ocena niepewności wnioskowania	7
2	PRZEDMIOT ANALIZY	8
2.1	Informacje podstawowe.....	8
2.2	Szczegółowe warunki stosowania.....	10
2.2.1.	Przeciwwskazania	10
2.2.2.	Diagnostyka.....	10
2.2.1.1	Diagnostyka przy kwalifikacji	10
2.2.1.2	Monitorowanie.....	10
3	OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	11
3.1	Zdefiniowanie stanu klinicznego	11
3.1.1	Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY).....	11
3.1.2	Problem zdrowotny - Informacje ogólne	13
3.1.3.	Kryteria populacji docelowej	14
3.2	Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	16
3.3	Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	20
3.4	Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	21
3.4.1.	Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych	21
3.4.2.	Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	23
3.5	Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	23
3.6	Horizon scanning.....	24
4	WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ	25
4.1	Szacowanie wielkości populacji	25
4.1.1.	Opis metodyki.....	25
4.1.2.	Wyniki oszacowań	25
4.2	Podsumowanie szacowania populacji.....	25
5	JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH	26
5.1	Wyszukiwanie dowodów naukowych	26
5.2	Opis badań	27
5.3	Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii.....	30
5.4	Ocena jakości badań.....	30
5.4.1.	Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE	30
5.4.2.	Opis komparatora	31
5.4.3.	Opis punktów końcowych	31
5.4.4.	Ocena innych elementów jakości badania.....	31

5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	31
5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania	32
5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego	32
6 OCENA SIŁY INTERWENCJI	33
6.1 Ocena skuteczności klinicznej	33
6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania	39
6.3 Podsumowanie siły interwencji	43
7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI	44
7.1 Założenia i dane wejściowe do modelu	44
7.1.1 Założenia	44
7.1.2 Dane wejściowe	44
7.2 Oszacowanie kosztów terapii	44
7.2.1. Założenia	44
7.2.2. Wyniki	44
7.2.3. Podsumowanie	45
7.3. Model farmakoekonomiczny	45
7.3.1. Założenia	45
7.3.2. Wyniki	45
7.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA	45
7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych	45
7.6. Podsumowanie oceny ekonomicznej	47
8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA	48
8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego	48
8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability)	48
8.3. Niepewność dodatkowych danych	48
8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego	48
8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego	48
8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania	48
9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH	50
9.1. Populacja docelowa	50
9.2. Wskaźniki oceny efektywności	50
9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne	50
10. PIŚMIENNICTWO	51
11. ZAŁĄCZNIKI	52

1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

1.1 Przedmiot analizy

Przedmiotem analizy jest produkt leczniczy Nexpovio, zawierający substancję czynną selineksor, zarejestrowany do stosowania w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu szpiczaka mnogiego u dorosłych, u których wcześniej zastosowano co najmniej cztery metody leczenia i u których choroba okazała się oporna na leczenie co najmniej dwoma inhibitorami proteasomu, dwoma środkami immunomodulującymi oraz przeciwciałem monoklonalnym przeciwko CD38 i którzy wykazywali progresję choroby na ostatniej terapii.

Dopuszczenie do obrotu przeprowadzono zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego (26.03.2021 r., EMA). Zostało ono przyznane w interesie zdrowia publicznego, ponieważ lek jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby zdrowotne, a korzyści wynikające z natychmiastowej dostępności przewyższają ryzyko wynikające z mniej obszernych danych niż zwykle są wymagane. Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania. Produkt nie posiada statusu leku sierocego.

Lek ma postać tabletek powlekanych po 20 mg w opakowaniach po 12 tabl., 16 tabl., 20 tabl. i 32 tabl. Zalecana dawka początkowa to 80 mg selineksoru w dniach 1 i 3 każdego tygodnia. Lek jest stosowany do momentu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

Selineksor jest odwracalnym, selektywnym inhibitorem eksportu jądrowego (SINE), który w sposób swoisty blokuje eksportynę 1 (XPO1). XPO1 jest głównym mediatorem eksportu jądrowego wielu białek cargo, w tym białek będących supresorami guza (ang. tumour suppressor protein, TSP), regulatorów wzrostu oraz mRNA białek sprzyjających wzrostowi nowotworu (onkogennych). Zahamowanie XPO1 przez selineksor prowadzi do znaczącej kumulacji TSP w jądrze, zatrzymania cyklu komórkowego, obniżenia ilości niektórych onkobiłek, takich jak c-Myc i cyklina D1 oraz apoptozy komórek nowotworowych.

W ChPL Nexpovio nie wyszczególniono kryteriów diagnostycznych dla pacjentów ze szpiczakiem mnogim, odniesiono się jedynie do monitorowania stanu pacjenta przed rozpoczęciem terapii oraz w trakcie leczenia. Wskazano, że w punkcie początkowym leczenia należy wykonać: badanie morfologiczne krwi, kontrolę masy ciała, stanu odżywienia i objętości pacjenta, badanie poziomu sodu we krwi i test ciążowy (u kobiet zdolnych do posiadania potomstwa). Morfologię krwi i poziomu sodu oraz masę ciała należy kontrolować również po rozpoczęciu leczenia (przez pierwsze dwa miesiące częściej niż w późniejszym okresie leczenia). Dodatkowo wskazano, że po rozpoczęciu leczenia w związku z ryzykiem wystąpienia małopłytkowości/neutropenii pacjentów trzeba monitorować pod kątem objawów wystąpienia krwawienia/zakażenia; wskazano, że pacjentów obarczonych dużym ryzykiem zespołu rozpadu guza należy ściśle monitorować oraz wskazano, że jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia selineksorem, należy natychmiast odstawić produkt leczniczy, a pacjentkę poddać ocenie pod kątem możliwego ryzyka dla płodu.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Leczenie szpiczaka mnogiego 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. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi ~70 lat.

W raporcie oceniającym EPAR wskazano, że zarejestrowanie leku Nexpovio w ocenianym wskazaniu obejmuje populację pacjentów z niezaspokojoną potrzebą zdrowotną – istnieje wyraźna potrzeba na nowe terapie, ponieważ opcje leczenia są bardzo ograniczone, a ich mediana całkowitego przeżycia wynosi około 3-5 miesięcy. Mając na uwadze to, że u prawie wszystkich pacjentów zaobserwuje się nawrót choroby i oporność na dostępne opcje leczenia, a czas trwania remisji na ogół ulega skróceniu z każdym kolejnym zastosowanym schematem, potrzebne są kolejne opcje leczenia, mające na celu osiągnięcie kontroli i remisji choroby tak długo, jak to możliwe. Według EMA każdy produkt leczniczy o pozytywnym stosunku korzyści do ryzyka i nowym mechanizmie działania może zapewnić pacjentom znaczną korzyść terapeutyczną. Zarejestrowanie daratumumabu i szerokie jego stosowanie we wcześniejszych liniach terapii spowodowało powstanie nowej populacji pacjentów odpornej na leczenie wszystkimi lekami – pacjenci oporni na 3 klasy leków (co najmniej 1 inhibitor proteasomu, co najmniej 1 lek immunomodulujący i przeciwciało monoklonalne anty-CD38). Pacjenci ci generalnie byli już leczeni wszystkimi 5 lekami demonstrującymi skuteczność w monoterapii

(z lub bez glikokortykoidów) – bortezomib, karfilzomib, lenalidomid, pomalidomid i daratumumab. Większość z tych osób otrzymywała już leki alkilujące, inne leki przeciw szpiczakowi mnogiemu, wiele podań glikokortykoidów, ma wiele chorób współistniejących i otrzymuje wiele innych leków. Biorąc pod uwagę, że nie ma dostępnych leków o udowodnionej korzyści klinicznej w leczeniu pacjentów z opornością na 3 klasy leków wskazuje to na wyraźną niezaspokojoną potrzebę zdrowotną.

Biorąc pod uwagę powyższe wydaje się, że aktualnie dostępne w Polsce opcje leczenia dla populacji z ocenianym wskazaniem są bardzo ograniczone. Jest to zgodne również z powyższym stanowiskiem EMA przedstawionym w EPAR dla leku Nexpovio.

1.3 Ocena populacji docelowej

Opierając się na oszacowaniach eksperta do innego zlecenia realizowanego przez AOTMiT obejmującego podobną do aktualnie ocenianą populację przyjęto, że będzie to 5-20 osób rocznie. Zgodnie z ChPL Nexpovio mediana czasu trwania leczenia selineksorem w badaniu STORM Część 2 (dane dla grupy 83 osób ze wskazaniem rejestracyjnym) wynosiła 9 tygodni (zakres: 1; 61). Biorąc powyższe pod uwagę założono, że nie będzie zachodziło kumulowanie się pacjentów leczonych z roku na rok.

Przyjęto, że wszyscy pacjenci ze wskazaniem rejestracyjnym będą stosować lek Nexpovio w scenariuszu nowym. Należy zaznaczyć, że w rzeczywistości nie wszyscy pacjenci otrzymają ocenianą technologię. Przeprowadzone oszacowania można traktować jak górną granicę oszacowania populacji docelowej.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Wskazanie dla leku Nexpovio zostało zarejestrowane na podstawie badania jednoramiennego fazy IIb STORM (Część 2) – wyniki dla grupy 83 pacjentów leczonych wcześniej co najmniej 4 schematami leczenia oraz opornych na 5 substancji, tj. bortezomib, karfilzomib, lenalidomid, pomalidomid i daratumumab. Jest to zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym, tzn. wcześniej zastosowano co najmniej 4 metody leczenia i oporność na leczenie co najmniej dwoma inhibitorami proteasomu, dwoma środkami immunomodulującymi oraz przeciwciałem monoklonalnym przeciwko CD38. W kryteriach kwalifikacji do badania nie wskazano, że pacjenci mają mieć progresję choroby podczas ostatniej terapii – zgodnie z charakterystyką wyjściową populacji wspomnianych 83 pacjentów, u 18% z nich podczas uprzednio stosowanego leczenia jako odpowiedź na terapię zarejestrowano chorobę postępującą.

Pomimo uzyskania wysokiej oceny jakości zgodnie z narzędziem NICE (ocena 7/8 pkt.) wnioskowanie na podstawie analizowanego badania o skuteczności leczenia produktem Nexpovio jest obciążone niepewnością. Spośród wyników dla ocenianych punktów końcowych w badaniu STORM (Część 2) tylko część była dostępna dla populacji będącej podstawą do zarejestrowania wskazania (N=83 os.).

Jak wskazała EMA w raporcie oceniającym EPAR główna niepewność oceny wyników związana jest z faktem, że badanie jest jednoramienne i nie ma porównania z inną interwencją, co w połączeniu z niewielką liczbą pacjentów wpływa na interpretację korzyści klinicznych. Niepewność co do wpływu obserwowanych w badaniu wyników na długoterminowe korzyści z leczenia w szczególności w zakresie przeżycia całkowitego. Istnieje potrzeba dalszej oceny ilościowej skuteczności selineksoru w badaniu porównawczym – wnioskodawca został zobowiązany do przedłożenia wyników badania BOSTON (badanie III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania selineksoru w skojarzeniu z bortezomibem i niskimi dawkami deksametazonu do bortezomibu z niskimi dawkami deksametazonu u dorosłych pacjentów z nawrotowym, opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których zastosowano od 1 do 3 wcześniejszych schematów leczenia). Wskazano, że nie jest możliwe pełne oszacowanie rzeczywistej roli składników ocenianego skojarzenia leków (selineksor+deksametazon).

Zgodnie z uwagami EMA w raporcie oceniającym EPAR dla leku Nexpovio, pierwszorzędowy punkt końcowy w postaci całkowitego odsetka odpowiedzi (ang. overall response rate, ORR) jest akceptowalny dla celów rejestracyjnych, gdy nie ma terapii o udowodnionej korzyści pod względem PFS lub OS, ponieważ jest wyraźnym odzwierciedleniem efektu farmakodynamicznego (aktywności przeciwnowotworowej).

1.5 Ocena siły interwencji

Spśród 123 pacjentów włączonych do badania STORM (Część 2), populacja 83 osób odpowiadała wskazaniu rejestracyjnemu, obejmującemu osoby dorosłe ze szpiczakiem mnogim leczonych wcześniej co najmniej 4 schematami leczenia, których choroba okazała się oporna na co najmniej dwa inhibitory proteasomu, dwa leki immunomodulujące i jedno przeciwciało monoklonalne anty-CD38. Były to leki takie jak: bortezomib, karfilzomib, pomalidomid, lenalidomid i daratumumab. Zgodnie z charakterystyką wyjściową wśród tych 83 osób mediana wieku wyniosła 65,3 lat (zakres: 40; 86), 61,4% grupy stanowili mężczyźni. Większość pacjentów była rasy białej (70%). Mediana czasu trwania uprzedniej terapii wyniosła 11,9 tygodni: około 39% pacjentów miało częściową lub lepszą niż częściowa odpowiedź na leczenie, 7% miało minimalną odpowiedź na leczenie, u 24% zaobserwowano chorobę stabilną, u 18% progresję choroby, a w przypadku 12% pacjentów brakowało danych. Mediana okresu obserwacji dla podgrupy pacjentów z USA wyniosła 15,0 miesięcy, a dla pacjentów spoza USA 14,6 miesięcy.

Mediana przeżycia całkowitego (ang. overall survival, OS) wyniosła 8,4 miesiąca [95%CI: 5,9; 11,2]. Całkowity odsetek odpowiedzi (ang. overall response rate, ORR) wyniósł 25,3% [95%CI: 16,3; 36,0]. Przekonującej całkowitej odpowiedzi na leczenie (ang. stringent complete response, sCR) nie zaobserwowano u żadnego pacjenta (0%) [w Charakterystyce Produktu Leczniczego Nexpovio odnaleziono inne wartości niż w raporcie oceniającym EPAR, tzn. 1 pacjent z sCR (1,2%)]. Całkowitą odpowiedź na leczenie (ang. complete response, CR) zaobserwowano u 1 pacjenta (1,2%) [w Charakterystyce Produktu Leczniczego Nexpovio odnaleziono inne wartości niż w raporcie oceniającym EPAR, tzn. 0 pacjentów z CR (0%)]. Bardzo dobrą odpowiedź częściową na leczenie (ang. very good partial response, VGPR) zaobserwowano u 4 pacjentów (4,8%). Częściową odpowiedź na leczenie (ang. partial response, PR) zaobserwowano u 16 pacjentów (19,3%). Mediana czasu do odpowiedzi na leczenie (ang. time to response) wyniosła 3,9 tygodnia. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response, DOR) wyniosła 3,8 miesiąca [95%CI: 2,3; 10,8]. Mediana czasu trwania korzyści klinicznej (ang. duration of clinical benefit, DCB) wyniosła 3,8 miesiące [95%CI: 2,8; 10,8]. Mediana czasu do progresji (ang. time to progression, TTP) wyniosła 3 miesiące [95%CI: 2,2; 4,7]. Minimalną odpowiedź na leczenie (ang. minimal response, MR) zaobserwowano u 10 pacjentów (12%). Stabilizację choroby (ang. stable disease, SD) zaobserwowano u 32 pacjentów (38,6%). Chorobę postępującą (ang. progressive disease, PD)/nienadającą się do oceny (ang. not evaluable, NE) zaobserwowano u 20 pacjentów (24,1%).

Europejska Agencja Leków w raporcie oceniającym EPAR dla leku Nexpovio wskazała, że wynik w zakresie całkowitego odsetka odpowiedzi (ang. overall response rate, ORR), w grupie pacjentów z opornością na 5 substancji (83 osoby z badania STORM (Część 2)), wynoszący 25,3% [95% CI: 16,3; 36,0] można uznać za istotny i oczekuje się, że przełoży się na klinicznie istotną korzyść w proponowanej populacji docelowej.

Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas leczenia (związek z leczeniem selineksorem lub deksametazonem określony jako: możliwy, prawdopodobny lub definitywny) zaobserwowano u prawie wszystkich pacjentów (98%). U większości z nich były to zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia (89,4%), natomiast poważne wystąpiły u 31% pacjentów. Modyfikacja dawki w związku ze zdarzeniami niepożądanymi była konieczna u 72% pacjentów – łącznie, doprowadziły one do dyskontynuacji leczenia u 20% pacjentów.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, które wystąpiły podczas leczenia u co najmniej 50% pacjentów były: trombocytopenia, nudności, anemia, zmęczenie, zmniejszenie apetytu oraz zmniejszenie masy ciała.

Zdarzeniami niepożądanymi, które prowadziły do wycofania się z badania były: zmęczenie, nudności, zmniejszenie apetytu, trombocytopenia, spadek masy ciała, astenia, zapalenie płuc oraz wymioty. Łącznie z powodu zdarzeń niepożądanych zmarło 12 osób, w tym 3 zgony zostały uznane jako związane z zastosowanym leczeniem.

W dokumencie EPAR oceniającym lek Nexpovio wskazano, że brak grupy kontrolnej w badaniu STORM jest jednym z ograniczeń analizy bezpieczeństwa, zwłaszcza w grupie pacjentów mocno przeleczonych ponieważ stwarza to trudności w ustaleniu, które zdarzenia niepożądane związane były ze stosowanym leczeniem, a które wynikają z wcześniej zastosowanego leczenia/przebiegu choroby. Wskazano, że ogólnie tolerancja selineksoru wydaje się niska, patrząc na wysoki odsetek pacjentów wymagających modyfikacji dawki w związku ze zdarzeniami niepożądanymi. W dniu zamknięcia bazy danych (7 września 2019 r.) wszyscy pacjenci przerwali leczenie w ramach badania, większość z nich z powodu progresji choroby (56,1%). Wskazano, że niepokoi jednak duża liczba pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu działań niepożądanych.

1.6 Ocena ekonomiczna

W związku z brakiem wystarczających danych do przeprowadzenia modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Do wyliczeń kosztu terapii uwzględniono dane z badania rejestracyjnego: mediana dawki wynosząca 880 mg na cały okres leczenia oraz mediana czasu leczenia wynosząca 9 tygodni. Nie uwzględniono kosztów deksametazonu (ze względu na niską cenę) z którym selineksor jest stosowany w skojarzeniu. Koszt leczenia produktem leczniczym Nexpovio na pacjenta oszacowano na 201,8 tys. PLN. Należy podkreślić, że ze względu na przyjęte założenia, przedstawione oszacowania mogą być ograniczone błędem i stanowią wartości orientacyjne.

W wyniku wyszukiwania nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych. Na stronach NICE odnaleziono dokument z 2021 roku wskazujący, że NICE nie jest w stanie wydać zalecenia dotyczącego stosowania selineksoru w skojarzeniu z małą dawką deksametazonu w leczeniu opornego na leczenie szpiczaka mnogiego, w związku z tym, że firma Karyopharm Therapeutics potwierdziła, że nie zamierza składać aplikacji i nie będzie wprowadzać technologii w Wielkiej Brytanii. Podobnie, na stronie AWMSG odnaleziono informację, że wniosek spełnił warunki wykluczenia z oceny ze względu na dokument wydany przez NICE.

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Wskazanie dla leku Nexpovio zostało zarejestrowane na podstawie badania jednoramiennego fazy IIb STORM (Część 2) – wyniki dla grupy 83 pacjentów leczonych wcześniej co najmniej 4 schematami leczenia oraz opornych na 5 substancji, tj. bortezomib, karfilzomib, lenalidomid, pomalidomid i daratumumab. Jest to zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym, tzn. wcześniej zastosowano co najmniej 4 metody leczenia i oporność na leczenie co najmniej dwoma inhibitorami proteasomu, dwoma środkami immunomodulującymi oraz przeciwciałem monoklonalnym przeciwko CD38. W kryteriach kwalifikacji do badania nie wskazano, że pacjenci mają mieć progresję choroby podczas ostatniej terapii – zgodnie z charakterystyką wyjściową populacji wspomnianych 83 pacjentów, u 18% z nich podczas uprzednio stosowanego leczenia jako odpowiedź na terapię zarejestrowano chorobę postępującą.

Pomimo uzyskania wysokiej oceny jakości zgodnie z narzędziem NICE (ocena 7/8 pkt.) wnioskowanie na podstawie analizowanego badania o skuteczności leczenia produktem Nexpovio jest obarczone niepewnością. Spośród wyników dla ocenianych punktów końcowych w badaniu STORM (Część 2) tylko część była dostępna dla populacji będącej podstawą do zarejestrowania wskazania (N=83 os.).

Jak wskazała EMA w raporcie oceniającym EPAR główna niepewność oceny wyników związana jest z faktem, że badanie jest jednoramienne i nie ma porównania z inną interwencją, co w połączeniu z niewielką liczbą pacjentów wpływa na interpretację korzyści klinicznych. Niepewność co do wpływu obserwowanych w badaniu wyników na długoterminowe korzyści z leczenia w szczególności w zakresie przeżycia całkowitego. Istnieje potrzeba dalszej oceny ilościowej skuteczności selineksoru w badaniu porównawczym – wnioskodawca został zobowiązany do przedłożenia wyników badania BOSTON (badanie III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania selineksoru w skojarzeniu z bortezomibem i niskimi dawkami deksametazonu do bortezomibu z niskimi dawkami deksametazonu u dorosłych pacjentów z nawrotowym, opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których zastosowano od 1 do 3 wcześniejszych schematów leczenia). Wskazano, że nie jest możliwe pełne oszacowanie rzeczywistej roli składników ocenianego skojarzenia leków (selineksor+deksametazon).

Zgodnie z uwagami EMA w raporcie oceniającym EPAR dla leku Nexpovio, pierwszorzędowy punkt końcowy w postaci całkowitego odsetka odpowiedzi (ang. overall response rate, ORR) jest akceptowalny dla celów rejestracyjnych, gdy nie ma terapii o udowodnionej korzyści pod względem PFS lub OS, ponieważ jest wyraźnym odzwierciedleniem efektu farmakodynamicznego (aktywności przeciwnowotworowej).

Zgodnie z charakterystyką wyjściową pacjentów włączonych do badania STORM (Część 2) 70% było pacjentami rasy białej. Badanie nie było przeprowadzane w Polsce.

2 PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. European Public Assessment Report, EPAR).

2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Nexpovio, tabletki powlekane, 20 mg, 12 tabl., 16 tabl., 20 tabl., 32 tabl.
Substancja czynna	selineksor
Oceniane wskazanie	W skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu szpiczaka mnogiego u dorosłych, u których wcześniej zastosowano co najmniej cztery metody leczenia i u których choroba okazała się oporna na leczenie co najmniej dwoma inhibitorami proteasomu, dwoma środkami immunomodulującymi oraz przeciwciałem monoklonalnym przeciwko CD38 i którzy wykazywali progresję choroby na ostatniej terapii ICD-10 C 90.0
Kryteria diagnostyczne	ChPL Nexpovio nie zawiera szczególnych kryteriów diagnostycznych dla pacjentów ze szpiczakiem mnogim, odnosi się jedynie do monitorowania stanu pacjenta przed rozpoczęciem terapii oraz w trakcie leczenia.
Pozostałe zarejestrowane wskazania	Brak.
Dawkowanie	Zalecana dawka początkowa to 80 mg selineksoru w dniach 1 i 3 każdego tygodnia. Zalecana dawka początkowa deksametazonu wynosi 20 mg i powinna być przyjmowana doustnie w dniach 1 i 3 każdego tygodnia razem z selineksorem. Leczenie należy kontynuować do momentu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. W przypadku pominięcia lub opóźnienia dawki selineksoru lub wystąpienia wymiotów po przyjęciu dawki selineksoru nie należy przyjmować powtórnej dawki. Kolejną dawkę pacjent powinien przyjąć w kolejnym wyznaczonym dniu.
Droga podania	doustnie
Mechanizm działania	Selineksor jest odwracalnym, selektywnym inhibitorem eksportu jądrowego (SINE), który w sposób swoisty blokuje eksportynę 1 (XPO1). XPO1 jest głównym mediatorem eksportu jądrowego wielu białek cargo, w tym białek będących supresorami guza (ang. tumour suppressor protein, TSP), regulatorów wzrostu oraz mRNA białek sprzyjających wzrostowi nowotworu (onkogennych). Zahamowanie XPO1 przez selineksor prowadzi do znaczącej kumulacji TSP w jądrze, zatrzymania cyklu komórkowego, obniżenia ilości niektórych onkobiałek, takich jak c-Myc i cyklina D1 oraz apoptozy komórek nowotworowych.
Grupa ATC	L01XX66
Status leku sierocego	Nie.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt leczniczy Nexpovio został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Zostało to przyznane w interesie zdrowia publicznego, ponieważ lek jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby zdrowotne, a korzyści wynikające z natychmiastowej dostępności przewyższają ryzyko wynikające z mniej obszernych danych niż zwykle są wymagane. Lek posiada oznaczenie czarnego trójkąta, czyli produktu podlegającego dalszemu, dodatkowemu monitorowaniu oraz wymaga przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie jego stosowania. Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

	Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14-a rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności: aby potwierdzić skuteczność i bezpieczeństwo stosowania selineksoru w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu szpiczaka mnogiego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano co najmniej cztery wcześniejsze terapie i których choroba jest oporna na leczenie co najmniej dwoma inhibitorami proteasomu, dwoma środkami immunomodulującymi i przeciwciałem monoklonalnym anti-CD38 i u których wystąpiła progresja choroby podczas ostatniej terapii, podmiot odpowiedzialny powinien przesłać wyniki badania KCP-330-023/BOSTON fazy III (zamknięcie rejestracji danych: luty 2021 r.) oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania selineksoru w skojarzeniu z bortezomibem i niskimi dawkami deksametazonu w porównaniu z bortezomibem w skojarzeniu z niskimi dawkami deksametazonu u dorosłych pacjentów z nawrotowym opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których zastosowano od 1 do 3 wcześniejszych schematów leczenia szpiczaka mnogiego (maj 2021 r.).
Data dopuszczenia do obrotu	2021-03-26
Podmiot odpowiedzialny	Karyopharm Europe GmbH Franziska-Bilek-Weg 9 D-80339 Monachium Niemcy

Źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego Nexpovio (ostatnia aktualizacja 14.10.2021 r.):
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexpovio-epar-product-information_pl.pdf

2.2 Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, powidon K30, krzemionka koloidalna, magnezu stearynian, celuloza mikrokrystaliczna, sodu laurylosiarczan, talk, alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany, glicerolu monostearnian, polisorbát 80, tytanu dwutlenek, makrogol, indygotyny lak glinowy, błękitu brylantowego FCF lak glinowy.

2.2.2. Diagnostyka

W ChPL Nexpovio przedstawiono informacje na temat diagnostyki przy kwalifikacji oraz monitorowania pacjenta w trakcie leczenia.

2.2.1.1 Diagnostyka przy kwalifikacji

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL Nexpovio w punkcie początkowym należy wykonać:

- badanie morfologiczne krwi,
- kontrola masy ciała, stanu odżywienia i objętości pacjenta,
- poziom sodu w surowicy krwi,
- test ciążowy (u kobiet zdolnych do posiadania potomstwa).

2.2.1.2 Monitorowanie

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL Nexpovio w trakcie leczenia należy wykonywać:

- badanie morfologiczne krwi (wskazano, że przez pierwsze dwa miesiące leczenia monitorowanie powinno być częstsze),
- ocenę masy ciała, stanu odżywienia i objętości pacjenta (wskazano, że przez pierwsze dwa miesiące leczenia monitorowanie powinno być częstsze),
- poziom sodu w surowicy krwi (wskazano, że przez pierwsze dwa miesiące leczenia monitorowanie powinno być częstsze),
- pacjentów obarczonych dużym ryzykiem zespołu rozpadu guza należy ściśle monitorować,
- w związku z ryzykiem wystąpienia małopłytkowości pacjentów należy monitorować pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych krwawienia i bezzwłocznie poddawać ocenie,
- w związku z ryzykiem wystąpienia neutropenii pacjentów należy monitorować pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych zakażenia i bezzwłocznie poddawać ocenie,
- jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia selineksorem, należy natychmiast odstawić produkt leczniczy, a pacjentkę poddać ocenie pod kątem możliwego ryzyka dla płodu.

3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) produkt leczniczy Nexpio stosowany we wskazaniu: w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu szpiczaka mnogiego u dorosłych, u których wcześniej zastosowano co najmniej cztery metody leczenia i u których choroba okazała się oporna na leczenie co najmniej dwoma inhibitorami proteasomu, dwoma środkami immunomodulującymi oraz przeciwciałem monoklonalnym przeciwko CD38 i którzy wykazywali progresję choroby na ostatniej terapii, klasyfikowany jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii Szpiczak mnogi (C88-C90.32). W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie 4,3 nowych przypadków na 100 tys. ludności, chorobowość związana z Szpiczak mnogi (C88-C90.32) wynosiła odpowiednio 7,6 na 100 tys. ludności u obu płci.

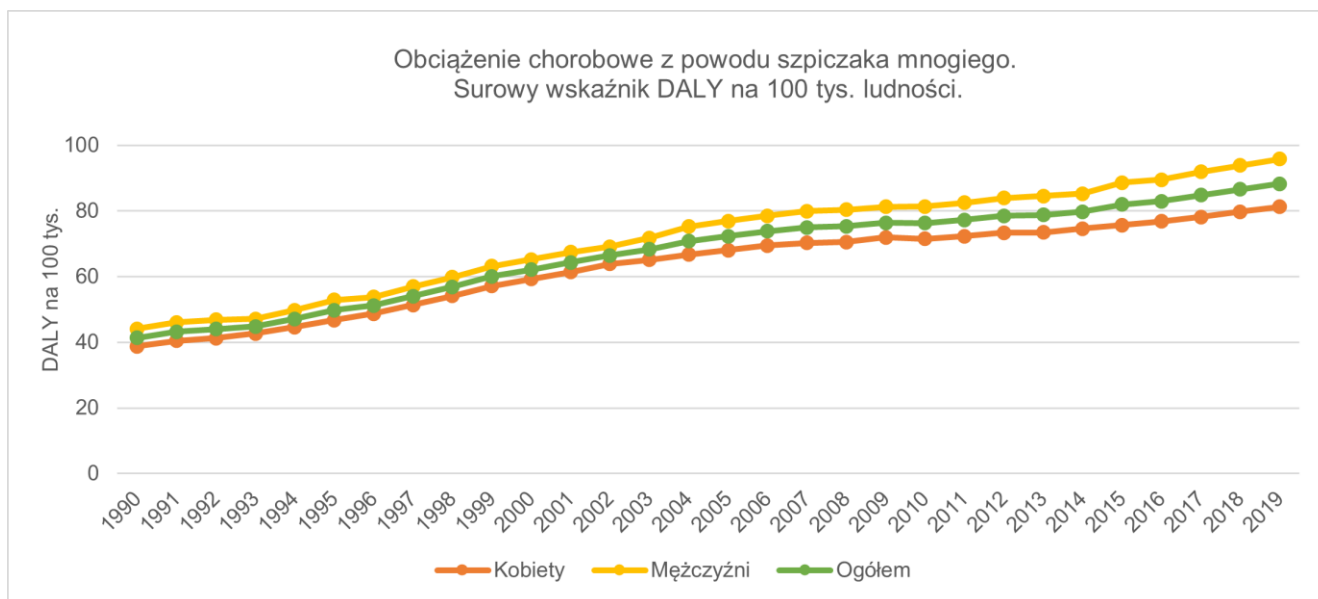
Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (lata życia skorygowane niesprawnością; ang. Disability Adjusted Life-Years,), współczynnik na 100 tys.:
 - ogółem: 88,3, (66,2 - 105,1)
 - kobiety: 81,3, (57,4 - 103,6)
 - mężczyźni: 95,8, (67,8 - 123,1)

W tym:

- utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. Years of Life Lost, YLL), współczynnik na 100 tys.:
 - ogółem: 86,5, (64,8 - 103,3)
 - kobiety: 79,5, (56,0 - 101,5)
 - mężczyźni: 94,1, (66,7 - 121,0)

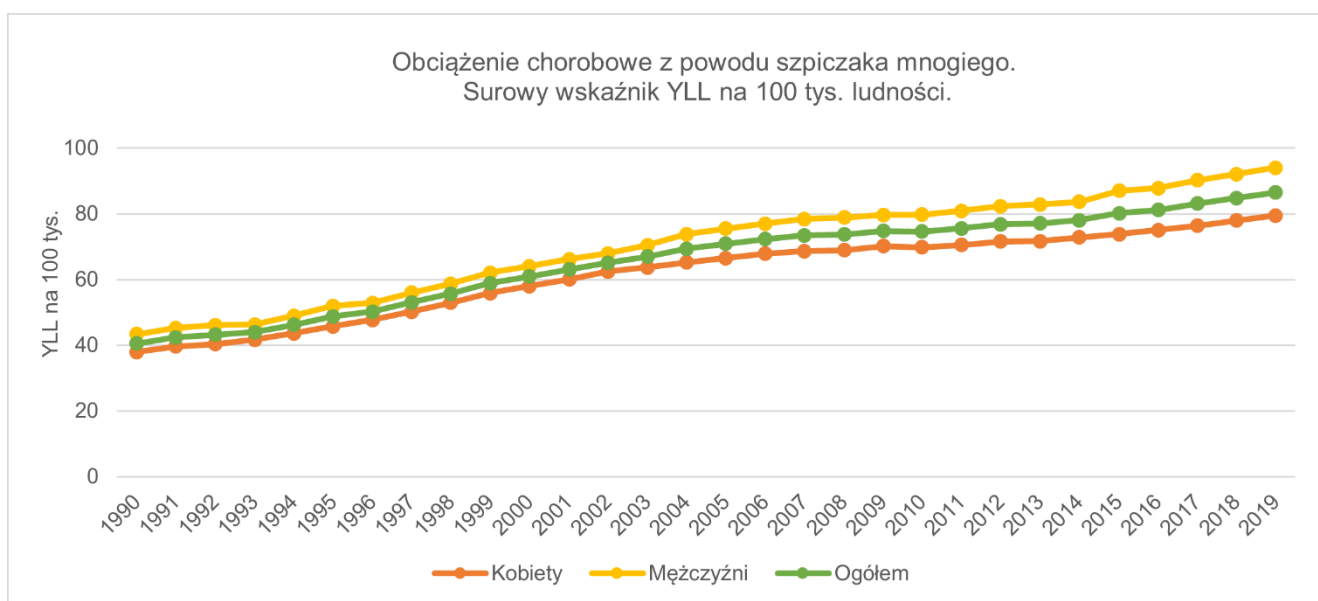
Analiza trendu wskaźnika DALY w latach 1990-2019



Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [dostęp: 24-27.01.2022 r.]

Rycina 1. Surowy wskaźnik DALY na 100 tys. ludności

Analiza trendu wskaźnika YLL w latach 1990-2019



Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [dostęp: 24-27.01.2022 r.]

Rycina 2. Surowy wskaźnik YLL na 100 tys. ludności

Tabela 2. Wagi niesprawności

Rozpoznanie GBD	Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Szpiczak mnogi	Nowotwór, diagnostyka i terapia podstawowa	Pacjent odczuwa ból, nudności, zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0.288 (0.193-0.399)
	Nowotwór, przerzuty	Pacjent odczuwa silny ból, skrajne zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0.451 (0.307-0.6)
	Faza terminalna, leczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Pacjent znacznie traci na wadze oraz regularnie stosuje silne leki w celu uniknięcia ciągłego bólu; Pacjent nie ma apetytu, odczuwa nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku.	0.54 (0.377-0.687)
	Faza terminalna, nieleczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Pacjent znacząco stracił na wadze i odczuwa ciągły ból; chory nie ma apetytu, ma nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku.	0.569 (0.389-0.727)
	Łagodna anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Łączone wagi	0.57 (0.391-0.727)
	Umiarkowana anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Łączone wagi	0.591 (0.414-0.743)
	Ostra anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Łączone wagi	0.631 (0.456-0.782)

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [dostęp: 24-27.01.2022 r.]

Tabela 3. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z Szpiczak mnogi (C88-C90.32)

	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	15 757,1	17 501,8	33 258,9
DALY	16 121,8	17 826,6	33 948,3

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [dostęp: 24-27.01.2022 r.]

3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne

ICD-10: C90.0

Definicja

Szpiczak mnogi charakteryzuje się plazmocytomą szpiku (guzy komórek plazmatycznych) i nadprodukcją immunoglobulin monoklonalnych (IgG, IgA, IgD lub IgE) lub białka Bence-Jonesa (monoklonalne łańcuchy lekkie K lub h), podczas gdy produkcja normalnej immunoglobuliny jest zaburzona. Na podstawie kariotypu szpiczaka mnogiego klasyfikowany jest jako niehiperdiploidalny i hiperdiploidalny, przy czym ten ostatni stanowi 50% do 60% przypadków i charakteryzuje się trisomią w nieparzystych chromosomach. Szpiczak mnogi ma heterogeniczny szlak progresji, w którym kilka subklonów komórek szpiczaka mnogiego współistnieją na początku i konkurują o dominację w czasie, prowadząc do ewolucji klonów lekoopornych.

Tak więc, lekooporność na wcześniejsze schematy leczenia u pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie szpiczakiem mnogim wynika z ciągłych zmian w biologii choroby, w którym wyższy odsetek komórek złośliwych wykazuje z czasem bardziej agresywny, wysoce proliferacyjny fenotyp. Oczekuje się, że terapie z wielomodalnym mechanizmem działania, które zarówno celują w komórki szpiczaka mnogiego, jak i wywołują odpowiedź immunogenną, będą minimalizować rozwój jego lekooporności.

Źródło: EPAR

Epidemiologia

Szpiczak mnogi jest rzadką i chorobą, która zwykle dotyka dorosłych w wieku powyżej 60 lat (mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi ~70 lat). Jest to drugi najczęstszy nowotwór hematologiczny (po chłoniaku

nieziarnicznym), stanowiący 1% wszystkich nowotworów i 2% wszystkich zgonów z powodu nowotworów. W 2018 r. szacowany roczny, standaryzowany względem wieku, wskaźnik zapadalności na szpiczaka mnogiego na całym świecie wynosił 1,7 na 100 tys. ludności.

Źródło: EPAR

Rokowanie

Mimo postępów w terapii szpiczaka mnogiego, choroba ta pozostaje nieuleczalna (przeżycie pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim wydłużyło się z około 3 lat w latach 1985-1998 do 6 do 10 lat). U wszystkich pacjentów ostatecznie obserwuje się nawrót choroby, a z każdym kolejnym nawrotem, szansa na odpowiedź i czas trwania odpowiedzi na leczenie zwykle się zmniejszają się i ostatecznie choroba staje się oporna i powoduje skumulowane uszkodzenia narządów.

Źródło: EPAR

3.1.3. Kryteria populacji docelowej

Informacje na podstawie ChPL Nexpio

Wskazanie:

W skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu szpiczaka mnogiego u dorosłych, u których wcześniej zastosowano co najmniej cztery metody leczenia i u których choroba okazała się oporna na leczenie co najmniej dwoma inhibitorami proteasomu, dwoma środkami immunomodulującymi oraz przeciwciałem monoklonalnym przeciwko CD38 i którzy wykazywali progresję choroby na ostatniej terapii.

Przeciwwskazania:

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, powidon K30, krzemionka koloidalna, magnezu stearynian, celuloza mikrokrystaliczna, sodu laurylosiarczan, talk, alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany, glicerolu monostearnian, polisorbitat 80, tytanu dwutlenek, makrogol, indygotyny lak glinowy, błękitu brylantowego FCF lak glinowy.

Diagnostyka przy kwalifikacji:

Czynność nerek: nie ma danych u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek lub poddawanych hemodializie – nie określono dawki dla tych pacjentów.

Czynność wątroby: dostępne są niewystarczające dane u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, które wspierają zalecenia dotyczące dawki – nie określono dawki dla tych pacjentów.

Parametry hematologiczne: u pacjentów należy wykonać badanie morfologiczne krwi w punkcie początkowym.

Utrata masy ciała i jadłowstręt: należy skontrolować masę ciała, stan odżywienia i objętość pacjenta w punkcie początkowym.

Hiponatremia: należy skontrolować stężenie sodu we krwi pacjenta w punkcie początkowym.

Test ciążyowy.

Kryteria kwalifikacji w badaniu rejestracyjnym

Kryteria włączenia:

- szpiczak mnogi mierzalny według kryteriów IMWG (ang. International Myeloma Working Group), zdefiniowany jako:
 - ✓ białko M w surowicy $\geq 0,5$ g/dL
 - ✓ wydalanie białka M z moczem ≥ 200 mg/24 godz. lub
 - ✓ FLC ≥ 100 mg/L, pod warunkiem, że stosunek FLC jest nieprawidłowy
- co najmniej 3 uprzednie linie leczenia przeciwszpiczakowego obejmujące bortezomib, karfilzomib, lenalidomid, pomalidomid, daratumumab, glukokortykoidy i lek alkilujący – włączano pacjentów, którzy przyjmowali 5 substancji takich jak: bortezomib, karfilzomib, lenalidomid, pomalidomid i daratumumab
- choroba oporna na wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe: glukokortykoidami, inhibitorem proteasomu (np. bortezomib i/lub karfilzomib), lekiem immunomodulującym (np. Lenalidomid

i/lub pomalidomid) i daratumumabem (choroba oporna była definiowana jako progresja podczas leczenia lub w ciągu 60 dni od zakończenia terapii lub odpowiedź na terapię równa lub mniejsza niż 25%) – tzn. włączano pacjentów opornych na co najmniej 3 klasy leków

- oporność na ostatnio zastosowany schemat leczenia
- odpowiednia czynność wątroby:
 - ✓ bilirubina całkowita $<2 \times$ GGN (w przypadku zespołu Gilberta: $<3 \times$ GGN)
 - ✓ AspAT $<2,5 \times$ GGN
 - ✓ AIAT $<2,5 \times$ GGN
- odpowiednia czynność nerek
 - ✓ szacowany klirens kreatyniny >20 ml/min
- odpowiednia czynność krwiotwórcza:
 - ✓ całkowita liczba białych krwinek $>1\ 000/\text{mm}^3$
 - ✓ bezwzględna liczna neutrofilii $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$
 - ✓ liczba płytek krwi $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$ wśród pacjentów, u których $<50\%$ komórek jądrzastych szpiku to komórki plazmatyczne lub $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$ wśród pacjentów, u których $\geq 50\%$ komórek jądrzastych szpiku to komórki plazmatyczne
- hemoglobina $\geq 8,5$ g/dL (za zgodną $>8,0$ g/dL)
- stan sprawności wg ECOG 0-2

Kryteria wykluczenia:

- aktywny, „tłący się” szpiczak mnogi
- aktywna białaczka plazmatycznokomórkowa
- udokumentowana układowa amyloidoza łańcuchów lekkich
- zajęcie ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu szpiczaka plazmocytozy
- aktywna choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (po allogenicznym przeszczepieniu komórek macierzystych) w 1 dniu 1 cyklu
- przewidywana długość życia krótsza niż 4 miesiące
- aktywna niewydolność sercowo-naczyniowa
- osoba HIV-seropoztywna
- wiedza na temat aktywnego zapalenia wątroby typu A, B lub C lub pacjent z obecnością HCV RNA lub HBsAG
- przebyty nowotwór złośliwy wymagający leczenia lub z oznakami nawrotu (z wyjątkiem nowotworów skóry niebędących czerniakiem oraz odpowiednio leczonego raka szyjki macicy *in situ*) w ciągu 5 lat przed kwalifikacją do uczestnictwa w badaniu
- neuropatia obwodowa ≥ 3 stopnia lub bolesna neuropatia ≥ 2 stopnia
- uczestnictwo w innym badaniu z lekiem przeciwnowotworowym w ciągu 21 dni przed 1 dniem 1 cyklu
- przebycie transfuzji:
 - ✓ płytek krwi w ciągu 1 tygodnia przed 1 dniem 1 cyklu
 - ✓ krwinek czerwonych w ciągu 2 tygodni przed 1 dniem 1 cyklu
- otrzymanie następujących czynników wzrostu krwi w ciągu 2 tygodni przed 1 dniem 1 cyklu: G-CSF, GM-CSF, EPO lub czynnik wzrostu megakariocytów
- wcześniejsze przyjmowanie odwracalnego, selektywnego inhibitora eksportu jądrowego, w tym selineksoru

Porównując kryteria kwalifikacji do badania rejestracyjnego ze wskazaniem rejestracyjnym należy zaznaczyć, że się one nie pokrywają - w części przypadków są one szersze niż wskazanie rejestracyjne, w innych przypadkach natomiast węższe:

- do badania STORM Część 2 włączano osoby po niepowodzeniu co najmniej 3 schematów leczenia obejmujące bortezomib, karfilzomib, lenalidomid, pomalidomid, daratumumab, glukokortykoidy i lek alkilujący oraz z chorobą oporną na wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe: glukokortykoidami, inhibitorem proteasomu (np. bortezomib i/lub karfilzomib), lekiem immunomodulującym (np. lenalidomid i/lub pomalidomid) i daratumumabem. Natomiast wskazanie rejestracyjne obejmuje pacjentów po 4 liniach leczenia z opornością na co najmniej dwa inhibitory proteasomu, dwa środki immunomodulujące oraz przeciwciała monoklonalne przeciwko CD38, którzy wykazywali progresję choroby na ostatniej terapii (dodatkowo, w badaniu STORM Część 2 nie odniesiono się do konieczności progresji choroby na ostatniej terapii - opisano natomiast, że mają to być osoby z opornością m.in. na ostatnio zastosowany schemat leczenia). Należy jednak zauważyć, że wskazanie rejestracyjne zostało oparte na grupie 83 ze 123 pacjentów z badania STORM Część 2, u których charakterystyka wyjściowa wskazywała, że byli to pacjenci po wcześniejszych co najmniej 4 schematach leczenia, z opornością na bortezomib, karfilzomib, lenalidomid, pomalidomid i daratumumab (u 18% spośród tych pacjentów odpowiedzią na uprzednio zastosowaną terapię była progresja choroby);
- wskazanie rejestracyjne nie wskazuje kryteriów diagnostycznych szpiczaka mnogiego, definicji oporności na wcześniej zastosowane terapie, oceny funkcjonowania wątroby, nerek i układu krwiotwórczego, stanu sprawności wg ECOG oraz szeregu kryteriów wykluczenia wskazanych w badaniu rejestracyjnym.

3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polska Grupa Szpiczakowa, <https://hematoonkologia.pl/>
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>
- European Society For Medical Oncology, <https://www.esmo.org/>
- National Comprehensive Cancer Network, <https://www.nccn.org>
- International Myeloma Working Group, <https://www.myeloma.org/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 22.12.2021 r. Odnaleziono 5 dokumentów wytycznych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p>Polska Grupa Szpiczakowa</p> <p>PGSz</p> <p>2021</p> <p>Polska</p> <p>http://szpiczak.org/wp-content/uploads/aktualnosci/2021/ZALECENIA-2021-PGSZ.pdf</p>	<p>Zalecenia dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozowego oraz innych dyskracji plazmocytozowych na rok 2021</p> <p>W wytycznych podkreślono, że przy dostępności wielu klas leków stosowanych w terapii szpiczaka plazmocytozowego wybór optymalnej terapii nawrotu lub progresji choroby pozostaje dużym wyzwaniem. Ocenę porównawczą skuteczności poszczególnych programów leczenia utrudnia zróżnicowanie badanych grup chorych, prezentowanie wyników badań klinicznych w różnych punktach czasowych, a przede wszystkim brak w randomizowanych badaniach bezpośrednich porównań układów leczenia opartych na nowych lekach między sobą. Tak więc obecny stan wiedzy nie pozwala jednoznacznie wskazać optymalnej sekwencji terapii. Wobec tego nie można sformułować jednolitego standardu postępowania w nawrocie szpiczaka i zaleca się zindywidualizowane podejście do chorego w oparciu o ogólne wskazówki. Wybór sposobu leczenia nawrotu lub progresji jest uwarunkowany szeregiem czynników takich jak stan biologiczny, wiek, choroby współistniejące, stosowane wcześniej leczenie w kontekście nie tylko skuteczności, ale także toksyczności oraz preferencje pacjenta.</p> <p>U chorych ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia rekomenduje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapię PD (pomalidomid, deksametazon) optymalnie w skojarzeniu trójlekowym: IzaPD (izatuzumab, pomalidomid, deksametazon) lub EloPD (elotuzumab, pomalidomid, deksametazon), opcjonalnie PCD (dołączenie do pomalidomidu i deksametazonu cyklofosfamidu) lub PVD (dołączenie do pomalidomidu i deksametazonu bortezomibu), • KD (karfilzomib, deksametazon), VD (bortezomib, deksametazon), DVD (daratumumab, bortezomib, deksametazon), • daratumumab w monoterapii, • belantamab mafodotin,

	<ul style="list-style-type: none"> • bendamustynę, • u chorych ze wskaźnikami wysokiego ryzyka, w dobrym stanie biologicznym, rozważenie przeszczepienia allogenicznego, • DT-PACE (deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd) jako krótkotrwałą kontrolę choroby z następującą konsolidacją auto lub allotransplantacją. <p>Wśród zaleceń znajduje się również udział w badaniach klinicznych, w tym szczególnie obejmujących immunoterapię.</p> <p>Odnosnie selineksoru wspomniano, że w 2020 roku został zarejestrowany do stosowania w połączeniu z bortezomibem przez FDA oraz, że jest spodziewana jego rejestracja przez EMA w 2021 roku.</p> <p><u>Wytyczne zostały opublikowane przed datą rejestracji produktu leczniczego Nexpovio (selineksor) przez EMA.</u></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.</p>
<p>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej</p> <p>PTOK</p> <p>2020</p> <p>Polska</p> <p>http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.9.%20Szpiczak_plazmocytowy_2005_20.pdf</p>	<p>Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na szpiczaka plazmocytoowego.</p> <p>W wytycznych odniesiono się do leczenia w chorobie odpornej i nawrotowej.</p> <p>Nawroty szpiczaka plazmocytoowego i oporność na chemioterapię (brak odpowiedzi lub odpowiedź krótsza niż 60 dni) obserwowano podczas leczenia każdym z dotychczas testowanych leków. Optymalne planowanie leczenia w kolejnych nawrotach ma więc kluczowe znaczenie dla osiągnięcia maksymalnego czasu przeżycia chorych i jego jakości. Rozpoznanie nawrotu powinno zostać ustalone dopiero wtedy, gdy zostaną spełnione kryteria progresji choroby według IMWG. Co istotne, rozpoznanie nawrotu szpiczaka plazmocytoowego nie jest jednoznaczne ze wskazaniem do rozpoczęcia nowej linii chemioterapii, ponieważ u części chorych obserwuje się pojedyncze bezobjawowe nawroty biochemiczne, pozwalające na odroczenie terapii nawet o kilka lat. Wskazanie do rozpoczęcia leczenia nawrotu stanowi obecnie rozpoznanie tak zwanego nawrotu klinicznego (ang. clinical relapse) lub istotnego nawrotu biochemicznego (ang. significant paraprotein relapse, SPR) zgodnie ze ściśle zdefiniowanymi kryteriami IMWG (IVA). W pewnych sytuacjach klinicznych, na przykład u osób z wysokim ryzykiem cytogenetycznym, wywiadem groźnych powikłań przy rozpoznaniu choroby, między innymi ostrej niewydolności nerek, należy indywidualnie rozważyć wcześniejsze włączenie leczenia przed spełnieniem wymienionych kryteriów (IVD). Ze względu na różnorodność sytuacji klinicznych oraz dużą liczbę nowo zarejestrowanych leków i schematów terapeutycznych, brak bezpośrednich porównań między poszczególnymi schematami chemioterapii i ostatnio również immunochemioterapii, a także różnice w kryteriach włączenia i wyłączenia do badań rejestracyjnych brakuje wystarczających podstaw naukowych, które pozwoliłyby na definitywny wybór optymalnej strategii leczenia nawrotu i/lub oporności PCM. Przy podejmowaniu decyzji o wyborze terapii należy uwzględnić wiele różnych parametrów, w tym wiek i stan kliniczny chorego, wywiad dotyczący chorób współistniejących i powikłań związanych z poprzednio stosowanymi lekami, rodzaj wcześniej stosowanych leków i schematów chemioterapii, głębokość i długość odpowiedzi po każdym z wcześniej stosowanych schematów oraz aktualną dostępność nowoczesnych terapii. Strategia leczenia nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocytoowego powinna być ustalana indywidualnie na podstawie następujących możliwości (IVD):</p> <ul style="list-style-type: none"> • badanie kliniczne z nowym potencjalnie aktywnym lekiem lub schematem — zalecane w każdej sytuacji; obecnie należy szczególnie rozważyć badania kliniczne oceniające immunochemioterapię z zastosowaniem przeciwciała monoklonalnego anti-CD38; • zastosowanie innego schematu terapeutycznego lub rozszerzenie stosowanego poprzednio schematu o dodatkowy lek/leki o innym mechanizmie działania (z założenia należy wykorzystywać najbardziej aktywne nowoczesne schematy leczenia w jak najwcześniejszych liniach terapii) — zalecane zawsze, gdy odpowiedź na poprzednio stosowany schemat trwała krócej niż 6 miesięcy, i jako opcja, gdy odpowiedź utrzymywała się dłużej; • powtórzenie leczenia zgodnie z ostatnio stosowanym schematem — możliwe do rozważenia, gdy odpowiedź utrzymywała się co najmniej 6 miesięcy; • kolejne leczenie HDMel i auto-HSCT — zalecane, gdy remisja po poprzedniej takiej procedurze utrzymywała się co najmniej 12–18 miesięcy; • przeszczepienie allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT) z pełnym lub zredukowanym kondycjonowaniem — do rozważenia u młodszych chorych z grupy wysokiego ryzyka i krótkotrwałą odpowiedzią na optymalną chemioterapię; • postępowanie paliatywne (radioterapia lub długotrwałe stosowanie małych dawek cyklofosfamidu z prednizonem) — zalecane po wyczerpaniu innych opcji leczenia i/ lub u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem powikłań. <p>Istotnym postępowaniem w terapii nawrotowego/opornego PCM było wprowadzenie talidomidu, a następnie bortezomibu, pierwotnie w monoterapii, następnie w skojarzeniu z deksametazonem, w postaci schematu Vd, oraz później w skojarzeniu z pegylowaną doksorubicyną. W związku z udowodnioną większą aktywnością i akceptowalną toksycznością schematów trójlekowych, również w terapii nawrotowego PCM, obecnie stosuje się bortezomib w schematach trójlekowych typu VTD, VCD lub PAD. Następnie opracowano jeden z najbardziej skutecznych i przebadanych schematów w leczeniu PCM — skojarzenie lenalidomidu z deksametazonem (Ld). Schemat Ld jest dostępny w Polsce w postaci programu lekowego i do niedawna stanowił podstawę leczenia nawrotowego/ opornego PCM. Wydaje się, że bardzo dobrą opcją zastosowania schematu Ld jest skojarzenie go z bortezomibem w postaci VRD.</p> <p>W ostatnich kilku latach opracowano wiele przełomowych terapii nawrotowego/opornego PCM, opartych na nowych inhibitorach proteasomu (karfilzomib, ksazomib), nowym leku immunomodulującym (pomalidomid), a także lekach z całkowicie nowych grup — przeciwciałami monoklonalnymi (daratumumab, elotuzumab) i inhibitorze deacetylazy histonów (panobinostat). Takie schematy, jak DRd (daratumumab, lenalidomid,</p>

	<p>deksametazon), DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon), KRd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon), IRd (ksazomib, lenalidomid, deksametazon), ERd (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon) i PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon), powinny być rozważane jako pierwszy wybór u chorych na nawrotowego/opornego PCM, jeżeli istnieje możliwość ich zastosowania. Bardzo aktywne, w tym również u ciężko przeleczonych pacjentów, okazały się nowe kombinacje dwulekowe, takie jak skojarzenie karfilzomibu z deksametazonem (Kd) lub pomalidomidu z deksametazonem (Pd). Porównanie skuteczności tych schematów, jak również ustalenie optymalnej kolejności i miejsca (populacji) ich stosowania wymagają dalszych badań klinicznych. Należy jednak szczególnie podkreślić doskonałą skuteczność immunochemioterapii z daratumumabem (schematy DRd i DVd). Należy podkreślić, że te aktywne opcje leczenia powinny być wykorzystywane w jak najwcześniejszych liniach terapii, co pozwala na pełne wykorzystanie ich potencjału.</p> <p>W kolejnych nawrotach istnieje możliwość zastosowania leczenia opartego na starszych lekach, między innymi bendamustynie. Możliwe jest skojarzenie z prednizonem (schemat BP) lub schematy trójlekowe, z których najbardziej aktywny wydaje się BVD (bendamustyna, bortezomib, deksametazon).</p> <p>W pewnych sytuacjach klinicznych należy również rozważyć kwalifikacje chorego z nawrotem szpiczaka plazmocytozy do procedury allo-HSCT (zasadniczo allo-HSCT jest nadal uważany za metodę eksperymentalną w szpiczaku plazmocytozy i optymalnie leczenie takie powinno być prowadzone w warunkach badania klinicznego).</p> <p><u>Wytyczne zostały opublikowane przed datą rejestracji produktu leczniczego Nexpovia (selineksor) przez EMA.</u></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.</p>
<p>National Comprehensive Cancer Network</p> <p>NCCN</p> <p>2021</p> <p>Stany Zjednoczone Ameryki</p> <p>https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1445</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia szpiczaka mnogiego.</p> <p>W wytycznych wskazano, że w przypadku nawrotu choroby lub choroby postępującej (pacjenci z lub bez wcześniejszego przeszczepienia komórek macierzystych) zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • schematy leczenia dla wcześniej leczonego szpiczaka mnogiego (>patrz kolejny akapit), • udział w badaniach klinicznych, • autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych, • allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych. <p>Rekomendowanymi schematami dla wcześniej leczonego szpiczaka mnogiego (w związku z ocenianym wskazaniem ograniczono się do rekomendacji dla późnego nawrotu choroby tzn. >3 uprzednich terapii) są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów po co najmniej 4 wcześniejszych terapiach zawierających przeciwciała monoklonalne anti-CD38, inhibitor proteasomu oraz lek immunomodulujący: <ul style="list-style-type: none"> ✓ belantamab mafodotin, ✓ idekabtagen wikelucel, • u pacjentów po co najmniej 4 wcześniejszych terapiach, opornych na co najmniej 2 inhibitory proteasomu, co najmniej 2 leki immunomodulujące oraz przeciwciała monoklonalne anti-CD38: <ul style="list-style-type: none"> ✓ selineksor/deksametazon, • wskazano również, że : <ul style="list-style-type: none"> ✓ schematy zastosowane w 1-3 uprzednich liniach leczenia mogą być również zastosowane w późniejszych liniach leczenia, ✓ należy podjąć próbę zastosowania leków/klas leków, których pacjenci wcześniej nie stosowali lub stosowali we wcześniejszej niż uprzednia linia leczenia, ✓ autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych powinien być rozważony u kwalifikującego się pacjenta, który wcześniej nie otrzymał przeszczepu lub doświadczył przedłużonej odpowiedzi po pierwszym przeszczepieniu. <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p>Wszystkie zalecenia są kategorii 2A, chyba, że wskazano inaczej (2A — jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o dowody niższej jakości).</p>
<p>International Myeloma Working Group</p> <p>IMWG</p> <p>2021</p> <p>międzynarodowe</p> <p>https://www.science-direct.com/science/article/pii/S1470204520307567</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego.</p> <p>W wytycznych wskazano, że szczególnie trudne jest leczenie pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali dwie lub więcej wcześniejszych linii leczenia. Wskazano, że w przypadku drugiego nawrotu brane są pod uwagę wszystkie środki z wyjątkiem tych użytych w przypadku pierwszego nawrotu. Zawsze należy rozważyć włączenie pacjenta do badania klinicznego, jeżeli jest to możliwe.</p> <p><u>Rekomendowane schematy leczenia w przypadku drugiego i kolejnych nawrotów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku kolejnych nawrotów rekomenduje się leczenie preferowanymi schematami: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Isa-Pd (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon) (1, A), ✓ Dkd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon) (1, A), ✓ DPd (daratumumab, pomalidomid, deksametazon) (1, A), ✓ Isa-Kd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon) (1, A), ✓ Elo-Pd (elotuzumab, pomalidomid, deksametazon) (1, B), ✓ KPd (karfilzomib, pomalidomid, deksametazon) (1, B), • jeśli zastosowanie daratumumabu, karfilzomibu lub elotuzumabu nie jest możliwe rekomenduje się: <ul style="list-style-type: none"> ✓ PCd (pomalidomid, cyklofosfamid, deksametazon), ✓ Pd (pomalidomid, deksametazon),

	<ul style="list-style-type: none"> • alternatywne formy leczenia (4 linia) - zatwierdzone: <ul style="list-style-type: none"> ✓ selineksor, ✓ panobinostat z inhibitorem proteasomu, ✓ VdT-PACE (bortezom b, deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfatamid, etopozyd), ✓ belantamab mafodotin, • inne opcje – badania w trakcie: <ul style="list-style-type: none"> ✓ melflufen, ✓ czynniki celujące w BCMA, w tym limfocyty CAR T lub przeciwciała bispecyficzne, wetenoklaks w t(11;14) lub w wysokiej ekspresji BCL2. <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.</p> <p><u>Poziomy dowodów:</u></p> <p>1 — Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędu) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A — Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane</p> <p>B — Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane</p>
<p>European Hematology Association - European Society for Medical Oncology</p> <p>EHA-ESMO</p> <p>2021</p> <p>Europa</p> <p>https://www.annalsof oncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2943169-2</p>	<p>Wytyczne dotyczące postępowania w szpiczaku mnogim.</p> <p>W wytycznych przedstawiono m.in. rekomendacje dotyczące leczenia III i kolejnych linii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wśród pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni/są oporni na zarówno bortezom b, jak i lenalidomid rekomenduje się schematy takiej jak: DaraKd [I, A], IsaPd [I, A], IsaKd [I, A] i EloPd [II, B]; • pacjenci z mutacją t(11;14), którzy są oporni na lenalidomid i są wrażliwi na inhibitory proteasomu mogą być leczeni schematem: VenVd [I, A], jeżeli jest dostępny; • wśród pacjentów z opornością na 3 klasy leków, rekomendowany jest selineksorem z deksametazonem lub monoterapią belantamabem mafodotinu [II, B], jeżeli są dostępne. Oczekuje się na wyniki badań III fazy dla: melflufenu, TCE i CAR-T u pacjentów z opornością na 3 klasy leków. <p><u>Wytyczne zostały opublikowane przed datą rejestracji produktu leczniczego Nexpovio (selineksor) przez EMA.</u></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy badania zgłosili potencjalne konflikty interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> fundusze własne ESMO.</p> <p><u>Poziomy dowodów:</u></p> <p>I — Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędu) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</p> <p>II — Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A — Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane</p> <p>B — Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane</p>

Podsumowanie

Trzy z pięciu odnalezionych wytycznych klinicznych (PGSz, PTOK, EHA-ESMO) zostały opublikowane przed datą dopuszczenia do obrotu leku Nexpovio (selineksor) przez EMA, a jedno wytyczne (IMWG) zostało opublikowane w marcu 2021 roku (data dopuszczenia leku Nexpovio przez EMA to 26.03.2021 r.).

Wytyczne PGSz wskazują, że obecny stan wiedzy nie pozwala jednoznacznie wskazać optymalnej sekwencji terapii. Wobec tego nie można sformułować jednolitego standardu postępowania w nawrocie szpiczaka i zaleca się zindywidualizowane podejście do chorego w oparciu o ogólne wskazówki. U chorych ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia rekomenduje się: pomalidomid+deksametazon (optymalnie w skojarzeniu z izatuksymabem lub elotuzumabem, a opcjonalnie z cyklofosfamidem lub bortezomibem), karfilzomib+deksametazon, bortezomib+deksametazon, daratumumab+bortezomib+deksametazon, daratumumab, belantamab mafodotin, bendamustyna, przeszczepienie allogeniczne komórek macierzystych oraz udział w badaniu klinicznym.

W wytycznych PTOK wskazano, że strategia leczenia nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocytozy powinna być ustalana indywidualnie: w każdej sytuacji można rozważyć badanie kliniczne z nowym, potencjalnie aktywnym lekiem lub schematem; zastosowanie innego schematu terapeutycznego lub rozszerzenie

stosowanego poprzednio schematu o dodatkowy lek/leki o innym mechanizmie działania; powtórzenie leczenia zgodnie z ostatnio stosowanym schematem; wysokie dawki melfalanu+autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych; allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych oraz postępowanie paliatywne. Wskazano, że bardzo aktywne, w tym również u ciężko przeleczonych pacjentów, okazały się nowe kombinacje dwulekowe, takie jak skojarzenie karfilzomibu z deksametazonem lub pomalidomidu z deksametazonem. W kolejnych nawrotach istnieje możliwość zastosowania leczenia opartego na starszych lekach, między innymi bendamustynie (możliwe jest skojarzenie z prednizonem lub schematy trójlekowe, z których najbardziej aktywny wydaje się bendamustyna w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem).

Wytyczne EHA-ESMO wskazują, że do leczenia III i kolejnych linii wśród pacjentów z opornością na 3 klasy leków, rekomendowany jest selineksor+deksametazon lub belantamab mafodotin w monoterapii.

Wytyczne NCCN wskazują, że u pacjentów po co najmniej 4 wcześniejszych terapiach, opornych na co najmniej 2 inhibitory proteasomu, co najmniej 2 leki immunomodulujące oraz przeciwciało monoklonalne anti-CD38 rekomenduje się zastosowanie połączenia selineksor+deksametazon.

Wytyczne IMWG wskazują, że w przypadku kolejnych nawrotów rekomenduje się leczenie preferowanymi schematami: izatuksymab+pomalidomid+deksametazon, daratumumab+karfilzomib+deksametazon, daratumumab+pomalidomid+deksametazon, izatuksymab+karfilzomib+deksametazon, elotuzumab+pomalidomid+deksametazon lub karfilzomib+pomalidomid+deksametazon. Jako alternatywne, zatwierdzone formy leczenia wskazano (4 linia): selineksor, panobinostat z inhibitorem proteasomu, VdT-PACE (bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfatamid, etopozyd) oraz belantamab mafodotin.

Podsumowując, w wytycznych wskazano, że leczenie nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego wymaga indywidualnego podejścia i do zastosowania możliwe są różne schematy. Trzy wytyczne wskazują na możliwość zastosowania selineksoru jako jednej z opcji leczenia w kolejnych liniach leczenia: EHA-ESMO – III i kolejne linie przy oporności na 3 klasy leków; IMWG – jako zatwierdzone leczenie alternatywne (4 linia) oraz NCCN – pacjenci po co najmniej 4 wcześniejszych terapiach, opornych na co najmniej 2 inhibitory proteasomu, co najmniej 2 leki immunomodulujące oraz przeciwciało monoklonalne anti-CD38 (w tym przypadku jest to populacja określona we wskazaniu rejestracyjnym). Jako leczenie alternatywne w wytycznych wymieniono: PGSz – pomalidomid+deksametazon+izatuksymab, pomalidomid+deksametazon+elotuzumab, pomalidomid + deksametazon+bortezomib, pomalidomid+deksametazon+cyklofosfamid, karfilzomib+deksametazon, bortezomib+deksametazon, daratumumab+bortezomib+deksametazon, daratumumab, belantamab mafodotin, bendamustyna, przeszczepienie allogeniczne komórek macierzystych, PTOK – karfilzomib+deksametazon, pomalidomid+deksametazon, schematy oparte na bendamustynie, EHA-ESMO – belantamab mafodotin oraz IMWG – izatuksymab+pomalidomid+deksametazon, daratumumab+karfilzomib + deksametazon, daratumumab + pomalidomid + deksametazon, izatuksymab + karfilzomib + deksametazon, elotuzumab+pomalidomid+deksametazon, karfilzomib+pomalidomid+deksametazon, panobinostat z inhibitorem proteasomu, VdT-PACE (bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfatamid, etopozyd). W wytycznych PGSz, PTOK i NCCN odnaleziono informację, że opcją dla pacjentów w ocenianej sytuacji klinicznej jest również m.in. udział w badaniach klinicznych.

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Produkt leczniczy Nexpovio nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Wielokrotnie oceniano terapie w szpiczaku mnogim nawrotowym lub opornym na leczenie, jednak żadna z tych technologii nie była oceniana we wskazaniu identycznym do aktualnie rozpatrywanego. Dwukrotnie dokonano ocen wskazania podobnego. Pierwszą oceną jest TLI Blenrep (belantamab mafodotin) z 2021 r. we wskazaniu szpiczak mnogi u pacjentów po co najmniej czterech liniach leczenia (produkt leczniczy Blenrep zarejestrowany jest do monoterapii szpiczaka mnogiego u dorosłych pacjentów, którzy wcześniej otrzymali co najmniej cztery schematy leczenia, których choroba jest oporna na co najmniej jeden inhibitor proteasomów, jeden lek immunomodulujący i przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko CD38, i u których wystąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu). Rada uznała jego finansowanie za niezasadne, lek nie został uwzględniony na wykazie technologii o wysokim poziomie innowacyjności Prezesa AOTMiT. Drugą oceną jest lek Kyprolis (karfilzomib) w RDTL u pacjenta po 4 liniach leczenia (wcześniejsze leczenie obejmowało m.in. 1 inhibitor proteasomu, 3 leki immunomodulujące oraz przeciwciało monoklonalne anti-CD38). Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji uznali refundację za zasadną, z uwagi na wyczerpanie wszystkich dostępnych możliwości terapeutycznych.

Szczegóły zostały przedstawione w załączniku do opracowania.

3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR: Brak komparatorów. Wskazano, że aktualne leczenie szpiczaka mnogiego obejmuje glukokortykoidy, chemioterapię, głównie lekami alkilującymi (w tym chemioterapia wysokodawkowa i autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych), inhibitory proteasomu (takie jak bortezomib, karfilzomib i iksazomib), leki immunomodulujące (takie jak talidomid, lenalidomid, pomalidomid) oraz przeciwciało monoklonalne anti-CD38 – daratumumab. Pozostałe leki przeciw szpiczakowi mnogiemu zostały zarejestrowane w leczeniu skojarzonym i wszystkie wykazały aktywność tylko w połączeniu z inhibitorem proteasomu lub lekiem immunomodulującym. Wybór terapii w przypadku szpiczaka nawrotowego wymaga uwzględnienia wielu zmiennych. W bardzo zaawansowanym stadium choroby na terenie UE zarejestrowane są dwa inne leki do leczenia szpiczaka mnogiego nawrotowego: pomalidomid (w skojarzeniu z deksametazonem) i daratumumab. Zarejestrowanie daratumumabu i szerokie jego stosowanie we wcześniejszych liniach terapii spowodowało powstanie nowej populacji pacjentów odpornej na leczenie wszystkimi lekami – pacjenci oporni na 3 klasy leków (co najmniej 1 inhibitor proteasomu, co najmniej 1 lek immunomodulujący i przeciwciało monoklonalne anti-CD38). Pacjenci ci generalnie byli już leczeni wszystkimi 5 lekami demonstrującymi skuteczność w monoterapii (z lub bez glukokortykoidów) – bortezomib, karfilzomib, lenalidomid, pomalidomid i daratumumab. Większość z tych osób otrzymywała już leki alkilujące, inne leki przeciw szpiczakowi mnogiemu, wiele podań glukokortykoidów, ma wiele chorób współistniejących i otrzymuje wiele innych leków. Biorąc pod uwagę, że nie ma dostępnych leków o udowodnionej korzyści klinicznej w leczeniu pacjentów z opornością na 3 klasy leków wskazuje to na wyraźną niezaspokojoną potrzebę zdrowotną,
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych : pomalidomid+deksametazon+bortezomib, pomalidomid+deksametazon+cyklofosfamid, karfilzomib+deksametazon, bortezomib + deksametazon, daratumumab + bortezomib + deksametazon, pomalidomid+ deksametazon, izatuksymab + pomalidomid + deksametazon, daratumumab + karfilzomib + deksametazon, daratumumab+pomalidomid+deksametazon, izatuksymab + karfilzomib + deksametazon, elotuzumab+pomalidomid+deksametazon, karfilzomib+pomalidomid+deksametazon, daratumumab, belantamab mafodotin, bendamustyna, przeszczepienie allogeniczne komórek macierzystych, panobinostat z inhibitorem proteasomu, VdT-PACE (bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfatamid, etopozyd). W wytycznych PGSh, PTOk i NCCN odnaleziono informację, że opcją dla pacjentów w ocenianej sytuacji klinicznej jest również m.in. udział w badaniach klinicznych,
- wg badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego: Nie zidentyfikowano badań porównawczych.

Według Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20.12.2021 r. we wskazaniu: C90.0 Szpiczak mnogi refundowane są następujące substancje czynne:

- w ramach programu lekowego B.54 Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego (ICD-10 C90.0):
 - ✓ lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem,
 - ✓ pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem,
 - ✓ daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem,
 - ✓ karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem,
 - ✓ karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem,
 - ✓ iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem,

- w ramach chemioterapii: bleomycyna, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, dokсорucybina, pegylowana liposomalna dokсорubicyna, epirubicyna, etopozyd, ifosfamid, melfalan, winkrystyna, hydrochlorek bendamustyny (w drugiej i kolejnych liniach leczenia), pleryksafor, bortezomib.

Stosowanie wymienionych w ramach programu lekowego B.54 schematów leczenia nawrotowego/opornego na leczenie szpiczaka plazmocytoowego ograniczone jest co do linii leczenia, wymagań wcześniejszego leczenia oraz poszczególnych sytuacji klinicznych. Poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji dla poszczególnych schematów lekowych:

- lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem:
 - ✓ ≥ 2 poprzednie protokoły leczenia lub
 - ✓ ≥ 1 poprzedni protokół leczenia i wystąpiła po nim polineuropatia obwodowa co najmniej 2 stopnia, jeśli ten protokół obejmował talidomid lub co najmniej 3 stopnia, jeśli ten protokół obejmował bortezomib lub
 - ✓ nie jest planowane przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i w pierwszej linii leczenia stosowano bortezomib,
- pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem:
 - ✓ ≥ 2 poprzednie schematy leczenia obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby
- daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem:
 - ✓ 1 uprzedni protokół leczenia obejmujący bortezomib i przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i celowe jest ponowne leczenie bortezomibem pod warunkiem niewystępowania polineuropatii obwodowej lub bólu neuropatycznego ≥ 2 stopnia lub
 - ✓ 2 lub 3 uprzednie protokoły leczenia obejmujące bortezomib i lenalidomid,
- karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem:
 - ✓ 1-3 wcześniejsze protokoły leczenia (terapia indukująca, po której nastąpi przeszczepienie komórek macierzystych i terapia konsolidacyjna/ podtrzymująca są traktowane jako jedna linia leczenia) oraz
 - ✓ LVEF $\geq 40\%$ oraz
 - ✓ stan sprawności ECOG 0 – 2,
- karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem:
 - ✓ 1-3 wcześniejsze protokoły leczenia oraz
 - ✓ w którymkolwiek z poprzedzających protokołów leczenia zastosowano bortezomib i/lub lek immunomodulujący (talidomid lub lenalidomid lub pomalidomid) oraz
 - ✓ nie uzyskano remisji częściowej po 4 cyklach wg protokołu zawierającego bortezomib lub stwierdzono progresję choroby po co najmniej 3 cyklach leczenia lenalidomidem i deksametazonem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta protokół leczenia oraz
 - ✓ pacjent kwalifikuje się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i przeszczepieniem komórek krwiotwórczych,
- iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem:
 - ✓ spełnienie kryteriów do leczenia lenalidomidem w połączeniu z deksametazonem oraz
 - ✓ występowanie aberracji cytogenetycznej z grupy wysokiego ryzyka (tj. delecja w chromosomie 17 - del(17p) albo translokacja t(4;14) albo translokacja t(14;16)) oraz
 - ✓ ≥ 2 poprzednie protokoły leczenia oraz
 - ✓ stwierdzenie braku oporności na lenalidomid oraz
 - ✓ stan sprawności ECOG 0-2.

Analizując powyższe, zgodnie z zapisami programu lekowego B.54 skojarzenia:

- lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem,
- pomalidomid z deksametazonem (gdy wcześniejsze schematy obejmowały lenalidomid i bortezomib),
- iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (ograniczony do pacjentów z aberracjami cytogenetycznymi wysokiego ryzyka z brakiem oporności na lenalidomid),

teoretycznie mogą być stosowane w 5 linii leczenia (kryteria kwalifikacji wskazują na ≥ 2 poprzednie schematy leczenia).

Zgodnie z załącznikiem 1t Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia Nr 180/2019/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia, w ramach importu docelowego: talidomid.

3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Zestawiając schematy leczenia wskazane przez wytyczne kliniczne z substancjami refundowanymi w Polsce w ocenianym wskazaniu, wraz z warunkami ograniczającymi ich zastosowaniem wydaje się, że potencjalnymi komparatorami dla ocenianego leku są: bortezomib+deksametazon, bendamustyna, pomalidomid+deksametazon i przeszczepienie komórek macierzystych. W wytycznych odnaleziono informację, że opcją dla pacjentów w ocenianej sytuacji klinicznej jest również m.in. udział w badaniach klinicznych.

Odnosnie skojarzenia bortezomib+deksametazon byłby to trzeci schemat zawierający bortezomib, w związku z tym wydaje się on być tylko teoretycznym komparatorem. Odnosnie przeszczepienia komórek macierzystych, co prawda zostało ono wymienione jako opcja leczenia u chorych ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia, nie mniej jednak wytyczne PTOK opisują, przy kwalifikacji pacjenta do przeszczepienia komórek macierzystych u osób z noworozpoznanym szpiczakiem mnogim, że kandydaci to przede wszystkim pacjenci w wieku poniżej 70 lat, bez poważnych chorób towarzyszących, które mogłyby negatywnie wpłynąć na bezpieczeństwo tej procedury lub czas życia chorego. Zgodnie z EPAR należy zauważyć, że mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi ~70 lat, a grupa pacjentów mocno przeleczonych (oporność na 3 klasy leków, 5 substancji) ma wiele chorób współistniejących i otrzymuje wiele innych leków. Odnosnie bendamustyny, należy ona do grupy leków alkilujących. W raporcie oceniającym EPAR dla Nexpovio wskazano, że grupa pacjentów mocno przeleczonych (oporność na 3 klasy leków, 5 substancji) w większości przypadków przyjmowała już alkilujące, inne leki przeciw szpiczakowi mnogiemu i wiele podań glukokortykoidów. Skojarzenie pomalidomidu z deksametazonem wg zapisów programu lekowego może być stosowanie w 5 linii leczenia (wskazano na ≥ 2 poprzednie schematy leczenia), jednak wskazano również, że jest to możliwe, gdy wcześniejsze schematy obejmowały lenalidomid i bortezomib, tzn. jeden lek immunomodulujący i jeden inhibitor proteasomu. Oceniane wskazanie wskazuje na większą liczbę substancje, na które dodatkowo pacjent musi wykazać oporność.

Biorąc pod uwagę powyższe wydaje się, że aktualnie dostępne w Polsce opcje leczenia dla populacji z ocenianym wskazaniem są bardzo ograniczone. Jest to zgodne ze stanowiskiem EMA przedstawionym w EPAR dla leku Nexpovio, która wskazuje na bardzo ograniczoną ilość terapii i brak ma dostępnych leków o udowodnionej korzyści klinicznej w leczeniu pacjentów z opornością na 3 klasy leków, co wskazuje na wyraźną niezaspokojoną potrzebę zdrowotną.

3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Leczenie szpiczaka mnogiego 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. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi ~70 lat.

W raporcie oceniającym EPAR wskazano, że zarejestrowanie leku Nexpovio w ocenianym wskazaniu obejmuje populację pacjentów z niezaspokojoną potrzebą zdrowotną – istnieje wyraźna potrzeba na nowe terapie, ponieważ opcje leczenia są bardzo ograniczone, a ich mediana całkowitego przeżycia wynosi około 3-5 miesięcy. Mając na uwadze to, że u prawie wszystkich pacjentów zaobserwuje się nawrót choroby i oporność na dostępne opcje leczenia, a czas trwania remisji na ogół ulega skróceniu z każdym kolejnym zastosowanym schematem, potrzebne są kolejne opcje leczenia, mające na celu osiągnięcie kontroli i remisji choroby tak długo, jak to możliwe. Według EMA każdy produkt leczniczy o pozytywnym stosunku korzyści do ryzyka i nowym mechanizmie działania może zapewnić pacjentom znaczną korzyść terapeutyczną. Zarejestrowanie daratumumabu i szerokie jego stosowanie we wcześniejszych liniach terapii spowodowało powstanie nowej populacji pacjentów odpornej na leczenie wszystkimi lekami – pacjenci oporni na 3 klasy leków (co najmniej 1 inhibitor proteasomu, co najmniej 1 lek immunomodulujący i przeciwciało monoklonalne anti-CD38). Pacjenci ci generalnie byli już leczeni wszystkimi 5 lekami demonstrującymi skuteczność w monoterapii (z lub bez glukokortykoidów) – bortezomib, karfilzomib, lenalidomid, pomalidomid i daratumumab. Większość z tych osób otrzymywała już leki alkilujące, inne leki przeciw szpiczakowi mnogiemu, wiele podań glukokortykoidów, ma wiele chorób współistniejących i otrzymuje wiele innych leków. Biorąc pod uwagę, że nie ma dostępnych leków o udowodnionej korzyści klinicznej w leczeniu pacjentów z opornością na 3 klasy leków wskazuje to na wyraźną niezaspokojoną potrzebę zdrowotną.

Biorąc pod uwagę powyższe wydaje się, że aktualnie dostępne w Polsce opcje leczenia dla populacji z ocenianym wskazaniem są bardzo ograniczone. Jest to zgodne również z powyższym stanowiskiem EMA przedstawionym w EPAR dla leku Nexpovio.

3.6 Horizon scanning

Dnia 20.01.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie w bazie medycznej biomedtracker.com zakończonych oraz aktualnie prowadzonych badań we wskazaniu: szpiczak mnogi. Wyniki wyszukiwania przedstawiono w formie załącznika do opracowania.

4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1 Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

W celu oszacowania wielkości populacji docelowej korzystano z informacji zawartych w wytycznych klinicznych PTOK z 2020 roku, danych KRN oraz opracowania Agencji dotyczącego oceny innego leku w szpiczaku mnogim we wskazaniu zbliżonym do ocenianego.

PTOK 2020 podaje, że szpiczak plazmocytowy stanowi około 1% wszystkich nowotworów występujących u ludzi oraz 10–15% nowotworów hematologicznych. Współczynnik zachorowalności na MM w Europie wynosi 5,5/100 tys. osób rocznie.

Według danych KRN, w Polsce w 2019 r. ogółem zarejestrowano 1713 nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych (wg ICD-10: C90), 905 przypadków dotyczyło kobiet, a 808 przypadków mężczyzn. W 2018 roku zarejestrowano 1583 nowych zachorowań (zachorowalność: 4,12/100 tys.), 777 przypadków wśród mężczyzn (zachorowalność: 4,18/100 tys.) i 806 przypadków wśród kobiet (zachorowalność: 4,06/100 tys.). Chorują głównie osoby w wieku ≥ 60 lat (w 2018 r. 81% zachorowań dotyczyło tej grupy wiekowej).

Według danych KRN, w Polsce w 2019 r. z powodu szpiczaka mnogiego i innych nowotworów z komórek plazmatycznych odnotowano 1410 zgonów, 727 przypadków dotyczyło kobiet, a 683 przypadki mężczyzn. W 2018 roku zarejestrowano 1434 zgony (umieralność: 3,73/100 tys.), 760 przypadków wśród kobiet (umieralność: 3,83/100 tys.) i 674 przypadków wśród mężczyzn (umieralność: 3,63/100 tys.).

Nie odnaleziono wiarygodnych danych dotyczących liczebności populacji pacjentów, u których oceniana technologia mogłaby być zastosowana.

W raporcie do zlecenia MZ nr BIP 175/2019 dotyczącym ratunkowego dostępu do technologii lekowej Kyprolis (karfilzomib) odnaleziono informację od eksperta, który określił populację pacjentów na 5-20 osób rocznie. Oszacowania te dotyczyły populacji pacjentów leczonych wcześniej 4 schematami terapeutycznymi oraz autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych (wśród substancji wykorzystanych w wymienionych schematach był: jeden inhibitor proteasomu, 3 leki immunomodulujące oraz 1 przeciwciało monoklonalne anty-CD38). Jest to populacja zbliżona do aktualnie ocenianej. W związku z brakiem bardziej adekwatnych danych epidemiologicznych, oszacowania te przyjęto jako możliwe do zastosowania dla aktualnie ocenianego wskazania.

Oszacowanie wielkości populacji docelowej przeprowadzono z wykorzystaniem dolnej (5 os.) i górnej (20 os.) granicy przedziału populacji docelowej wskazanej przez eksperta dla oceny RDTL leku Kyprolis:

- $20-5=15$; $15/2=7,5$; $5+7,5=13$ (zaokrąglone w górę).

Zgodnie z ChPL Nexpovio mediana czasu trwania leczenia selineksorem w badaniu STORM Część 2 (dane dla grupy 83 osób ze wskazaniem rejestracyjnym) wynosiła 9 tygodni (zakres: 1; 61). Biorąc powyższe pod uwagę założono, że nie będzie zachodziło kumulowanie się pacjentów leczonych z roku na rok.

4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: bd.

Liczba osób leczonych rocznie: bd.

Szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku: 13 (5 - 20).

Szacowana populacja w pierwszym roku: 13 (5 - 20).

Szacowana populacja w drugim roku: 13 (5 - 20).

Populacja w okresie stabilnym: 13 (5 - 20).

4.2 Podsumowanie szacowania populacji

Opierając się na oszacowaniach eksperta do innego zlecenia realizowanego przez AOTMiT obejmującego podobną do aktualnie ocenianą populację przyjęto, że będzie to 5-20 osób rocznie. Zgodnie z ChPL Nexpovio mediana czasu trwania leczenia selineksorem w badaniu STORM Część 2 (dane dla grupy 83 osób ze wskazaniem rejestracyjnym) wynosiła 9 tygodni (zakres: 1; 61). Biorąc powyższe pod uwagę założono, że nie będzie zachodziło kumulowanie się pacjentów leczonych z roku na rok.

Przyjęto, że wszyscy pacjenci ze wskazaniem rejestracyjnym będą stosować lek Nexpovio w scenariuszu nowym. Należy zaznaczyć, że w rzeczywistości nie wszyscy pacjenci otrzymają ocenianą technologię. Przeprowadzone oszacowania można traktować jak górną granicę oszacowania populacji docelowej.

5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących selineksor we wskazaniu W skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu szpiczaka mnogiego u dorosłych, u których wcześniej zastosowano co najmniej cztery metody leczenia i u których choroba okazała się oporna na leczenie co najmniej dwoma inhibitorami proteasomu, dwoma środkami immunomodulującymi oraz przeciwciałem monoklonalnym przeciwko CD38 i którzy wykazywali progresję choroby na ostatniej terapii. przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 04.01.2022 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku Strategii wyszukiwania. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 5. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	W skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu szpiczaka mnogiego u dorosłych, u których wcześniej zastosowano co najmniej cztery metody leczenia i u których choroba okazała się oporna na leczenie co najmniej dwoma inhibitorami proteasomu, dwoma środkami immunomodulującymi oraz przeciwciałem monoklonalnym przeciwko CD38 i którzy wykazywali progresję choroby na ostatniej terapii.	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	Selineksor + deksametazon	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub in vitro

5.2 Opis badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych odpowiadających kryteriom włączenia do przeglądu. W związku z tym zdecydowano się na przedstawienie jednoramiennego badania rejestracyjnego STORM. Badanie STORM jest badaniem fazy IIb podzielonym na 2 części. Część 1 (analiza wspierająca) obejmująca pacjentów ze szpiczakiem mnogim uprzednio leczonych co najmniej 3 liniami leczenia i wykazujący oporność na 4 substancje (lenalidomid, pomalidomid, bortezomib, karfilzomib) lub na 5 substancji (lenalidomid, pomalidomid, bortezomib, karfilzomib i co najmniej 1 przeciwciało monoklonalne anti-CD38 – np. SAR 650984 lub daratumumab) oraz Część 2 (analiza główna) obejmująca pacjentów ze szpiczakiem mnogim uprzednio leczonych co najmniej 3 liniami leczenia w tym środkiem alkilującym, glukokortykoidami, bortezomibem, karfilzomibem, lenalidomidem, pomalidomidem i przeciwciałem monoklonalnym anti-CD38 i których szpiczak został udokumentowany jako oporny na glukokortykoidy, inhibitor proteasomu, środek immunomodulujący, przeciwciało monoklonalne anti-CD38 i na ostatni rzut terapii. Ponieważ lek Nexpvio został zarejestrowany w ocenianym wskazaniu na podstawie wyników podgrupy pacjentów z części 2 badania STORM w niniejszym opracowaniu skupiono się tylko na tej części badania.

Charakterystykę badania włączonego do przeglądu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka badania włączonego do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p>Typ: jednoramienne badanie eksperymentalne fazy IIb</p> <p>Akronim: STORM (Część 2), NCT02336815, Chari 2019</p> <p>Źródło finansowania: Karyopharm Therapeutics</p>	<ul style="list-style-type: none"> liczba ośrodków (wielo/jednoośrodkowe): wieloośrodkowe (USA, Europa) liczba ramion: 1 randomizacja: brak zaślepienie: brak okres obserwacji: Pacjenci byli rekrutowani od maja 2015 do marca 2018 roku – obserwacja do 12 miesięcy po podaniu ostatniej dawki leku. Przewidywano, że czas leczenia wyniesie 12 miesięcy, ale nie określono maksymalnego czasu leczenia – założono, że pacjenci będą leczeni do czasu progresji choroby, zgonu, toksyczności (której nie można opanować) lub wycofania się z badania, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej (data odcięcia danych: 07.09.2019 r.). Mediana okresu obserwacji dla podgrupy pacjentów z USA wyniosła 15,0 miesięcy, a dla pacjentów spoza USA 14,6 miesięcy. typ hipotezy: hipoteza - ocena czy selineksor w połączeniu z małą dawką deksametazonu zapewniają statystycznie istotną poprawę skuteczności powyżej minimalnego akceptowalnego poziomu 10% ORR. 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> szpiczak mnogi mierzalny według kryteriów IMWG (ang. International Myeloma Working Group) co najmniej 3 uprzednie linie leczenia obejmujące bortezomib, karfilzomib, lenalidomid, pomalidomid, daratumumab, glukokortykoidy i lek alkilujący choroba oporna na co najmniej 1 lek immunomodulujący, 1 inhibitor proteasomu, daratumumab, glukokortykoidy oraz ostatnio zastosowany schemat leczenia (choroba oporna była definiowana jako progresja podczas leczenia lub w ciągu 60 dni od zakończenia terapii lub odpowiedź na terapię mniejsza niż 25%) oporność na ostatnio zastosowany schemat leczenia stan sprawności wg ECOG 0-2 odpowiednia czynność wątroby, nerek i krwiotwórcza <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> aktywny, „tłący się” szpiczak mnogi 	<p>Interwencja:</p> <p>selineksor+deksametazon</p> <ul style="list-style-type: none"> selineksor 80 mg (doustnie) + deksametazon 20 mg podawane w 1. i 3. dniu tygodnia, w 4-tygodniowych cyklach do czasu progresji choroby, śmierci lub konieczności przerwania leczenia (istniała możliwość modyfikacji dawki w przypadku zdarzeń niepożądanych) dodatkowo: <ul style="list-style-type: none"> wszyscy pacjenci musieli otrzymać 8 mg ondansetronu (lub jego odpowiednik) przed pierwszą dawką badanego leku oraz dwa lub trzy razy dziennie w razie potrzeby inne leki przeciwwymiotne (olanzapina i antagoniści receptora neurokininy-1) były dozwolone u pacjentów z nieakceptowalnymi skutkami ubocznymi ondansetronu (lub jego odpowiednik) lub z utrzymującymi się nudnościami środki wspomagające według uznania badacza mogły obejmować płyny dożylnie, krwiotwórcze 	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> całkowity odsetek odpowiedzi (ang. overall response rate, ORR) <p>Pozostałe (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response, DOR) korzyść kliniczna (ang. clinical benefit rate, CBR) czas trwania korzyści klinicznej (ang. duration of clinical benefit, DCB) wskaźnik kontroli choroby (ang. disease control rate, DCR) przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS) przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS) czas do progresji (ang. time to progression, TTP) czas do kolejnej linii leczenia (ang. time to next treatment, TTNT) czas do odpowiedzi na leczenie (ang. time to response, TTR) minimalna odpowiedź na leczenie (ang. minimal response, MR)

	<ul style="list-style-type: none"> • aktywna białaczka plazmatycznokomórkowa • udokumentowana układowa amyloidoza łańcuchów lekkich • zajęcie ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu szpiczaka plazmocytozy • aktywna choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (po allogenicznym przeszczepieniu komórek macierzystych) w 1 dniu 1 cyklu • przewidywana długość życia krótsza niż 4 miesiące • aktywna niewydolność sercowo-naczyniowa • osoba HIV-seropozytywna • wiedza na temat aktywnego zapalenia wątroby typu A, B lub C lub pacjent z obecnością HCV RNA lub HBsAG • przebyty nowotwór złośliwy wymagający leczenia lub z oznakami nawrotu (z wyjątkiem nowotworów skóry niebędących czerniakiem oraz odpowiednio leczonego raka szyjki macicy in situ) w ciągu 5 lat przed kwalifikacją do uczestnictwa w badaniu • neuropatia obwodowa ≥ 3 stopnia lub bolesna neuropatia ≥ 2 stopnia • uczestnictwo w innym badaniu z lekiem przeciwnowotworowym w ciągu 21 dni przed 1 dniem 1 cyklu • przebycie transfuzji płytek krwi w ciągu 1 tygodnia przed 1 dniem 1 cyklu lub krwinek czerwonych w ciągu 2 tygodni przed 1 dniem 1 cyklu • otrzymanie następujących czynników wzrostu krwi w ciągu 2 tygodni przed 1 dniem 1 cyklu: G-CSF, GM-CSF, EPO lub czynnik wzrostu megakariocytów • wcześniejsze przyjmowanie odwracalnego, selektywnego inhibitora eksportu jądrowego, w tym: selineksoru <p>Liczba pacjentów ogółem: 123 os. (122 os. w populacji mITT), w tym 83 osoby z chorobą oporną na 5 substancji:</p>	<p>czynniki wzrostu, transfuzje, środki pobudzające apetyt (olanzapina i octan megestrolu) lub ich kombinację</p> <p>Komparator: Brak.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • choroba stabilna (ang. stable disease, SD) • choroba postępująca (ang. progressive disease, PD/ choroba nienadająca się do oceny (ang. Not Evaluable, NE) • jakość życia (ang. quality of life, QoL) • analiza bezpieczeństwa <p>Dla populacji pacjentów z chorobą oporną na 5 substancji: bortezomib, karfilzomib, lenalidomid, pomalidomid, daratumumab (N=83, populacja zgodna z częścią wskazania rejestracyjnego – uprzednio co najmniej 4 schematy leczenia oraz choroba oporna na co najmniej 2 inhibitory proteasomu, dwa leki immunomodulujące i przeciwciała monoklonalne anty-CD38) dostępne były wyniki dla punktów końcowych takich jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • całkowity odsetek odpowiedzi (ang. overall response rate, ORR) - zdefiniowany jako potwierdzona częściowa odpowiedź ($\geq 50\%$ redukcja poziomu białka szpiczaka w surowicy) lub lepsza oceniana przez niezależną komisję. Grupa ta obejmowała osoby z odpowiedzią częściową (ang. partial response, PR), bardzo dobrą odpowiedzią częściową (ang. very good partial response, VGPR), odpowiedzią całkowitą (ang. complete response, CR) oraz przekonującą odpowiedzią całkowitą (ang. stringent complete response, sCR) według kryteriów IMWG • czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response, DOR) - dla pacjentów z potwierdzoną
--	--	--	---

		<p>bortezomib, karfilzom b, lenalidomid, pomalidomid, daratumumab (populacja zgodna z częścią wskazaniami rejestracyjnego – uprzednio co najmniej 4 schematy leczenia oraz choroba oporna na co najmniej 2 inh bitory proteasomu, dwa leki immunomodulujące i przeciwciało monoklonalne anty-CD38)</p> <p>w grupie interwencji:</p> <p>123 os. (122 os. w populacji mITT), w tym 83 osoby z chorobą oporną na 5 substancji: bortezomib, karfilzom b, lenalidomid, pomalidomid, daratumumab (populacja zgodna z częścią wskazaniami rejestracyjnego – uprzednio co najmniej 4 schematy leczenia oraz choroba oporna na co najmniej 2 inhibitory proteasomu, dwa leki immunomodulujące i przeciwciało monoklonalne anty-CD38)</p> <p>w grupie komparatora:</p> <p>Brak.</p>		<p>odpowiedzią na leczenie, był to czas od uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie (co najmniej odpowiedź częściowa, ang. partial response, PR) do czasu wystąpienia choroby postępującej (ang. progressive disease, PD – ocenianej przez niezależną komisję) lub zgonu w związku z chorobą postępującą, w zależności co wystąpi jako pierwsze</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS) - zdefiniowane jako okres od rozpoczęcia leczenia w badaniu do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny • czas trwania korzyści klinicznej (ang. duration of clinical benefit, DCB) - korzyść kliniczna była zdefiniowana jako potwierdzona minimalna odpowiedź na leczenie (≥ 25 to $< 50\%$ redukcja poziomu białka szpiczaka w surowicy) lub lepsza • czas do progresji (ang. time to progression, TTP) • czas do odpowiedzi na leczenie (ang. time to response, TTR) • minimalna odpowiedź na leczenie (ang. minimal response, MR) • choroba stabilna (ang. stable disease, SD) • choroba postępująca (ang. progressive disease, PD/ choroba nienadająca się do oceny (ang. Not Evaluable, NE)
--	--	---	--	--

5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

W bazie Biomedtracker odnaleziono informacje o dwóch głównych badaniach dla selineksoru BOSTON (badanie III fazy; 2-4 linia leczenia) oraz STORM (badanie fazy IIb; 4-6 linia leczenia) dla których przedstawiono wyniki końcowe. Poza tymi badaniami, odnaleziono 11 badań dla selineksoru w szpiczaku mnogim. Są to badanie przedkliniczne (1 – opublikowano dane z oceny etapowej), badanie I fazy (1 – opublikowano dane z oceny etapowej), badania fazy I/II (3 – opublikowano dane z oceny etapowej; 1 – zawieszono), badania II fazy (1 – opublikowano dane z oceny etapowej; 1 – zawieszono) oraz 3 badania III fazy ze statusem: „ogłoszone”.

Dodatkowo w bazie clinicaltrials.gov odnaleziono dane o dodatkowych badaniach z udziałem m.in. selineksoru w szpiczaku mnogim: badania I fazy (1 – o statusie „rekrutuje”, 1 – o statusie „już nie rekrutuje”, 1 – o statusie „zakończono”), badania I/II fazy (2 – o statusie „aktywne, nie rekrutuje”, 1 – o statusie „jeszcze nie rekrutuje”, 2 – o statusie „rekrutuje”), badania II fazy (4 – o statusie „rekrutuje”, 3 – o statusie „jeszcze nie rekrutuje”, 4 – o statusie „rekrutuje”), badanie III fazy (1 – o statusie „rekrutuje”) oraz jedno badanie bez wskazanej fazy o statusie „nieodstępne” dotyczące przedłużonego dostępu do selineksoru dla indywidulanych pacjentów.

5.4 Ocena jakości badań

5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie.

Tabela 7. Ocena jakości badania wg NICE

Oceniana domena	Wynik oceny
Czy badanie było wielośrodkowe?	Tak
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	Tak
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	Tak
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	Tak
Czy badanie było prospektywne?	Tak
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	Nie
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	Tak
Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?	Tak

Suma punktów: 7.

Podsumowanie oceny jakości badań:

Jakość badania rejestracyjnego STORM (Część 2) oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych na 7/8 pkt. Jeden punkt odjęto z powodu braku informacji o konsekwentnej rekrutacji pacjentów do badania.

5.4.2. Opis komparatora

Badanie rejestracyjne produktu leczniczego Nexpovio było wieloośrodkowym, jednoramiennym badaniem fazy IIb prowadzonym metodą otwartej próby – nie przeprowadzono porównania z komparatorem. Jak wskazała EMA w raporcie oceniającym EPAR główna niepewność oceny wyników związana z faktem, że badanie jest jednoramienne i nie ma porównania z inną interwencją, co w połączeniu z niewielką liczną pacjentów wpływa na interpretację korzyści klinicznych. Wskazano również, że nie jest możliwe pełne oszacowanie rzeczywistej roli składników tego skojarzenia leków (selineksor+deksametazon).

5.4.3. Opis punktów końcowych

Spośród wszystkich punktów końcowych z badania STORM (Część 2), dla populacji pacjentów z chorobą oporną na 5 substancji: bortezomib, karfilzomib, lenalidomid, pomalidomid, daratumumab (N=83, populacja zgodna z częścią wskazania rejestracyjnego – uprzednio co najmniej 4 schematy leczenia oraz choroba oporna na co najmniej 2 inhibitory proteasomu, dwa leki immunomodulujące i przeciwciało monoklonalne anty-CD38) dostępne były wyniki dla punktów końcowych takich jak:

- odnoszące się do śmiertelności:
 - ✓ przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS),
- odnoszące się do jakości życia:
 - ✓ brak,
- odnoszące się do wyleczenia:
 - ✓ brak,
- zastępcze punkty końcowe:
 - ✓ całkowity odsetek odpowiedzi (ang. overall response rate, ORR) (przekonująca odpowiedź całkowita (ang. stringent complete response, sCR) + odpowiedzią całkowitą (ang. complete response, CR) + bardzo dobrą odpowiedzią częściową (ang. very good partial response, VGPR) + odpowiedź częściowa (ang. partial response, PR),
 - ✓ czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response, DOR),
 - ✓ czas trwania korzyści klinicznej (ang. duration of clinical benefit, DCB),
 - ✓ czas do progresji (ang. time to progression, TTP),
 - ✓ czas do odpowiedzi na leczenie (ang. time to response, TTR),
 - ✓ minimalna odpowiedź na leczenie (ang. minimal response, MR),
 - ✓ choroba stabilna (ang. stable disease, SD),
 - ✓ choroba postępująca (ang. progressive disease, PD/ choroba nienadająca się do oceny (ang. Not Evaluable, NE).

Zgodnie z uwagami EMA w raporcie oceniającym EPAR dla leku Nexpovio, pierwszorzędowy punkt końcowy w postaci całkowitego odsetka odpowiedzi (ang. overall response rate, ORR) jest akceptowalny dla celów rejestracyjnych, gdy nie ma terapii o udowodnionej korzyści pod względem PFS lub OS, ponieważ jest wyraźnym odzwierciedleniem efektu farmakodynamicznego (aktywności przeciwnowotworowej).

5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania

Nie dotyczy.

5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

Na podstawie raportu EMA zidentyfikowano następujące ograniczenia jakości badania rejestracyjnego:

- badanie jednoramienne bez grupy kontrolnej;
- nie jest możliwe pełne oszacowanie rzeczywistej roli składników tego skojarzenia leków (selineksor+deksametazon);
- mała liczebność populacji włączonej do badania (123 pacjentów), w tym 83 osoby odpowiadające częściowo kryteriom wskazania zarejestrowanego (uprzednio co najmniej 4 schematy leczenia oraz choroba oporna na co najmniej 2 inhibitory proteasomu, dwa leki immunomodulujące i przeciwciało

monoklonalne anty-CD38). Ponadto, wśród wszystkich 123 pacjentów z badania STORM Część 2 mediana trwania ekspozycji na selineksor wyniosła 9,0 tygodni (zakres: 1; 76), a mediana całkowitej dawki selineksoru 920 mg (zakres: 160; 6220). Dla pacjentów z 83 osobowej grupy stanowiącej podmiot zainteresowania mediana czasu trwania leczenia selineksorem wynosiła 9 tygodni (zakres: 1; 61), a mediana łącznej otrzymanej przez pacjenta dawki selineksoru 880 mg (zakres: 160; 6220). W związku z tym rzadkie zdarzenia niepożądane mogą być niedoszacowane lub nawet nie zidentyfikowane.

5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

- Badanie rejestracyjne jest badaniem jednoramiennym – brak komparatora;
- brak wyszczególnionych danych dotyczących oceny przeżycia wolnego od progresji choroby oraz jakości życia dla grupy pacjentów spełniających kryteria wskazania zarejestrowanego;
- brak danych dotyczących oceny przeżycia całkowitego (poza medianą) dla grupy pacjentów spełniających kryteria wskazania zarejestrowanego.

5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Wskazanie dla leku Nexpovio zostało zarejestrowane na podstawie badania jednoramiennego fazy IIb STORM (Część 2) – wyniki dla grupy 83 pacjentów leczonych wcześniej co najmniej 4 schematami leczenia oraz opornych na 5 substancji, tj. bortezomib, karfilzomib, lenalidomid, pomalidomid i daratumumab. Jest to zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym, tzn. wcześniej zastosowano co najmniej 4 metody leczenia i oporność na leczenie co najmniej dwoma inhibitorami proteasomu, dwoma środkami immunomodulującymi oraz przeciwciałem monoklonalnym przeciwko CD38. W kryteriach kwalifikacji do badania nie wskazano, że pacjenci mają mieć progresję choroby podczas ostatniej terapii – zgodnie z charakterystyką wyjściową populacji wspomnianych 83 pacjentów, u 18% z nich podczas uprzednio stosowanego leczenia jako odpowiedź na terapię zarejestrowano chorobę postępującą.

Pomimo uzyskania wysokiej oceny jakości zgodnie z narzędziem NICE (ocena 7/8 pkt.) wnioskowanie na podstawie analizowanego badania o skuteczności leczenia produktem Nexpovio jest obciążone niepewnością. Spośród wyników dla ocenianych punktów końcowych w badaniu STORM (Część 2) tylko część była dostępna dla populacji będącej podstawą do zarejestrowania wskazania (N=83 os.).

Jak wskazała EMA w raporcie oceniającym EPAR główna niepewność oceny wyników związana jest z faktem, że badanie jest jednoramienne i nie ma porównania z inną interwencją, co w połączeniu z niewielką liczbą pacjentów wpływa na interpretację korzyści klinicznych. Niepewność co do wpływu obserwowanych w badaniu wyników na długoterminowe korzyści z leczenia w szczególności w zakresie przeżycia całkowitego. Istnieje potrzeba dalszej oceny ilościowej skuteczności selineksoru w badaniu porównawczym – wnioskodawca został zobowiązany do przedłożenia wyników badania BOSTON (badanie III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania selineksoru w skojarzeniu z bortezomibem i niskimi dawkami deksametazonu do bortezomibu z niskimi dawkami deksametazonu u dorosłych pacjentów z nawrotowym, opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których zastosowano od 1 do 3 wcześniejszych schematów leczenia). Wskazano, że nie jest możliwe pełne oszacowanie rzeczywistej roli składników ocenianego skojarzenia leków (selineksor+deksametazon).

Zgodnie z uwagami EMA w raporcie oceniającym EPAR dla leku Nexpovio, pierwszorzędowy punkt końcowy w postaci całkowitego odsetka odpowiedzi (ang. overall response rate, ORR) jest akceptowalny dla celów rejestracyjnych, gdy nie ma terapii o udowodnionej korzyści pod względem PFS lub OS, ponieważ jest wyraźnym odzwierciedleniem efektu farmakodynamicznego (aktywności przeciwnowotworowej).

6 OCENA SIŁY INTERWENCJI

6.1 Ocena skuteczności klinicznej

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki badań włączonych do przeglądu.

Tabela 8. Wyniki oceny skuteczności dla części populacji (N=83 os.) z badania STORM Część 2

Badanie 1	STORM (Część 2), NCT02336815, Chari 2019
Punkt końcowy 1	
Charakterystyka populacji	Opisano przy pierwszorzędowym punkcie końcowym.
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	przeżycie
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	przeżycie całkowite (ang. Overall Survival, OS)
Parametr	Inny
Typ parametru	mediana (miesiące)
Parametr interwencja	8,4
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	5,9
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	11,2
Komentarz	Mediana przeżycia całkowitego (ang. Overall Survival, OS) wyniosła 8,4 miesiąca [95%CI: 5,9; 11,2].
Punkt końcowy 2	
Charakterystyka populacji	Opisano przy pierwszorzędowym punkcie końcowym.
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Inny
Nazwa punktu końcowego	Inny – wchodzi w skład pierwszorzędowego punktu końcowego: przekonująca odpowiedź całkowita na leczenie (ang. stringent complete response, sCR)
Parametr	Inny
Typ parametru	odsetek pacjentów (%)
Parametr interwencja	0

Komentarz	Przekonującej całkowitej odpowiedzi na leczenie (ang. stringent complete response, sCR) nie zaobserwowano u żadnego pacjenta (0%). W Charakterystyce Produktu Leczniczego Nexpovio odnaleziono inne wartości niż w raporcie oceniającym EPAR, tzn. 1 pacjent (1,2%).
Punkt końcowy 3	
Charakterystyka populacji	Spośród 123 pacjentów włączonych do badania STORM (Część 2), populacja 83 osób odpowiadała wskazaniu rejestracyjnemu, obejmującemu osoby dorosłe ze szpiczakiem mnogim leczonych wcześniej co najmniej 4 schematami leczenia, których choroba okazała się oporna na co najmniej dwa inhibitory proteasomu, dwa leki immunomodulujące i jedno przeciwciało monoklonalne anty-CD38. Były to leki takie jak: bortezomib, karfilzomib, pomalidomid, lenalidomid i daratumumab. Zgodnie z charakterystyką wyjściową wśród tych 83 osób mediana wieku wyniosła 65,3 lat (zakres: 40; 86), 61,4% grupy stanowili mężczyźni. Większość pacjentów była rasy białej (70%). Mediana czasu trwania uprzedniej terapii wyniosła 11,9 tygodni: około 39% pacjentów miało częściową lub lepszą niż częściowa odpowiedź na leczenie, 7% miało minimalną odpowiedź na leczenie, u 24% zaobserwowano chorobę stabilną, u 18% progresję choroby, a w przypadku 12% pacjentów brakowało danych.
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Pierwszorzędowy
Nazwa punktu końcowego	całkowity odsetek odpowiedzi (ang. Overall Response Rate, ORR)
Parametr	Inny
Typ parametru	odsetek pacjentów (%)
Parametr interwencja	25,3
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	16,3
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	36,0
Komentarz	Całkowity odsetek odpowiedzi (ang. overall response rate, ORR) wyniósł 25,3% [95%CI: 16,3; 36,0], N=21 os.
Punkt końcowy 4	
Charakterystyka populacji	Opisano przy pierwszorzędowym punkcie końcowym.
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Inny
Nazwa punktu końcowego	Inny – wchodzi w skład pierwszorzędowego punktu końcowego: odpowiedź całkowita (ang. complete response, CR)
Parametr	Inny
Typ parametru	odsetek pacjentów (%)
Parametr interwencja	1,2

Komentarz	Całkowitą odpowiedź na leczenie (ang. complete response, CR) zaobserwowano u 1 pacjenta (1,2%). W Charakterystyce Produktu Leczniczego Nexpovio odnaleziono inne wartości niż w raporcie oceniającym EPAR, tzn. 0 pacjentów (0%).
Punkt końcowy 5	
Charakterystyka populacji	Opisano przy pierwszorzędowym punkcie końcowym.
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Inny
Nazwa punktu końcowego	Inny – wchodzi w skład pierwszorzędowego punktu końcowego: bardzo dobra odpowiedź częściowa na leczenie (ang. very good partail response, VGPR)
Parametr	Inny
Typ parametru	odsetek pacjentów (%)
Parametr interwencja	4,8
Komentarz	Bardzo dobrą odpowiedź częściową na leczenie (ang. very good partail response, VGPR) zaobserwowano u 4 pacjentów (4,8%).
Punkt końcowy 6	
Charakterystyka populacji	Opisano przy pierwszorzędowym punkcie końcowym.
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Inny
Nazwa punktu końcowego	Inny – wchodzi w skład pierwszorzędowego punktu końcowego: częściowa odpowiedź na leczenie (ang. partial response, PR)
Parametr	Inny
Typ parametru	odsetek pacjentów (%)
Parametr interwencja	19,3
Komentarz	Częściową odpowiedź na leczenie (ang. partial response, PR) zaobserwowano u 16 pacjentów (19,3%).
Punkt końcowy 7	
Charakterystyka populacji	Opisano przy pierwszorzędowym punkcie końcowym.
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty

Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. Duration of Response, DOR)
Parametr	Inny
Typ parametru	mediana (miesiące)
Parametr interwencja	3,8
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	2,3
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	10,8
Komentarz	Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (ang. Duration of Response, DOR) wyniosła 3,8 miesiąca [95%CI: 2,3; 10,8].
Punkt końcowy 8	
Charakterystyka populacji	Opisano przy pierwszorzędownym punkcie końcowym.
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Inny
Nazwa punktu końcowego	minimalna odpowiedź na leczenie (ang. Minimal Response, MR)
Parametr	Inny
Typ parametru	odsetek pacjentów (%)
Parametr interwencja	12,0
Komentarz	Minimalną odpowiedź na leczenie (ang. Minimal Response, MR) zaobserwowano u 10 pacjenta (12%).
Punkt końcowy 9	
Charakterystyka populacji	Opisano przy pierwszorzędownym punkcie końcowym.
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	czas trwania korzyści klinicznej (ang. Duration of Clinical Benefit, DCB)
Parametr	Inny
Typ parametru	mediana (miesiące)
Parametr interwencja	3,8

Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	2,8
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	10,8
Komentarz	Mediana czasu trwania korzyści klinicznej (ang. Duration of Clinical Benefit, DCB) wyniosła 3,8 miesiące [95%CI: 2,8; 10,8].
Punkt końcowy 10	
Charakterystyka populacji	Opisano przy pierwszorzędownym punkcie końcowym.
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Drugorzędowy
Nazwa punktu końcowego	czas do progresji (ang. Time to Progression, TTP)
Parametr	Inny
Typ parametru	mediana (miesiące)
Parametr interwencja	3,0
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	2,2
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	4,7
Komentarz	Mediana czasu do progresji (ang. Time to Progression, TTP) wyniosła 3 miesiące [95%CI: 2,2; 4,7].
Punkt końcowy 11	
Charakterystyka populacji	Opisano przy pierwszorzędownym punkcie końcowym.
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Inny
Nazwa punktu końcowego	choroba postępująca (ang. Progressive Disease, PD)/nienadająca się do oceny (ang. Not Evaluable, NE)
Parametr	Inny
Typ parametru	odsetek pacjentów (%)
Parametr interwencja	24,1
Komentarz	Chorobę postępującą (ang. Progressive Disease, PD)/nienadającą się do oceny (ang. Not Evaluable, NE) zaobserwowano u 20 pacjentów (24,1%).

Punkt końcowy 12	
Charakterystyka populacji	Opisano przy pierwszorzędownym punkcie końcowym.
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Inny
Nazwa punktu końcowego	stabilizacja choroby (ang. Stable Disease, SD)
Parametr	Inny
Typ parametru	odsetek pacjentów (%)
Parametr interwencja	38,6
Komentarz	Stabilizację choroby (ang. stable disease, SD) zaobserwowano u 32 pacjentów (38,6%).
Punkt końcowy 13	
Charakterystyka populacji	Opisano przy pierwszorzędownym punkcie końcowym.
Poziom dowodów naukowych	F: Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
Kategoria punktów końcowych	Punkty końcowe zastępcze/surogaty
Typ punktu końcowego	Inny
Nazwa punktu końcowego	czas do odpowiedzi na leczenie (ang. time to response)
Parametr	Inny
Typ parametru	mediana (tygodnie)
Parametr interwencja	3,9
Komentarz	Mediana czasu do odpowiedzi na leczenie (ang. time to response) wyniosła 3,9 tygodnia.

6.2 Ocena bezpieczeństwa stosowania

W rozdziale przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii na podstawie odnalezionych dowodów naukowych.

Ponieważ nie zidentyfikowano danych dotyczących bezpieczeństwa dla grupy 83 pacjentów, którzy byli po co najmniej 4 wcześniejszych schematach leczenia z opornością na 5 leków (zgodną z populacją zarejestrowaną do stosowania leku Nexpovio na terenie UE), ocenę tę przeprowadzono w oparciu o wyniki badania STORM (Część 2) dla wszystkich 123 pacjentów w nim uczestniczących.

Mediana trwania ekspozycji na selineksor wyniosła 9,0 tygodni (zakres: 1; 76), a średnia 12,3 tygodnia (SD=11,72). Mediana całkowitej dawki selineksoru wyniosła 920 mg (zakres: 160; 6220) (deksametazonu 256 mg (zakres: 40; 2220)). Dla pacjentów z 83 osobowej grupy stanowiącej podmiot zainteresowania mediana czasu trwania leczenia selineksorem wynosiła 9 tygodni (zakres: 1; 61), mediana łącznej otrzymanej przez pacjenta dawki selineksoru wynosiła 880 mg (zakres: 160; 6220), a mediana dawki tygodniowej wynosiła 105 mg (zakres: 22; 180).

Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas leczenia (związek z leczeniem selineksorem lub deksametazonem określony jako: możliwy, prawdopodobny lub definitywny): ogółem: 121 os. (98,4%), stopnia 3-4: 110 os. (89,4%), poważne: 38 os. (30,9%), prowadzące do modyfikacji dawki: 88 os. (71,5%), prowadzące do wstrzymania dawki: 64 os. (52,0%), prowadzące do redukcji dawki: 70 os. (56,9%), prowadzące do dyskontynuacji leczenia: 24 os. (19,5%) oraz prowadzące do śmierci: 3 os. (2,4%). Szczegóły zostały przedstawione w tabeli w załączeniu.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, które wystąpiły podczas leczenia u co najmniej 10% pacjentów były: trombocytopenia (92 os., 75%), nudności (88 os., 72%), anemia (82 os., 67%), zmęczenie (77 os., 63%), zmniejszenie apetytu (70 os., 57%), zmniejszenie masy ciała (62 os., 50%), biegunka (58 os., 47%), neutropenia (49 os., 40%), wymioty (48 os., 39%), hiponatremia (46 os., 37%), leukopenia (41 os., 33%), duszność (28 os., 23%), zaparcia (27 os., 22%), hipokalemia (24 os., 20%), astenia (22 os., 18%), bezsenność (22 os., 18%), zapalenie płuc (21 os., 17%), gorączka (20 os., 16%), zawroty głowy (19 os., 15%), kaszel (18 os., 15%), hiperglikemia (15 os., 12%), stany splątania (15 os., 12%), krwawienie z nosa (15 os., 12%), niewyraźne widzenie (13 os., 11%), obrzęki obwodowe (14 os., 11%), odwodnienie (13 os., 11%), ból brzucha (12 os., 10%), ból pleców (11 os., 9%), ból głowy (11 os., 9%) i zaburzenia smaku (10 os., 8%). Szczegóły zostały przedstawione w tabeli w załączeniu.

Ciężkimi (3 i wyższy stopień) zdarzeniami niepożądanymi które wystąpiły podczas leczenia (ang. severe treatment-emergent adverse events) u co najmniej 2% pacjentów były:

- zaburzenia krwi i układu limfatycznego (92 os., 75%), w tym: trombocytopenia (76 os., 62%), anemia (55 os., 45%), neutropenia (27 os., 22%), leukopenia (17 os., 14%), limfopenia (14 os., 11%) i gorączka neutropeniczna (2 os., 2%),
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania (51 os., 42%), w tym: hiponatremia (27 os., 22%), hiperglikemia (8 os., 7%), zmniejszenie apetytu (8 os., 7%), odwodnienie (4 os., 3%), hipokalemia (8 os., 7%), hipofosfatemia (4 os., 3%) i hiperkalemia (4 os., 3%),
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (41 os., 33%), w tym: zmęczenie (26 os., 21%), astenia (8 os., 7%) i ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego (7 os., 6%),
- zakażenia i zarażenia (35 os., 29%), w tym: zapalenie płuc (12 os., 10%), posocznica (13 os., 11%), zakażenia układu moczowego (3 os., 2%) i grypa (1 os., 1%),
- zaburzenia układu trawienia (25 os., 20%), w tym: nudności (12 os., 10%), biegunka (9 os., 7%) i wymioty (5 os., 4%),
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (15 os., 12%), w tym: duszność (5 os., 4%),
- zaburzenia psychiczne (12 os., 10%), w tym: stany splątania (5 os., 4%), zmiana stanu psychicznego (3 os., 2%) i bezsenność (2 os., 2%),
- zaburzenia układu nerwowego (11 os., 9%), w tym: omdlenia (5 os., 4%),

- zranienia, zatrucia (10 os., 8%), w tym: upadek (2 os., 2%),
- zaburzenia nerek i układu moczowego (6 os., 5%), w tym: ostra niewydolność nerek (2 os., 2%).

Poważnymi zdarzeniami niepożądanymi, które wystąpiły podczas leczenia (ang. serious treatment-emergent adverse events) u co najmniej 2% pacjentów były:

- zaburzenia krwi i układu chłonnego w postaci: trombocytopenia (3 os., 2%), anemia (4 os., 3%),
- zaburzenia układu pokarmowego w postaci: nudności (2 os., 2%),
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania w postaci: gorączka (3 os., 2%),
- infekcje i zakażenia w postaci: zapalenie płuc (14 os., 11%), posocznica (12 os., 10%),
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania w postaci: odwodnienie (3 os., 2%),
- zaburzenia nerek i układu moczowego w postaci: ostra niewydolność nerek (3 os., 2%).

U 12 osób wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu. Były to zaburzenia serca (1 os.), stany ogólne (2 os., w tym 1 os. zespół niewydolności wielonarządowej), posocznica (4 os.), zapalenie płuc (2 os.), krwaki podtwardówkowy (1 os.), zator płucny (1 os.), zatrzymanie oddechu (1 os.).

Zdarzeniami niepożądanymi, które prowadziły do wycofania się z badania i wystąpiły u co najmniej 1% pacjentów były: zmęczenie (6 os., 5%), nudności (7 os., 6%), zmniejszenie apetytu (3 os., 2%), trombocytopenia (3 os., 2%), spadek masy ciała (5 os., 4%), astenia (5 os., 4%), zapalenie płuc (4 os., 3%) oraz wymioty (3 os., 2%).

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Nexpovio działaniami niepożądanymi, które występują bardzo często ($\geq 1/10$) są:

- spośród wszystkich działań niepożądanych:
 - ✓ zakażenia i zarażenia pasożytnicze w postaci: zapalenie płuc i zakażenie górnych dróg oddechowych,
 - ✓ zaburzenia krwi i układu chłonnego w postaci: małopłytkowość, niedokrwistość, neutropenia, leukopenia i limfopenia,
 - ✓ zaburzenia metabolizmu i odżywiania w postaci: hiponatremia, odwodnienie, zmniejszenie apetytu, hiperglikemia i hipokalemia,
 - ✓ zaburzenia psychiczne w postaci: stan splątania i bezsenność,
 - ✓ zaburzenia układu nerwowego w postaci: zawroty głowy, zaburzenia odczuwania smaku i ból głowy,
 - ✓ zaburzenia oka w postaci: niewyraźne widzenie,
 - ✓ zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w postaci: duszność, krwotok z nosa i kaszel,
 - ✓ zaburzenia żołądka i jelit w postaci: nudności, biegunka, wymioty, ból brzucha i zaparcia,
 - ✓ zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania w postaci: zmęczenie, gorączka i astenia,
 - ✓ badania diagnostyczne: spadek masy ciała,
- spośród działań niepożądanych 3-4 stopnia:
 - ✓ zaburzenia krwi i układu chłonnego w postaci: małopłytkowość, niedokrwistość, neutropenia, leukopenia i limfopenia,
 - ✓ zaburzenia metabolizmu i odżywiania w postaci: hiponatremia,
 - ✓ zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania w postaci: zmęczenie.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania (ChPL Nexpovio):

- zalecane leki towarzyszące: pacjentom należy zalecić konieczności przyjmowania odpowiedniej ilości płynów i spożywania odpowiedniej ilości kalorii przez cały czas trwania leczenia. U pacjentów zagrożonych odwodnieniem należy rozważyć nawadnianie dożylnie. Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem leczniczym Nexpovio należy wdrożyć towarzyszące leczenie profilaktyczne antagonistą 5-HT₃ lub innymi lekami przeciwwymiotnymi,
- parametry hematologiczne: u pacjentów należy wykonać badanie morfologiczne krwi w punkcie początkowym, a następnie powtarzać je w trakcie leczenia i w przypadku wystąpienia wskazań klinicznych. Przez pierwsze dwa miesiące leczenia monitorowanie powinno być częstsze. U pacjentów otrzymujących selineksor często zgłaszano zdarzenia małopłytkowe (małopłytkowość i spadek liczby

platek krwi), które mogą mieć ciężki przebieg (stopień 3/4). Małopłytkowość stopnia 3/4 może czasami prowadzić do istotnego klinicznie krwawienia, a w rzadkich przypadkach do potencjalnie śmiertelnego krwotoku. W przypadku wystąpienia małopłytkowości można przerwać podawanie produktu leczniczego lub zmodyfikować dawkę, zastosować transfuzję płytek krwi lub inne leczenie według wskazań klinicznych. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych krwawienia i bezzwłocznie poddawać ocenie. Podczas stosowania selineksoru zgłaszano neutropenię, w tym ciężką (stopień 3/4). W kilku przypadkach u pacjentów z neutropenią stopnia 3/4 wystąpiły zakażenia współwystępujące. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych zakażenia i bezzwłocznie poddawać ocenie. W przypadku wystąpienia neutropenii można przerwać podawanie produktu leczniczego, zmodyfikować dawkę lub zastosować czynniki stymulujące tworzenie kolonii według wskazań klinicznych,

- toksyczność dotycząca układu pokarmowego: nudności, wymioty i biegunka, które czasami mogą mieć ciężki przebieg i wymagać zastosowania przeciwwymiotnych i przeciwbiegunkowych produktów leczniczych. Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia selineksorem należy wdrożyć profilaktykę antagonistami 5HT3 lub innymi lekami przeciwwymiotnymi. Pacjentom obciążonym ryzykiem należy podawać płyny z elektrolitami, aby zapobiec odwodnieniu. Nudności lub wymioty można leczyć przy zastosowaniu przerwania, zmniejszenia i (lub) odstawienia dawki, i (lub) rozpoczęcie podawania innych przeciwwymiotnych produktów leczniczych zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W przypadku wystąpienia biegunki można zmodyfikować dawkę lub podać leki przeciwbiegunkowe,
- selineksor może powodować utratę masy ciała i jadłowstręt. Należy skontrolować masę ciała, stan odżywienia i objętość pacjenta w punkcie początkowym, następnie powtarzać kontrole w trakcie leczenia i zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Przez pierwsze dwa miesiące leczenia monitorowanie powinno być częstsze. U pacjentów, u których wystąpi lub zaostrzy się spadek apetytu i utrata masy ciała, może być konieczna modyfikacja dawki, zastosowanie środków pobudzających apetyt lub konsultacja dietetyczna,
- selineksor może powodować stan splątania i zawroty głowy. Pacjentów należy poinformować, by unikali sytuacji, w których zawroty głowy lub stan splątania mogą stanowić zagrożenie, oraz nie przyjmowali innych produktów leczniczych mogących powodować stan splątania i zawroty głowy bez wcześniejszej konsultacji lekarskiej. Pacjentów należy poinformować, że do momentu ustąpienia objawów nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn,
- selineksor może powodować hiponatremię. Należy skontrolować stężenie sodu we krwi pacjenta w punkcie początkowym, następnie powtarzać kontrole w trakcie leczenia i zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Przez pierwsze dwa miesiące leczenia monitorowanie powinno być częstsze. Prawidłowe stężenia sodu przy współistniejącej hiperglikemii (stężenie glukozy w surowicy >150 mg/dL) i wysokie stężenia paraprotein w surowicy. Hiponatremię należy leczyć zgodnie z wytycznymi medycznymi (dożylnie podanie roztworu chlorku sodu lub zastosowanie tabletek zawierających sól), w tym poprzez modyfikację diety. Może okazać się konieczne przerwanie podawania selineksoru lub modyfikacja dawki,
- u pacjentów przyjmujących selineksor zgłaszano występowanie zespołu rozpadu guza (ang. tumour lysis syndrome, TLS). Pacjentów obciążonych dużym ryzykiem zespołu rozpadu guza należy ściśle monitorować. W przypadku wystąpienia zespołu rozpadu guza należy bezzwłocznie wdrożyć leczenie zgodnie z wytycznymi instytucji,
- kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować, że powinny unikać zajścia w ciążę lub powstrzymać się od stosunków płciowych w trakcie leczenia selineksorem i przez co najmniej tydzień po przyjęciu ostatniej dawki selineksoru. Kobiety w wieku rozrodczym i mężczyźni zdolnych do reprodukcji również należy poinformować, że powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji lub powstrzymać się od stosunków płciowych, aby zapobiec zajściu partnerki w ciążę w trakcie leczenia selineksorem i przez co najmniej tydzień po przyjęciu ostatniej dawki selineksoru.

Dodatkowe komunikaty dotyczące bezpieczeństwa

Dnia 20.01.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Nexpovio na stronach internetowych URPL, EMA i FDA. Nie zidentyfikowano żadnych danych.

WNIOSKI:

Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas leczenia (związek z leczeniem selineksorem lub deksametazonem określony jako: możliwy, prawdopodobny lub definitywny) zaobserwowano u prawie wszystkich pacjentów (98%). U większości z nich były to zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia (89,4%), natomiast poważne wystąpiły u 31% pacjentów. Modyfikacja dawki w związku ze zdarzeniami niepożądanymi była konieczna u 72% pacjentów – łącznie, doprowadziły one do dyskontynuacji leczenia u 20% pacjentów.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, które wystąpiły podczas leczenia u co najmniej 50% pacjentów były: trombocytopenia, nudności, anemia, zmęczenie, zmniejszenie apetytu oraz zmniejszenie masy ciała.

Zdarzeniami niepożądanymi, które prowadziły do wycofania się z badania były: zmęczenie, nudności, zmniejszenie apetytu, trombocytopenia, spadek masy ciała, astenia, zapalenie płuc oraz wymioty. Łącznie z powodu zdarzeń niepożądanych zmarło 12 osób, w tym 3 zgony zostały uznane jako związane z zastosowanym leczeniem.

W dokumencie EPAR oceniającym lek Nexpovio wskazano, że brak grupy kontrolnej w badaniu STORM jest jednym z ograniczeń analizy bezpieczeństwa, zwłaszcza w grupie pacjentów mocno przeleczonych ponieważ stwarza to trudności w ustaleniu, które zdarzenia niepożądane związane były ze stosowanym leczeniem, a które wynikają z wcześniej zastosowanego leczenia/przebiegu choroby. Wskazano, że ogólnie tolerancja selineksoru wydaje się niska, patrząc na wysoki odsetek pacjentów wymagających modyfikacji dawki w związku ze zdarzeniami niepożądanymi. W dniu zamknięcia bazy danych (7 września 2019 r.) wszyscy pacjenci przegrali leczenie w ramach badania, większość z nich z powodu progresji choroby (56,1%). Wskazano, że niepokoi jednak duża liczba pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu działań niepożądanych.

6.3 Podsumowanie siły interwencji

Mediana okresu obserwacji dla podgrupy pacjentów z USA wyniosła 15,0 miesięcy, a dla pacjentów spoza USA 14,6 miesięcy.

Mediana przeżycia całkowitego (ang. overall survival, OS) wyniosła 8,4 miesiąca [95%CI: 5,9; 11,2]. Całkowity odsetek odpowiedzi (ang. overall response rate, ORR) wyniósł 25,3% [95%CI: 16,3; 36,0]. Przekonującej całkowitej odpowiedzi na leczenie (ang. stringent complete response, sCR) nie zaobserwowano u żadnego pacjenta (0%) [w Charakterystyce Produktu Leczniczego Nexpovio odnaleziono inne wartości niż w raporcie oceniającym EPAR, tzn. 1 pacjent z sCR (1,2%)]. Całkowitą odpowiedź na leczenie (ang. complete response, CR) zaobserwowano u 1 pacjenta (1,2%) [w Charakterystyce Produktu Leczniczego Nexpovio odnaleziono inne wartości niż w raporcie oceniającym EPAR, tzn. 0 pacjentów z CR (0%)]. Bardzo dobrą odpowiedź częściową na leczenie (ang. very good partial response, VGPR) zaobserwowano u 4 pacjentów (4,8%). Częściową odpowiedź na leczenie (ang. partial response, PR) zaobserwowano u 16 pacjentów (19,3%). Mediana czasu do odpowiedzi na leczenie (ang. time to response) wyniosła 3,9 tygodnia. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response, DOR) wyniosła 3,8 miesiąca [95%CI: 2,3; 10,8]. Mediana czasu trwania korzyści klinicznej (ang. duration of clinical benefit, DCB) wyniosła 3,8 miesiące [95%CI: 2,8; 10,8]. Mediana czasu do progresji (ang. time to progression, TTP) wyniosła 3 miesiące [95%CI: 2,2; 4,7]. Minimalną odpowiedź na leczenie (ang. minimal response, MR) zaobserwowano u 10 pacjentów (12%). Stabilizację choroby (ang. stable disease, SD) zaobserwowano u 32 pacjentów (38,6%). Chorobę postępującą (ang. progressive disease, PD)/nienadającą się do oceny (ang. not evaluable, NE) zaobserwowano u 20 pacjentów (24,1%).

Europejska Agencja Leków w raporcie oceniającym EPAR dla leku Nexpovio wskazała, że wynik w zakresie całkowitego odsetka odpowiedzi (ang. overall response rate, ORR), w grupie pacjentów z opornością na 5 substancji (83 osoby z badania STORM (Część 2)), wynoszący 25,3% [95% CI: 16,3; 36,0] można uznać za istotny i oczekuje się, że przełoży się na klinicznie istotną korzyść w proponowanej populacji docelowej.

Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas leczenia (związek z leczeniem selineksorem lub deksametazonem określony jako: możliwy, prawdopodobny lub definitywny) zaobserwowano u prawie wszystkich pacjentów (98%). U większości z nich były to zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia (89,4%), natomiast poważne wystąpiły u 31% pacjentów. Modyfikacja dawki w związku ze zdarzeniami niepożądanymi była konieczna u 72% pacjentów – łącznie, doprowadziły one do dyskontynuacji leczenia u 20% pacjentów.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, które wystąpiły podczas leczenia u co najmniej 50% pacjentów były: trombocytopenia, nudności, anemia, zmęczenie, zmniejszenie apetytu oraz zmniejszenie masy ciała.

Zdarzeniami niepożądanymi, które prowadziły do wycofania się z badania były: zmęczenie, nudności, zmniejszenie apetytu, trombocytopenia, spadek masy ciała, astenia, zapalenie płuc oraz wymioty. Łącznie z powodu zdarzeń niepożądanych zmarło 12 osób, w tym 3 zgony zostały uznane jako związane z zastosowanym leczeniem.

W dokumencie EPAR oceniającym lek Nexpovio wskazano, że brak grupy kontrolnej w badaniu STORM jest jednym z ograniczeń analizy bezpieczeństwa, zwłaszcza w grupie pacjentów mocno przeleczonych ponieważ stwarza to trudności w ustaleniu, które zdarzenia niepożądane związane były ze stosowanym leczeniem, a które wynikają z wcześniej zastosowanego leczenia/przebiegu choroby. Wskazano, że ogólnie tolerancja selineksoru wydaje się niska, patrząc na wysoki odsetek pacjentów wymagających modyfikacji dawki w związku ze zdarzeniami niepożądanymi. W dniu zamknięcia bazy danych (7 września 2019 r.) wszyscy pacjenci przerwali leczenie w ramach badania, większość z nich z powodu progresji choroby (56,1%). Wskazano, że niepokoi jednak duża liczba pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu działań niepożądanych.

7 OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

7.1 Założenia i dane wejściowe do modelu

7.1.1 Założenia

W związku z brakiem wystarczających danych do przeprowadzenia modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

7.1.2 Dane wejściowe

W związku z brakiem wystarczających danych do przeprowadzenia modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

7.2 Oszacowanie kosztów terapii

7.2.1. Założenia

- Lek jest przyjmowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionych w ChPL Nexpovio: "Zalecana dawka początkowa to 80 mg selineksoru w dniach 1 i 3 każdego tygodnia".
- Lek zgodnie z ChPL Nexpovio jest stosowany razem z deksametazonem: "Zalecana dawka początkowa deksametazonu wynosi 20 mg i powinna być przyjmowana doustnie w dniach 1 i 3 każdego tygodnia razem z selineksorem".
- W przypadku wystąpienia działań niepożądanych dawkę leku można obniżyć z 2 razy po 80 mg na tydzień na 1 raz po 100 mg na tydzień, ewentualnie 80 mg raz na tydzień, aż do 60 mg raz na tydzień.
- Leczenie należy kontynuować do momentu wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.
- Do wyliczeń kosztu terapii uwzględniono dane z badania rejestracyjnego: mediana dawki wynosząca 880 mg na cały okres leczenia oraz mediana czasu leczenia wynosząca 9 tygodni.
- W kosztach terapii uwzględniono tylko koszt Nexpovio, ze względu na niską cenę nie uwzględniono podawania deksametazonu, nie uwzględniono kosztów dodatkowych.
- W bazie EURIPID nie było informacji o leku Nexpovio w związku z tym trzeba było jej szukać w innych źródłach. Do wyliczeń przyjęto cenę znaną na stronie <https://pl.thesocialmedwork.com/xpovio-selinexor> [dostęp: 18.02.2022 r.].
- Założono, że jest to cena apteczna brutto, którą przeliczono na cenę hurtową brutto stosując polską marżę urzędową detaliczną stosowaną dla najdroższych leków. Następnie cenę przeliczono na jednostkę rozliczeniową 1 mg substancji czynnej.
- Do przeliczenia ceny leku z waluty w jakiej była wyrażona czyli euro na złote polskie użyto średniego kursu NBP z 21.01.2022 r wynoszącego 4,5303 PLN za 1 EUR (Tabela nr 014/A/NBP/2022 z dnia 2022-01-21).

7.2.2. Wyniki

Tabela 9. Oszacowanie kosztu terapii na jednego pacjenta

Pacjent stosujący lek Nexpovio*	
Okres stosowania	9 tygodni (mediana z badania rejestracyjnego)
Dawka łączna [mg]	880 (mediana z badania rejestracyjnego)
Cena hurtowa (cena hurtowa brutto) za opak. 32 tabl. [EUR]	32 391,6
Przyjęty kurs EUR [PLN]	4,53
Cena hurtowa za 1 mg [PLN]	229,27
Koszt na pacjenta [PLN]	201 759,27

* w USA produkt leczniczy występuje pod nazwą Xpovio
Źródło: Opracowanie własne

7.2.3. Podsumowanie

Do wyliczeń kosztu terapii uwzględniono dane z badania rejestracyjnego: mediana dawki wynosząca 880 mg na cały okres leczenia oraz mediana czasu leczenia wynosząca 9 tygodni. Nie uwzględniono kosztów deksametazonu (ze względu na niską cenę) z którym jest stosowany w skojarzeniu. Koszt leczenia produktem leczniczym Nexpovio na pacjenta oszacowano na 201,8 tys. PLN.

7.3. Model farmakoekonomiczny

7.3.1. Założenia

W związku z brakiem wystarczających danych do przeprowadzenia modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

7.3.2. Wyniki

Nie dotyczy.

7.4. Przegląd opublikowanych analiz HTA

Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/> oraz walijska i irlandzka Agencja.
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au/>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej produktu leczniczego Nexpovio (selineksor) we wskazaniu: w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu szpiczaka mnogiego u dorosłych, u których wcześniej zastosowano co najmniej cztery metody leczenia i u których choroba okazała się oporna na leczenie co najmniej dwoma inhibitorami proteasomu, dwoma środkami immunomodulującymi oraz przeciwciałem monoklonalnym przeciwko CD38 i którzy wykazywali progresję choroby na ostatniej terapii. Przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 17.01.2022 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączeniu do opracowania.

Podsumowanie

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono opublikowanych analiz HTA dla produktu leczniczego Nexpovio (selineksor) we wskazaniu: w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu szpiczaka mnogiego u dorosłych, u których wcześniej zastosowano co najmniej cztery metody leczenia i u których choroba okazała się oporna na leczenie co najmniej dwoma inhibitorami proteasomu, dwoma środkami immunomodulującymi oraz przeciwciałem monoklonalnym przeciwko CD38 i którzy wykazywali progresję choroby na ostatniej terapii.

7.5. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Nexpovio (selineksor) we wskazaniu: w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu szpiczaka mnogiego u dorosłych, u których wcześniej zastosowano co najmniej cztery metody leczenia i u których choroba okazała się oporna

na leczenie co najmniej dwoma inhibitorami proteasomu, dwoma środkami immunomodulującymi oraz przeciwciałem monoklonalnym przeciwko CD38 i którzy wykazywali progresję choroby na ostatniej terapii. 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/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 17.01.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Nexpovio, Xpovio, selinexor. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych. Na stronach NICE odnaleziono dokument z 2021 roku wskazujący, że NICE nie jest w stanie wydać zalecenia dotyczącego stosowania selinexoru w skojarzeniu z małą dawką deksametazonu w leczeniu opornego na leczenie szpiczaka mnogiego, w związku z tym, że firma Karyopharm Therapeutics potwierdziła, że nie zamierza składać aplikacji i nie będzie wprowadzać technologii w Wielkiej Brytanii. Podobnie, na stronie AWMSG odnaleziono informację, że wniosek spełnił warunki wykluczenia z oceny ze względu na dokument wydany przez NICE.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 10. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Nexpovio

Organizacja rok kraj/region/zasięg link	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
National Institute for Health and Care Excellence NICE 2021 Wielka Brytania https://www.nice.org.uk/guidance/ta700/resources/selinexor-with-lowdose-dexamethasone-for-treating-refractory-multiple-myeloma-terminated-appraisal-pdf-82611066388165	Selinexor w skojarzeniu z niskimi dawkami deksametazonu w leczeniu opornego szpiczaka mnogiego.	odstąpiono od oceny	Wskazano, że NICE nie jest w stanie wydać zalecenia dotyczącego stosowania selinexoru w skojarzeniu z małą dawką deksametazonu w leczeniu opornego na leczenie szpiczaka mnogiego, w związku z tym, że firma Karyopharm Therapeutics potwierdziła, że nie zamierza składać aplikacji i nie będzie wprowadzać technologii w Wielkiej Brytanii.
All Wales Medicines Strategy Group AWMSG 2021 Walia https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/selinexor-nexpovio	Selinexor w połączeniu z deksametazonem w leczeniu szpiczaka mnogiego u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali uprzednio co najmniej 4 schematy leczenia i których choroba jest oporna na co najmniej dwa inhibitory proteasomu, dwa leki immunomodulujące i przeciwciało monoklonalne anty-CD38 i którzy wykazywali progresję choroby na ostatniej terapii.	odstąpiono od oceny	Wniosek spełnił warunki wykluczenia z oceny ze względu na dokument wydany przez NICE.

7.6. Podsumowanie oceny ekonomicznej

W związku z brakiem wystarczających danych do przeprowadzenia modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

Do wyliczeń kosztu terapii uwzględniono dane z badania rejestracyjnego: mediana dawki wynosząca 880 mg na cały okres leczenia oraz mediana czasu leczenia wynosząca 9 tygodni. Nie uwzględniono kosztów deksametazonu (ze względu na niską cenę) z którym selineksor jest stosowany w skojarzeniu. Koszt leczenia produktem leczniczym Nexpovio na pacjenta oszacowano na 201,8 tys. PLN. Należy podkreślić, że ze względu na przyjęte założenia, przedstawione oszacowania mogą być ograniczone błędem i stanowią wartości orientacyjne.

W wyniku wyszukiwania nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych. Na stronach NICE odnaleziono dokument z 2021 roku wskazujący, że NICE nie jest w stanie wydać zalecenia dotyczącego stosowania selineksoru w skojarzeniu z małą dawką deksametazonu w leczeniu opornego na leczenie szpiczaka mnogiego, w związku z tym, że firma Karyopharm Therapeutics potwierdziła, że nie zamierza składać aplikacji i nie będzie wprowadzać technologii w Wielkiej Brytanii. Podobnie, na stronie AWMSG odnaleziono informację, że wniosek spełnił warunki wykluczenia z oceny ze względu na dokument wydany przez NICE.

8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

Wskazanie dla leku Nexpovio zostało zarejestrowane na podstawie badania jednoramiennego fazy IIb STORM (Część 2) – wyniki dla grupy 83 pacjentów leczonych wcześniej co najmniej 4 schematami leczenia oraz opornych na 5 substancji, tj. bortezomib, karfilzomib, lenalidomid, pomalidomid i daratumumab. Jest to zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym, tzn. wcześniej zastosowano co najmniej 4 metody leczenia i oporność na leczenie co najmniej dwoma inhibitorami proteasomu, dwoma środkami immunomodulującymi oraz przeciwciałem monoklonalnym przeciwko CD38. W kryteriach kwalifikacji do badania nie wskazano, że pacjenci mają mieć progresję choroby na ostatniej terapii – zgodnie z charakterystyką wyjściową populacji wspomnianych 83 pacjentów, u 18% z nich na uprzednim leczeniu jako odpowiedź na terapię zarejestrowano chorobę postępującą.

Pomimo uzyskania wysokiej oceny jakości zgodnie z narzędziem NICE (ocena 7/8 pkt.) wnioskowanie na podstawie analizowanego badania o skuteczności leczenia produktem Nexpovio jest obciążone niepewnością. Spośród wyników dla ocenianych punktów końcowych w badaniu STORM (Część 2) tylko część była dostępna dla populacji będącej podstawą do zarejestrowania wskazania (N=83 os.).

Jak wskazała EMA w raporcie oceniającym EPAR główna niepewność oceny wyników związana jest z faktem, że badanie jest jednoramienne i nie ma porównania z inną interwencją, co w połączeniu z niewielką liczbą pacjentów wpływa na interpretację korzyści klinicznych. Niepewność co do wpływu obserwowanych w badaniu wyników na długoterminowe korzyści z leczenia w szczególności w zakresie przeżycia całkowitego. Istnieje potrzeba dalszej oceny ilościowej skuteczności selineksoru w badaniu porównawczym – wnioskodawca został zobowiązany do przedłożenia wyników badania BOSTON (badanie III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania selineksoru w skojarzeniu z bortezomibem i niskimi dawkami deksametazonu do bortezomibu z niskimi dawkami deksametazonu u dorosłych pacjentów z nawrotowym, opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których zastosowano od 1 do 3 wcześniejszych schematów leczenia). Wskazano, że nie jest możliwe pełne oszacowanie rzeczywistej roli składników ocenianego skojarzenia leków (selineksor+deksametazon).

Zgodnie z uwagami EMA w raporcie oceniającym EPAR dla leku Nexpovio, pierwszorzędowy punkt końcowy w postaci całkowitego odsetka odpowiedzi (ang. overall response rate, ORR) jest akceptowalny dla celów rejestracyjnych, gdy nie ma terapii o udowodnionej korzyści pod względem PFS lub OS, ponieważ jest wyraźnym odzwierciedleniem efektu farmakodynamicznego (aktywności przeciwnowotworowej).

8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (transferability)

Zgodnie z charakterystyką wyjściową pacjentów włączonych do badania STORM (Część 2) 70% było pacjentami rasy białej (dane dla grupy 83 pacjentów z opornością na 5 leków będącej podstawą do zarejestrowania wskazania). Badanie nie było przeprowadzane w Polsce (ośrodki badawcze znajdowały się na terenie Austrii, Belgii, Francji, Niemiec, Grecji i Stanów Zjednoczonych Ameryki).

8.3. Niepewność dodatkowych danych

Nie dotyczy.

8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego

Nie dotyczy.

8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoeconomicznego

Nie dotyczy.

8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

Wskazanie dla leku Nexpovio zostało zarejestrowane na podstawie badania jednoramiennego fazy IIb STORM (Część 2) – wyniki dla grupy 83 pacjentów leczonych wcześniej co najmniej 4 schematami leczenia oraz opornych na 5 substancji, tj. bortezomib, karfilzomib, lenalidomid, pomalidomid i daratumumab. Jest to zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym, tzn. wcześniej zastosowano co najmniej 4 metody leczenia i oporność na leczenie co najmniej dwoma inhibitorami proteasomu, dwoma środkami immunomodulującymi

oraz przeciwciałem monoklonalnym przeciwko CD38. W kryteriach kwalifikacji do badania nie wskazano, że pacjenci mają mieć progresję choroby podczas ostatniej terapii – zgodnie z charakterystyką wyjściową populacji wspomnianych 83 pacjentów, u 18% z nich podczas uprzednio stosowanego leczenia jako odpowiedź na terapię zarejestrowano chorobę postępującą.

Pomimo uzyskania wysokiej oceny jakości zgodnie z narzędziem NICE (ocena 7/8 pkt.) wnioskowanie na podstawie analizowanego badania o skuteczności leczenia produktem Nexpovio jest obarczone niepewnością. Spośród wyników dla ocenianych punktów końcowych w badaniu STORM (Część 2) tylko część była dostępna dla populacji będącej podstawą do zarejestrowania wskazania (N=83 os.).

Jak wskazała EMA w raporcie oceniającym EPAR główna niepewność oceny wyników związana jest z faktem, że badanie jest jednoramienne i nie ma porównania z inną interwencją, co w połączeniu z niewielką liczbą pacjentów wpływa na interpretację korzyści klinicznych. Niepewność co do wpływu obserwowanych w badaniu wyników na długoterminowe korzyści z leczenia w szczególności w zakresie przeżycia całkowitego. Istnieje potrzeba dalszej oceny ilościowej skuteczności selineksoru w badaniu porównawczym – wnioskodawca został zobowiązany do przedłożenia wyników badania BOSTON (badanie III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania selineksoru w skojarzeniu z bortezomibem i niskimi dawkami deksametazonu do bortezomibu z niskimi dawkami deksametazonu u dorosłych pacjentów z nawrotowym, opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których zastosowano od 1 do 3 wcześniejszych schematów leczenia). Wskazano, że nie jest możliwe pełne oszacowanie rzeczywistej roli składników ocenianego skojarzenia leków (selineksor+deksametazon).

Zgodnie z uwagami EMA w raporcie oceniającym EPAR dla leku Nexpovio, pierwszorzędowy punkt końcowy w postaci całkowitego odsetka odpowiedzi (ang. overall response rate, ORR) jest akceptowalny dla celów rejestracyjnych, gdy nie ma terapii o udowodnionej korzyści pod względem PFS lub OS, ponieważ jest wyraźnym odzwierciedleniem efektu farmakodynamicznego (aktywności przeciwnowotworowej).

Zgodnie z charakterystyką wyjściową pacjentów włączonych do badania STORM (Część 2) 70% było pacjentami rasy białej. Badanie nie było przeprowadzane w Polsce.

9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

9.1. Populacja docelowa

- Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym: populacja to dorośli pacjenci ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano co najmniej cztery metody leczenia i u których choroba okazała się oporna na leczenie co najmniej dwoma inhibitorami proteasomu, dwoma środkami immunomodulującymi oraz przeciwciałem monoklonalnym przeciwko CD38 i którzy wykazywali progresję choroby na ostatniej terapii.

9.2. Wskaźniki oceny efektywności

- Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (ang. overall response rate, ORR) zdefiniowany jako potwierdzona częściowa odpowiedź na leczenie ($\geq 50\%$ redukcja poziomu białka szpiczaka w surowicy) lub lepsza: osoby z odpowiedzią częściową (ang. partial response, PR), bardzo dobrą odpowiedzią częściową (ang. very good partial response, VGPR), odpowiedzią całkowitą (ang. complete response, CR) oraz przekonującą odpowiedzią całkowitą (ang. stringent complete response, sCR) według kryteriów IMWG (ang. International Myeloma Working Group);
- Przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS) zdefiniowane jako czas od rozpoczęcia podawania leku do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny;
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response, DOR) dla pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią na leczenie zdefiniowany jako czas od stwierdzenia odpowiedzi na leczenie do progresji choroby lub przerwania leczenia lub zgonu, w zależności co wystąpi jako pierwsze.

9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

Oczekiwane korzyści zdrowotne dla powyższych wskaźników oceny efektywności wynoszą:

- ORR – 25,3% [95%CI: 16,3; 36,0];
- OS – mediana = 8,4 miesiące [95%CI: 5,9; 11,2];
- DOR – mediana = 3,8 miesiące [95%CI: 2,3; 10,8].

Okres obserwacji: mediana okresu obserwacji dla podgrupy pacjentów z USA wyniosła 15,0 miesięcy, a dla pacjentów spoza USA 14,6 miesięcy.

10. PIŚMIENICTWO

Badania pierwotne i wtórne	
STORM (Część 2)	Chari A., Vogl D.T., Gavriatopoulou M. et al. Oral selinexor–dexamethasone for triple-class refractory multiple myeloma. <i>N Engl J Med</i> 2019;381:727-38. DOI: 10.1056/NEJMoa1903455 https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1903455?articleTools=true wraz z suplementem: https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1903455/suppl_file/nejmoa1903455_appendix.pdf
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
AWMSG 2021	Ocena All Wales Medicines Strategu Group dla Nexpovio (selinexor): https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/selinexor-nexpovio/ [dostęp: 17.01.2022 r.]
EHA-ESMO 2021	Dimopoulos M.A., Moreau P., Terpos E. et al., Multiple Myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2943169-2 [dostęp: 22.12.2021 r.]
IMWG 2021	Moreau P., Kumar S.K., San Miguel J. et al., Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204520307567 [dostęp: 22.12.2021 r.]
NCCN 2021	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Multiple Myeloma, version 1.2022 – December 14, 2021 https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1445 [dostęp: 22.12.2021 r.]
NICE 2021	Selinexor with low-dose dexamethasone for treating refractory multiple myeloma (terminated appraisal) Technology appraisal guidance Published: 19 May 2021 https://www.nice.org.uk/guidance/ta700/resources/selinexor-with-lowdose-dexamethasone-for-treating-refractory-multiple-myeloma-terminated-appraisal-pdf-82611066388165 [dostęp: 17.01.2022 r.]
PGSz 2021	Giannopoulos K., Jamroziak K., Usnarska-Zubkiewicz L. et al., Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2021 http://szpiczak.org/wp-content/uploads/aktualnosci/2021/ZALECENIA-2021-PGSZ.pdf [dostęp: 22.12.2021 r.]
PTOK 2020	Jamroziak K., Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Szpiczak plazmocytoowy. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.9.%20Szpiczak_plazmocytoowy_200520.pdf [dostęp: 22.12.2021 r.]
Pozostałe publikacje	
BIP 175/2019	Kyprolis (karfilzomib) we wskazaniu szpiczak plazmocytoowy (ICD-10: C90.0), Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, ocena dotycząca ratunkowego dostępu do terapii lekowych, nr OT.422.66.2019 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/175/RPT/OT.422.66.2019_Kyprolis_BIP.pdf [dostęp: 13.01.2022 r.]
ChPL Nexpovio	Charakterystyka Produktu Leczniczego Nexpovio https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexpovio-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 22.12.2021 r.]
EPAR	Assessment report, Nexpovio, 28.01.2021 r., EMA/CHMP/95252/2021, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nexpovio-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 22.12.2021 r.]
KRN	Baza online i raporty z Krajowego Rejestru Nowotworów http://onkologia.org.pl/k/baza-on-line/ [dostęp: 13.01.2022 r.]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r.
TLI Blenrep	Blenrep (belantamab mafodotin) we wskazaniu: szpiczak mnogi u pacjentów po co najmniej czterech liniach leczenia (ICD-10 C90.0), Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 004/2020 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2020_004.pdf [dostęp: 05.01.2022 r.]

11. ZAŁĄCZNIKI

- 1) Strategia wyszukiwania randomizowanych badań klinicznych w bazach: PubMed, EMBASE i The Cochrane Library [Otwórz](#)
- 2) Strategia wyszukiwania analiz HTA w bazie: PubMed [Otwórz](#)
- 3) Zdarzenia niepożądane ogółem z badania STORM [Otwórz](#)
- 4) Stan kliniczny - EPAR (Disease or condition, Epidemiology, Biologic features, Clinical presentation, diagnosis and stage/prognosis oraz Management) [Otwórz](#)
- 5) Horizon scanning - wyniki wyszukiwania w bazie Biomedtracker [Otwórz](#)
- 6) Poszczególne najczęstsze zdarzenia niepożądane z badania STORM [Otwórz](#)
- 7) Wcześniejsze oceny Agencji [Otwórz](#)