



Farydak[®] (panobinostat, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)



Kraków, grudzień 2015

[REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]		
[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO	4
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU	6
STRESZCZENIE	7
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)	10
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM.....	11
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA	13
2.2. ROKOWANIE	17
2.3. EPIDEMIOLOGIA SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO (MNOGIEGO)	18
2.4. CEL I SPOSOBY LECZENIA SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO (MNOGIEGO)	29
2.5. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ANG. <i>PRACTICE GUIDELINES</i>)	35
2.6. SZPICZAK PLAZMOCYTOWY (MNOGI) JAKO CHOROBA RZADKA	41
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA	42
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERANTYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU.....	43
4.1. WYBÓR KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)	44
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)	54
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW ZE SZPICZAKIEM PLAZMOCYTOWYM (MNOGIM), KTÓRZY WCZEŚNIEJ OTRZYMALI PRZYNAJMNIEJ DWA SCHEMATY LECZENIA ZAWIERAJĄCE BORTEZOMIB I LEK IMMUNOMODULUJĄCY.....	55
6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI.....	55
6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH	56
7. ASPEKTY KOSZTOWO-REFUNDACYJNE	58
8. BIBLIOGRAFIA	66
9. SPIS TABEL, SCHEMATÓW, RYCIN	69

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
ACS	ang. <i>American Cancer Society</i> ; Amerykańskie Towarzystwo ds. Walki z Rakiem
AHS	ang. <i>Alberta Health Services</i> ; Kanadyjska organizacja wydająca wytyczne praktyki klinicznej
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> ; Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
ASCT	ang. <i>autologous stem cell transplantation</i> ; Przeszczep autologicznych komórek macierzystych krwi
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
B	Bendamustyna
BBD	Schemat leczenia oparty na bortezomibie z bendamustyną i deksametazonem
bd.	Brak danych
BP	Schemat leczenia oparty na bendamustynie z prednizonem
BTD	Schemat leczenia oparty na bendamustynie z deksametazonem i talidomidem
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CCO	ang. <i>Cancer Care Ontario</i> ; Kanadyjskie Towarzystwo Zwalczania Raka
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
COMP	ang. <i>The Committee for Orphan Medicinal Products</i> ; Komitet ds. Leków Sieroczych Unii Europejskiej
COSA	ang. <i>Clinical Oncological Society of Australia</i> ; Australijskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
CR	ang. <i>complete response</i> ; Całkowita odpowiedź na leczenie
CRAB	Akronim dysfunkcji narządowej obejmującej główne objawy szpiczaka (C – hiperkalcemia, R – niewydolność nerek, A – anemia, B – zmiany kostne)
DCR	ang. <i>disease control rate</i> ; Wskaźnik kontroli choroby
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EHA	ang. <i>European Hematology Association</i> ; Europejskie Stowarzyszenie Hematologiczne
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja do spraw Leków
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> ; Europejskie Towarzystwo Medycyny Onkologicznej
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HDCT	ang. <i>high-dose chemotherapy</i> ; chemioterapia wysokodawkowa
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ;

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Ocena Technologii Medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10.
Ig	Immunoglobulina
IMF	ang. <i>International Myeloma Foundation</i> ; Międzynarodowa Fundacja Szpiczaka Mnogiego
Interwencja wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny
IPI	ang. <i>international prognostic index</i> ; Międzynarodowy wskaźnik rokowniczy
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecki Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia
ISS	ang. <i>international staging system</i> ; Międzynarodowy system stopniowania (określenie stadium zaawansowania choroby)
LD	Schemat leczenia oparty na lenalidomidzie z deksametazonem
KCE	ang. <i>Belgian Health Care Knowledge Centre</i> ; Belgijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
KRN	Krajowy rejestr nowotworów
MGUS	ang. <i>monoclonal gammopathy of undetermined significance</i> ; Gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> ; Amerykańska organizacja zajmująca się tematyką onkologiczną (wydająca wytyczne praktyki klinicznej)
NCI	ang. <i>National Cancer Institute</i> ; Dział amerykańskiej rządowej agencji <i>National Institutes of Health</i> , zajmujący się tematyką onkologiczną
NCPE	ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i> ; Irlandzka Agencja Oceny Technologii Medycznych
nCR	ang. <i>nearly complete response</i> ; Prawie całkowita odpowiedź na leczenie
nd.	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
ORR	ang. <i>overall response rate</i> ; Ogólna odpowiedź na leczenie
OS	ang. <i>overall survival</i> ; Czas przeżycia całkowitego
PAD	Schemat leczenia oparty na bortezomibie z doksorubicyną i deksametazonem
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
PFS	ang. <i>progression-free survival</i> ; Czas przeżycia wolny od progresji choroby
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne
PR	ang. <i>partial response</i> ; Częściowa odpowiedź na leczenie
PTO	Polskie Towarzystwo Onkologiczne
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PUO	Polska Unia Onkologii
QoL	ang. <i>quality of life</i> ; Jakość życia

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
RP	Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych
RTG	Badanie rentgenograficzne
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada do spraw Oceny Technologii Medycznych
SD	ang. <i>stable disease</i> ; Stabilna choroba
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> ; Szkocka Międzyuczelniana Sieć Wytycznych
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkockie Agencja Oceny Technologii Medycznych
SUKL	ang. <i>State Institute for Drug Control</i> ; Czeska Agencja Oceny Technologii Medycznych
Technologia wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
TTP	ang. <i>time to progression</i> ; Czas do wystąpienia progresji choroby
V	Monoterapia bortezomibem
VCD	Schemat leczenia oparty na bortezomibie z cyklofosfamidem i deksametazonem
VD	Schemat leczenia oparty na bortezomibie z deksametazonem
VD	Schemat leczenia oparty na bortezomibie z deksametazonem i talidomidem
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
ZonMw	<i>The Netherland Organisation for Health Research and Development</i> ; Holenderska Agencja Oceny Technologii Medycznych

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIEŚNIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Przedstawienie problemu decyzyjnego oraz określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do panobinostatu (produkt leczniczy Farydak®, kapsułka twarda) stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i/lub lekoopornym szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący [11].

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w analizowanym wskazaniu.

SCHEMAT PICO

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) obejmuje:

(P) populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią dorośli pacjenci z nawrotowym i/lub lekoopornym szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący,

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi podanie panobinostatu (produkt leczniczy Farydak®, kapsułka twarda) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem,

(C) komparatory dostępne na polskim rynku, do których należą schematy obejmujące: lenalidomid z deksametazonem, bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem, bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem i talidomidem, a także bendamustynę w skojarzeniu z prednizonem.

(O) wyniki zdrowotne (punkty końcowe istotne klinicznie) z zakresu skuteczności klinicznej, takie jak: czas przeżycia całkowitego, czas przeżycia wolny od progresji choroby, czas do wystąpienia progresji choroby,

odpowiedź na leczenie (w tym: całkowita odpowiedź na leczenie, prawie całkowita odpowiedź na leczenie, częściowa odpowiedź na leczenie, stabilizacja choroby, kontrola choroby), czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, utrata z badania z powodu braku skuteczności leczenia/ progresji choroby, ryzyko zgonu, a także jakość życia. Wyniki zdrowotne z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa obejmują ryzyko wystąpienia: określonych działań niepożądanych o jakimkolwiek stopniu nasilenia, określonych działań niepożądanych o 3. lub 4. stopniu nasilenia, ciężkich działań niepożądanych, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.

WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECZYJNEGO

Szpiczak plazmocytowy (mnogi) jest to choroba przebiegająca wieloetapowo, charakteryzująca się proliferacją i gromadzeniem monoklonalnych plazmocytów wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę bądź jej fragmenty [14]. Czas między pojawieniem się pierwszych zmian genetycznych i unieśmiertelnieniem komórek B w grudce chłonnej, a wystąpieniem pełnoobjawowej choroby wynosi 20–30 lat, a nawet dłużej [14]. Stan poprzedzający rozwój szpiczaka – gammapatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu (MGUS), rozpoznawana jest u ponad 3% osób powyżej 50. roku życia, z prawdopodobieństwem zamiany w szpiczaka wynoszącym 1% rocznie [15]. U części pacjentów (około 10%) rozpoznawany jest tzw. tłący szpiczak, będący stanem przejściowych między MGUS, a pełnoobjawowym szpiczakiem [14], [15]. Szpiczak plazmocytowy (mnogi) stanowi około 1% wszystkich nowotworów złośliwych oraz w przybliżeniu 14% wszystkich nowotworów układu krwiotwórczego. Zapadalność roczna w Europie wynosi około 4,5 na 100 tysięcy osób. Choroba występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet, a szczyt zachorowań przypada na 7. dekadę życia (mediana wieku 70 lat). Około 5% chorych jest w wieku poniżej 60 lat, a poniżej 2% - przed 40. rokiem życia [14]. Biorąc pod uwagę liczebność chorych na szpiczaka mnogiego w Polsce, zgodnie z definicją przyjętą przez Unie Europejską, **omawiana jednostka**

chorobowa kwalifikowana jest do grona chorób rzadkich. Należy również zaznaczyć, że panobinostat w dniu 8 listopada 2012 roku został mianowany lekiem sierocym przez Komitet ds. Leków Sierocych we wskazaniu: leczenie pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim) [13]. Mając na uwadze charakter schorzenia oraz częstość zachorowań, produkt leczniczy Farydak[®] stosowany w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim) można zaklasyfikować jako lek sierocy, a więc mający priorytetowe znaczenie w decyzjach refundacyjnych.

Zgodnie z najnowszymi rekomendacjami Polskiej Grupy Szpiczakowej: wszyscy pacjenci z nawrotowym i/lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim powinni być kwalifikowani do leczenia nowymi preparatami w ramach badań klinicznych; leczenie pierwszego jak i kolejnych nawrotów powinno opierać się na bortezomibie, lenalidomidzie lub talidomidzie albo innych lekach nowej generacji dostępnych w badaniach klinicznych; do leczenia nawrotu należy wybrać lek nowej generacji alternatywny w stosunku do uprzednich linii leczenia i co do zasady w układzie wielolekowym w skojarzeniu z deksametazonem +/- cytostatyk, o ile nie ma przeciwwskazań [29].

Jednym z leków nowej generacji jest analizowany preparat – panobinostat należący do grupy inhibitorów deacetylazy histonowej.

Produkt leczniczy Farydak[®] (panobinostat, kapsułka twarda) [11] został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej przez Europejską Agencję Leków (ang. *European Medicines Agency*; EMA) w dniu 25 czerwca 2015 roku, do stosowania w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący [51].

Do chwili obecnej (grudzień 2015 rok) Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz Prezes AOTMiT **nie wydali żadnych stanowisk/ rekomendacji w sprawie współfinansowania ze środków publicznych**

panobinostatu (produkt leczniczy Farydak[®]) stosowanego w leczeniu szpiczaka plazmocytowego (mnogiego) [3].

Światowe agencje oceny technologii medycznych, takie jak: australijskie PBAC [53], kanadyjskie CADTH [54], walijskie AWMSG [57], szwedzkie SBU [60], irlandzkie NCPE [63], belgijskie KCE [64], czeskie SUKL [65] oraz holenderskie ZonMw [66] nie oceniały do tej pory (grudzień 2015 rok) zasadności finansowania ze środków publicznych panobinostatu stosowanego w leczeniu szpiczaka plazmocytowego (mnogiego).

W listopadzie 2015 roku Komitet Oceniający (Appraisal Committee) przy brytyjskiej agencji NICE [55] wydał decyzję o akceptowalności wnioskowanej interwencji tj. panobinostatu stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu nawrotowego i/lub lekoopornego szpiczaka mnogiego u pacjentów, którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący [41].

Z kolei, szkocka agencja SMC [56], francuskie HAS [58] oraz niemieckie IQWiG [59] rozpatrują aktualnie (grudzień 2015) wnioski o zasadność finansowania panobinostatu stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w analizowanym wskazaniu klinicznym.

WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW REFUNDACYJNO-KOSZTOWYCH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Obecnie produkt leczniczy Farydak[®] nie jest finansowany ze środków publicznych i nie stanowi składnika żadnego świadczenia gwarantowanego w Polsce [62] w związku z czym płatnik publiczny obecnie (grudzień 2015 rok) nie ponosi żadnych kosztów związanych ze stosowaniem wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu.

Najodpowiedniejszą strategią refundacyjną dla finansowania produktu leczniczego Farydak[®] w analizowanym wskazaniu uznano finansowanie w ramach programu lekowego. Zgodnie z art. 6 ust. 8. Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. [69] produkt Farydak[®] będzie wydawany pacjentowi bezpłatnie, jako lek stosowany w ramach programu lekowego (kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego).

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Za finansowaniem produktu leczniczego Farydak® w ramach programu lekowego przemawiają następujące kwestie:

- istniejący program lekowy dla pacjentów w analizowanym wskazaniu (w ramach istniejącego programu lekowego możliwe jest stosowanie lenolidamidu w skojarzeniu z deksometazonem),
- objęcie refundacją produktu leczniczego Farydak® w ramach programu lekowego pozwoli na zwiększenie spektrum dostępnych opcji terapeutycznych wśród chorych na szpiczaka mnogiego, przy kontrolowaniu wydatków z budżetu płatnika publicznego;
- stosowanie produktu leczniczego Farydak® w populacji pacjentów, zdefiniowanej kryteriami włączenia do programu lekowego, u których efekt zdrowotny będzie największy i ograniczenie prawdopodobieństwa stosowania produktu leczniczego Farydak® poza rozważanym wskazaniem (zastosowanie produktu leczniczego Farydak® jedynie u pacjentów wymagających podawania rzeczonoego produktu; kontrola wydatków płatnika publicznego).

Na podstawie danych uzyskanych od Zamawiającego [redacted]

Przy uwzględnieniu sugerowanego sposobu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych [redacted]

[redacted]

1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do panobinostatu (produkt leczniczy Farydak[®], kapsułka twarda) stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i/lub lekoopornym szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Farydak[®] (panobinostat, kapsułka twarda) w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w analizowanym wskazaniu. Należy zaznaczyć, że analizowana interwencja (panobinostat) w 2012 roku został mianowany lekiem sierocym przez Komitet ds. Leków Sierocych [13], a częstość zachorowań na szpiczaka plazmocytoowego (mnogiego) pozwala na zakwalifikowanie go do grupy chorób rzadkich.

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych),
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produktu leczniczego Farydak[®], panobinostat, kapsułka twarda) z punktu widzenia farmakologicznego,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu),
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu,
- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących panobinostatu oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu.
- wstępny zarys strategii refundacyjno-kosztowej w odniesieniu do produktu leczniczego Farydak[®] (panobinostat, kapsułka twarda) stosowanego w analizowanym wskazaniu.

2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem dla stosowania ocenianej technologii lekowej (panobinostat, produkt leczniczy Farydak[®], kapsułka twarda) [11] stanowią dorośli pacjenci z nawrotowym i/lub lekoopornym szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy otrzymali wcześniej przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący.

W tabeli poniżej przedstawiono propozycję programu lekowego obejmującego leczenie pacjentów z nawrotowym i/lub lekoopornym szpiczakiem plazmocytowym za pomocą panobinostatu stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem.

Tabela 1. Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów do leczenia panobinostatem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w ramach proponowanego Programu lekowego NFZ.

Kryteria włączenia do programu
- wiek ≥ 18 lat. - nawrotowy i/lub oporny na leczenie szpiczak plazmocytowy (mnogi), - stosowanie wcześniej co najmniej dwóch schematów leczenia zawierających bortezomib i lek immunomodulujący (dopuszczalne jest rozłączne stosowanie bortezomibu i leków immunomodulujących w dwóch różnych liniach leczenia), - brak oporności na bortezomib w przypadku otrzymywania tego leku w ostatniej linii leczenia.
Schemat dawkowania leków w programie
<p>Panobinostat jest stosowany w dawce 20 mg doustnie w dniach 1.,3.,5.,8.,10. i 12. cykli 21-dniowych (cykle 1-8) oraz w dniach 1.,3.,5.,8.,10.,12.,22.,24.,26.,29.,31. i 33. cykli 42-dniowych (cykle 9-12).</p> <p>Bortezomib jest stosowany w dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała, jest podawany dożylnie lub podskórnie w dniach 1.,4.,8. i 11. cykli 21-dniowych (cykle 1-8) oraz w dniach 1.,8.,22. i 29. cykli 42-dniowych (cykle 9-12).</p> <p>Deksametazon podaje się doustnie w dawce 20 mg w dniach 1.,2.,4.,5.,8.,9. i 11.,12. cykli 21-dniowych (cykle 1-8) oraz w dniach 1.,2.,8.,9.,22.,23. i 29.,30. cykli 42-dniowych (cykle 9-12).</p> <p>U pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane, niewykluczające ich z udziału w programie, należy modyfikować dawkowanie panobinostatu, bortezomibu i deksametazonu zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych. Dopuszcza się modyfikacje dawki początkowej i dawkowania w zależności od wieku i stanu ogólnego zgodnie z ogólnymi zaleceniami, w tym z zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej.</p> <p>Leczenie panobinostatem może być rozpoczynane od dawki 15 mg, a w przypadku dobrej tolerancji w pierwszym cyklu dawkę można zwiększyć do 20 mg w drugim cyklu terapii.</p> <p>Leczenie kontynuuje się do 12 cykli lub wystąpienia nietolerancji leku mimo zastosowania redukcji dawki zgodnie z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego Farydak[®].</p>
Kryteria zakończenia udziału w programie
- działania niepożądane IV stopnia według NCI CTCAE 4.0., z wyłączeniem toksyczności hematologicznej, - progresja choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia, - nieuzyskanie co najmniej stabilizacji choroby po 4 cyklach leczenia, - brak remisji częściowej po 6 cyklach leczenia.
Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo

Kryteria włączenia do programu

- bezwzględna liczba neutrofilii $<1,0 \times 10^9/l$ i (lub) liczba płytek krwi $<100 \times 10^9/l$ (dopuszczalna jest niższa liczba płytek krwi, ale $>30 \times 10^9/l$ w sytuacji, kiedy małopłytkowość związana jest z nacieczeniem szpiku przez nowotworowe plazmocyty),
- utrzymująca się polineuropatia obwodowa co najmniej 2 stopnia, jeśli wcześniejszy protokół obejmował talidomid lub co najmniej 3 stopnia, jeśli wcześniejszy protokół obejmował bortezomib,
- ciąża i karmienie piersią lub niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn),
 - nadwrażliwość na panobinostat, bortezomib, boron lub którąkolwiek substancję pomocniczą,
 - ostra rozlana naciekowa choroba płuc i osierdzia,
 - QTcF >480 msec,
 - schyłkowa choroba nerek,
 - ECOG >2 .

2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

Szpiczak plazmocytowy (mnogi) jest to rzadką formą nowotworu (stanowi 1% nowotworów złośliwych). Choroba przebiegająca wieloetapowo, charakteryzuje się proliferacją i gromadzeniem monoklonalnych plazmocytów wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę bądź jej fragmenty [14].

Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision*; ICD-10) klasyfikuje szpiczaka plazmocytozowego (mnogiego) w rozdziale II „Nowotwory (C00–D48)” w podrozdziale „Nowotwory złośliwe, o potwierdzonym lub przypuszczalnym pierwotnym charakterze, tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych (C81–C96)”.

Etiologia choroby pozostaje nadal nieznaną. Przypuszcza się, że przyczyną rozwoju choroby mogą być czynniki genetyczne oraz długotrwała stymulacja antygenowa w przebiegu zakażenia bakteryjnego lub wirusowego. Dodatkowo potencjalny wpływ może wywierać długotrwałe narażenie na promieniowanie jonizujące, benzen, dioksyny, środki ochrony roślin, azbest i inne substancje toksyczne stosowane w przemyśle chemicznym [14], [15].

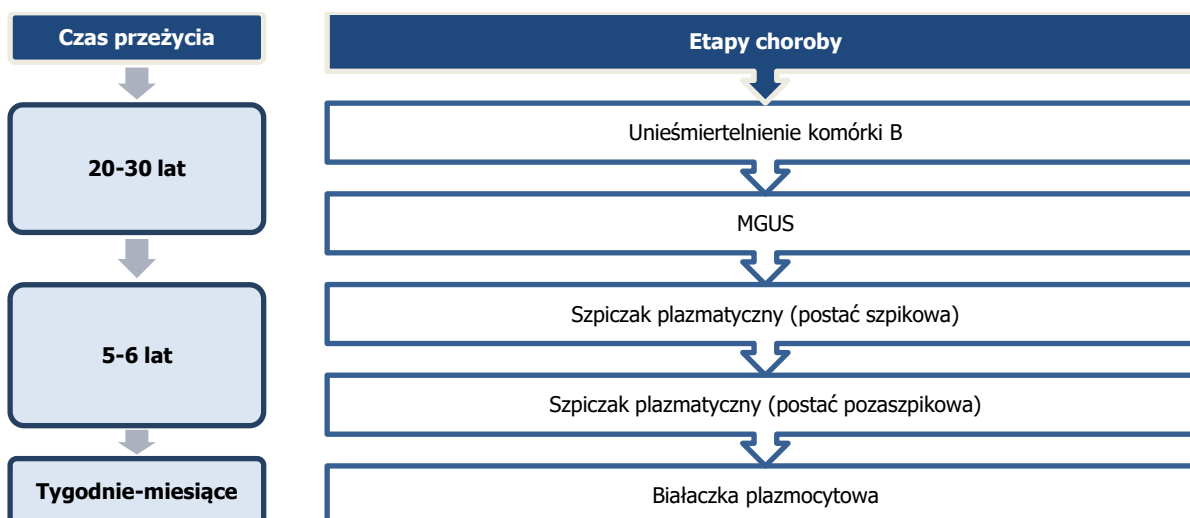
Inne źródła jako czynniki ryzyka występowania szpiczaka mnogiego wskazują na:

- wiek – ryzyko zachorowania na szpiczaka rośnie z wiekiem,
- rasa – szpiczak plazmocytowy występuje dwa razy częściej w populacji afro-karaibskiej w porównaniu do populacji białej,
- płeć – nowotwór częściej występuje u mężczyzn,
- rodzaj wykonywanej pracy – narażenie na substancje chemiczne zwiększa ryzyko rozwoju choroby,
- promieniowanie,
- predyspozycje genetyczne – wyższe ryzyko zachorowania u osób, które mają bliskich krewnych chorych na szpiczaka [17].

Rozwój choroby jak wspomniano wcześniej jest kilkietapowy (schemat 1.) [14]. Obecnie można wyróżnić kilka postaci szpiczaka plazmocytozowego w zależności od rodzaju immunoglobuliny (Ig) wytwarzanej przez komórki szpiczakowe. Najczęstszy typ łańcucha ciężkiego białka monoklonalnego (M) to IgG, który występuje u 50-55% chorych (fragmenty białka M jako łańcuchy lekkie w moczu wykrywa się u kilkunastu procent chorych), natomiast u 30% występują rzadsze typy: IgA, IgD, IgE i IgM. Rodzaj rozpoznanego szpiczaka zazwyczaj nie ma wpływu na leczenie, ale może mieć wpływ na sposób, w jaki choroba oddziałuje na pacjenta [17], [40].

W wyniku translokacji chromosomowych w obrębie genów łańcucha ciężkiego immunoglobulin, które powstają w czasie przełączania klasy i somatycznych hipermutacji, dochodzi do zestawienia sekwencji wzmacniających geny kodujące immunoglobuliny z onkogenami, co prowadzi do unieśmiertnienia komórki B i pojawienia się ograniczonej liczby monoklonalnych plazmocytołów – jest to stan poprzedzający wystąpienie szpiczaka tzw. gammapatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu (ang. *monoclonal gammopathy of undetermined significance*; MGUS).

Rozwojowi szpiczaka plazmocytołowego (mnogiego) sprzyja niestabilność kariotypu i dodatkowe aberracje genetyczne. Komórki nowotworowe wytwarzają poza immunoglobulinami wiele cytokin i same podlegają ich wpływowi, co stymuluje ich proliferację. [14]. U około jednej trzeciej pacjentów występuje rodzaj szpiczaka, w którym wytwarzane są tylko łańcuchy lekkie – tzw. choroba łańcuchów lekkich lub szpiczak Bence-Jones'a. Znacznie rzadziej występuje szpiczak niewydzielający, w którym komórki szpiczakowe produkują bardzo mało immunoglobulin lub nie produkują ich wcale [17].



Schemat 1. Etapy rozwoju szpiczaka plazmocytołowego (mnogiego) [14].

Rozpoznanie choroby opiera się na kryteriach rozpoznania poszczególnych postaci choroby (MGUS, szpiczaka bezobjawowego, pełnoobjawowego oraz odosobnionego) oraz kryteriach uszkodzenia narządowego (tabela 2., 3.).

Tabela 2. Kryteria rozpoznania MGUS, szpiczaka bezobjawowego, objawowego i odosobnionego [14].

Parametr	MGUS	Szpiczak bezobjawowy (postać tłacza)	Szpiczak pełnoobjawowy	Szpiczak kostny odosobniony
Białko monoklonalne	<30 g/l	≥30 g/l	Obecne w surowicy i/lub moczu ²	Odosobniony naciek tkanek miękkich lub kości klonalnymi plazmocytołami
	oraz	lub	oraz	oraz
Odsetek klonalnych	<10% lub niewielkie nacieczenie w	≥10%	obecne klonalne plazmocyty w szpiku lub	– bez nacieku szpiku – prawidłowe wyniki

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Parametr	MGUS	Szpiczak bezobjawowy (postać tłąca)	Szpiczak pełnoobjawowy	Szpiczak kostny odosobniony
plazmocytów w szpiku	trepanobiopsji ¹		biopsji tankowej	badania obrazowych ³ (poza miejscem pierwotnego nacieku)
zespół CRAB	-	-	+	-

¹Gdy nie ma CRAB oraz stężenie białka monoklonalnego wynosi <15 g/l, ocenę szpiku można pominąć. ²U około 5% chorych nie można stwierdzić obecności białka monoklonalnego; jeśli są spełnione pozostałe kryteria, rozpoznaje się u nich szpiczaka niewydzielającego. ³RTG kośćca oraz MR kręgosłupa i miednicy.

W odniesieniu do powyższej tabeli, wyróżnia się jeszcze szpiczaka pozakostnego, cechującego się brakiem zespołu CRAB i plazmocytów monoklonalnych w szpiku [40].

Akronim CRAB oznacza zmiany narządowe w trakcie pełnoobjawowej choroby, przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 3. Zmiany narządowe związane z pełnoobjawowym szpiczakiem plazmocytowym wg *International Myeloma Working Group* [14], [40].

Objaw	Charakterystyka
Hiperkalcemia (C)	Skorygowane stężenie wapnia w surowicy >0,25 mmol/l powyżej górnej granicy normy lub >2,75 mmol/l
Niewydolność nerek (R)	Stężenie kreatyniny w surowicy >173 μmol/l (2 mg/dl)
Anemia (A)	Stężenie hemoglobiny 2 g/dl poniżej dolnej granicy normy lub <10 g/dl
Zmiany kostne (B)	Ogniska osteolityczne, osteoporoza ze złamaniami kompresyjnymi
Inne zaburzenia	Nawracające zakażenia bakteryjne (>2 w ciągu ostatnich 12 miesięcy), zespół nadmiernej lepkości, skrobiawica

Stadia zaawansowania szpiczaka plazmocytoowego (mnogiego) według międzynarodowego systemu stopniowania (ang. *international staging system*; ISS) opierającego się na pomiarach parametrów krwi (albumina, beta-2-mikroglobulina) obejmują:

- stopień I – beta-2-mikroglobulina <3,5 mg/dl, albumina ≥3,5 g/dl (niski stopień zaawansowania szpiczaka),
- stopień II – beta-2-mikroglobulina <3,5 mg/dl, albumina <3,5 g/dl lub gdy beta-mikroglobulina wynosi od 3,5 do 5,5 mg/dl (średni stopień zaawansowania),
- stopień III – beta-2-mikroglobulina ≥5,5 mg/dl (wysoki stopień zaawansowania) [15].

Inną stosowaną w praktyce klasyfikacją zaawansowania klinicznego szpiczaka plazmocytoowego (mnogiego) jest ta opracowana przez Duriego i Salmona (stosowana od 1975 roku) [14]. Klasyfikacja niezmiernie istotna przy podejmowaniu decyzji związanych z procesem leczenia i rokowaniem [19] (tabela 3.).

Tabela 4. Klasyfikacja zaawansowania klinicznego szpiczaka plazmocytozy (mnogiego) według Duriego i Salmona [14], [19].

Parametr	Stadium I – mała masa nowotworu (wszystkie kryteria jednocześnie)	Stadium II – pośrednia masa nowotworu (≥1 kryterium)	Stadium III – duża masa nowotworu (≥1 kryterium)
Hemoglobina [g/dl]	>10	8,5–10	<8,5
Wapń w surowicy [mmol/l]	<3,0	3,0	>3,0
Białko M [g/l]	IgG	50–70	>70
	IgM	30–50	>50
Wydalenie monoklonalnych łańcuchów lekkich z moczem [g/24h]	<4	4–12	>12
RTG kości	Bez zmian lub jedno ognisko osteolityczne	Nieliczne ogniska osteolityczne	Liczne ogniska osteolityczne

Objawy choroby związane są z rozrostem komórek nowotworowych oraz wydzielaniem przez nie białek i cytokin. Do najczęstszych zgłaszanych przez pacjentów objawów należą:

- bóle kostne (odcinek lędźwiowy kręgosłupa, miednica, żebra) wynikające z ubytków w kościach i złamań o nieznanym przyczynie, głównie trzonów kręgowych,
- objawy neurologiczne wynikające z ucisku lub uszkodzenia rdzenia kręgowego, korzeni nerwów rdzeniowych lub nerwów czaszkowych przez złamania patologiczne (głównie złamania kompresyjne kręgow) lub bezpośrednio przez guz nowotworowy; mogą występować niedowłady i porażenia kończyn,
- objawy hiperkalcemii,
- nawracające zakażenia układu oddechowego i moczowego wynikające ze zmniejszonego stężenia prawidłowych immunoglobulin oraz zaburzeń w subpopulacjach limfocytów T,
- nawracające infekcje związane z obniżonym stężeniem prawidłowych przeciwciał w krwi, zwłaszcza infekcje dróg oddechowych, ze względu na brak prawidłowych przeciwciał,
- objawy niewydolności nerek (u ~30% chorych w chwili rozpoznania szpiczaka),
- objawy neuropatii obwodowej (u niektórych chorych), zwykle o charakterze ruchowo-czuciowym – spowodowane przez demielinizację i zwyrodnienie włókien nerwowych, naciekanie przez komórki nowotworowe, odkładanie złogów amyloidu w przestrzeniach okołonurkowych lub w naczyniach zaopatrujących w krew zakończenia nerwowe oraz bezpośrednim toksycznym wpływem białka M na zakończenia nerwowe w zespole nadmiernej lepkości krwi,
- objawy zespołu nadmiernej lepkości (u <10%) – zespół występuje przy dużym stężeniu białka M (ryzyko wystąpienia największe około 25% w szpiczaku IgA) objawia się zaburzeniami widzenia lub zaburzeniami neurologicznymi (ból głowy, spowolnienie myślowe, zaburzenia świadomości, zawroty głowy, drgawki, śpiączka),
- powiększenie wątroby, rzadko obwodowych węzłów chłonnych i śledziona, guzy plazmocytozy pozaszpiczkowe – związane z naciekaniami plazmocytozy,

- żółtaki dłoni i podeszew (rzadki zespół paranowotworowy),
- zmęczenie i senność z powodu braku czerwonych krwinek (tzw. niedokrwistości),
- krwawienia i siniaki z niewyjaśnionych przyczyn, np. krwawienie z nosa lub dziąseł, z powodu obniżonej liczby płytek we krwi,
- utrata masy ciała [14], [15], [18].

Diagnostyka szpiczaka plazmocytozowego (mnogiego) obejmuje liczne badania laboratoryjne i obrazowe.

- badania przesiewowe – wstępne, w tym:
 - morfologia krwi,
 - odczyn Biernackiego,
 - stężenie kreatyniny, wapnia, albuminy, dehydrogenazy mleczanowej,
 - elektroforeza białek surowicy i zagęszczonego moczu,
 - radiogramy (zdjęcia RTG) poszczególnych kości, których dotyczą dolegliwości,
- badania potwierdzające rozpoznanie szpiczaka, w tym:
 - immunofiksacja – specjalistyczne badanie białek krwi,
 - ilościowa ocena białka monoklonalnego w surowicy i/lub moczu,
 - stężenie przeciwciał,
 - stężenie wolnych łańcuchów lekkich w surowicy,
 - radiogramy wszystkich kości,
 - tomografia komputerowa albo rezonans magnetyczny kości lub innych okolic w sytuacjach wątpliwych,
 - biopsja aspiracyjna szpiku (badanie szpiku pobranego z kości) lub trepanobiopsja szpiku (badanie szpiku oraz kości) [15].

2.2. ROKOWANIE

Szpiczak mnogi stanowi około 10% wszystkich pierwotnych nieprawidłowości komórek krwi i około 1% wszystkich nowotworów [15]. Czas między pojawieniem się pierwszych zmian genetycznych i unieśmiertelnieniem komórki B centrum rozrodczego grudki chłonnej a wystąpieniem pełnoobjawowej choroby wynosi 20–30 lat, a nawet dłużej [14]. Stan poprzedzający wystąpienie szpiczaka (MGUS) rozpoznawany jest u ponad 3% osób powyżej 50. roku życia, z prawdopodobieństwem zmiany w szpiczaka wynoszącym 1% rocznie [15]. U części pacjentów (około 10%) rozpoznawany jest tzw. tłący szpiczak, będący stanem przejściowym między MGUS a pełnoobjawowym szpiczakiem [14], [15].

Odmiana bezobjawowa szpiczaka występuje u około 8% chorych, u których zawartość komórek plazmatycznych w szpiku wynosi około 10–20%, a średnie stężenia białka monoklonalnego w surowicy

– 3 g/dl. W ponad 90% przypadków występuje obniżenie przeciwciał klasy gamma, a u około 70% chorych stwierdza się monoklonalne łańcuchy lekkie w moczu. Ryzyko przemiany do postaci objawowej szpiczaka wynosi 10% rocznie w ciągu pierwszych 5 lat od rozpoznania, następnie ulega zmniejszeniu. Średni wiek zachorowań wynosi w momencie diagnozy 60–65 lat, około 2% pacjentów nie ukończyło 40. roku życia [15], [29]. Skumulowane prawdopodobieństwo progresji do postaci objawowej wynosi 73% w ciągu 15 lat. Czas przeżycia chorych z objawową, postępującą postacią choroby nie przekraczał dawniej 3–4 lat, ale w ostatniej dekadzie dzięki wprowadzeniu nowych leków wydłużył się do 5–6 lat, zwłaszcza w grupie chorych młodszych [14].

Dodatkowo do oceny rokowania u chorych ze szpiczakiem mnogim wykorzystywany jest Międzynarodowy wskaźnik rokowniczy (ang. *international prognostic index*; IPI) [14] (por. tabela poniżej).

Tabela 5. Międzynarodowy wskaźnik rokowniczy (IPI) dla szpiczaka plazmocytozowego (mnogiego) [14].

Stopień	Kryteria		Mediana czasu przeżycia [miesiące]
	β_2 -mikroglobulina w surowicy [mg/l]	Albumina w surowicy [g/dl]	
I	<3,5	$\geq 3,5$	62
II	<3,5	<3,5	45
	3,5–5,5	Niezależnie	
III	>5,5	Niezależnie	29

2.3. EPIDEMIOLOGIA SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO (MNOGIEGO)

Szpiczak plazmocytozowy (mnogi) jest rzadko występującym nowotworem, stanowi około 1% wszystkich nowotworów złośliwych i w przybliżeniu 14% nowotworów układu krwiotwórczego. Zapadalność roczna w Europie wynosi około 4,5 na 100 tysięcy osób, co zgodnie z definicją Unii Europejskiej pozwala **zakwalifikować szpiczaka mnogiego do grona chorób rzadkich** (choroby rzadkie definiuje się jako występujące w populacji z częstością nie większą niż 5:10 tys. osób [4], [5]). Choroba ta występuje nieco częściej u mężczyzn niż u kobiet, a szczyt zachorowań przypada na 7. dekadę życia (mediana wieku wynosi 70 lat). Około 5% chorych jest w wieku poniżej 60 lat, a u mniej niż 2% pacjentów - przed 40. rokiem życia [14].

2.3.1. EPIDEMIOLOGIA SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO (MNOGIEGO) W POLSCE

Według danych Polskiej Grupy Szpiczakowej w 2012 roku szpiczak plazmocytozowy (mnogi) był w Polsce trzecią pod względem liczby nowych zarejestrowanych przypadków chorobą nowotworową układu limfoidalnego u dorosłych [29].

Epidemiologia szpiczaka plazmocyтового (mnogiego) w Polsce została opracowana na podstawie danych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów (Szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych [C90]) [21], [22]. Dodatkowo przy wykorzystaniu danych przygotowano szereg raportów przy wykorzystaniu narzędzia dostępnego na stronie Krajowego Rejestru Nowotworów [22].

Zachorowalność

Szpiczak plazmocytowy (mnogi) – C90; stanowi około 0,8% zachorowań u mężczyzn i 1% u kobiet w Polsce w 2010 roku [21].

W poniższej tabeli przedstawiono częstość zachorowania na szpiczaka mnogiego w latach 1999–2012 w Polsce w podziale na płeć.

Tabela 6. Częstość zachorowania na szpiczaka plazmocyтового (mnogiego) w Polsce w latach 1999–2012 [22].

Płeć	Liczba zachorowań	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany		Ryzyko skumulowane
			Europa	Świat	
Mężczyźni	7 197	2,77	2,88	1,95	0,24
Kobiety	8 215	2,97	2,33	1,59	0,20

Jak można zaobserwować w Polsce szpiczak mnogi nieznacznie częściej występuje u kobiet w porównaniu do populacji płci męskiej. W latach 1999–2012 w Polsce odnotowano ponad 15 tys. przypadków szpiczaka plazmocyowego. Analizując współczynnik zachorowania warto zwrócić uwagę, że współczynnik standaryzowany względem populacji europejskiej, jak i światowej wykazuje większą częstość występowania szpiczaka mnogiego w populacji płci męskiej. Dodatkowo w 2010 roku w Polsce odnotowano ponad 1 200 przypadków choroby (570 przypadków u mężczyzn, 677 przypadków u kobiet). Z kolei w 2012 roku liczba ta wzrosła do 1 413 przypadków.

W poniższych tabelach przedstawiono częstość zachorowania na szpiczaka plazmocyowego w Polsce w podziale na lata w kategoriach płci (tabela 7., 8.) [22].

Tabela 7. Częstość zachorowania na szpiczaka plazmocyowego (mnogiego) u mężczyzn w Polsce w latach 1999–2012 [22].

Rok	Liczba zachorowań	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (świat)	Ryzyko skumulowane
1999	373	1,99	1,58	0,20
2000	408	2,17	1,70	0,21
2001	409	2,18	1,71	0,22
2002	431	2,33	1,74	0,21
2003	466	2,52	1,88	0,23
2004	529	2,86	2,05	0,26
2005	601	3,26	2,34	0,28
2006	533	2,89	2,01	0,26

Rok	Liczba zachorowań	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (świat)	Ryzyko skumulowane
2007	513	2,79	1,88	0,23
2008	559	3,04	2,06	0,25
2009	503	2,73	1,81	0,23
2010	570	3,06	1,97	0,24
2011	654	3,51	2,24	0,28
2012	648	3,47	2,17	0,26

Tabela 8. Częstość zachorowania na szpiczaka plazmocytoowego (mnogiego) u kobiet w Polsce w latach 1999–2012 [22].

Rok	Liczba zachorowań	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (świat)	Ryzyko skumulowane
1999	456	2,30	1,42	0,19
2000	455	2,29	1,34	0,17
2001	484	2,44	1,40	0,18
2002	538	2,73	1,54	0,19
2003	540	2,74	1,50	0,19
2004	593	3,01	1,61	0,20
2005	604	3,07	1,66	0,21
2006	602	3,06	1,64	0,21
2007	607	3,08	1,60	0,20
2008	613	3,11	1,62	0,20
2009	629	3,19	1,64	0,21
2010	677	3,41	1,70	0,21
2011	652	3,28	1,62	0,20
2012	765	3,85	1,82	0,23

Dokonując analizy zachorowań warto również przeprowadzić porównania w grupach wiekowych (tabela 9.).

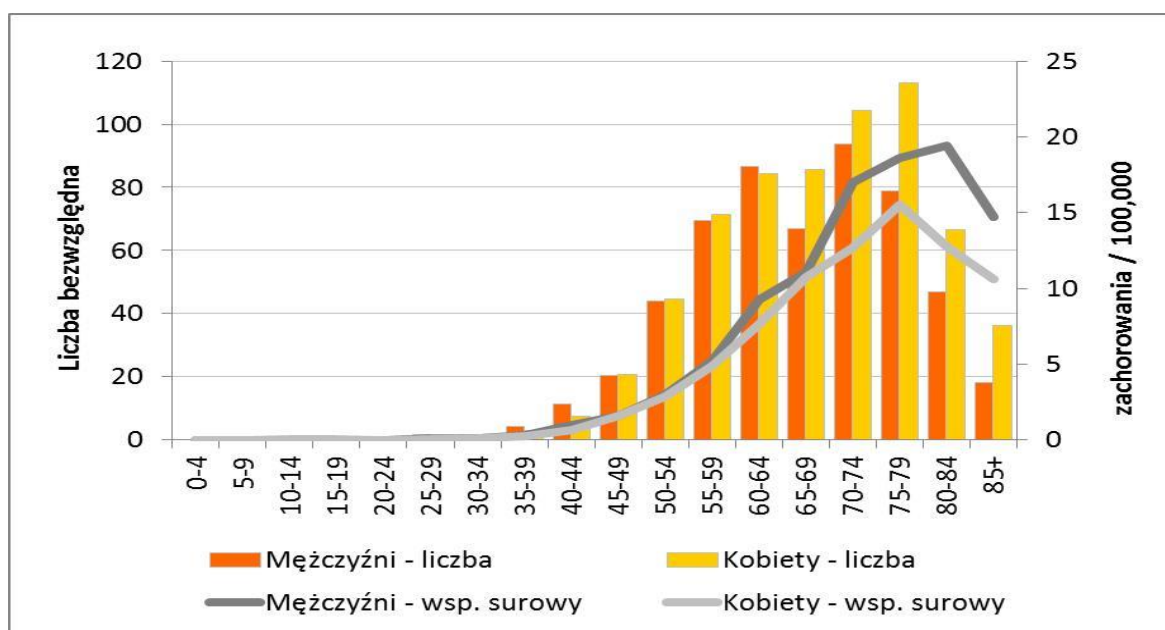
Tabela 9. Liczba zachorowań na szpiczaka plazmocytoowego (mnogiego) w Polsce w latach 1999–2012 w podziale na grupy wiekowe w kategoriach płci [22].

Grupa wiekowa	Liczba zachorowań	
	Mężczyźni	Kobiety
0–4	0	0
5–9	0	1
10–14	0	1
15–19	3	2
20–24	2	7
25–29	19	4
30–34	23	19
35–39	78	41
40–44	164	103
45–49	333	287

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



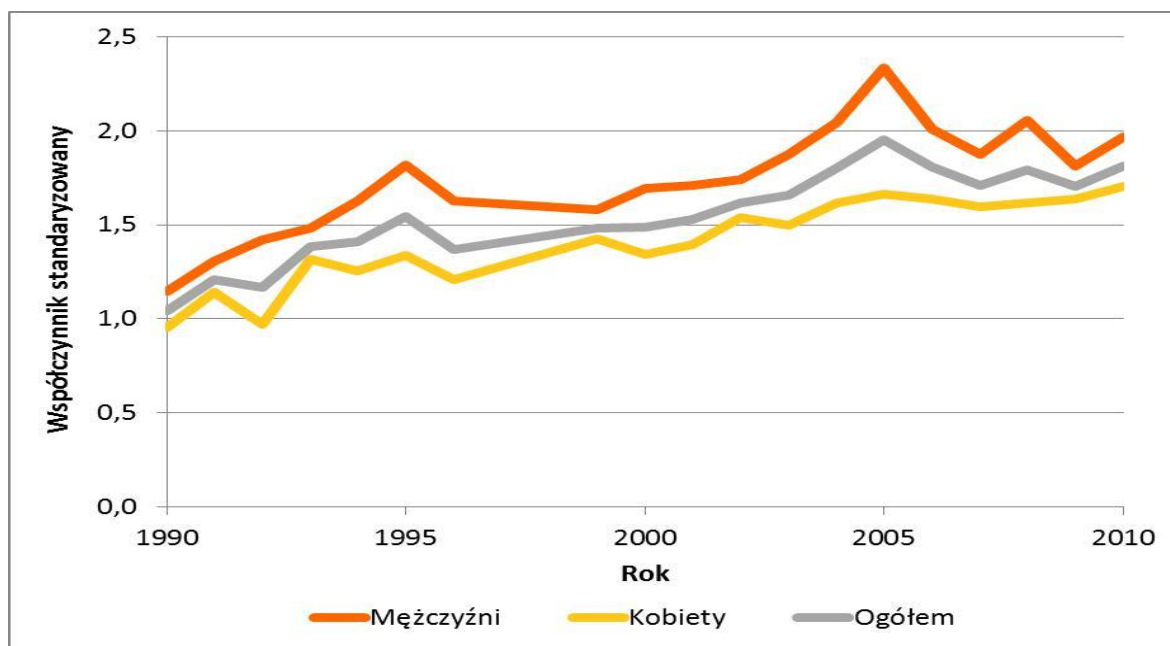
Grupa wiekowa	Liczba zachorowań	
	Mężczyźni	Kobiety
50–54	647	517
55–59	909	805
60–64	985	1 074
65–69	1 037	1 256
70–74	1 252	1 454
75–79	1 024	1 437
80–84	512	828
85+	209	379



Rycina 1. Częstość zachorowania na szpiczaka mnogiego w Polsce w latach 2008–2010 w podziale na grupy wiekowe w kategoriach płci (opracowanie KRN [21]).

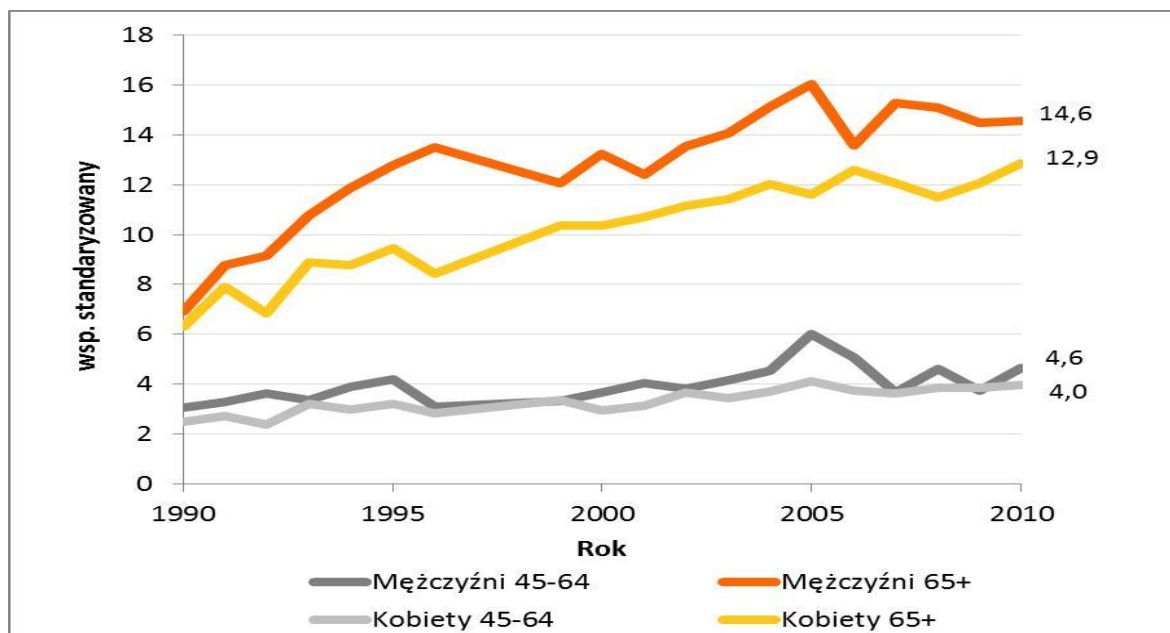
Większość zachorowań na szpiczaka występuje u osób starszych (75% zachorowań występuje po 60 roku życia). Ryzyko zachorowania na nowotwór wzrasta wraz z wiekiem począwszy od szóstej dekady życia osiągając w ósmej dekadzie życia najwyższą wartość (około 20/10⁵ u mężczyzn i około 15/10⁵ u kobiet) (rycina 1.) [21].

Zachorowalność na szpiczaka mnogiego wzrasta od początku lat 90. u obu płci (rycina 2.) [21].



Rycina 2. Trendy zachorowalności na szpiczaka w Polsce w latach 1990–2010 (opracowanie KRN [21]).

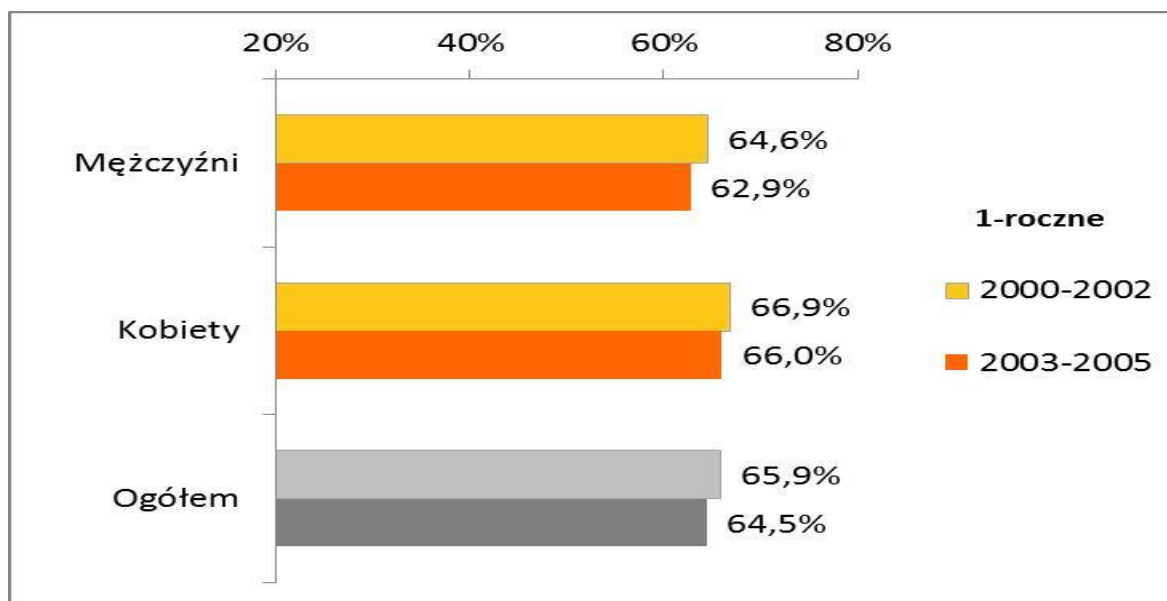
Trend zachorowalności na szpiczaka mnogiego wśród osób w średnim wieku (45–64 lat) charakteryzuje się niewielkim wzrostem. W najstarszej grupie wiekowej (powyżej 65 roku życia) u obu płci obserwuje się wzrost zachorowalności (rycina 3.) [21].



Rycina 3. Trendy zachorowalności na szpiczaka w Polsce w latach 1990–2010 w wybranych grupach wieku (opracowanie KRN [21]).

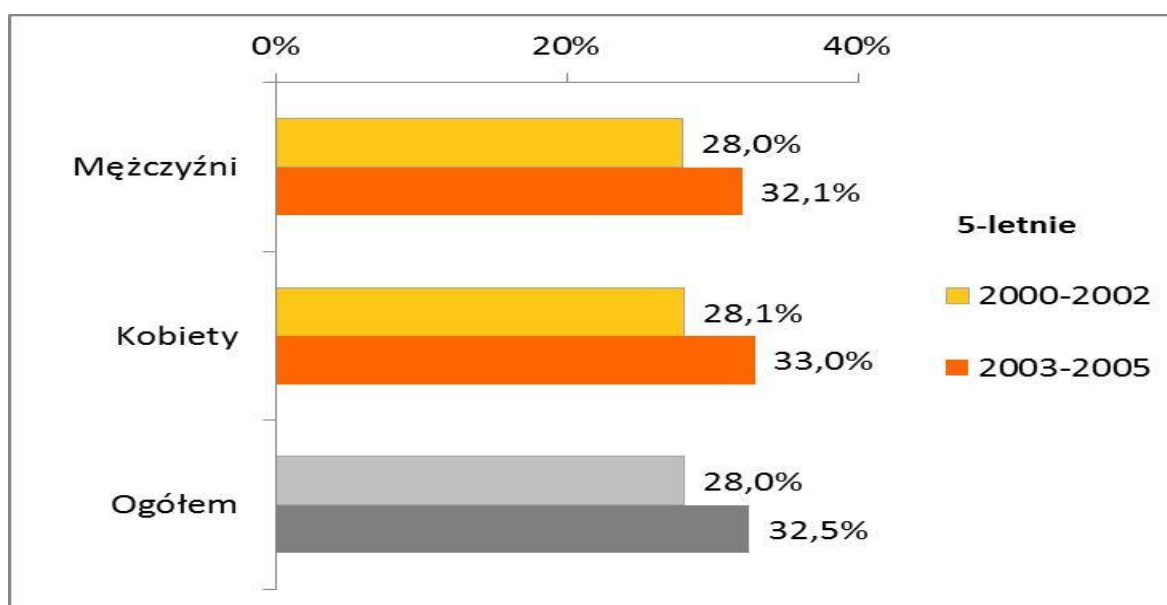
Przeżycia

Wśród pacjentów, u których zdiagnozowano szpiczaka mnogiego w latach 2000–2002 1-roczne wskaźniki przeżyć wynosiły 64,6% u mężczyzn i 66,9% u kobiet. Wśród mężczyzn zdiagnozowanych w latach 2003–2005 wskaźnik przeżyć 1-roczych wynosił 62,9%, wśród kobiet - 66,0% (rycina 4.) [21].



Rycina 4. Wskaźniki 1-roczych przeżyć względnych u chorych na szpiczaka w Polsce (opracowanie KRN [21]).

Przeżycia 5-letnie wśród pacjentów z szpiczakiem mnogim w ciągu pierwszej dekady XXI nieznacznie wzrosły: u mężczyzn z 28,0% do 32,1%, natomiast u kobiet z 28,1% do 33,0% (rycina 5.) [21].



Rycina 5. Wskaźniki 5-letnich przeżyć względnych u chorych na szpiczaka w Polsce (opracowanie KRN [21]).

Umieralność

Szpiczak mnogi stanowi u mężczyzn około 1% zgonów, u kobiet 1,5% zgonów [21].

W poniższej tabeli przedstawiono częstość zgonów z powodu szpiczaka mnogiego w latach 1999–2012 w Polsce w podziale na płeć.

Tabela 10. Częstość zgonów z powodu szpiczaka plazmocytoowego (mnogiego) w Polsce w latach 1999–2012 [22].

Płeć	Liczba zachorowań	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany		Ryzyko skumulowane
			Europa	Świat	
Mężczyźni	6 889	2,65	2,78	1,83	0,22
Kobiety	7 795	2,82	2,08	1,37	0,17

Jak można zaobserwować w Polsce w latach 1999–2012 odnotowano 14 684 zgonów z powodu szpiczaka mnogiego, więcej zgonów obserwuje się wśród kobiet. Dodatkowo w 2010 roku w Polsce odnotowano ponad 1 100 zgonów (500 przypadków u mężczyzn, 600 przypadków u kobiet). Z kolei w 2012 roku liczba ta wzrosła do 1 223 przypadków.

W poniższych tabelach przedstawiono częstość występowania zgonów z powodu szpiczaka plazmocytoowego w Polsce w podziale na lata w kategoriach płci (tabela 11., 12.) [22].

Tabela 11. Częstość zgonów na szpiczaka plazmocytoowego (mnogiego) u mężczyzn w Polsce w latach 1999–2012 [22].

Rok	Liczba zgonów	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (świat)	Ryzyko skumulowane
1999	356	1,89	1,51	0,20
2000	429	2,28	1,78	0,23
2001	430	2,29	1,80	0,23
2002	427	2,31	1,71	0,22
2003	455	2,46	1,81	0,21
2004	516	2,79	1,97	0,25
2005	520	2,82	2,01	0,24
2006	525	2,85	1,93	0,24
2007	550	2,99	1,97	0,24
2008	529	2,87	1,86	0,22
2009	532	2,89	1,87	0,22
2010	512	2,75	1,75	0,21
2011	546	2,93	1,78	0,20
2012	562	3,01	1,80	0,21

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Tabela 12. Częstość zgonów na szpiczaka plazmocytowego (mnogiego) u kobiet w Polsce w latach 1999–2012 [22].

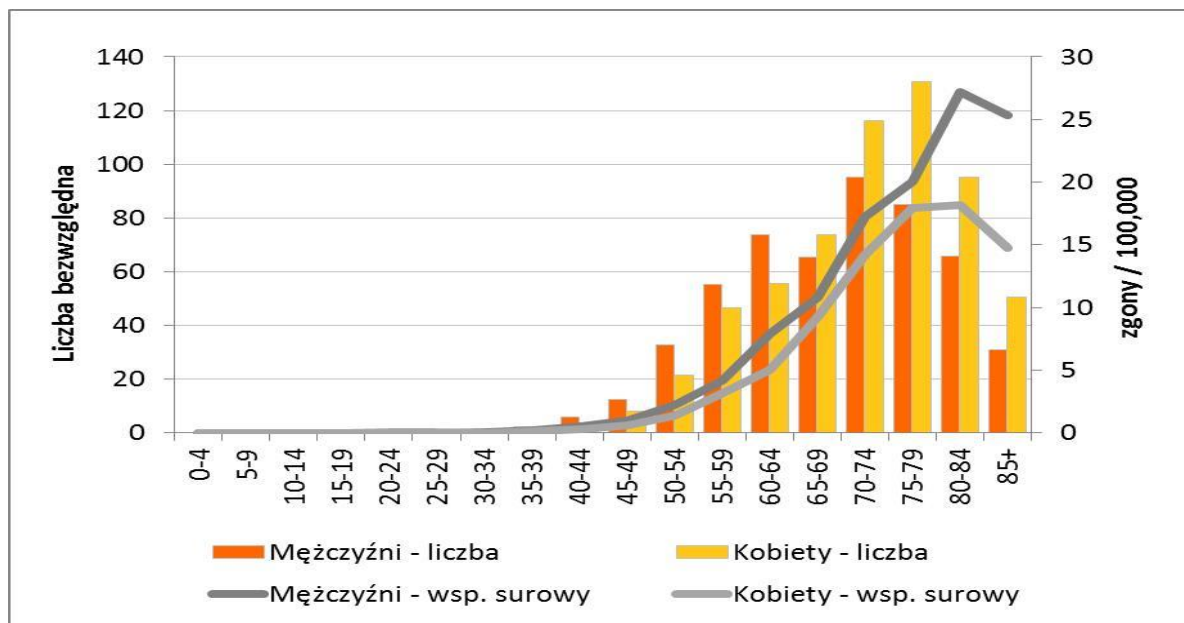
Rok	Liczba zgonów	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (świat)	Ryzyko skumulowane
1999	406	2,04	1,22	0,16
2000	446	2,24	1,26	0,17
2001	469	2,36	1,32	0,17
2002	557	2,83	1,47	0,19
2003	520	2,64	1,35	0,17
2004	574	2,91	1,40	0,17
2005	564	2,86	1,43	0,19
2006	605	3,07	1,47	0,18
2007	582	2,95	1,41	0,17
2008	563	2,86	1,30	0,16
2009	637	3,23	1,49	0,18
2010	611	3,08	1,33	0,17
2011	600	3,02	1,31	0,16
2012	661	3,32	1,39	0,17

Warto również zwrócić uwagę na rozkład liczby zgonów w poszczególnych grupach wiekowych (tabela 13.).

Tabela 13. Liczba zgonów na szpiczaka plazmocytowego (mnogiego) w Polsce w latach 1999–2012 w podziale na grupy wiekowe w kategoriach płci [22].

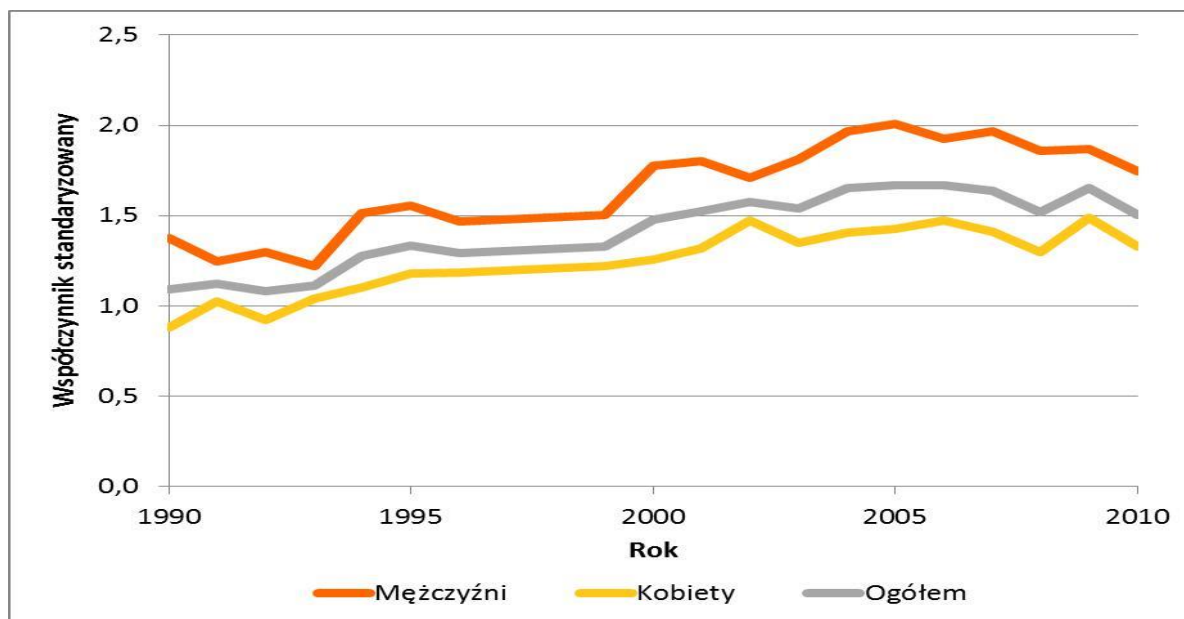
Grupa wiekowa	Liczba zgonów	
	Mężczyźni	Kobiety
0–4	0	0
5–9	0	0
10–14	1	0
15–19	3	0
20–24	3	3
25–29	3	4
30–34	8	2
35–39	40	13
40–44	93	51
45–49	205	148
50–54	463	332
55–59	687	581
60–64	910	798
65–69	1 043	1 106
70–74	1 283	1 539
75–79	1 188	1 683
80–84	670	1 043
85+	298	492

Większość zgonów z powodu szpiczaka mnogiego występuje u osób starszych (80% zgonów u mężczyzn i 90% u kobiet po 60 roku życia). Ryzyko zgonu z powodu tego nowotworu wzrasta wraz z wiekiem począwszy od szóstej dekady życia osiągając maksimum w ósmej dekadzie życia (ponad $25/10^5$ u mężczyzn i około $18/10^5$ u kobiet) (rycina 6.) [21].



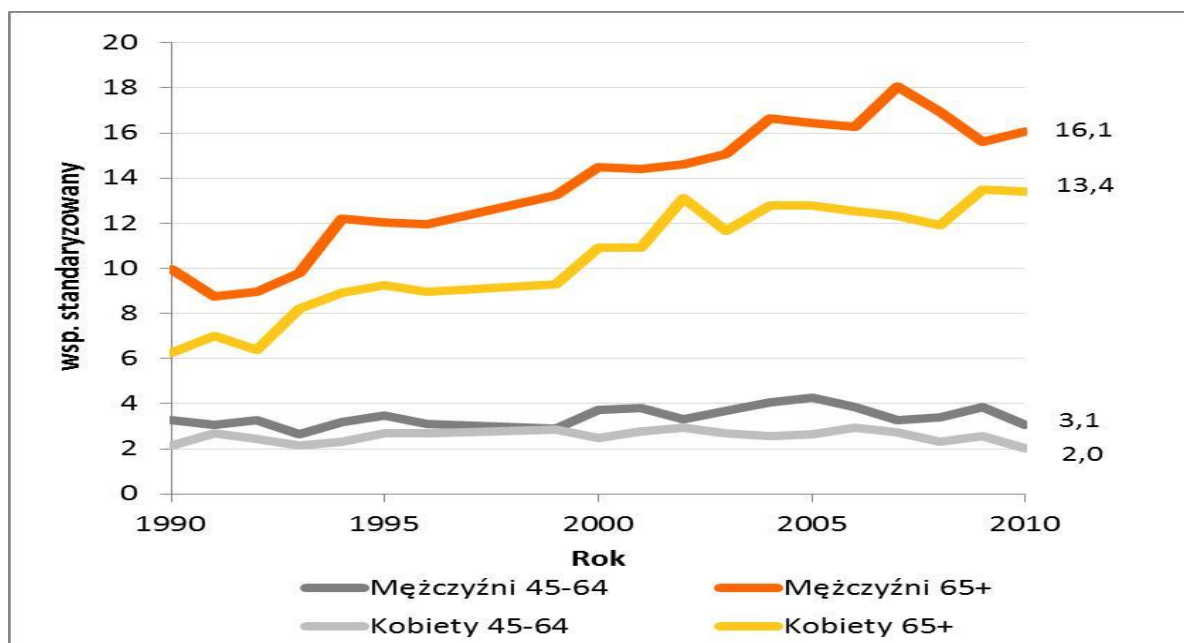
Rycina 6. Częstość zgonów z powodu szpiczaka mnogiego w Polsce w latach 2008–2010 w podziale na grupy wiekowe w kategoriach płci (opracowanie KRN [21]).

Umieralność z powodu szpiczaka mnogiego wzrasta od początku lat 90. u obu płci (rycina 7.) [21].



Rycina 7. Trendy umieralności na szpiczaka w Polsce w latach 1990–2010 (opracowanie KRN [21]).

Umieralność z powodu szpiczaka mnogiego wśród osób w średnim wieku (45-64 lat) utrzymywała się na stałym poziomie u obu płci. W najstarszej grupie wiekowej (powyżej 65 roku życia) u obu płci obserwuje się wzrost umieralności (rycina 8.) [21].



Rycina 8. Trendy umieralności na szpiczaka w Polsce w latach 1990–2010 w wybranych grupach wieku (opracowanie KRN [21]).

2.3.2. EPIDEMIOLOGIA SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO (MNOGIEGO) NA ŚWIECIE

Liczba nowych przypadków szpiczaka na całym świecie szacowana jest na 6,3 na 100 000 kobiet i mężczyzn rocznie [23]. Zachorowalność na szpiczaka w Ameryce Północnej i Europie Zachodniej waha się od 4,5 do 5 na 100 000 populacji. W roku 2008 w Unii Europejskiej zdiagnozowano 31 885 przypadków szpiczaka mnogiego i 20 998 osób zmarło z tego powodu [40]. W 2012 roku odnotowano 89 658 przypadków szpiczaka w Stanach Zjednoczonych [23].

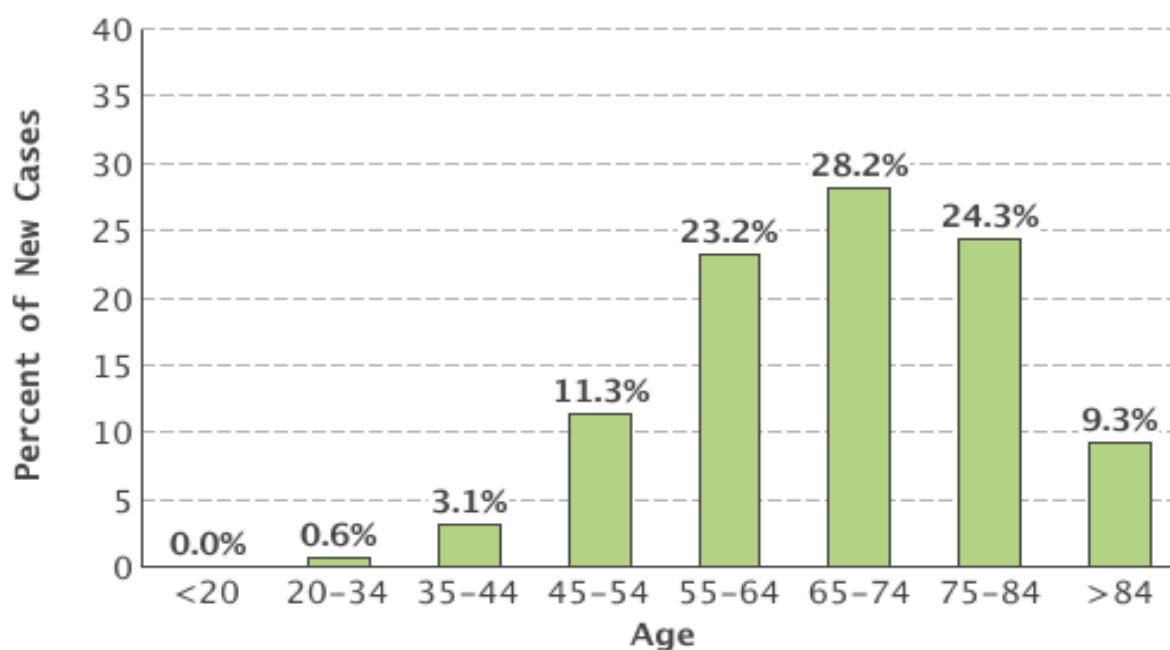
Szacuje się, że w 2015 roku liczba nowych zachorowań na szpiczaka wyniesie 26 850 przypadków (co stanowi około 1,6% wszystkich nowych zachorowań na raka). Z kolei współczynnik zgonów wynosi 3,3 na 100 tysięcy kobiet i mężczyzn rocznie. Szacowana liczba zgonów z powodu szpiczaka w 2015 roku na świecie może wynieść 11 240 przypadków (1,9% wszystkich zgonów z powodu choroby nowotworowej). Powyższych obliczeń dokonano w oparciu o dane za lata 2007–2012. Co więcej, szacuje się, że w ciągu życia u około 0,7% mężczyzn i kobiet możliwe jest rozpoznanie szpiczaka (szacunek w oparciu o dane za lata 2010–2012) [23].

Analiza dostępnych danych dotyczących liczny zachorowań i zgonów pozwoliła na oszacowania 5-letniego wskaźnika przeżycia, który wynosi 46,6% [23]. W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące 5-letniego wskaźnika przeżycia wśród chorych ze szpiczakiem mnogim w latach 1975–2007.

Tabela 14. 5-letni wskaźnik przeżycia wśród chorych na szpiczaka mnogiego w latach 1975–2007 [23].

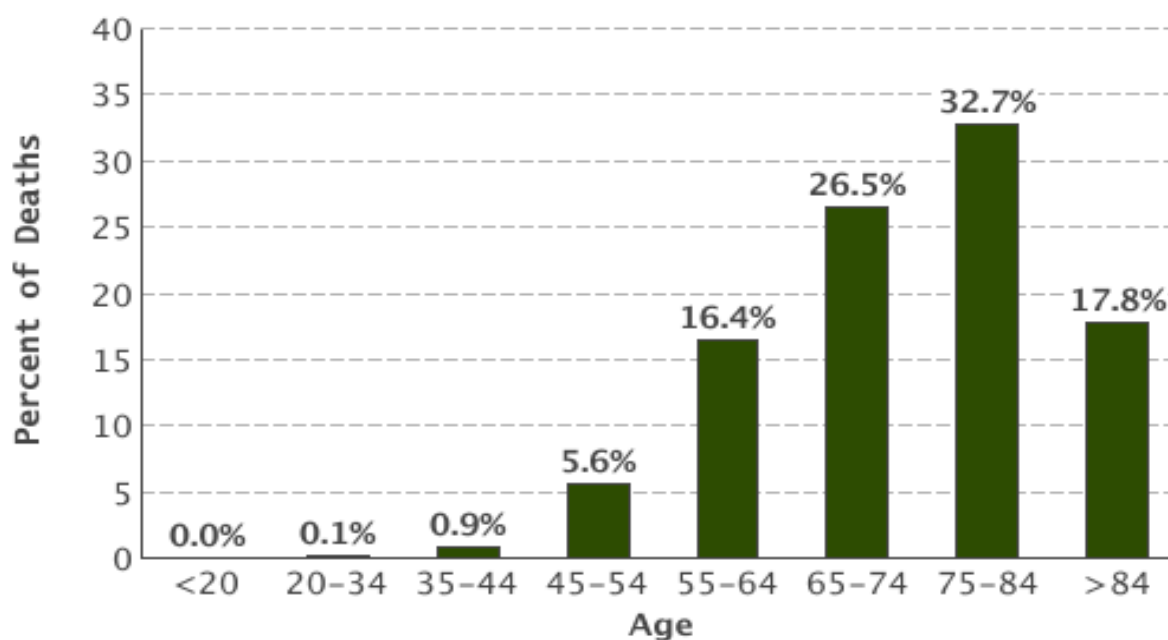
Wskaźnik	1975	1980	1985	1990	1995	1999	2003	2007
5-letnie przeżycie	26,6%	25,8%	27,0%	29,7%	33,5%	31,1%	41,8%	45,1%

Szpiczak mnogi należy do rzadkich chorób. Występuje nieznacznie częściej u mężczyzn niż u kobiet. Mediana wieku w momencie rozpoznania wynosi 69 lat, średni wiek diagnozy to 65–74 lata (rycina 9). Co więcej choroba występuje częściej w populacji osób czarnych (rasa czarna: mężczyźni 15,1/100 000, kobiety 11,2/100 000; rasa biała: mężczyźni 7,5/100 000, kobiety 4,5/100 000) [23].



Rycina 9. Częstość zachorowania na szpiczaka mnogiego w Stanach Zjednoczonych w latach 2008–2012 w grupach wieku (opracowanie NCI [23]).

Analiza zgonów wykazała, że średni wiek zgonu wynosi 75–84 lata (mediana 75 lat) [23] (rycina 10). Podobnie jak w przypadku zachorowań, zgony częściej występują w populacji osób czarnych w porównaniu do rasy białej (rasa czarna: mężczyźni 7,6/100 000, kobiety 5,3/100 000; rasa biała: mężczyźni 4,0/100 000, kobiety 2,4/100 000) [23].



Rycina 10. Częstość zgonów z powodu szpiczaka mnogiego w Stanach Zjednoczonych w latach 2008–2012 w grupach wieku (opracowanie NCI [23]).

2.4. CEL I SPOSOBY LECZENIA SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO (MNOGIEGO)

Leczenie szpiczaka plazmocytoowego (mnogiego) opiera się na podstawowym schemacie terapii obejmującej: stabilizację stanu chorego, leczenie paliatywne, indukcję remisji choroby oraz leczenie radykalne.

Poniżej w tabeli przedstawiono charakterystykę poszczególnych metod leczenia.

Tabela 15. Schemat leczenia szpiczaka mnogiego [19].

Program leczenia	Cel leczenia	Przykład	Czas na podjęcie decyzji
Stabilizacja stanu chorego	Przeciwdziałanie zagrażającym życiu zaburzeniom biochemicznym i układu odpornościowego	Plazmafereza celem rozrzedzenia krwi i zapobieżenia udarowi mózgu. Hemodializa przy upośledzeniu funkcji nerek. Leczenie hiperkalcemii.	Godziny/ dni
Leczenie paliatywne	Łagodzenie objawów choroby i poprawa stanu ogólnego chorego	Radioterapia celem zahamowania niszczenia kości. Erytropoetyna zapobiegająca anemii Operacje ortopedyczne uszkodzeń kości	Dni/ miesiące
Indukcja remisji	Łagodzenie objawów, zwalnianie lub zatrzymanie postępu choroby	Chemioterapia niszcząca komórki nowotworowe w całym organizmie Radioterapia niszcząca komórki nowotworowe w guzie	Tygodnie/ miesiące
Leczenie	Całkowite ustąpienie objawów	Przeszczep szpiku kostnego po	Tygodnie/

Program leczenia	Cel leczenia	Przykład	Czas na podjęcie decyzji
radykalne	choroby (całkowite wyleczenie)*	wysokodozowanej chemioterapii	miesiące

Warto zaznaczyć, że w przypadku szpiczaka w fazie tłęcej (przedobjawowej) choroby wymagają jedynie obserwacji.

Chorzy w wieku <65 lat są kandydatami do chemioterapii wysokodawkowanej (ang. *high-dose chemotherapy*; HDCT) wspomaganej przeszczepem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych izolowanych z krwi obwodowej (ang. *autologous stem cell transplantation*; ASCT). Leczenie to można też stosować u chorych w wieku ≥ 65 lat nieobciążonych chorobami współistniejącymi [14]. Przeszczep autologicznych hemopoetycznych komórek macierzystych jest standardowym elementem leczenia pacjentów ze szpiczakiem mnogim po etapie leczenia indukcyjnego. W wytycznych National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2007 roku [24] podkreślono, że korzystne wyniki leczenia szpiczaka w następstwie zastosowania procedury ASCT wykazano przed zastosowaniem w terapii nowych leków, takich jak talidomid, lenalidomid, czy bortezomib.

W Polsce leczenie indukujące rozpoczyna się zwykle od zastosowania trójlekowej chemioterapii według schematu CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon) podawanej przez 3-6 cykli [14], [19]. Schemat CTD daje odpowiedź u 73% chorych, w tym u 9,4% pacjentów – całkowitą odpowiedź na leczenie [40]. Leczenie indukcyjne u pacjentów zakwalifikowanych do ASCT powinno zakończyć się mobilizacją komórek progenitorowych. Po separacji krwiotwórczych komórek macierzystych stosuje się melfalan w dużej dawce, po czym wykonuje się przeszczep autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych izolowanych z krwi obwodowej [14], [19].

W przypadku, gdy w trakcie leczenia indukującego dojdzie do progresji choroby należy zmienić schemat terapii. Jeżeli podano przynajmniej 2 cykle CTD, to zalecana jest zmiana na schemat z bortezomibem (np. w ramach programu lekowego NFZ). Terapię opartą na bortezomibie zaleca się także w sytuacji gdy, jeżeli nie uzyskano częściowej odpowiedzi po 4 cyklach leczenia [19], [40]. W przypadku gdy w wyniku leczenia indukującego pierwszego rzutu nie udało się uzyskać częściowej odpowiedzi, po zakończeniu leczenia drugiego rzutu (zalecany schemat z bortezomibem) można powtórzyć procedurę ASCT. W warunkach rutynowych podwójny zabieg ASCT rozważa się głównie u pacjentów, którzy nie osiągnęli całkowitej odpowiedzi po pierwszym zabiegu [19].

Leczenie podtrzymujące po autologicznym przeszczepie hemopoetycznych komórek macierzystych ma na celu kontrolę choroby resztkowej i powinno być terapią długotrwałą o małej intensywności.

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Obecnie w terapii szpiczaka mnogiego bada się leczenie podtrzymujące talidomidem, bortezomibem i lenalidomidem. W Polsce w tym wskazaniu refundowane jest wyłącznie stosowanie talidomidu [19].

W Europie, w ramach leczenia indukującego pierwszego rzutu najczęściej stosuje się trójlekowe schematy z bortezomibem (PAD; bortezomib, dokсорubicyna, deksametazon; VTD: bortezomib, talidomid, deksametazon; CVD: cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon), które w Polsce stosowane są jako leczenie drugiej linii [14].

U chorych niekwalifikujących się do procedury ASCT, obecnie najczęściej stosowanym schematem w terapii pierwszego rzutu jest MPT (melfalan, prednizon, talidomid). W razie występowania niekorzystnych zmian cytogenetycznych oraz u chorych z niewydolnością nerek polecanym schematem jest MPV (melfalan, bortezomib, prednizon) [19].

Pacjentom powyżej 70. roku życia nie kwalifikującym się do wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganiej ASCT rekomenduje się schematy leczenia zwykle mniej toksyczne niż dla chorych młodszych. Najczęściej są to schematy dwu-lub trójlekowe zawierające skojarzenia nowych leków z deksametazonem, cyklofosfamidem lub melfalanem. W Europie i w Polsce schematem polecanym dla tej grupy chorych jest MPT (melfalan, prednizon, talidomid) [40].

W przypadku pacjentów z nawrotem choroby lub szpiczakiem mnogim opornym na leczenie, wybór kombinacji leków zależy od wieku i stanu pacjenta, rodzaju poprzedniego leczenia, stopnia i długości trwania odpowiedzi, obserwowanej wcześniej toksyczności i charakteru nawrotu [29].

W przypadku szpiczaka nawrotowego lub opornego na leczenie, Polska Grupa Szpiczakowa w najnowszych wytycznych opublikowanych w 2015 roku [29] podkreśla, że leczenie z zastosowaniem jednego leku z grupy leków immunomodulujących (talidomid, lenalidomid, pomalidomid) czy inhibitorów proteasomu (bortezomib, karfilzomib) jest stosowane w wybranych sytuacjach, gdyż najwyżej 1/3 pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem odpowiada na leczenie np. samym bortezomibem. W pierwszym nawrocie choroby, gdy leczenie pierwszorzurowe było oparte na schemacie zawierającym talidomid, najbardziej celowe wydaje się zastosowanie schematu zawierającego bortezomib [19].

Podkreśla się, że wprowadzenie do leczenia nowych leków o odmiennym od cytostatyków mechanizmie działania, takich jak bortezomib czy lenalidomid wpłynęło na znaczną poprawę wyników leczenia nawrotowego/lekoopornego szpiczaka mnogiego. Preparaty te stosowane są w różnych kombinacjach z tradycyjnymi czynnikami cytotoksycznymi, co pozwala na uzyskanie lepszej

odpowiedzi na leczenie i wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji u większości pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie szpiczakiem [29].

W leczeniu nawrotowego i/lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego stosuje się najczęściej kombinacje co najmniej 2-lekowe, w tym:

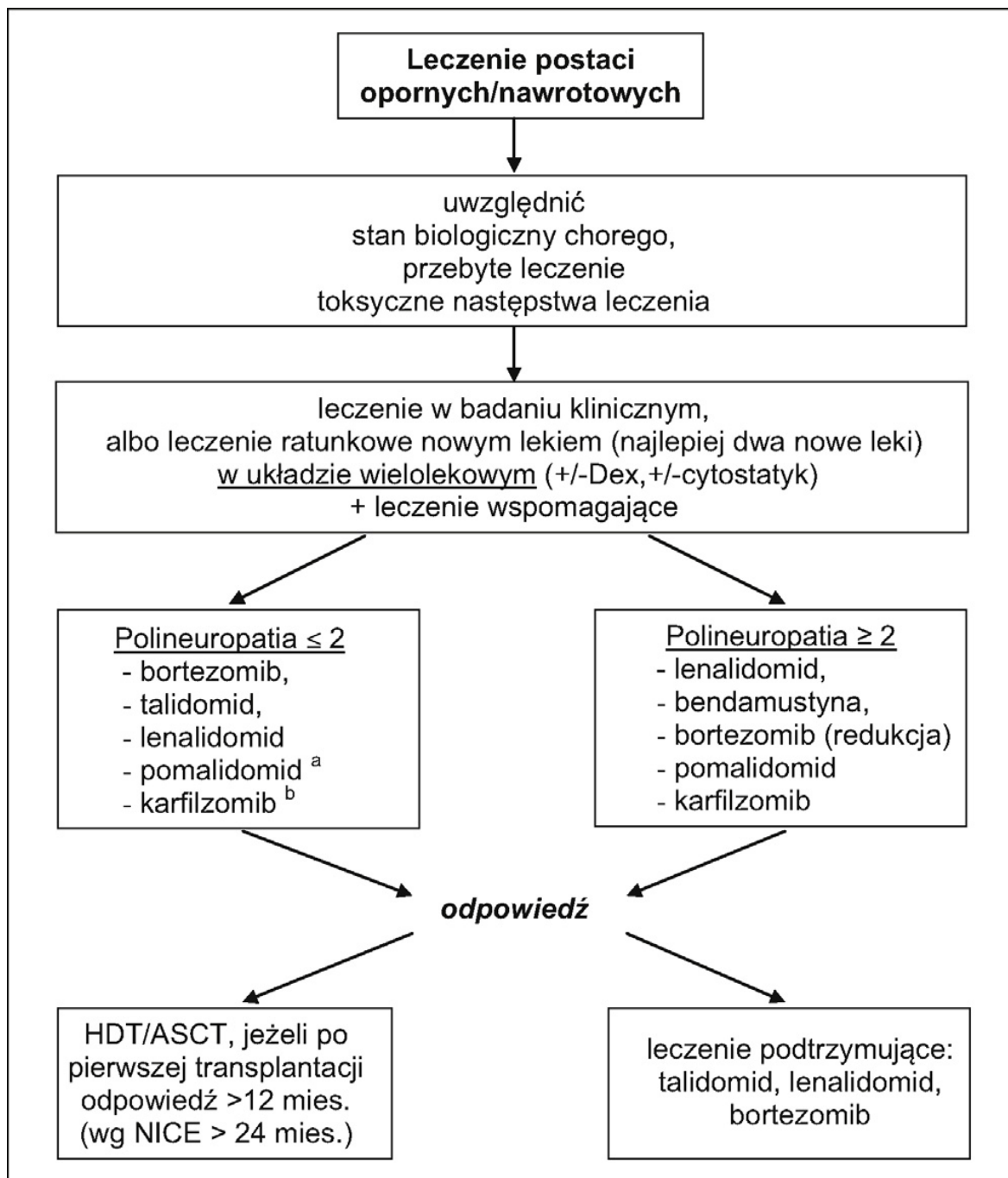
1. talidomid w skojarzeniu z deksametazonem,
2. bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem,
3. bortezomib w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną,
4. lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem,
5. pomalidomid w skojarzeniu z niskimi dawkami deksametazonu [29].

Wyniki wielu badań przeprowadzonych w ostatnich latach wskazały na większą skuteczność schematów 3- i 4-lekowych z użyciem leków immunomodulujących (talidomid, lenalidomid, pomalidomid) i/lub bortezomibu, takich jak:

1. cyklofosfamid, talidomid, deksametazon,
2. lenalidomid, melfalan, prednizon, talidomid,
3. bortezomib, talidomid, prednizon,
4. bortezomib, melfalan, deksametazon, talidomid,
5. lenalidomid, bortezomib, deksametazon,
6. bortezomib, liposomalna pegylowana doksorubicyna, deksametazon,
7. bendamustyna, bortezomib, deksametazon,
8. karfilzomib, lenalidomid, deksametazon [29].

Ocenę porównawczą skuteczności poszczególnych schematów leczenia nawrotowego i/lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego utrudnia znaczne zróżnicowanie badanych grup pacjentów, a przede wszystkim brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących ww. schematy terapii opartych na nowych lekach z różnych klas.

Pomimo braku możliwości wskazania najbardziej skutecznego schematu leczenia, podstawą doboru leczenia jest zasada stosowania co najmniej jednego leku nowej generacji, w połączeniu z glikokortykosteroidem i/lub lekiem cytostatycznym w układzie, na który nie rozwinęła się oporność i który nie spowoduje nieakceptowalnej toksyczności (por. schemat 2.).



Schemat 2. Leczenie opornych/nawrotowych postaci szpiczaka [29].

Podsumowując, zgodnie z najnowszymi rekomendacjami Polskiej Grupy Szpiczakowej:

- o wszyscy chorzy z nawrotowym i/lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim powinni być kwalifikowani do leczenia w badaniach klinicznych,
- o leczenie pierwszego jak i kolejnych nawrotów powinno opierać się na bortezomibie, lenalidomidzie lub talidomidzie albo innych lekach nowej generacji dostępnych w badaniach klinicznych,

- o do leczenia nawrotu należy wybrać lek nowej generacji alternatywny w stosunku do uprzednich linii leczenia i co do zasady w układzie wielolekowym z deksametazonem +/- cytostatyk, o ile nie ma przeciwwskazań,
- o skuteczność leczenia opartego na bortezomibie, lenalidomidzie lub talidomidzie nie zależy od liczby i rodzaju przebytych linii leczenia,
- o powtórzenie chemioterapii wysokodawkowej z ASCT należy rozważyć, jeżeli po pierwszym zabiegu odpowiedź utrzymywała się dłużej niż 24 miesiące,
- o każdy pacjent powinien otrzymywać niezbędne leczenie wspomagające [29].

Pomimo znacznego postępu w terapii nawrotowego i/lub lekoopornego szpiczaka mnogiego, choroba ta nadal pozostaje nieuleczalna; część chorych nie odpowiada na leczenie drugiego i kolejnych rzutów, a pacjenci, którzy osiągnęli korzyści kliniczne doświadczają nawrotu choroby albo z czasem stają się oporni na zastosowane leki, co wymaga wprowadzania kolejnych nowych preparatów.

Aktualnie prowadzone są badania wielu nowych leków, takich jak np: nowe inhibitory proteasomu (oprozomib, marizomib, iksazomib), przeciwciała monoklonalne (daratumumab), a także inhibitory deacetylazy histonów (vorinostat).

Preparatem należącym do nowej klasy leków przeciwszpiczakowych jest panobinostat (produkt leczniczy Farydak®), który jako pierwszy inhibitor klasy I, II i IV deacetylaz histonowych zarejestrowany został w leczeniu nawrotowego szpiczaka mnogiego u chorych stosujących wcześniej bortezomib i lek immunomodulujący. Należy zaznaczyć, że komitet ds. Leków Sierocych w listopadzie 2012 roku **mianował panobinostat lekiem sierocym** we wskazaniu leczenie pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym (mnogim) [13].

Lek ten wykazuje silną aktywność cytotoksyczną przeciw komórkom nowotworowym, a jednocześnie cechuje się minimalną toksycznością względem komórek prawidłowych. Panobinostat wykazywał aktywność w szeregu badań przedklinicznych dotyczących leczenia nowotworów hematologicznych, takich jak ostra białaczka szpikowa, chłoniak skóry z limfocytów T, przewlekła białaczka szpikowa oraz szpiczak mnogi (plazmocytowy), jak i w przypadku nowotworów litych, m.in. w raku prostaty, piersi oraz trzustki. Wykazano także, że panobinostat działa synergistycznie z wieloma lekami stosowanymi w terapii szpiczaka mnogiego. Najmocniejsze dowody wskazujące na wysoką aktywność przeciwszpiczakową istnieją w przypadku połączenia panobinostatu z inhibitorami proteasomu, m.in. bortezomibem [68]. Co istotne, w przypadku połączenia panobinostatu z bortezomibem dzięki komplementarnym mechanizmom działania obu preparatów oczekuje się zmniejszenia ryzyka rozwoju oporności na bortezomib lub przywrócenia wrażliwości w przypadku istniejącej oporności na lek [68].

2.5. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ANG. *PRACTICE GUIDELINES*)

Wytyczne postępowania terapeutycznego oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych (praktykę kliniczną), mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów medycznych i przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały, w tym również w niektórych przypadkach w Polsce.

W tabeli poniżej omówiono wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie w zakresie leczenia szpiczaka plazmocytowego (mnogiego).

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Tabela 16. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia szpiczaka plazmocytowego (mnogiego) u pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia (grudzień 2015 rok).

[ref]	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
[25]	Polska	Polska Unia Onkologii (PUO)	-	Brak rekomendacji.
[26]		Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO)	-	Brak rekomendacji.
[27]		Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)	2013	<p><u>Leczenie indukujące u chorych zakwalifikowanych do terapii dużymi dawkami melfalanu (ang. <i>high-dose melphalan</i>; HDMel) i podania autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych w procedurze transplantacji.</u></p> <p>Zalecane schematy opierają się na podaniu leku immunomodulującego (talidomidu lub lenalidomidu) lub bortezomibu, lub leków z obu tych grup, w skojarzeniu z glikokortykosteroidem i ewentualnie innymi konwencjonalnymi chemioterapeutykami. Najlepszy stosunek skuteczności do toksyczności uzyskuje się, stosując schematy trójlekowe (najczęściej stosowane: CTD, VCD, PAD i VTD). Standardowo podaje się 3–4 cykle indukujące. W przypadku pogłębiającej się odpowiedzi można kontynuować leczenie, nie należy jednak przekraczać liczby 6 cykli indukujących. Natomiast w sytuacji braku częściowej odpowiedzi na leczenie po 4 cyklach lub progresji w trakcie leczenia należy zmienić schemat leczenia indukującego.</p> <p><u>Leczenie indukujące u pacjentów niekwalifikujących się do terapii dużymi dawkami melfalanu i podania autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych w procedurze transplantacji</u></p> <p>W leczeniu pierwszego rzutu w tej grupie pacjentów należy uwzględnić schematy dwu- lub trójlekowe zawierające lek immunomodulujący albo inhibitor proteasomu. Leczenie należy prowadzić przez okres co najmniej 12–18 miesięcy. W przypadku pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia dużymi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych zaleca się schematy trójlekowe: MPT lub MPV.</p> <p><u>Leczenie nawrotów i oporności w szpiczaku plazmocytowym (mnogim)</u></p> <p>Nawroty szpiczaka mnogiego i oporność na chemioterapię (brak odpowiedzi lub odpowiedź krótsza niż 6 miesięcy) występują podczas leczenia każdym z dotychczas testowanych nowych leków i schematów chemioterapii, a nowotwór ten pozostaje nadal chorobą nieuleczalną. Optymalne planowanie leczenia nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego</p>

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



[ref]	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
				<p>ma więc kluczowe znaczenie dla osiągnięcia maksymalnego czasu i jakości życia chorych. Wybór odpowiedniej strategii leczenia jest znacznie trudniejszy niż w okresie rozpoznania i ulega dalszej komplikacji wraz z kolejnymi nawrotami ze względu na narastającą oporność nowotworu oraz pogarszający się stan pacjenta. Wybór schematu terapii jest trudny i powinien uwzględniać: wiek i stan kliniczny chorego, wywiad dotyczący chorób współistniejących i powikłań związanych z poprzednio stosowanymi lekami, głębokość i długość odpowiedzi po każdym z wcześniej stosowanych schematów, a także decyzję chorego.</p> <p>Możliwości terapeutyczne w nawrotowym/opornym szpiczakiem mnogim obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> - badania kliniczne z nowym lekiem; zalecane w każdej sytuacji, - powtórzenie leczenia ostatnio stosowanym schematem; zalecane, gdy odpowiedź na leczenie utrzymywała się co najmniej 6, a optymalnie 12–18 miesięcy (zależnie od liczby nawrotów), - zastosowanie innego schematu terapeutycznego lub rozszerzenie stosowanego poprzednio schematu o kolejny lek/leki o innym mechanizmie działania (np. bortezomib po leku immunomodulującym); zalecane zawsze, gdy odpowiedź na poprzednio stosowany schemat trwała krócej niż 6 miesięcy (oporność) i jako postępowanie alternatywne w sytuacji, gdy odpowiedź utrzymywała się dłużej, - kolejne leczenie dużymi dawkami melfalanu i ASCT; zalecane, gdy remisja po poprzedniej takiej procedurze utrzymywała się co najmniej 24 miesiące, - przeszczep allogenicznym hemopoetycznym komórek macierzystych z pełnym lub zredukowanym kondycjonowaniem, który nadal jest uważane za terapię eksperymentalną; zalecane u młodszych chorych z negatywnymi czynnikami rokowniczymi i złą odpowiedzią na wcześniejsze leczenie, - postępowanie paliatywne (radioterapia lub długotrwałe stosowanie małych dawek cyklofosfamidu z prednizonem); zalecane po wyczerpaniu innych opcji leczenia i/lub u chorych z wysokim ryzykiem powikłań. <p>W przypadku wytworzenia się oporności na bortezomib i lenalidomid należy rozważyć możliwość leczenia niedawno zarejestrowanymi nowymi lekami.</p>
[28]		Fundacja Centrum Leczenia Szpiczaka	-	Brak rekomendacji.
[29]		Polska Grupa Szpiczakowa	2015	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia nawrotowych i opornych postaci szpiczaka.</u></p> <p>Wytyczne zalecają by wszyscy chorzy byli kwalifikowani do leczenia w badaniach klinicznych. Pacjenci bez przeciwwskazań powinni być kwalifikowani do leczenia wysokodawkowego z przeszczepieniem autologicznym komórek krwiotwórczych. Terapia ratunkowa powinna być oparta na zastosowaniu bortezomibu (zalecenie dla chorych nie tolerujących talidomid lub opornych na lek w pierwszej linii).</p> <p>W przypadku nawrotu choroby sposób postępowania powinien być dostosowany do występowania czynników takich</p>

[ref]	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
				<p>jak przebyte leczenie i jego skuteczność, czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie, toksyczność, stan biologiczny chorego, wiek, choroby współistniejące, wydolność nerek i szpiku, preferencje osobiste chorego. Leczenie pierwszego i kolejnych nawrotów powinno opierać się na zastosowaniu bortezomibu i lenalidomidu lub talidomidu, lub innych nowych leków dostępnych w badaniach klinicznych. Do leczenia nawrotów zaleca się wybranie leków nowej generacji alternatywnych w stosunku do uprzednich linii leczenia i co do zasady w układzie wielolekowym z deksametazonem +/- cytostatyk (w przypadku braku przeciwwskazań). Skuteczność leczenia opartego na zastosowaniu bortezomibu i lenalidomidu lub talidomidu nie jest zależna od liczby i rodzaju przebytych linii leczenia. Każdy pacjent powinien otrzymywać leczenie wspomagające.</p>
[30], [31], [32], [33], [34], [41]	Wielka Brytania	National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE)	2007 2009 2011 2014 2015 2015	<p>Na stronach Agencji NICE odnaleziono szereg publikacji i wytycznych dotyczących leczenia szpiczaka mnogiego. W leczeniu pierwszego rzutu u niektórych chorych na szpiczaka mnogiego agencja rekomenduje stosowanie bortezomibu i talidomidu [32]. Bortezomib (w skojarzeniu z deksametazonem lub z deksametazonem i talidomidem) może być zastosowany przed wysokodawkową chemioterapią wspomaganą ASCT, w przypadku braku jakiegokolwiek wcześniejszego leczenia [33]. NICE rekomenduje stosowanie bortezomibu w monoterapii jako jednej z opcji terapeutycznych w progresywnej postaci szpiczaka mnogiego, u pacjentów z nawrotem choroby po pierwszej linii leczenia oraz po procedurze ASCT. Leczenie powinno być kontynuowane w przypadku uzyskania co najmniej częściowej odpowiedzi na leczenie [30]. Z kolei, lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest rekomendowany do stosowania u pacjentów z nawrotem choroby, którzy otrzymali wcześniej co najmniej 2 inne schematy leczenia [31]. W ocenie agencji, pomalidomid (z deksametazonem) nie powinien być stosowany w leczeniu nawrotowego i lekoopornego szpiczaka mnogiego u chorych, u których chorobą uległa progresji pomimo leczenia lenalidomidem i bortezomibem [34]. Najnowsze rekomendacje [41] wskazują na zasadność leczenia nawrotowego/ lekoopornego szpiczaka mnogiego za pomocą panobinostatenu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem u pacjentów, którzy stosowali wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący.</p>
[35]	Szkocja	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	-	Brak rekomendacji.
[36]		American Cancer Society (ACS)	-	Brak rekomendacji.
[24], [37]	Stany Zjednoczone	National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	2015	Brak dostępu do najnowszych rekomendacji
			2007	<p>Wytyczne organizacji NCCN z 2007 roku [24] wskazują, że leczenie ratunkowe u pacjentów ze szpiczakiem mnogim należy rozważyć, w przypadku: progresji choroby po alogenicznym lub autologicznym przeszczepie komórek macierzystych krwi; po pierwotnej progresji choroby po pierwszym autologicznym lub alogenicznym przeszczepie, oraz w sytuacji dyskwalifikacji kandydata do przeszczepienia oraz progresji lub nawrotu choroby po etapie indukcyjnej. Jako leki/schematy stosowane w terapii ratunkowej wymienia się: powtórzenie terapii indukcyjnej (w przypadku nawrotu po >6 miesiącach), bortezomib, bortezomib/deksametazon, lenalidomid/deksametazon, lenalidomid, cyklofosfamid-VAD, duże dawki cyklofosfamidu, talidomid, talidomid/deksametazon, deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid i etopozyd (DT-PACE), deksametazon. W niniejszych wytycznych nie przedstawiono dokładnie metod postępowania w nawrotowym/lekoopornym szpiczaku mnogim.</p>
[38]		National Cancer	-	Na stronie organizacji NCI odnaleziono listę leków stosowanych w leczeniu szpiczaka mnogiego (oraz następstw

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



[ref]	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
		Institute (NCI)		narządowych choroby), do których należą: pamidronian disodowy, karmustyna, bortezomib, karfilzomib, cyklofosfamid, doksorubicyna, panobinostat, lenalidomid, pleryksafor, pomalidomid, prednizon, talidomid, kwas zoledronowy.
[39]		American Society of Clinical Oncology (ASCO)	2007	Zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej dotyczą stosowania bisfosfonianów w profilaktyce i leczeniu chorób kości w przebiegu szpiczaka plazmocytowego (mnogiego).
[41], [43], [44]	Kanada	Cancer Care Ontario (CCO)	2012 2013 2014	W pierwszej linii leczenia szpiczaka mnogiego u pacjentów niekwalifikujących się do ASCT, wytyczne CCO zalecają stosowanie kombinacji bortezomibu, melfalanu i prednizonu. U pacjentów wcześniej nieleczonych, rekomendowaną opcją terapeutyczną w ramach indukcji przez procedurą ASCT jest zastosowanie bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem lub innym lekiem immunomodulującym lub z lekiem alkilującym. U pacjentów z opornym na poprzednie leczenie szpiczakiem mnogim lub po nawrocie choroby zalecane jest stosowanie bortezomibu w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną, w przypadku kwalifikowania się do dalszego leczenia. Dla pacjentów z nawrotowym/ lekoopornym szpiczakiem, którzy kwalifikują się do dalszej terapii ale nie z pomocą połączenia bortezomibu i PLD, preferowana opcją pozostaje bortezomib w monoterapii. Dodatkowo, wytyczne wskazują na zasadność zastosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia.
[45]		Alberta Health Services (AHS)	2015	Wytyczne organizacji AHS dotyczące leczenia pacjentów z nawrotem i opornym szpiczakiem mnogim zalecają zapewnienie dostępu wszystkim pacjentom do udziału w badaniach klinicznych; co więcej, schemat postępowania terapeutycznego powinien być określony indywidualnie w zależności od czasu nawrotu choroby, wieku, wcześniejszego leczenia, funkcji szpiku kostnego, chorób współistniejących i preferencji pacjenta. Standardowe leczenie nawrotowego/ lekoopornego szpiczaka mnogiego opiera się na zastosowaniu schematów leczenia zawierających: bortezomib oraz lek immunomodulujący (talidomid, lenalidomid, pomalidomid).
[46]	Australia	Clinical Oncological Society of Australia (COSA)	-	Brak rekomendacji.
[48]	Międzynarodowe	World Health Organization (WHO)	-	Brak rekomendacji.
[47]		International Myeloma Foundation (IMF)	2015	Na stronie internetowej organizacji IMF odnaleziono informacje dotyczące nowych leków stosowanych w leczeniu szpiczaka mnogiego i będących w fazie badań oraz informacje dotyczące metod leczenia pierwszego rzutu. Co więcej, zidentyfikowano dane potwierdzające dopuszczenie do obrotu przez agencję FDA panobinostatenu stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu szpiczaka mnogiego u pacjentów, którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący.
[49]	Europejskie	European Society for Medical Oncology (ESMO)	2013	Według wytycznych organizacji ESMO wybór terapii w przypadku nawrotu szpiczaka mnogiego zależy od kilku parametrów, takich jak wiek, stopień sprawności chorego, chorób towarzyszących, rodzaju poprzedniego leczenia oraz skuteczności i tolerancji poprzedniego leczenia, a także liczby wcześniejszych linii leczenia. W odniesieniu do leczenia nawrotowego/ lekoopornego szpiczaka mnogiego, wytyczne wskazują na możliwość zastosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem lub bortezomibu w monoterapii lub w skojarzeniu z

[ref]	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
				<p>pegylowaną doksorubicyną, jakkolwiek w terapii nawrotów bortezomib jest najczęściej stosowany w skojarzeniu z deksametazonem. Jak podkreślono, badania kliniczne dowiodły efektywności schematów trójlekowych, niemniej tylko w jednym badaniu RCT wykazano wyższość schematu VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon) nad TD (talidomid w skojarzeniu z deksametazonem) u pacjentów z nawrotem choroby po ASCT. U chorych młodszych można rozważać ponowny zabieg ASCT, pod warunkiem dobrej odpowiedzi uzyskanej po pierwszej procedurze i czasu przeżycia wolnego od progresji dłuższego niż 24 miesiące.</p> <p>Wytyczne informują o nowych lekach będących w fazie badań klinicznych, a także o zapewnieniu wszystkim pacjentom możliwości udziału w badaniach klinicznych.</p>
[50]		European Hematology Association (EHA)	-	Brak rekomendacji.

CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon); VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon); PAD (bortezomib, doksorubicyna, deksametazon); VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon); MPT (melfalan, prednizon, talidomid); MPV (melfalan, prednizon, bortezomib). PLD – pegylowana liposomalna doksorubicyna.

2.6. SZPICZAK PLAZMOCYTOWY (MNOGI) JAKO CHOROBA RZADKA

Na podstawie przedstawionej liczebności pacjentów ze szpiczakiem mnogim w Polsce, analizowaną jednostkę chorobową można zakwalifikować do grona **chorób rzadkich**.

Według definicji przyjętej przez Unię Europejską choroby rzadkie definiuje się jako występujące w populacji z częstością nie większą niż 5:10 tys. osób [4], [5]. Nie ma natomiast powszechnie przyjętej międzynarodowej czy unijnej definicji choroby ultraradkiej. W Polsce obowiązuje definicja choroby ultraradkiej podana przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w załączniku nr 7 do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). Informuje ona, że **choroba ultraradka występuje z częstością ≤ 1 przypadku na 50 tys. osób** [6].

Szacuje się, że obecnie zidentyfikowanych jest około kilku tysięcy chorób rzadkich, które mogą dotyczyć w przybliżeniu 30–40 mln (6–8%) mieszkańców Unii Europejskiej. Około 80% chorób rzadkich ma podłoże genetyczne, ale innym powodem może być również oddziaływanie czynników środowiskowych podczas ciąży lub późniejszych lat życia, a nowe przypadki chorób są regularnie opisywane w literaturze medycznej [5], [7]. W Polsce szacuje się, że na choroby rzadkie łącznie cierpi 1,3–2,6 mln pacjentów [8]. Choroby rzadkie często prowadzą do zgonu: 35% osób z chorobami rzadkimi umiera w pierwszym roku życia, 12% w wieku do 15. roku życia [9].

Rzadkie choroby są poważnym problemem zdrowotnym dla społeczeństwa i mają priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych [4], [5], [10].

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu chorób rzadkich są określane zwyczajową nazwą „leków sierocych” (ang. *orphan drugs*). Genezę nazwy „sieroce” stanowi fakt bardzo małej liczby chorych, co powodowało, iż chorzy ci nie znajdowali się w obszarze atrakcyjnym inwestycyjnie z punktu widzenia firm farmaceutycznych. Z finansowego punktu widzenia, prowadzenie badań nad danym produktem przy stosunkowo nielicznej grupie chorych wiązało się z niską stopą zwrotu, co mogło zniechęcać do działań w tym obszarze [5].

Przyznanie statusu leku sierociego przez Komitet ds. Leków Sierocych Unii Europejskiej (ang. *The Committee for Orphan Medicinal Products*; COMP) opiera się na następujących kryteriach:

- stosowanie w przewlekłych chorobach zagrażających życiu lub prowadzących do poważnych konsekwencji zdrowotnych,

- brak alternatywnych metod terapeutycznych lub nie przynoszą one satysfakcjonujących korzyści zdrowotnych,
- choroba rzadko występuje, zapada na nią mniej niż 5 osób na 10 000 mieszkańców lub gdy przychody ze sprzedaży nie pokrywają kosztów inwestycyjnych bez dodatkowego wsparcia [4].

Oceniana interwencja wnioskowana panobinostat w dniu 8 listopada 2012 roku otrzymała desygnację Komitetu ds. Leków Sierocy jako lek sierocy we wskazaniu: leczenie pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim) [13]. Mając zatem na uwadze charakter schorzenia i niewielką liczbę chorych z ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), **produkt leczniczy Farydak[®]** stosowany w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim) **można zaklasyfikować jako lek sierocy, a więc mający priorytetowe znaczenie w decyzjach refundacyjnych.**

3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podanie panobinostatu w formie kapsułek twardych (produkt leczniczy Farydak[®]). Panobinostat wskazany jest do stosowania w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i/lub lekoopornym szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący [11].

Poniżej przedstawiono najważniejsze informacje zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego Farydak[®] (panobinostat, kapsułka twarda) dotyczące dawkowania [11].

Produkt Leczniczy Farydak[®] (panobinostat, kapsułka twarda) jest inhibitorem deacetylazy histonowej hamującym aktywność enzymatyczną enzymów deacetylazy histonowej w stężeniach nanomolarnych. Enzymy deacetylazy histonowej katalizują usuwanie grup acetylowych z reszt lizynowych histonów i pewnych białek niehistonowych. Zahamowanie aktywności deacetylazy histonu skutkuje nasileniem acetylacji białek histonowych, zmianą epigenetyczną powodującą relaksację chromatyny, co prowadzi do aktywacji transkrypcji. *In vitro* panobinostat powodował kumulację acetylowanych histonów i innych białek, co prowadziło do zatrzymania cyklu komórkowego i (lub) apoptozy niektórych zmienionych komórek. Panobinostat wykazuje większe działanie cytotoksyczne względem komórek nowotworowych niż wobec komórek prawidłowych [11].

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa panobinostatu wynosi 20 mg, przyjmowana doustnie raz na dobę, w 1., 3., 5., 8., 10. i 12. dniu 21-dniowego cyklu. Początkowo pacjenci powinni otrzymać osiem cykli

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



leczenia. Zaleca się, by pacjenci odnoszący kliniczne korzyści z leczenia kontynuowali terapię przez kolejnych osiem cykli. Całkowity czas trwania leczenia wynosi maksymalnie 16 cykli (48 tygodni) [11].

Panobinostat jest podawany w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, według schematu podanego zamieszczonego w poniższych tabelach.

Zalecana dawka bortezomibu to 1,3 mg/m² powierzchni ciała, podawana we wstrzyknięciu. Zalecana dawka deksametazonu to 20 mg przyjmowana doustnie, przy wypełnionym żołądku [11].

Tabela 17. Zalecany schemat dawkowania panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (cykle 1–8) [11].

Cykle 1-8 (cykle 3-tygodniowe)	Tydzień 1 Dni					Tydzień 2 Dni					Tydzień 3			
Farydak	1		3		5			8		10		12		Przerwa
Bortezomib	1			4				8				11		Przerwa
Deksametazon	1	2		4	5			8	9			11	12	Przerwa

Tabela 18. Zalecany schemat dawkowania panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (cykle 9–16) [11].

Cykle 9-16 (cykle 3-tygodniowe)	Tydzień 1 Dni					Tydzień 2 Dni					Tydzień 3			
Farydak	1		3		5			8		10		12		Przerwa
Bortezomib	1							8						Przerwa
Deksametazon	1	2						8	9					Przerwa

Produkt leczniczy Farydak® zawierający panobinostat stosowany w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego (mnogiego) został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej przez Europejską Agencję Leków (ang. *European Medicines Agency*; EMA) w dniu 25 czerwca 2015 roku [51].

Dalsze szczegółowe informacje dotyczące panobinostatu znajdują się w Charakterystyce produktu Leczniczego Farydak® [11].

4. KOMPARYTORY – INTERWENCJE ALTERANTYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej – panobinostatu (produkt leczniczy Farydak®, kapsułka twarda) stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i/lub lekoopornym szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący, brano pod uwagę: polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), wyniki badania ankietowego przeprowadzone w grupie polskich ekspertów, zarejestrowane

wskazania oraz przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, populację docelową, sposób podania i mechanizm działania, finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce, stanowiska Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT lub rekomendacje Prezesa AOTMiT w sprawie zasadności finansowania danego preparatu. Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT [2] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

4.1. WYBÓR KOMPparatorÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)

Komparatorem (technologią opcjonalną) zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z kwietnia 2009 [2] **w pierwszej kolejności powinna być tzw. istniejąca praktyka**, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez analizowaną wnioskowaną technologię.

Aktualnie, nie są dostępne opublikowane informacje dotyczące schematów leczenia pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we Wniosku o objęcie refundacją produktu Farydak®.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w załącznikach do aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia w szpiczaku mnogim (C90.0 wg ICD-10) refundowane są następujące substancje czynne stosowane w chemioterapii lub wśród pacjentów onkologicznych: *lenalidomidum, bleomycin sulphate, carboplatinum, cisplatinum, cyklofosfamidum, cytarabinum, dacarbazine, doxorubicinum, doxorubicinum liposomanum pegylatum, epirubicinum, etoposidum, ifosfamidum, interferonum alfa-2b, melphalanum, vincristinum, bendamustinum hydrochloridum* (w drugiej i następnej linii leczenia), *plerixaforum, bortezomibum* (zgodnie z aktualnymi zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej) [62].

Tylko część z w/w substancji czynnych może być stosowana w analizowanym wskazaniu. Należą do nich:

- lenalidomid (w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia),
- cyklofosfamid (wskazany w leczeniu szpiczaka mnogiego),
- pegylowana liposomalna doksorubicyna (w skojarzeniu z bortezomibem jest wskazana w leczeniu pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden rzut leczenia i którzy już zostali poddani transplantacji szpiku lub się do niej nie kwalifikują),
- melfalan (wskazany w leczeniu szpiczaka mnogiego),
- winkrystyna (wskazana w leczeniu szpiczaka mnogiego),

- o bendamustna (w skojarzeniu z prednizonem wskazana jest w leczeniu szpiczaka mnogiego [stadium II z progresją lub stadium III wg klasyfikacji Durie-Salmona] w ramach terapii pierwszego rzutu, u chorych powyżej 65. roku życia, nie kwalifikujących się do zabiegu autologicznego przeszczepiania komórek macierzystych szpiku, u których obecność istotnej klinicznie neuropatii w czasie rozpoznania uniemożliwia leczenie schematami zawierającymi talidomid lub bortezomib),
- o bortezomib (w monoterapii lub w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną lub deksametazonem jest wskazany u dorosłych pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden inny program leczenia oraz u których zastosowano już przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych lub osób, które nie kwalifikują się do niego; w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych; w skojarzeniu z deksametazonem, lub deksametazonem i talidomidem jest wskazany w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych [67]).

Stosowanie leków immunomodulujących (lenalidomidu), bortezomibu czy pegylowanej liposomalnej doksorubicyny w leczeniu nawrotowego/ opornego na leczenie szpiczaka mnogiego pozostaje zgodne z wytycznymi m.in. europejskiej organizacji *European Society for Medical Oncology* (ESMO) [49], kanadyjskiej organizacji *Cancer Care Ontario* [42], [43], brytyjskiej agencji *National Institute of Health and Clinical Excellence* (NICE) [31], oraz przede wszystkim Polskiej Grupy Szpiczakowej [29].

Przedstawione powyżej substancje czynne stosowane są w różnym stadium zaawansowania szpiczaka mnogiego; często łączone jest wykorzystanie kilku substancji czynnych w ramach schematu chemioterapii. Wskazane substancje czynne mogą być stosowane również łącznie z kortykosteroidami (deksametazon, prednizon).

Z tych powodów trudno jednoznacznie określić istniejącą praktykę kliniczną leczenia pacjentów z analizowanej populacji na podstawie dostępnych opublikowanych danych.

Tym samym istniejącą praktykę leczenia w Polsce określono na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego w drugiej połowie 2015 roku. Ekspertom z 6 ośrodków medycznych w Polsce zadano pytania dotyczące: aktualnie wykorzystywanych schematów leczenia pacjentów z analizowanej populacji, najskuteczniejszego schematu leczenia tych pacjentów oraz schematów które najczęściej będą przejmowane przez wnioskowaną technologię.

Wyniki w zakresie wykorzystania poszczególnych schematów chemioterapii wśród pacjentów z analizowanej populacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Dokładne informacje na temat metod i wyników zostały przedstawione w Analizie ekonomicznej dotyczące rozważanego problemu decyzyjnego.

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Tabela 19. Schematy leczenia stosowane w analizowanej populacji w Polsce na podstawie opinii 6 ekspertów klinicznych z Polski (metody i wyniki przeprowadzonego badania ankietowego przedstawiono na etapie Analizy ekonomicznej do niniejszego problemu decyzyjnego).

Schemat	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
lenalidomid + deksametazon (LD)	25%	50%	-	40%	30%	30%	28,6%	15,0%	44,6%	
bortezomib + deksametazon (VD)	10%	25%	60%	25%	40%	10%	28,1%	12,9%	46,5%	
bortezomib + deksametazon + talidomid (VTD)	30%	20%	-	30%	30%	0%	17,7%	7,1%	31,7%	
bortezomib (V)	25%	5%	-	5%	0%	0%	5,3%	0,6%	14,7%	
bendamustyna + deksametazon + thalidomid (BTD)	-	-	30%	-	-	-	5,0%	0,0%	20,0%	
bendamustyna +prednizon(BP)	-	-	-	-	-	30%	5,0%	0,0%	20,0%	
bortezomib + doksorubicyna + deksametazon (PAD)	20%	-	-	-	-	10%	4,6%	0,5%	13,0%	
bendamustyna (B)	5%	-	-	-	-	10%	2,4%	0,2%	7,1%	
bortezomib + bendamustyna + deksametazon (BBD)	-	-	10%	-	-	-	1,7%	0,0%	6,7%	
bortezomib + cyklofosfamid + deksametazon (VCD)	-	-	-	-	-	10%	1,7%	0,0%	6,7%	

* 0% wprowadzono dla schematów leczenia nie rozpatrywanych przez ekspertów (oznaczonych jako '-'); odpowiedzi pierwszego eksperta skorygowano aby całkowita suma wynosiła 100%;

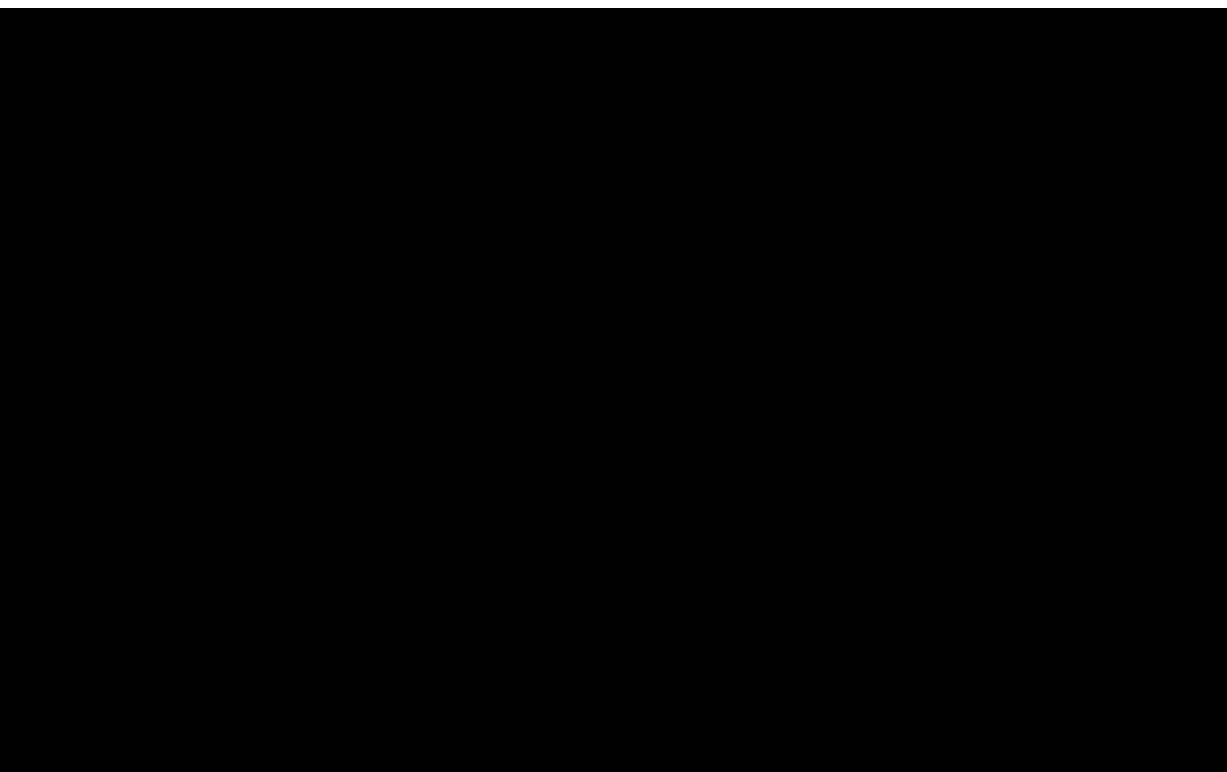
** niezależny rozkład beta dla każdego schematu.

W sumie eksperci wskazali 10 schematów leczenia aktualnie stosowanych wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Na podstawie przeprowadzonej analizy badania ankietowego wśród 6 ekspertów stwierdzono, że w Polsce w leczeniu szpiczaka mnogiego u dorosłych pacjentów, którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący u około 80% (zakres: 40-100%; mediana 89%) pacjentów stosowane są: lenalidomid z deksametazonem (średnio u 28,6% pacjentów), bortezomib z deksametazonem (28,1% pacjentów), bortezomib z deksametazonem i talidomidem (17,7% pacjentów) oraz bortezomib w monoterapii (5,3% pacjentów).

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych pozostałe schematy leczenia stosowane są rzadko ($\leq 5\%$ pacjentów), a co więcej wskazywane były przez co najwyżej dwóch ekspertów, co może świadczyć o jeszcze niższym ich wykorzystaniu w ujęciu całego kraju.

Na uwagę zasługuje, że stosowanie bortezomibu w monoterapii zwykle wynika z nietolerancji deksametazonu lub przeciwwskazań do stosowania tej substancji czynnej. Tak więc, bortezomib w monoterapii stanowi jedną z modyfikacji schematu bortezomib+deksametazon, dokonywaną zazwyczaj w trakcie leczenia (dyskontynuacja deksametazonu w przypadku nietolerancji była umożliwiona we wszystkich badaniach klinicznych dotyczących wnioskowanej technologii oraz schematu bortezomib+deksametazon; por. informacje przedstawione w Analizie klinicznej dotyczącej niniejszego problemu decyzyjnego).



Przedstawione wyniki badania ankietowego wskazują na wysoki stopień indywidualizacji leczenia pacjentów z analizowanej populacji – wybór schematu leczenia aktualnie stosowanego w analizowanym wskazaniu uwarunkowany jest wieloma czynnikami, w tym przede wszystkim schematami stosowanymi w poprzednich liniach leczenia, momentem nawrotu choroby w przypadku stosowania tych schematów, wieku pacjenta, dostępności dowodów dotyczących skuteczności leczenia poszczególnych schematów. Niewykluczone jest również, że część ośrodków z braku możliwych opcji terapeutycznych zmuszona jest do wykorzystywania schematów niesprawdzonych w leczeniu szpiczaka mnogiego, stąd wynikać mogą również rozbieżności we wskazaniach poszczególnych ekspertów.

Odpowiedzi dotyczące praktycznie eksperymentalnych schematów leczenia pacjentów z analizowanej populacji mogą ograniczyć reprezentatywność średnich wyników badania ankietowego i z tego powodu jako jedno z kryteriów rozpowszechnienia poszczególnych schematów leczenia pacjentów z analizowanej populacji, poza średnim odsetkiem wykorzystania określonym na podstawie odpowiedzi wszystkich ekspertów, wprowadzono liczbę ekspertów wskazujących na wykorzystanie danego schematu (por. założenia końcowej oceny komparatorów dokonanej po przedstawieniu wyników badania ankietowego).







Przykładem w/w aspektu mogą być poszczególne schematy zawierające bendamustynę. Dwóch z 6 ekspertów wskazuje na wysokie wykorzystanie schematów zawierających bendamustynę (w sumie na poziomie 40% pacjentów z analizowanej populacji), podczas gdy pozostali eksperci wskazują na znikome jej wykorzystanie (1 ekspert; na poziomie 4,3% pacjentów z analizowanej populacji) lub brak jej wykorzystania (3 ekspertów).

Opinie ekspertów dotyczące najbardziej skutecznej terapii w analizowanym wskazaniu (tabela poniżej) nie są jednoznaczne, jednak wskazują, że najszerszej stosowane schematy leczenia opierają się na stosowaniu bortezomibu lub lenalidomidu.

Z kolei, aż pięciu z 6 ekspertów przewiduje, że schematy leczenia oparte na bortezomibie najprawdopodobniej zostaną zastąpione przez terapię panobinostatem skojarzonym z bortezomibem i deksametazonem, jeśli produkt leczniczy Farydak® zostanie objęty refundacją (tabela poniżej).

Tylko jeden ankietowany ekspert wskazał, że w jego ośrodku najczęściej przyjmowanym schematem przez wnioskowaną technologię może być bendamustyna i prednizon, co prawdopodobnie wynika z praktyki klinicznej w tym ośrodku uwzględniającym wysokie stosowanie schematów bendamustyny przy praktycznie zaniedbywalnym wykorzystaniu schematów bortezomibu.

Tabela 20. Opinie ekspertów w zakresie najbardziej skutecznych schematów leczenia szpiczaka mnogiego oraz schematów leczenia, które najprawdopodobniej zostaną zastąpione przez leczenie oparte na panobinostacie.

						
Aktualnie najbardziej skuteczny schemat leczenia w opinii ekspertów	PAD lub VTD	VD	BBD	VTD lub LD	VTD	LD (wśród V-naiwnych pacjentów)
Schemat leczenia, który w opinii ekspertów najczęściej zostanie zastępowany przez leczenie oparte na panobinostacie (schemat P+VD)	VTD	VD	VD	VD lub V	VD	BP

PAD (bortezomib, dokсорubicyna, deksametazon), VTD (bortezomib, deksametazon, talidomid), VD (bortezomib, deksametazon), BBD (bortezomib, bendamustyna, deksametazon), V (bortezomib), LD (lenalidomid, deksametazon), BP (bendamustyna, prednizon).

Podsumowanie wszystkich aspektów związanych z wyborem komparatorów dla wnioskowanej technologii przedstawiono w tabeli poniżej.

Przeprowadzono ocenę uwzględniającą wiele kryteriów, do których zaliczono:

- średni udział wykorzystania wśród pacjentów z analizowanej populacji (***) dla schematów o udziale wyższym od 10%, ** dla schematów o udziale od 5 do 10% i * dla schematów o średnim wykorzystaniu niższym od 5%),
- liczbę ekspertów wskazujących na wykorzystanie danego schematu (***) dla 4-6 ekspertów, ** dla 2-3 ekspertów i * dla schematów wskazanych przez co najwyżej 1 eksperta),
- liczbę ekspertów wskazujących, że dany schemat będzie najczęściej przejmowany przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji (***) dla 4-6 ekspertów, ** dla 1-3 ekspertów i * dla schematów niewskazanych przez ekspertów).

Dla każdego z w/w kryteriów ustalono taką samą wagę przy kalkulacji końcowego wyniku oceny komparatorów dla wnioskowanej technologii gdyż dla ostatniego kryterium każdy schemat otrzymał co najmniej jedną '*' nawet jeżeli nie został wskazany przez eksperta, co zwiększało udział tego kryterium w końcowym wyniku, częściowo niwelując wyższą wagę przypisywaną aktualnemu wykorzystaniu komparatora osiąganą poprzez wprowadzenie kryterium drugiego, które powinno zapobiegać przypisaniu zbyt wysokiej wagi schematom „eksperymentalnym”.

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Teoretyczny zakres końcowego wyniku przeprowadzonej oceny wyniósł od 3 do 9 '*'. Schematy, których wynik opiewał na 7 lub więcej '*' traktowane są jako właściwe komparatory dla wnioskowanej technologii w ujęciu całej Polski.

Wyniki analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Wyniki wieloczynnikowej oceny komparatorów dokonanej na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego przez 6 ekspertów z Polski.

Schemat	Średnie wykorzystanie	Liczba ekspertów wskazujących na stosowanie	Liczba ekspertów wskazujących na przejmowanie przez Farydak	Suma
lenalidomid + deksametazon (LD)	***	***	*	7x '*'
bortezomib + deksametazon (VD)	***	***	***	9x '*'
bortezomib + deksametazon + talidomid (VTD)	***	***	**	8x '*'
bortezomib w monoterapii (V) jako modyfikacja VD	**	***	**	7x '*'
bendamustyna + deksametazon + thalidomid (BTD)	**	*	*	4x '*'
bendamustyna + prednizon (BP)	**	*	**	5x '*'
bortezomib + doksorubicyna + deksametazon (PAD)	*	**	*	4x '*'
bendamustyna (B)	*	**	*	4x '*'
bortezomib + bendamustyna + deksametazon (BBD)	*	*	*	3x '*'
bortezomib + cyklofosfamid + deksametazon (VCD)	*	*	*	3x '*'

Zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [1]. Zatem, przy wyborze komparatorów należy w pierwszej kolejności wymienić leki, które obecnie są refundowane u chorych w analizowanej populacji docelowej, a następnie przy braku możliwości przeprowadzenia takiego porównania (technologia wnioskowana vs refundowana technologia opcjonalna) należy rozważyć możliwość porównania technologii wnioskowanej z odpowiednimi technologiami opcjonalnymi, które nie są refundowane w analizowanym wskazaniu [1].

Trzy schematy chemioterapii: lenalidomid z deksametazonem, bortezomib z deksametazonem lub bortezomib w monoterapii (w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania deksametazonu) i bortezomib z deksametazonem i talidomidem uznano za odpowiednie komparatory dla wnioskowanej technologii. Ponadto mając na uwadze opinie jednego z ekspertów, do grona

komparatorów zaliczono również schemat bendamustyny z prednizonem, który nieznacznie wyróżniał się na tle pozostałych schematów wskazanych przez ekspertów (punktacja dla bendamustyny z prednizonem wyniosła 5/9 podczas gdy dla odpowiednich komparatorów dla wnioskowanej technologii wynosiła $\geq 7/9$, a dla pozostałych schematów wyniosła $\leq 4/9$). Niemniej jednak nie należy się spodziewać istotnego udziału w/w schematu w przejmowanym przez wnioskowaną technologię rynku. Włączenie bendamustyny z prednizonem odzwierciedla jednak opinie jednego z 6 ankietowanych ekspertów świadcząca, że ten schemat będzie najczęściej przejmowany przez wnioskowaną technologię.

Mając na uwadze aspekty przedstawione powyżej uwzględniające przede wszystkim opinie polskich ekspertów klinicznych, do najważniejszych komparatorów do porównania z analizowaną technologią wnioskowaną (produkt leczniczy Farydak[®] (panobinostat, kapsułka twarda) stosowany z bortezomibem i deksametazonem) zaliczono:

- lenalidomid z deksametazonem,
- bortezomib z deksametazonem lub bortezomib w monoterapii (w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania deksametazonu),
- bortezomib z deksametazonem i talidomidem,
- bendamustyna z prednizonem.

Komparatory w analizie klinicznej

W ramach analizy klinicznej dla produktu leczniczego Farydak[®] zostanie przeprowadzone wyszukiwanie badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pomiędzy panobinostatem skojarzonym z bortezomibem i deksametazonem a wskazanymi powyżej schematami leczenia nawrotowego/ lekoopornego szpiczaka mnogiego. Możliwość przeprowadzenia porównania efektywności panobinostatu względem sugerowanych przez ekspertów schematów leczenia będzie uzależniona od dostępności i jakości badań odnalezionych w ramach wyszukiwania.

Porównanie leku panobinostat (produkt leczniczy Farydak[®], kapsułka twarda) stosowanego u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący z wybranymi komparatorami pozwoli na wykazanie skuteczności klinicznej i ocenę profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii w odniesieniu do istniejącej praktyki klinicznej.

Niemniej, mając na uwadze ograniczenia uwarunkowane dostępnością badań klinicznych uwzględniających populacje pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we Wniosku, w ramach Analizy klinicznej przeprowadzono dodatkowe przeszukanie baz danych umożliwiające identyfikację badań klinicznych oceniających jakikolwiek schemat zawierający bortezomib, lenalidomid lub bendamustynę w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego.

Komparatory w analizie ekonomicznej

Zakres komparatorów włączanych do uzasadnienia sugerowanej ceny produktu Farydak® przeprowadzonego na etapie Analizy ekonomicznej uwarunkowany będzie wynikami Analizy klinicznej w zakresie możliwości porównania efektywności wnioskowanej technologii ze schematami chemioterapii aktualnie stosowanymi w analizowanym wskazaniu w Polsce.

Komparatory w analizie wpływu na budżet

Nawet przy braku możliwości przeprowadzenia porównania efektów stosowania wnioskowanej technologii ze schematami stosowanymi we wnioskowanym wskazaniu w chwili obecnej w Polsce, na etapie analizy wpływu na budżet uwzględniono schematy leczenia, które zgodnie z opiniami ekspertów stosowane są u więcej niż 5% pacjentów z analizowanej populacji (lenalidomid z deksametazonem; bortezomib z deksametazonem; bortezomib z deksametazonem i talidomidem).

Ponieważ Analiza wpływu na budżet nie wymaga dokładnej oceny efektów klinicznych uwzględnienie co najmniej w/w schematów leczenia, ze względu na wysokie ich wykorzystanie oceniając na podstawie opinii ekspertów klinicznych, z wysokim prawdopodobieństwem pozwoli oszacować aktualne i przyszłe wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na finansowanie świadczeń wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Farydak®.

Podsumowanie

Podsumowując, za odpowiednie komparatory do porównania z panobinostatem stosowanym w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w analizowanym wskazaniu uznano najczęściej stosowane w Polsce schematy leczenia szpiczaka mnogiego wskazane przez ekspertów: lenalidomid z deksametazonem; bortezomib z deksametazonem (lub bortezomib w monoterapii w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania deksametazonu); bortezomib z deksametazonem i talidomidem; bendamustyna z prednizonem.

Uznano, że możliwość wykorzystania w/w schematów leczenia jako komparatorów na poszczególnych etapach HTA uwarunkowana będzie przede wszystkim dostępnością badań klinicznych umożliwiających porównanie ich efektów ze stosowaniem wnioskowanej technologii.

5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia nawrotowego/ lekoopornego szpiczaka mnogiego, poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

- w zakresie skuteczności klinicznej:
 - czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *progression-free survival*; PFS),
 - czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*; OS),
 - czas do wystąpienia progresji choroby (ang. *time to progression*; TTP),
 - ogólna odpowiedź na leczenie (ang. *overall response rate*; ORR),
 - całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response*; CR),
 - częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response*; PR),
 - stabilizacja choroby (ang. *stable disease*; SD),
 - kontrola choroby (ang. *disease control rate*; DCR),
 - czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie,
 - czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*),
 - utrata z badania z powodu braku skuteczności leczenia/ progresji choroby,
 - ryzyko zgonu z jakichkolwiek przyczyn,
 - jakość życia (ang. *quality of life*; QoL),
- w zakresie profilu bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:
 - określonych działań niepożądanych o jakimkolwiek stopniu nasilenia,
 - określonych działań niepożądanych o 3. lub 4. stopniu nasilenia,
 - ciężkich działań niepożądanych,
 - działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
 - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych,
 - zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.

Oceniono, że analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW ZE SZPICZAKIEM PLAZMOCYTOWYM (MNOGIM), KTÓRZY WCZEŚNIEJ OTRZYMALI PRZYNAJMNIEJ DWA SCHEMATY LECZENIA ZAWIERAJĄCE BORTEZOMIB I LEK IMMUNOMODULUJĄCY

6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI

W tabeli poniżej zestawiono informacje w zakresie Stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną lub Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie finansowania ze środków publicznych technologii wnioskowanej (panobinostat stosowany w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i/lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (mnogim).

Tabela 22. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT (grudzień 2015 rok).

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
Panobinostat (produkt leczniczy Farydak®) [Interwencja wnioskowana]	Brak opinii [3]	Brak opinii [3]	Brak opinii [3]

Aktualnie, (grudzień 2015 rok) Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz Prezes AOTMiT nie wydali żadnych stanowisk/rekomendacji w sprawie finansowania ze środków publicznych panobinostatu (produkt leczniczy Farydak®) w leczeniu szpiczaka mnogiego [3].

Jednocześnie, Rada Konsultacyjna przy AOTMiT w stanowisku nr. 57/17/2010 z dnia 30 sierpnia 2010 roku [61] nie uznała za zasadne usunięcia ani zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „Leczenie pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim przy wykorzystaniu produktu leczniczego Velcade® (bortezomib) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ”. Zdaniem Rady finansowanie bortezomibu w ramach przedmiotowego terapeutycznego programu zdrowotnego jest zasadne, gdyż jest to lek skuteczny, poprawiający przeżycie chorych na szpiczaka mnogiego. Jednakże Rada pragnie zauważyć, że koszty leczenia

bortezomibem są zbyt wysokie w porównaniu do jego efektywności klinicznej i zaleca ich istotne zmniejszenie w dowolnym mechanizmie, np. porozumienia cenowego. Jednocześnie, Rada uznała, że treść programu wymaga korekty przy współpracy z odpowiednim Konsultantem Krajowym oraz ekspertami Polskiej Grupy Szpiczakowej w zakresie wskazań do stosowania bortezomibu [61].

Należy podkreślić, że zgodnie z najnowszym obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 roku [62], leczenie nawrotowego/ lekoopornego szpiczaka mnogiego za pomocą bortezomibu nie odbywa się w ramach programu lekowego NFZ (preparat ten znajduje się na wykazie leków, stosowanych w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym).

Aktualnie, w leczeniu pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim w ramach programu lekowego NFZ refundowany jest lenalidomid stosowany w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów, u których

- o stosowano co najmniej dwa poprzedzające protokoły leczenia,
- o stosowano uprzednio co najmniej jeden 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,
- o nie jest planowane przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i w pierwszym rzucie leczenia stosowano bortezomib (Załącznik B.54. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia) [62].

Wcześniej, Rada Przejrzystości przy AOTMiT w sprawie oceny podawania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia, uważała za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „*podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim*” realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej pod warunkiem obniżenia ceny preparatu do poziomu efektywności kosztowej [3].

6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNISKOWANA W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej (panobinostat stosowany w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem) stosowanej w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym/ lekoopornym szpiczakiem plazmocytowym (mnogim). Decyzje światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Tabela 23. Oceniana interwencja wnioskowana w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych (grudzień 2015 rok).

Agencja	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Panobinostat	Brak rekomendacji [53].	-
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Panobinostat	Brak rekomendacji [54].	-
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Panobinostat	Agencja uważa za zasadne stosowanie i współfinansowanie ze środków publicznych panobinostatu podawanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu nawrotowego/ lekoopornego szpiczaka mnogiego u pacjentów, którzy stosowali wcześniej co najmniej 2 schematy zawierające bortezomib i lek immunomodulujący, pod warunkiem obniżenia przez producenta ceny leku wykorzystywanego w ramach programu terapeutycznego. Decyzję wydano w oparciu o przekonywujące wyniki subanalizy w badaniu PANORAMA-1 wskazującego, że panobinostat w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem wykazuje istotnie lepsze korzyści kliniczne niż bortezomib stosowany z deksametazonem u chorych, którzy stosowali wcześniej co najmniej 2 schematy zawierające bortezomib i lek immunomodulujący, a także w oparciu o wyniki porównania pośredniego wskazującego na zbliżoną skuteczność kliniczną panobinostatu z bortezomibem i deksametazonem względem lenalidomidu stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów, którzy stosowali wcześniej 2-3 linie leczenia [41].	listopad 2015
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Panobinostat	Agencja uznaje za zasadne stosowanie i współfinansowanie ze środków publicznych panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym i/lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący [56].	styczeń 2016
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Panobinostat	Brak rekomendacji [57].	-
Haute Autorité de Santé (HAS)	Panobinostat	Brak rekomendacji [58] Komentarz: ocena zasadności finansowania panobinostatu w leczeniu nawrotowego/ lekoopornego szpiczaka mnogiego u pacjentów jest aktualnie w trakcie przygotowania.	-
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	Panobinostat	Agencja uznaje za zasadne stosowanie i współfinansowanie ze środków publicznych panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym i/lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia zawierające bortezomib oraz lek immunomodulujący [59].	marzec 2016

Agencja	Substancja czynna	Decyzja	Rok wydania decyzji
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)	Panobinostat	Brak rekomendacji [60].	-
National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE Ireland)	Panobinostat	Brak rekomendacji [63].	-
Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)	Panobinostat	Brak rekomendacji [64].	-
State Institute for Drug Control (SUKL)	Panobinostat	Brak rekomendacji [65].	-
The Netherland Organisation for Health Research and Development (ZonMw)	Panobinostat	Brak rekomendacji [66].	-

Podsumowując, światowe agencje oceny technologii medycznych, takie jak: australijskie PBAC [53], kanadyjskie CADTH [54], walijskie AWMMSG [57], szwedzkie SBU [60], irlandzkie NCPE [63], belgijskie KCE [64], czeskie SUKL [65] oraz holenderskie ZonMw [66] nie oceniały do tej pory (lipiec 2016 rok) zasadności finansowania ze środków publicznych panobinostatu stosowanego w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego (mnogiego). Z kolei, francuskie HAS [58] aktualnie (lipiec 2016) rozpatruje wniosek o zasadność finansowania panobinostatu stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w analizowanym wskazaniu klinicznym.

Komitet Oceniający (*Appraisal Committee*) przy brytyjskiej agencji NICE [55], szkocka agencja SMC [56] oraz niemiecka IQWiG [59] wydały decyzję o akceptowalności wnioskowanej interwencji tj. panobinostatu stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu nawrotowego i/lub lekoopornego szpiczaka mnogiego u pacjentów, którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący.

7. ASPEKTY KOSZTOWO-REFUNDACYJNE

7.1. ASPEKTY REFUNDACYJNE

7.1.1. AKTUALNY STATUS REFUNDACYJNY WNIOSKOWANEJ INTERWENCJI

Obecnie produkt leczniczy Farydak[®] nie jest finansowany ze środków publicznych i nie stanowi składnika żadnego świadczenia gwarantowanego w Polsce [62].

Płatnik publiczny obecnie (grudzień 2015 rok) nie ponosi żadnych kosztów związanych ze stosowaniem wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu.

7.1.2. PROPONOWANY SPOSÓB REFUNDACJI WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII

Za najodpowiedniejszą strategię refundacyjną dla finansowania produktu leczniczego Farydak® w analizowanym wskazaniu uznano finansowanie w ramach programu lekowego.

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków [69] programem lekowym określa się „program zdrowotny w rozumieniu przepisów ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych obejmujący technologię lekową, w której substancja czynna nie jest składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, który nie jest składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych w rozumieniu tej ustawy”. Program zdrowotny według ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku [70] rozumiany jest jako „zespół zaplanowanych i zamierzonych działań z zakresu opieki zdrowotnej ocenianych jako skuteczne, bezpieczne i uzasadnione, umożliwiających w określonym terminie osiągnięcie założonych celów, polegających na wykrywaniu i zrealizowaniu określonych potrzeb zdrowotnych oraz poprawy stanu zdrowia określonej grupy świadczeniobiorców, finansowany ze środków publicznych”.

Aktualnie w Polsce realizowany jest inny program lekowy uwzględniający stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w szerszej populacji niż wnioskowanej (program „Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego”). Do listopada 2015 roku realizowany był również program lekowy „Leczenie szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C90.0)” uwzględniający stosowanie komparatora adekwatnego dla wnioskowanej technologii – bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem, który obecnie jest dostępny w ramach chemioterapii niestandardowej [62].

Obecnie (grudzień 2015 rok) produkt leczniczy Farydak® nie jest składową kosztową świadczeń gwarantowanych. Należy jednak zwrócić uwagę na relatywnie wysokie koszty refundacji leczenia pacjentów ze szpiczakiem mnogim (rozważając koszty ponoszone przez płatnika publicznego zarówno na refundację produktu leczniczego Farydak® lub innych substancji czynnych stosowanych w analizowanym wskazaniu, jak i na finansowanie świadczeń towarzyszących podaniu leków).

Finansowanie w ramach programu lekowego zapewnia ścisłą kontrolę płatnika publicznego w zakresie wskazań, w jakich lek jest stosowany (i finansowany ze środków publicznych). Finansowanie substancji czynnych w programie lekowym oznacza precyzyjne i jednorodne dla całego kraju kryteria i zasady kwalifikacji pacjentów do leczenia oraz jasne zdefiniowanie kryteriów monitorowania i odpowiedzi pacjenta na leczenie. Pozwala to płatnikowi publicznemu lepiej kontrolować wydatki na leczenie. W przypadku jasno zdefiniowanej populacji chorych taka właściwość zasad funkcjonowania programów lekowych wydaje się mieć duże znaczenie biorąc pod uwagę finanse płatnika publicznego.

Zgodnie z art. 6 ust. 8. Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku [69] leki stosowane w ramach programu lekowego (kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego) wydawane są pacjentowi bezpłatnie. Zgodnie z powyższym produkt leczniczy Farydak[®] będzie wydawany pacjentowi bezpłatnie, jako lek stosowany w ramach programu lekowego (kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego). Kwota refundacji Narodowego Funduszu Zdrowia za opakowanie produktu leczniczego Farydak[®] będzie więc równa cenie hurtowej brutto tego produktu (jedyne leki w grupie).

Podsumowując, za finansowaniem produktu leczniczego Farydak[®] w ramach programu lekowego przemawiają następujące kwestie:

- istniejący program lekowy dla pacjentów w analizowanym wskazaniu (w ramach obecnego programu lekowego możliwe jest stosowanie lenolidamidu w skojarzeniu z deksometazonem),
- objęcie refundacją produktu leczniczego Farydak[®] w ramach programu lekowego pozwoli na zwiększenie spektrum dostępnych opcji terapeutycznych wśród chorych na szpiczaka mnogiego, przy kontrolowaniu wydatków z budżetu płatnika publicznego;
- stosowanie produktu leczniczego Farydak[®] w populacji pacjentów, zdefiniowanej kryteriami włączenia do programu lekowego, u których efekt zdrowotny będzie największy i ograniczenie prawdopodobieństwa stosowania produktu leczniczego Farydak[®] poza rozważanym wskazaniem (zastosowanie produktu leczniczego Farydak[®] jedynie u pacjentów wymagających podawania rzeczonoego produktu; kontrola wydatków płatnika publicznego).

7.2. ASPEKTY KOSZTOWE

Zgodnie z sugerowanym sposobem refundacji w opracowaniu założono, że produkt leczniczy Farydak[®] będzie finansowany w ramach programu lekowego ze środków publicznych w ramach nowej grupy limitowej. Przestanką do finansowania w ramach nowej grupy limitowej jest to, że lek posiada inną nazwę międzynarodową, inne działanie terapeutyczne i mechanizm działania jak produkty obecnie finansowane ze środków publicznych w leczeniu szpiczaka mnogiego [69].

Należy także dodać, że zgodnie z art. 6 ust. 8. Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku [69] leki stosowane w ramach programu lekowego (kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego) wydawane są pacjentowi bezpłatnie. Kwota refundacji Narodowego Funduszu Zdrowia za opakowanie produktu leczniczego Farydak[®] będzie więc równa cenie hurtowej brutto tego produktu (jedyne odpowiednik w grupie).

Zgodnie z informacjami uzyskanymi od Wnioskodawcy, produkt leczniczy Farydak[®] dostępny jest w następujących prezentacjach:

■ [REDACTED],

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



█ [REDACTED]

█ [REDACTED]

Zalecana dawka początkowa panobinostatu wynosi 20 mg, przyjmowana doustnie raz na dobę, w 1., 3., 5., 8., 10. i 12. dniu 21-dniowego cyklu. Całkowity czas trwania leczenia wynosi maksymalnie 16 cykli 21-dniowych (48 tygodni) [11].

W razie konieczności zmniejszenia dawki, dawkę panobinostatu należy zmniejszać stopniowo, o 5 mg (tzn. z 20 mg do 15 mg lub z 15 mg do 10 mg). Nie należy zmniejszać dawki do wielkości poniżej 10 mg i należy zachować ten sam schemat dawkowania (3-tygodniowy cykl leczenia) [11].

[Redacted text block]

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe kalkulacje ceny hurtowej brutto produktu leczniczego Farydak[®] oraz koszt dla płatnika publicznego z podziałem na poszczególne prezentacje leku.

[Redacted header text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



W tabeli numer 25 przedstawiono informacje odnośnie sposobu i poziomu finansowania refundowanych technologii opcjonalnych.

Tabela 25. Informacje odnośnie sposobu i poziomu finansowania refundowanych technologii opcjonalnych.

Substancja czynna	Kody EAN objęte refundacją	Narzędzie refundacyjne / sposób refundacji	Poziom refundacji	Referencja
Bortezomib, do listopada 2015	5909990000890, 5909990646968	część B "Leki dostępne w ramach programu lekowego" Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; program lekowy „Leczenie szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C90.0)”	100%; kategoria odpłatności świadczeniobiorcy: bezpłatne	[62] w APD
Bortezomib, od listopada 2015	5055565718339, 5906414000771, 5906414000788, 5902020241461, 5902020241478, 5909990000890, 5909990646968	część C "Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym" Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych	100%; kategoria odpłatności świadczeniobiorcy: bezpłatne	[62] w APD

Deksametazon	5909990170418, 5909990170517	część A1 " Leki refundowane dostępne w aptece na recepte w całym zakresie zarejestrowanych wskazan i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym" Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych	100%; kategoria odpłatności świadczeniobiorcy: ryczałt	[62] w APD
Lenalidomid	5909990086696, 5909990086702, 5909990086764, 5909990086771	część B "Leki dostępne w ramach programu lekowego" Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; program lekowy „Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego”	100%; kategoria odpłatności świadczeniobiorcy: bezpłatne	[62] w APD
Bendamustyna	5909991198145, 5909991198183, 5909991202415, 5909991202439, 5909990802210, 5909990802234	część C "Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym" Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych	100%; kategoria odpłatności świadczeniobiorcy: bezpłatne	[62] w APD
Talidomid	nie dotyczy	5.08.05.0000040. Procedura podania leku zawierającego substancję czynną (Thalidomidum) - 100 mg	100%, cena leku w ramach świadczeń dodatkowych chemioterapii	Katalog świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne – chemioterapia. Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 87/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 8 grudnia 2015 r. zmieniający załącznik nr 1t do zarządzenia nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r www.nfz.gov.pl

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Prednizon	5909990170616, 5909990297016, 5909990405329, 5909990405428, 5909990641192	część A1 " Leki refundowane dostępne w aptece na recepte w całym zakresie zarejestrowanych wskazan i przeznaczeń lub we wskazanym określonym stanie klinicznym" Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych	100%; kategoria odpłatności świadczeniobiorcy: bezpłatne	[62] w APD
------------------	---	--	--	------------

8. BIBLIOGRAFIA

- [1] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- [2] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1.pdf (grudzień 2015 rok).
- [3] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), <http://www.aotm.gov.pl/> (grudzień 2015 rok).
- [4] Rozporządzenie (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady Unii Europejskiej z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych.
- [5] Ofierska-Sujkowska G, Jagodzińska-Kalinowska K, Matusiewicz W. i wsp. Choroby rzadkie i sieroce produkty lecznicze ocena dostępności do leczenia w Polsce. *Lek w Polsce* 2012; 03: 26–33.
- [6] Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 66/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 października 2012 roku zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- [7] ORPHA, www.orpha.net (grudzień 2015 rok).
- [8] Stowarzyszenie Przedstawicieli Producentów Leków Sierocych. Narodowe plany w dziedzinie chorób rzadkich w Unii Europejskiej, http://www.lekisieroce.pl/attachments/Narodowe_plany_w_Europie_Raport.pdf (grudzień 2015 rok).
- [9] Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”. Choroby ultra-rzadkie, Warszawa, 12 marca 2010, <http://www.czd.pl/pliki/null/organizacjasystemu-choroby-rzadkie.pdf> (grudzień 2015 rok).
- [10] Zimmermann A, Zimmermann R. Sieroce produkty lecznicze. *Farm. Pol.* 2009; 65(15): 15–18.
- [11] ChPL, Charakterystyka produktu Leczniczego Farydak®.
- [12] Program lekowy NFZ B13. Leczenie szpiczaka plazmocytego (ICD-10 C90.0).
- [13] EMA, European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation. EMA/COMP/683787/2012 Rev. 1.
- [14] Domszyńska A. Zespoły limfoproliferacyjne. W: Gajewski P. (red). *Interna Szczeklika* 2014. Medycyna Praktyczna. Kraków 2014: 1713–1719.
- [15] KRN, Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/szpiczak-mnogi-nowotwory-komerek-plazmatycznych/> (grudzień 2015 rok).
- [16] Instytut Hematologii i Transfuzjologii – Co to jest szpiczak plazmocytowy?, <http://www.ihit.waw.pl/Co-to-jest-szpiczak-plazmocytowy.html> (grudzień 2015 rok).
- [17] Instytut Hematologii i Transfuzjologii – Przyczyny i czynniki ryzyka szpiczaka plazmocytego, <http://www.ihit.waw.pl/przyczyny-i-czynniki-ryzyka-szpiczaka-plazmocytego.html> (grudzień 2015 rok).
- [18] Instytut Hematologii i Transfuzjologii – Objawy <http://www.ihit.waw.pl/objawy-szpiczaka-plazmocytego.html> (grudzień 2015 rok).
- [19] Jamroziak K, Czyż J, Warzocha K. Szpiczak plazmocytowy — zasady postępowania w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii. *Hematologia* 2013; 4(4):339–357.
- [20] Poradnik dla pacjenta – szpiczak, <http://www.jurczyszyn.pl/index.php?part=2#top> (grudzień 2015 rok).
- [21] KRN, Krajowy Rejestr Nowotworowy – Epidemiologia, <http://onkologia.org.pl/szpiczak-mnogi-nowotwory-komerek-plazmatycznych-c90/> (grudzień 2015 rok).
- [22] KRN, Krajowy Rejestr Nowotworowy – Raporty, <http://onkologia.org.pl/raporty/> (grudzień 2015 rok).
- [23] NCI, National Cancer Institute, <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html> (grudzień 2015 rok).
- [24] MP, Medycyna Praktyczna. Szpiczak mnogi – zalecenia National Comprehensive Cancer Network, <http://www.mp.pl/artykuly/33816> (grudzień 2015 rok).
- [25] PUO, Polska Unia Onkologii <http://www.puo.pl/> (grudzień 2015 rok).
- [26] PTO, Polskie Towarzystwo Onkologiczne <http://www.pto.med.pl/> (grudzień 2015 rok).

Farydak® (panobinostat, kapsułka twarda) stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



- [27] PTOK, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Jamroziak K. Nowotwory z komórek plazmatycznych. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r., <http://onkologia.zalecenia.med.pl/> (grudzień 2015 rok).
- [28] Fundacja Centrum Leczenia Szpiczaka, <http://szpiczak.org/> (grudzień 2015 rok).
- [29] Domaszyńska A, Walter-Croneck A, Usnarska-Zubkiewicz L. i wsp. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych plazmocytoowych na rok 2015. *Acta Haematologica Polonica* 2015; 46(3): 159–211.
- [30] NICE, National Institute of Health and Clinical Excellence. Bortezomib monotherapy for relapsed multiple myeloma. NICE technology appraisal guidance 129. NICE 2007.
- [31] NICE, National Institute of Health and Clinical Excellence. Lenalidomide for the treatment of multiple myeloma in people who have received at least one prior therapy. NICE technology appraisal guidance 171. NICE 2009.
- [32] NICE, National Institute of Health and Clinical Excellence. Bortezomib and thalidomide for the first-line treatment of multiple myeloma. NICE technology appraisal guidance 228. NICE 2011.
- [33] NICE, National Institute of Health and Clinical Excellence. Bortezomib for induction therapy in multiple myeloma before high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. NICE technology appraisal guidance 311. NICE 2014.
- [34] NICE, National Institute of Health and Clinical Excellence. Pomalidomide for relapsed and refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide and bortezomib. NICE technology appraisal guidance 338. NICE 2015.
- [35] SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, <http://www.sign.ac.uk/index.html> (grudzień 2015 rok).
- [36] ACS, American Cancer Society, <http://www.cancer.org/index> (grudzień 2015 rok).
- [37] NCCN, National Comprehensive Cancer Network, <http://www.nccn.org/> (grudzień 2015 rok).
- [38] NCI, National Cancer Institute, <http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/multiple-myeloma> (lipiec 2015 rok).
- [39] ASCO, American Society of Clinical Oncology. Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR. i wsp. American Society of Clinical Oncology 2007 Clinical Practice Guideline Update on the Role of Bisphosphonates in Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2464–2472.
- [40] Dmoszyńska A. Postępy w rozpoznawaniu szpiczaka plazmocytoowego oraz rekomendacje dotyczące leczenia. *Postępy Nauk Medycznych* 7/2011: 592-600.
- [41] National Institute for Health and Care Excellence. Final appraisal document – Panobinostat for treating multiple myeloma after at least 2 previous therapies. Issue date: November 2015.
- [42] CCO, Cancer Care Ontario. Chen C, Baldassarre F, Kanjeekal S. i wsp. Lenalidomide in Multiple Myeloma. CCO 2012.
- [43] CCO, Cancer Care Ontario. Kouroukis CT, Reece D, Baldassarre FG. i wsp. Bortezomib in Multiple Myeloma and Lymphoma. CCO 2013.
- [44] CCO, Cancer Care Ontario. Members of the Hematology Disease Site Group. Optimal Therapy for Patients Diagnosed with Multiple Myeloma and the Role of High-Dose Chemotherapy and Stem Cell Support. CCO 2014.
- [45] AHS, Alberta Health Service. Multiple Myeloma Version Date: February, 2015, Clinical Practice Guideline LYHE-003.
- [46] COSA, Clinical Oncological Society of Australia, <https://www.cosa.org.au/> (grudzień 2015 rok).
- [47] IMF, International Myeloma Foundation. Durie BGM. Concise Review of the Disease and Treatment Options 2015 Edition.
- [48] WHO, World Health Organization, <http://www.who.int/publications/guidelines/en/index.html> (grudzień 2015 rok).
- [49] ESMO, European Society for Medical Oncology, Moreau P, Miguel JS, Ludwig H. i wsp. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013; 24 (Supplement 6): 33–37.
- [50] EHA, European Hematology Association, <http://www.ehaweb.org/> (grudzień 2015 rok).
- [51] EMA, European Medicines Agency, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003725/smops/Positive/human_smop_000846.jsp&mid=WC0b01ac058001d127&source=homeMedSearch&category=human (grudzień 2015 rok).
- [52] ChPL, Charakterystyka Produktu Leczniczego Velcade®.
- [53] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, <http://www.health.gov.au/> (grudzień 2015 rok).
- [54] CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, <https://www.cadth.ca/> (grudzień 2015 rok).

- [55] NICE, The National Institute for Health and Clinical Excellence, <http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag477> (grudzień, 2015 rok).
- [56] SMC, Scottish Medicines Consortium, https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Forthcoming_Submissions/panobinostat_Farydak (grudzień, 2015 rok).
- [57] AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group, <http://www.awmsg.org/> (grudzień 2015 rok).
- [58] HAS, Haute Autorité de Santé, http://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc_1249588/fr/accueil (grudzień 2015 rok).
- [59] IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, <https://www.iqwig.de/de/startseite.2724.html> (grudzień 2015 rok).
- [60] SBU, Swedish Council on Technology Assessment in Health <http://www.sbu.se/sv/> (grudzień 2015 rok).
- [61] AOTMiT. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 57/17/2010 z dnia 30 sierpnia 2010r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego przy wykorzystaniu produktu leczniczego bortezomib (Velcade®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”.
- [62] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.66).
- [63] NCPE, National Centre for Pharmacoeconomics, www.ncpe.ie/ (grudzień 2015),
- [64] KCE, Belgian Health Care Knowledge Centre, <https://kce.fgov.be/> (grudzień 2015).
- [65] SUKL, State Institute for Drug Control, <http://www.sukl.eu/> (grudzień 2015).
- [66] ZonMw, The Netherland Organisation for Health Research and Development, <http://www.zonmw.nl/> (grudzień 2015).
- [67] www.onkologia-online.pl (grudzień 2015).
- [68] Bailey H, Stenehjem DD, Sharma S. Panobinostat for the treatment of multiple myeloma: the evidence to date. *J Blood Med.* 2015 Oct 8;6:269-76.
- [69] Ustawa o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 12 maja 2011 r. (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
- [70] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm. tj. Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, Nr 216, poz. 1367, Nr 225, poz. 1486, Nr 227, poz. 1505, Nr 234, poz. 1570, Nr 237, poz. 1654, z 2009 r. Nr 6, poz. 33, Nr 22, poz. 120, Nr 26, poz. 157, Nr 38, poz. 299, Nr 92, poz. 753, Nr 97, poz. 800, Nr 98, poz. 817, Nr 111, poz. 918, Nr 118, poz. 989, Nr 157, poz. 1241, Nr 161, poz. 1278, Nr 178, poz. 1374, z 2010 r. Nr 50, poz. 301, Nr 107, poz. 679, Nr 125, poz. 842 i Nr 127, poz. 857, Nr 165, poz. 1116, Nr 182, poz. 1228, Nr 205, poz. 1363, Nr 225, poz. 1465, Nr 238, poz. 1578, Nr 257, poz. 1723 i 1725, z 2011 r. Nr 45, poz. 235, Nr 73, poz. 390, Nr 81, poz. 440, Nr 106, poz. 622, Nr 112, poz. 654, Nr 113, poz. 657, Nr 122, poz. 696, Nr 138, poz. 808, Nr 149, poz. 887, Nr 171, poz. 1016, Nr 205, poz. 1203, Nr 232, poz. 1378, z 2012 r. poz. 123, poz. 1016, 1342, 1548, z 2013 r. poz. 154 (tekst ujednolicony).

9. SPIS TABEL, SCHEMATÓW, RYCIŃ

Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów do leczenia panobinostatem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w ramach proponowanego Programu lekowego NFZ.	11
Tabela 2. Kryteria rozpoznania MGUS, szpiczaka bezobjawowego, objawowego i odosobnionego [14].	14
Tabela 3. Zmiany narządowe związane z pełnoobjawowym szpiczakiem plazmocytozym wg <i>International Myeloma Working Group</i> [14], [40].	15
Tabela 4. Klasyfikacja zaawansowania klinicznego szpiczaka plazmocytozy (mnogiego) według Duriego i Salmona [14], [20].	16
Tabela 5. Międzynarodowy wskaźnik rokowniczy (IPI) dla szpiczaka plazmocytozy (mnogiego) [14].	18
Tabela 6. Częstość zachorowania na szpiczaka plazmocytozy (mnogiego) w Polsce w latach 1999–2012 [22].	19
Tabela 7. Częstość zachorowania na szpiczaka plazmocytozy (mnogiego) u mężczyzn w Polsce w latach 1999–2012 [22].	19
Tabela 8. Częstość zachorowania na szpiczaka plazmocytozy (mnogiego) u kobiet w Polsce w latach 1999–2012 [22].	20
Tabela 9. Liczba zachorowań na szpiczaka plazmocytozy (mnogiego) w Polsce w latach 1999–2012 w podziale na grupy wiekowe w kategoriach płci [22].	20
Tabela 10. Częstość zgonów z powodu szpiczaka plazmocytozy (mnogiego) w Polsce w latach 1999–2012 [22].	24
Tabela 11. Częstość zgonów na szpiczaka plazmocytozy (mnogiego) u mężczyzn w Polsce w latach 1999–2012 [22].	24
Tabela 12. Częstość zgonów na szpiczaka plazmocytozy (mnogiego) u kobiet w Polsce w latach 1999–2012 [22].	25
Tabela 13. Liczba zgonów na szpiczaka plazmocytozy (mnogiego) w Polsce w latach 1999–2012 w podziale na grupy wiekowe w kategoriach płci [22].	25
Tabela 14. 5-letni wskaźnik przeżycia wśród chorych na szpiczaka mnogiego w latach 1975–2007 [23].	28
Tabela 15. Schemat leczenia szpiczaka mnogiego [20].	29
Tabela 16. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia szpiczaka plazmocytozy (mnogiego) u pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia (grudzień 2015 rok).	36
Tabela 17. Zalecany schemat dawkowania panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (cykle 1–8) [11].	43
Tabela 18. Zalecany schemat dawkowania panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (cykle 9–16) [11].	43
Tabela 19. Schematy leczenia stosowane w analizowanej populacji w Polsce na podstawie opinii 6 ekspertów klinicznych z Polski (metody i wyniki przeprowadzonego badania ankietowego przedstawiono na etapie Analizy ekonomicznej do niniejszego problemu decyzyjnego).	47
Tabela 20. Opinie ekspertów w zakresie najbardziej skutecznych schematów leczenia szpiczaka mnogiego oraz schematów leczenia, które najprawdopodobniej zostaną zastąpione przez leczenie oparte na panobinostacie.	50
Tabela 21. Wyniki wieloczynnikowej oceny komparatorów dokonanej na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego przez 6 ekspertów z Polski.	51
Tabela 22. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT (grudzień 2015 rok).	55
Tabela 23. Oceniana interwencja wnioskowana w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych (grudzień 2015 rok).	57

Spis schematów

Schemat 1. Etapy rozwoju szpiczaka plazmocytozy (mnogiego) [14].	14
Schemat 2. Leczenie opornych/nawrotowych postaci szpiczaka [29].	33

Spis rycin

Rycina 1. Częstość zachorowania na szpiczaka mnogiego w Polsce w latach 2008–2010 w podziale na grupy wiekowe w kategoriach płci (opracowanie KRN [21]).	21
Rycina 2. Trendy zachorowalności na szpiczaka w Polsce w latach 1990–2010 (opracowanie KRN [21]).	22

Rycina 3. Trendy zachorowalności na szpiczaka w Polsce w latach 1990–2010 w wybranych grupach wieku (opracowanie KRN [21]).	22
Rycina 4. Wskaźniki 1-roczyń przeżyć względnych u chorych na szpiczaka w Polsce (opracowanie KRN [21]).....	23
Rycina 5. Wskaźniki 5-letnich przeżyć względnych u chorych na szpiczaka w Polsce (opracowanie KRN [21]).....	23
Rycina 6. Częstość zgonów z powodu szpiczaka mnogiego w Polsce w latach 2008–2010 w podziale na grupy wiekowe w kategoriach płci (opracowanie KRN [21]).	26
Rycina 7. Trendy umieralności na szpiczaka w Polsce w latach 1990–2010 (opracowanie KRN [21]).	26
Rycina 8. Trendy umieralności na szpiczaka w Polsce w latach 1990–2010 w wybranych grupach wieku (opracowanie KRN [21]).	27
Rycina 9. Częstość zachorowania na szpiczaka mnogiego w Stanach Zjednoczonych w latach 2008–2012 w grupach wieku (opracowanie NCI [23]).	28
Rycina 10. Częstość zgonów z powodu szpiczaka mnogiego w Stanach Zjednoczonych w latach 2008–2012 w grupach wieku (opracowanie NCI [23]).	29
Rycina 11. Schematy leczenia stosowane w analizowanej populacji w Polsce na podstawie opinii 6 ekspertów klinicznych z Polski.....	48