

**Pomalidomid (Imnovid®)  
w skojarzeniu z deksametazonem  
w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim  
po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia  
lenalidomidem i bortezomibem**

**Analiza problemu decyzyjnego**

---



Warszawa  
grudzień 2016

**Autorzy raportu:**

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

**Adres do korespondencji:**

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

**Konflikt interesów:**

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez [REDACTED]

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

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

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

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

**Cytowanie:** [REDACTED] Pomalidomid (Imnovid®) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia lenalidomidem i bortezomibem. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, grudzień 2016.

## Spis treści

|   |              |
|---|--------------|
| <b>Spis treści</b> .....  | <b>3</b>     |
| <b>Skróty i akronimy</b> .....  | <b>5</b>     |
| <b>1 Cel analizy</b> .....  | <b>8</b>     |
| <b>2 Populacja</b> .....  | <b>9</b>     |
| 2.1 Definicja jednostki chorobowej .....  | 9            |
| 2.2 Klasyfikacja .....  | 9            |
| 2.3 Patogeneza i czynniki ryzyka .....  | 10           |
| 2.4 Epidemiologia .....   | 11           |
| 2.5 Historia naturalna i rokowanie .....  | 17           |
| 2.6 Objawy .....  | 21           |
| 2.7 Rozpoznanie i diagnostyka .....   | 22           |
| 2.8 Leczenie .....  | 25           |
| 2.9 Rekomendacje i zalecenia kliniczne .....  | 28           |
| 2.9.1 Polskie wytyczne dotyczące leczenia szpiczaka mnogiego .....                                  | 28           |
| 2.9.1.1 Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz 2016) .....  | 28           |
| 2.9.1.2 Szczeklik 2016 .....  | 35           |
| 2.9.1.3 Polska Unia Onkologii (PUO 2013) .....  | 35           |
| 2.9.1.4 Instytut Hematologii i Transfuzjologii (IHIT) .....   | 36           |
| 2.9.2 National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2017) .....                                       | 37           |
| 2.9.3 British Committee for Standards in Haematology oraz UK Myeloma Forum (BCSH i UKMF 2014) ..... | 39           |
| 2.9.4 Grupa ekspertów, Europa .....   | 40           |
| 2.9.5 Medical Scientific Advisory Group (aktualizacja MSAG 2015) .....                              | 40           |
| 2.9.6 National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2016) .....                           | 41           |
| 2.9.7 European Society for Medical Oncology (ESMO 2013) .....                                       | 42           |
| 2.9.8 Podsumowanie .....  | 43           |
| 2.10 Rekomendacje .....   | 43           |
| 43  | refundacyjne |
| <b>3 Interwencja</b> .....  | <b>47</b>    |

---

|  |           |
|--|-----------|
| 3.1 Pomalidomid (Imnovid®) .....   | 47        |
| 3.1.1 Dane produktu .....  | 47        |
| 3.1.2 Mechanizm działania.....   | 48        |
| 3.1.3 Zarejestrowane wskazania.....  | 48        |
| 3.1.4 Dawkowanie i sposób podania .....  | 48        |
| 3.1.5 Przeciwwskazania .....   | 51        |
| 3.1.6 Przedawkowanie.....  | 51        |
| 3.1.7 Działania niepożądane.....   | 52        |
| <b>4 Komparatory .....</b>   | <b>58</b> |
| 4.1 Uzasadnienie wyboru.....   | 58        |
| 4.2 Deksametazon .....   | 63        |
| 4.2.1 Dane produktu .....  | 63        |
| 4.2.2 Mechanizm działania.....   | 63        |
| 4.2.3 Zarejestrowane wskazania.....  | 63        |
| 4.2.4 Dawkowanie i sposób podania .....  | 64        |
| 4.2.5 Przeciwwskazania .....   | 64        |
| 4.2.6 Przedawkowanie.....  | 64        |
| 4.2.7 Działania niepożądane.....   | 64        |
| <b>5 Efekty zdrowotne.....</b>   | <b>67</b> |
| <b>6 Dotychczasowa ocena Rady Konsultacyjnej/Rady Przejrzystości AOTMiT.....</b> | <b>69</b> |
| <b>7 Dotychczasowe finansowanie .....</b>  | <b>72</b> |
| <b>8 Problem decyzyjny wg PICO .....</b>   | <b>73</b> |
| <b>Aneks 1. Eksperti kliniczni .....</b>   | <b>75</b> |
| <b>Aneks 2. Ocena wartości leku - algorytm PTOK/PTO 2015 .....</b>               | <b>76</b> |
| <b>Spis tabel.....</b>   | <b>79</b> |
| <b>Spis rysunków.....</b>  | <b>80</b> |
| <b>Piśmiennictwo .....</b>   | <b>81</b> |

## Skróty i akronimy

|                |   |
|----------------|---|
| AOTMiT         | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  |
| ASCT           | autologiczne/allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych (ang. <i>Autologous/Allogenic Stem Cell Transplant</i> )                                    |
| auto/allo-HSCT | autologiczne/allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>autologous/allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i> ) |
| AWMSG          | All Wales Medicines Strategy Group  |
| BCSH           | British Committee for Standards in Haematology  |
| ChPL           | Charakterystyka Produktu Leczniczego  |
| CR             | całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete response</i> )  |
| DFS            | przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i> )   |
| DOR            | czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i> )   |
| EMA            | European Medicines Agency   |
| ESMO           | European Society for Medical Oncology   |
| FDA            | Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>U.S. Food and Drug Administration</i> )   |
| HAS            | Haute Autorité de Santé   |
| Hb             | hemoglobina   |
| Ig             | immunoglobulina   |
| IHiT           | Instytut Hematologii i Transfuzjologii  |
| ISS            | International Staging System  |
| MGUS           | gammopatia monoklonalna o nie określonym znaczeniu (ang. <i>Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance</i> )  |
| MM             | szpiczak mnogi (ang. <i>multiple myeloma</i> )  |
| MP             | melfalan/prednizon  |
| MPR            | melfalan/prednizon/lenalidomid  |
| MPT            | melfalan/prednizon/talidomid  |
| MSAG           | Medical Scientific Advisory Group   |
| MSS            | przeżycie specyficzne dla chorych ze szpiczakiem mnogim (ang. <i>myeloma-specific survival</i> )  |
| NCCN           | National Comprehensive Cancer Network   |
| NFZ            | Narodowy Fundusz Zdrowia  |
| NICE           | The National Institute for Health and Care Excellence   |

|      |   |
|------|---|
| OS   | przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )                                     |
| PBAC | Pharmaceutical Benefits Advisory Committee  |
| PFS  | przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i> )                |
| PGSz | Polska Grupa Szpiczakowa  |
| R    | lenalidomid (Revlimid®)   |
| PR   | częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>partial response</i> )                         |
| PUO  | Polska Unia Onkologii   |
| RCT  | randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> ) |
| RR   | odsetek odpowiedzi na leczenie (ang. <i>response rate</i> )                             |
| sCR  | „przekonująca” odpowiedź całkowita (ang. <i>stringent complete response</i> )           |
| SD   | stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i> )                                      |
| SMC  | Scottish Medicines Consortium   |
| SMM  | bezobjawowy/tłący szpiczak mnogi (ang. <i>smouldering multiple myeloma</i> )            |
| T    | talidomid   |
| TNT  | czas do następnego leczenia (ang. <i>time to next treatment</i> )                       |
| TTP  | czas do progresji choroby (ang. <i>time to progression</i> )                            |
| TTR  | czas do odpowiedzi na leczenie (ang. <i>time to response</i> )                          |
| UKMF | UK Myeloma Forum  |
| V    | bortezomib (Velcade®)   |
| VGPR | bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>very good partial response</i> )  |
| VMP  | melfalan/prednizon/bortezomib   |
| WHO  | Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )                   |

## **Słowa kluczowe**

pomalidomid, szpiczak mnogi, analiza problemu decyzyjnego

## 1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych leku sierociego pomalidomid (Imnovid®, ██████████) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO\* w odniesieniu do zastosowania pomalidomidu (Imnovid®, ██████████) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia – lenalidomid i bortezomib:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P);
- interwencja (I);
- komparatory (C);
- efekty zdrowotne (O).<sup>1</sup>

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego wraz z uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w odnalezionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji agencji HTA zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health Care*);
- prezentacja analizowanego preparatu;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany preparat w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych dotyczących jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych substancji leczniczej będącej przedmiotem opracowania;
- schematycznie ujęto opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO.

---

\*PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).



## 2 Populacja

### 2.1 Definicja jednostki chorobowej

Szpiczak mnogi nazywany również szpiczakiem plazmocytowym lub plasmocytomą (łac. *myeloma plasmocyticum*, *myeloma multiplex*; ang. *plasma cell myeloma*, *multiple myeloma*, MM) jest wieloetapowo przebiegającą chorobą nowotworową charakteryzującą się proliferacją i gromadzeniem monoclonalnych plazmocytw wytwarzających monoclonalną immunoglobuliną bądź jej fragmenty.<sup>2</sup>

### 2.2 Klasyfikacja

Podział szpiczaka mnogiego w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 1. Klasyfikacja stopnia zaawansowania objawowego szpiczaka mnogiego wg Duriego i Salmona.<sup>3</sup>

| Stadium                                  | Charakterystyka  |
|--|--|
| Stadium I<br>(mała masa nowotworu)       | Wszystkie poniższe parametry:<br>stężenie Hb >10g/dl (6,205 mmol/l);<br>stężenie białka monoclonalnego M: IgG <50 g/l, IgA <30 g/l;<br>stężenie wapnia w surowicy <11 mg/dl (2,75 mmol/l);<br>dobowe wydalanie wapnia z moczem <150 mg (4 mmol/l);<br>dobowe wydalanie monoclonalnych łańcuchów lekkich <4g;<br>bez zmian kostnych lub pojedyncze ogniska osteolityczne. |
| Stadium II<br>(pośrednia masa nowotworu) | Parametry nieodpowiadające stadium I i III.  |
| Stadium III<br>(duża masa nowotworu)     | Obecny przynajmniej jeden z następujących parametrów:<br>stężenie Hb <8,5g/dl (<5,27 mmol/l);<br>stężenie białka monoclonalnego M: IgG >70 g/l, IgA >50 g/l;<br>stężenie wapnia w surowicy >11 mg/dl (2,75 mmol/l);<br>dobowe wydalanie wapnia z moczem >150 mg (4 mmol/l);<br>dobowe wydalanie monoclonalnych łańcuchów lekkich >12g;<br>liczne zmiany osteolityczne.   |
| Wydolność nerek A                        | Stężenie kreatyniny w surowicy <2 mg/dl (176,9 mmol/l).  |
| Wydolność nerek B                        | Stężenie kreatyniny w surowicy >2 mg/dl (176,9 mmol/l).  |

Hb - hemoglobina.

Do odmian szpiczaka mnogiego zaliczamy:

1. **Szpiczak bezobjawowy (tłący)** - stanowi 10-15% wszystkich przypadków szpiczaka mnogiego i cechuje go na ogół bezobjawowy lub skąpoobjawowy

przebieg. Ryzyko progresji do postaci objawowej wynosi ok. 10%/rok w ciągu pierwszych 5 lat, 3%/rok w następnych 5 latach, a w kolejnych 1%/rok. Obecnie nie zaleca się leczenia chorych na szpiczaka bezobjawowego. Należy ich jedynie ściśle monitorować pod kątem progresji choroby. Próby wczesnej interwencji terapeutycznej (w ramach badań klinicznych) mogą być uzasadnione w grupie chorych o dużym ryzyku progresji.

2. **Guz plazmocytowy odosobniony** - występuje jako pojedynczy guz w kości i stanowi <5% wszystkich nowotworów plazmocytowych. U części chorych (1-2%) guz może lokalizować się poza układem kostnym.
3. **Białaczkę plazmocytową** - stanowi najbardziej zaawansowane stadium szpiczaka, a kryterium rozpoznania jest liczba nowotworowych plazmocytów we krwi >2000/ $\mu$ l lub >20% krążących leukocytów. Wyróżnia się białaczkę plazmocytową pierwotną (*de novo*) i wtórną, która występuje jako schyłkowe stadium szpiczaka plazmocytoowego. Obie postaci przebiegają agresywnie i w obu obserwuje się inaktywację *TP53* (strażnik genomu) przez mutację kodującą lub delecję 17p13, co się wiąże ze złym rokowaniem i krótkim czasem przeżycia. Większość chorych przeżywa tylko kilka miesięcy od rozpoznania.
4. **Zespół POEMS** - bardzo rzadka, osteosklerotyczna odmiana szpiczaka, charakteryzująca się polineuropatią, powiększeniem wątroby, śledziony lub węzłów chłonnych, endokrynopatią (najczęściej hipogonadyzm, rzadziej ginekomastia, niedoczynność tarczycy lub kory nadnerczy, cukrzyca, nadczynność przytarczyc), obecnością białka M i zmianami skórnymi.<sup>2</sup>

### 2.3 Patogeneza i czynniki ryzyka

Szpiczak mnogi powstaje wskutek proliferacji klonalnej patologicznych plazmocytów (będących komórkami końcowego stadium różnicowania limfocytów B) zdolnych do produkcji nadmiernych ilości nieprawidłowych, monoklonalnych (jednej klasy i typu) immunoglobulin lub ich fragmentów.<sup>4</sup>

Etiologia choroby jest nieznana. Pewną rolę przypisuje się czynnikom genetycznym i długotrwałej stymulacji antygenowej w przebiegu zakażeń bakteryjnych lub wirusowych. Znaczenie może mieć długotrwała ekspozycja na promieniowanie jonizujące, benzen, azbest, środki ochrony roślin i inne substancje toksyczne stosowane w przemyśle chemicznym.<sup>2</sup>

Rozwój szpiczaka jest kilkietapowy. W następstwie translokacji chromosomowych w obrębie genów łańcucha ciężkiego immunoglobulin, powstających w czasie przełączania klasy i somatycznych hipermutacji, dochodzi do zestawienia sekwencji wzmacniających geny kodujące immunoglobuliny z onkogenami, co prowadzi do unieśmiertelnienia komórki i pojawienia się ograniczonej liczby monoklonalnych plazmocytów (MGUS). Komórka, w której dochodzi do zmian zapoczątkowujących proces nowotworowy, to najprawdopodobniej limfocyt B pamięci immunologicznej. Przejściu

MGUS w szpiczaka plazmocytozowego sprzyjają niestabilność kariotypu i dodatkowe aberracje genetyczne obejmujące geny *MYC*, *BRAF* i *RAS* (*KRAS*, *NRAS*). Badania genomu wykazały znaczną różnorodność subklonalną w szpiczaku, co się wiąże z opornością na leczenie i szybkim nawrotem choroby. Nowotworowe komórki plazmatyczne szpiczaka wytwarzają poza immunoglobulinami wiele cytokin i same podlegają ich wpływowi, co stymuluje ich proliferację - jest to charakterystyczna cecha tych komórek. Komórki szpiczakowe ponadto wchodzi w liczne interakcje z komórkami podścieliska szpiku, w czym pośredniczą różne cząsteczki, m.in. VCAM-1 i integryna VLA-4. W wyniku tej interakcji zwiększa się wydzielanie IL-6 i VEGF, które, stymulując angiogenezę, promują wzrost szpiczaka.<sup>2</sup>

Najbardziej typową cechą szpiczaka jest obecność zmian osteolitycznych w kościach, spowodowanych m.in. nadmiernym pobudzeniem osteoklastów. Uważa się, że aktywacja osteoklastów jest wynikiem zaburzenia równowagi między nasilonym wytwarzaniem liganda aktywatora receptora jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF- $\kappa$ B (RANKL), a zmniejszonym wytwarzaniem osteoprotegeryny (OPG). Aktywowane przez komórki podścieliska osteoklasty, wydzielając osteopontynę, nasilają angiogenezę, przez co promują wzrost szpiczaka. Zwiększonej aktywności osteoklastów towarzyszy zmniejszona aktywność osteoblastów wskutek wytwarzanego przez komórki szpiczaka homologue DKK1 (dickkopf1). Komórki szpiczaka, hamując również kluczowy czynnik transkrypcyjny osteoblastów RUNX2, hamują ich dojrzewanie.<sup>2</sup>

## 2.4 Epidemiologia

Na całym świecie szpiczak mnogi stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych, ok. 14% nowotworów układu krwiotwórczego<sup>2,3</sup> i jest drugim najczęstszym nowotworem krwi po chłoniakach nieziarnicznych.<sup>5</sup> Występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet (ok. 1,5),<sup>3</sup> szczyt zachorowań przypada na 7. dekadę życia, ale może wystąpić w każdym okresie: ok. 5% chorych jest w wieku <60. r.ż., a <2% przed 40. r.ż.<sup>2</sup> Zachorowalność na szpiczaka wynosi średnio 4-6 na 100 tys. osób<sup>3</sup> i jest związana z rasą: 1 nowy przypadek na 100 tys. osób pochodzenia azjatyckiego, 4 na 100 tys. osób rasy kaukaskiej, 8-10 na 100 tys. osób pochodzenia afrykańskiego.<sup>5</sup>

Na całym świecie rocznie odnotowuje się 86 tys. nowych przypadków zachorowań na szpiczaka mnogiego (47 tys. mężczyzn i 39 tys. kobiet), co stanowi ok. 0,8% nowych przypadków zachorowań na wszystkie nowotwory. Rocznie z powodu MM umierają 63 tys. chorych (33 tys. mężczyzn i 30 tys. kobiet), co stanowi ok. 0,9% wszystkich zgonów z powodu raka. Współczynniki zachorowalności standaryzowane na wiek dla mężczyzn i kobiet wynoszą odpowiednio 1,7 i 1,2, natomiast umieralności 1,2 i 0,9 na 100 tys. osób. Największa zapadalność na szpiczaka obserwowana jest w uprzemysłowionych regionach Australii/Nowej Zelandii, Europy i Ameryki Północnej, natomiast najniższa w zachodniej Afryce, Melanezji i wschodniej Azji. Porównania pomiędzy grupami etnicznymi w Stanach Zjednoczonych wykazały prawie dwukrotnie większą zapadalność

na MM u przedstawicieli rasy czarnej w porównaniu z rasą białą, natomiast mieszkańcy pochodzenia azjatyckiego, zwłaszcza Chińczycy i Japończycy, charakteryzują się znacznie niższą częstością występowania MM.<sup>6</sup> Ponadto, w innych badaniach wykazano, że szpiczak mnogi częściej występuje w afro-karaibskich grupach etnicznych w porównaniu z rasą kaukaską.<sup>7</sup> Współczynniki zachorowalności i umieralności w krajach azjatyckich utrzymują się na tym samym poziomie, natomiast rosną powoli wśród przedstawicieli rasy białej w krajach zachodnich i rasy czarnej w USA. Przyczyny przedstawionych różnic pomiędzy rasami, jak również wzrost zachorowalności wśród przedstawicieli rasy białej w krajach zachodnich nie są znane. Stałe udoskonalanie technik diagnostycznych i bardziej zaawansowany przeciętny wiek populacji ogólnej mogą częściowo wyjaśniać rosnący w ciągu ostatnich kilku dekad wskaźnik zapadalności.<sup>6</sup>

W Stanach Zjednoczonych rocznie na szpiczaka mnogiego zapada średnio 20 tys. osób, a umiera 10 tys. osób.<sup>8</sup> Najnowsze dane *The American Cancer Society* wskazują, że w 2016 roku w USA odnotowano 30 330 nowych przypadków zachorowań oraz 12 650 zgonów. Szpiczak mnogi jest najczęściej rozpoznawany u osób w wieku 65-74 lat (mediana wieku chorych w momencie rozpoznania szpiczaka wynosi 69 lat).<sup>9</sup> W badaniu, którego celem było wykazanie różnic zachorowalności i umieralności na szpiczaka mnogiego w zależności od grupy etnicznej przeprowadzonym na populacji amerykańskiej wykazano, że Latynosi charakteryzują się najniższym średnim wiekiem, w którym choroba jest rozpoznawana (65 lat), podczas gdy przedstawiciele rasy białej najwyższym (71 lat).<sup>8</sup>

Częstość występowania szpiczaka mnogiego w Europie wynosi 4,5-6,0 na 100 tys. osób rocznie, natomiast śmiertelność 4,1 na 100 tys. osób rocznie. Rozpoznanie następuje średnio w wieku 63-70 lat.<sup>10</sup> Współczynniki zachorowalności standaryzowane na wiek dla mężczyzn i kobiet wynoszą odpowiednio 4,0 i 2,6 w Północnej Europie, 4,0 i 2,5 w Zachodniej Europie, 3,5 i 2,0 w Południowej Europie, natomiast w Centralnej i Wschodniej Europie - 1,6 i 1,0. Współczynniki umieralności standaryzowane na wiek dla mężczyzn i kobiet wynoszą odpowiednio 2,9 i 1,9 w Północnej Europie, 2,7 i 1,9 w Zachodniej Europie, 2,5 i 1,6 w Południowej Europie, natomiast w Centralnej i Wschodniej Europie - 1,3 i 0,8.<sup>6</sup>

Roczna zapadalność na szpiczaka mnogiego w Wielkiej Brytanii wynosi 60-70 chorych na 1 mln osób, a ogólna liczba chorych rośnie prawdopodobnie na skutek większej przeżywalności. Choroba najczęściej diagnozowana jest w wieku ok. 70 lat, tylko 15% chorych ma mniej niż 60 lat.<sup>7</sup>

W 2009 roku szpiczak stanowił w Polsce drugą pod względem liczby nowych zarejestrowanych przypadków chorobę nowotworową układu chłonnego u dorosłych.<sup>11</sup>

Na podstawie Krajowej Bazy Danych Nowotworowych prowadzonej przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie, zapadalność na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w Polsce stanowi ok. 0,96% zapadalności na wszystkie nowotwory i w 2013 roku wyniosła 1 504

nowych zachorowań, w tym 796 nowych zachorowań u kobiet i 708 nowych zachorowań u mężczyzn, co stanowi odpowiednio 1,02% i 0,90% spośród wszystkich zachorowań na nowotwory. Surowy współczynnik zachorowalności dla kobiet i mężczyzn wyniósł odpowiednio 4,01 i 3,80, natomiast standaryzowany współczynnik zachorowalności - 1,95 i 2,32 (patrz Tabela 3).<sup>11,12</sup> Liczbę nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2013 w Polsce zgodnie z Krajową Bazą Danych Nowotworowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Zgodnie z danymi Krajowej Bazy Danych Nowotworowych rejestrowana śmiertelność z powodu szpiczaka mnogiego i nowotworów z komórek plazmatycznych w Polsce to 1164 zgonów w roku 2013 (1,24% zgonów z powodu wszystkich nowotworów), w tym 612 zgonów kobiet i 552 zgonów mężczyzn, co stanowi odpowiednio 1,46% i 1,06% spośród wszystkich zgonów nowotworowych. Surowy współczynnik umieralności dla kobiet i mężczyzn wyniósł odpowiednio 3,08 i 2,96, natomiast standaryzowany współczynnik umieralności - 1,25 i 1,73 (patrz Tabela 3).<sup>11,12</sup> W poniższej tabeli przedstawiono liczbę zachorowań oraz liczbę zgonów z powodu szpiczaka mnogiego i nowotworów z komórek plazmatycznych w latach 1999-2013.<sup>11,12</sup>

Na dane Krajowej Bazy Danych Nowotworowych w swoich raportach i rekomendacjach powołuje się również Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

Wg danych statystycznych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ)<sup>13</sup> liczba hospitalizacji z powodu szpiczaka mnogiego (ICD 10 - C90.0) w 2015 roku wyniosła 8 489 (wszystkie grupy wiekowe).

**Tab. 2. Liczba zachorowań i liczba zgonów na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2013 w Polsce.**<sup>11,12</sup>

| Rok  | Liczba zachorowań | Liczba zgonów |
|------|-------------------|---------------|
| 1999 | 829               | 762           |
| 2000 | 863               | 875           |
| 2001 | 893               | 899           |
| 2002 | 969               | 984           |
| 2003 | 1006              | 975           |
| 2004 | 1122              | 1090          |
| 2005 | 1205              | 1084          |
| 2006 | 1135              | 1130          |
| 2007 | 1120              | 1132          |
| 2008 | 1172              | 1092          |
| 2009 | 1132              | 1169          |
| 2010 | 1247              | 1123          |
| 2011 | 1306              | 1146          |

| Rok  | Liczba zachorowań | Liczba zgonów |
|------|-------------------|---------------|
| 2012 | 1413              | 1223          |
| 2013 | 1504              | 1164          |

**Tab. 3. Dane epidemiologiczne w odniesieniu do zachorowań i zgonów na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2013 w Polsce w podziale na płeć chorych.<sup>11,12</sup>**

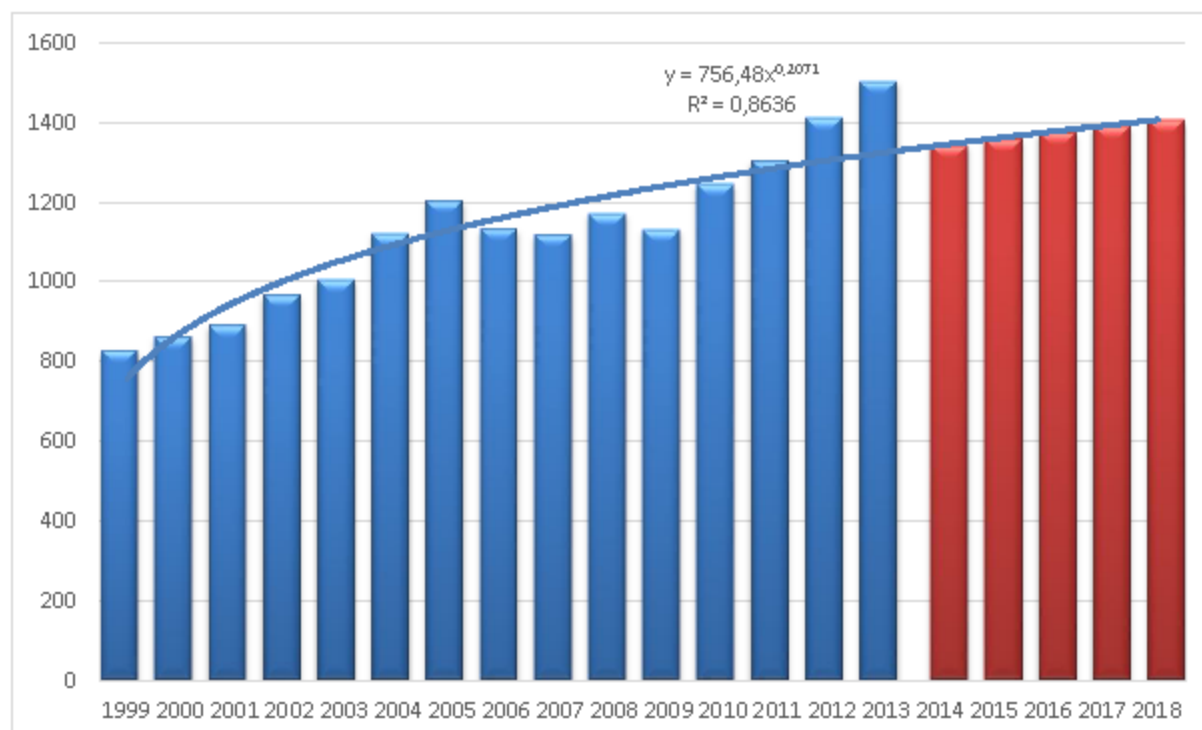
| Rok              | Liczba zachorowań | Współczynnik surowy | Współczynnik standaryzowany (W*) | Ryzyko skumulowane | Liczba zgonów | Współczynnik surowy | Współczynnik standaryzowany (W*) | Ryzyko skumulowane |
|------------------|-------------------|---------------------|----------------------------------|--------------------|---------------|---------------------|----------------------------------|--------------------|
| <b>mężczyźni</b> |                   |                     |                                  |                    |               |                     |                                  |                    |
| 1999             | 373               | 1,99                | 1,58                             | 0,20               | 356           | 1,89                | 1,51                             | 0,20               |
| 2000             | 408               | 2,17                | 1,70                             | 0,21               | 429           | 2,28                | 1,78                             | 0,23               |
| 2001             | 409               | 2,18                | 1,71                             | 0,22               | 430           | 2,29                | 1,80                             | 0,23               |
| 2002             | 431               | 2,33                | 1,74                             | 0,21               | 427           | 2,31                | 1,71                             | 0,22               |
| 2003             | 466               | 2,52                | 1,88                             | 0,23               | 455           | 2,46                | 1,81                             | 0,21               |
| 2004             | 529               | 2,86                | 2,05                             | 0,26               | 516           | 2,79                | 1,97                             | 0,25               |
| 2005             | 601               | 3,26                | 2,34                             | 0,28               | 520           | 2,82                | 2,01                             | 0,24               |
| 2006             | 533               | 2,89                | 2,01                             | 0,26               | 525           | 2,85                | 1,93                             | 0,24               |
| 2007             | 513               | 2,79                | 1,88                             | 0,23               | 550           | 2,99                | 1,97                             | 0,24               |
| 2008             | 559               | 3,04                | 2,06                             | 0,25               | 529           | 2,87                | 1,86                             | 0,22               |
| 2009             | 503               | 2,73                | 1,81                             | 0,23               | 532           | 2,89                | 1,87                             | 0,22               |
| 2010             | 570               | 3,06                | 1,97                             | 0,24               | 512           | 2,75                | 1,75                             | 0,21               |
| 2011             | 654               | 3,51                | 2,24                             | 0,28               | 546           | 2,93                | 1,78                             | 0,20               |
| 2012             | 648               | 3,47                | 2,17                             | 0,26               | 562           | 3,01                | 1,80                             | 0,21               |
| 2013             | 708               | 3,80                | 2,32                             | 0,29               | 552           | 2,96                | 1,73                             | 0,20               |
| <b>kobiety</b>   |                   |                     |                                  |                    |               |                     |                                  |                    |
| 1999             | 456               | 2,30                | 1,42                             | 0,19               | 406           | 2,04                | 1,22                             | 0,16               |
| 2000             | 455               | 2,29                | 1,34                             | 0,17               | 446           | 2,24                | 1,26                             | 0,17               |
| 2001             | 484               | 2,44                | 1,40                             | 0,18               | 469           | 2,36                | 1,32                             | 0,17               |
| 2002             | 538               | 2,73                | 1,54                             | 0,19               | 557           | 2,83                | 1,47                             | 0,19               |
| 2003             | 540               | 2,74                | 1,50                             | 0,19               | 520           | 2,64                | 1,35                             | 0,17               |
| 2004             | 593               | 3,01                | 1,61                             | 0,20               | 574           | 2,91                | 1,40                             | 0,17               |
| 2005             | 604               | 3,07                | 1,66                             | 0,21               | 564           | 2,86                | 1,43                             | 0,19               |
| 2006             | 602               | 3,06                | 1,64                             | 0,21               | 605           | 3,07                | 1,47                             | 0,18               |
| 2007             | 607               | 3,08                | 1,60                             | 0,20               | 582           | 2,95                | 1,41                             | 0,17               |
| 2008             | 613               | 3,11                | 1,62                             | 0,20               | 563           | 2,86                | 1,30                             | 0,16               |
| 2009             | 629               | 3,19                | 1,64                             | 0,21               | 637           | 3,23                | 1,49                             | 0,18               |

| Rok  | Liczba zachorowań | Współczynnik surowy | Współczynnik standaryzowany (W*) | Ryzyko skumulowane | Liczba zgonów | Współczynnik surowy | Współczynnik standaryzowany (W*) | Ryzyko skumulowane |
|------|-------------------|---------------------|----------------------------------|--------------------|---------------|---------------------|----------------------------------|--------------------|
| 2010 | 677               | 3,41                | 1,70                             | 0,21               | 611           | 3,08                | 1,33                             | 0,17               |
| 2011 | 652               | 3,28                | 1,62                             | 0,20               | 600           | 3,02                | 1,31                             | 0,16               |
| 2012 | 765               | 3,85                | 1,82                             | 0,23               | 661           | 3,32                | 1,39                             | 0,17               |
| 2013 | 796               | 4,01                | 1,95                             | 0,24               | 612           | 3,08                | 1,25                             | 0,14               |

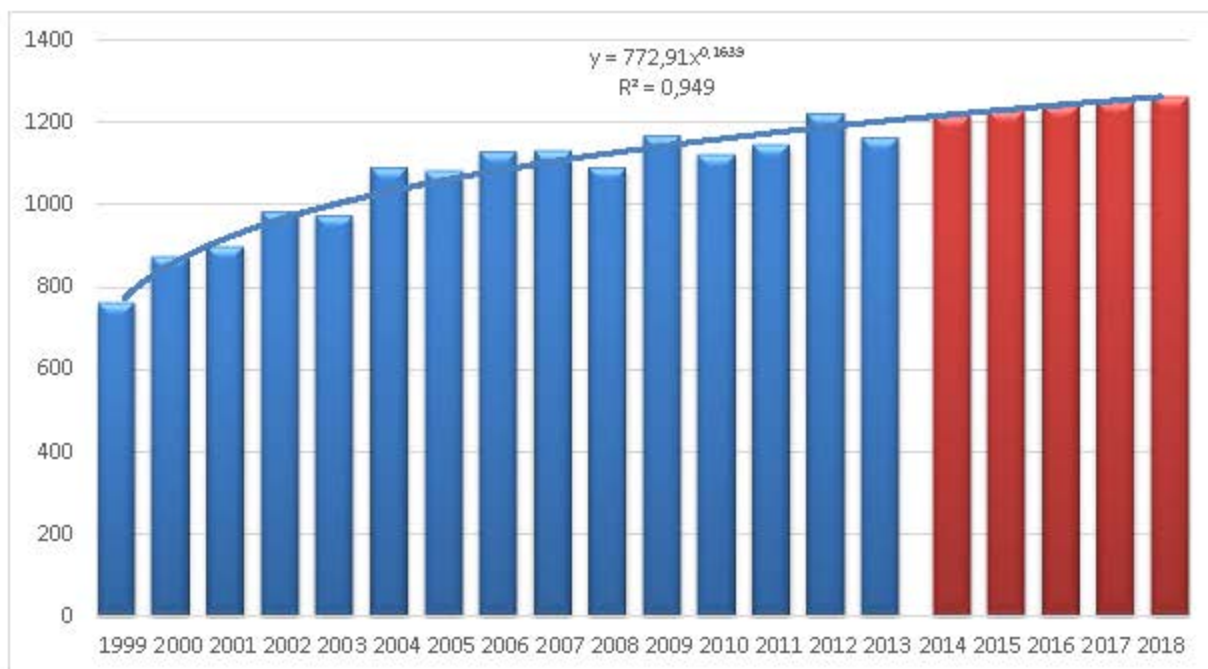
\* populacja świata.

Zgodnie z liczbą zachorowań na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych oraz liczbą zgonów z powodu szpiczaka mnogiego i nowotworów z komórek plazmatycznych w latach 1999-2013 w Polsce oraz przewidywaną liczbą chorych i zgonów w latach 2014-2018 - patrz poniższe rysunki, zachorowalność i umieralność na szpiczaka mnogiego wzrasta. W latach 1990-2010 trend zachorowalności na szpiczaka mnogiego wśród osób w średnim wieku (45-64 lat) charakteryzuje się niewielkim wzrostem - patrz Rysunek 3. Umieralność z powodu szpiczaka mnogiego wśród osób w średnim wieku (45.-64. r.ż.) utrzymywała się na stałym poziomie u obu płci (patrz Rysunek 4). W najstarszej grupie wiekowej (powyżej 65. r.ż.) u obu płci obserwuje się wzrost zachorowalności i umieralności.<sup>12</sup>

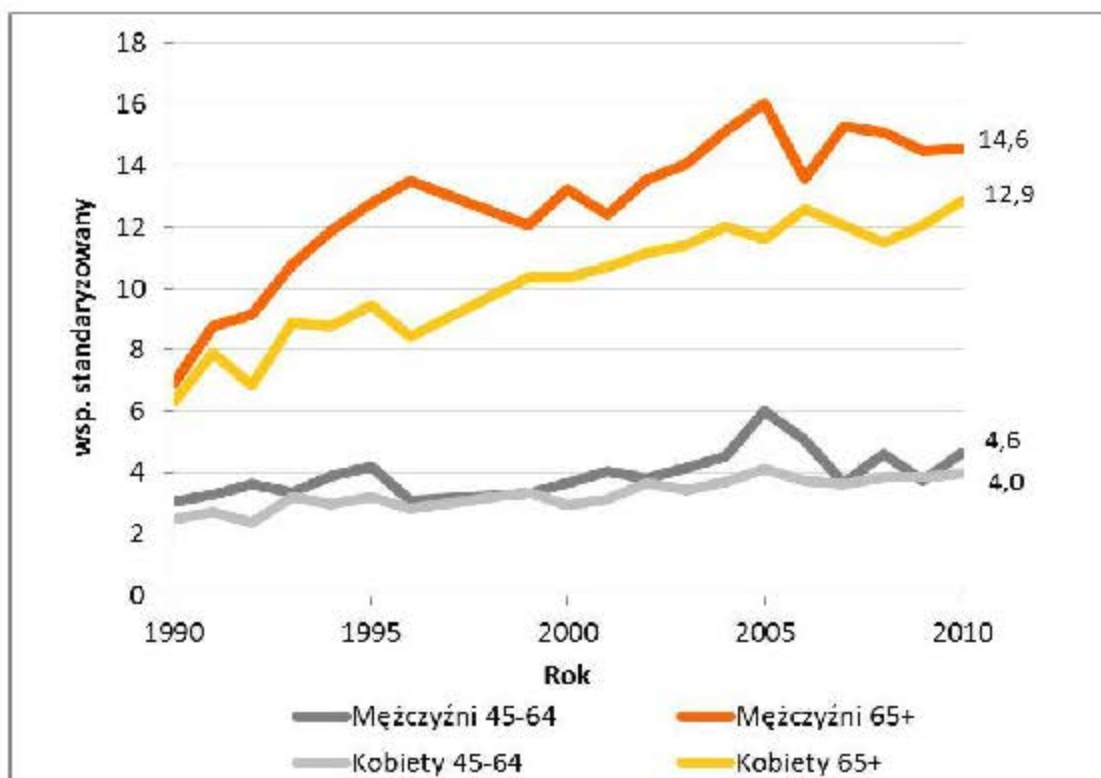
**Rys. 1. Liczba zachorowań na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2013 oraz przewidywana liczba chorych w latach 2014-2018 w Polsce.**



Rys. 2. Liczba zgonów z powodu szpiczaka mnogiego i nowotworów z komórek plazmatycznych w latach 1999-2013 oraz przewidywana liczba zgonów w latach 2014-2018 w Polsce.

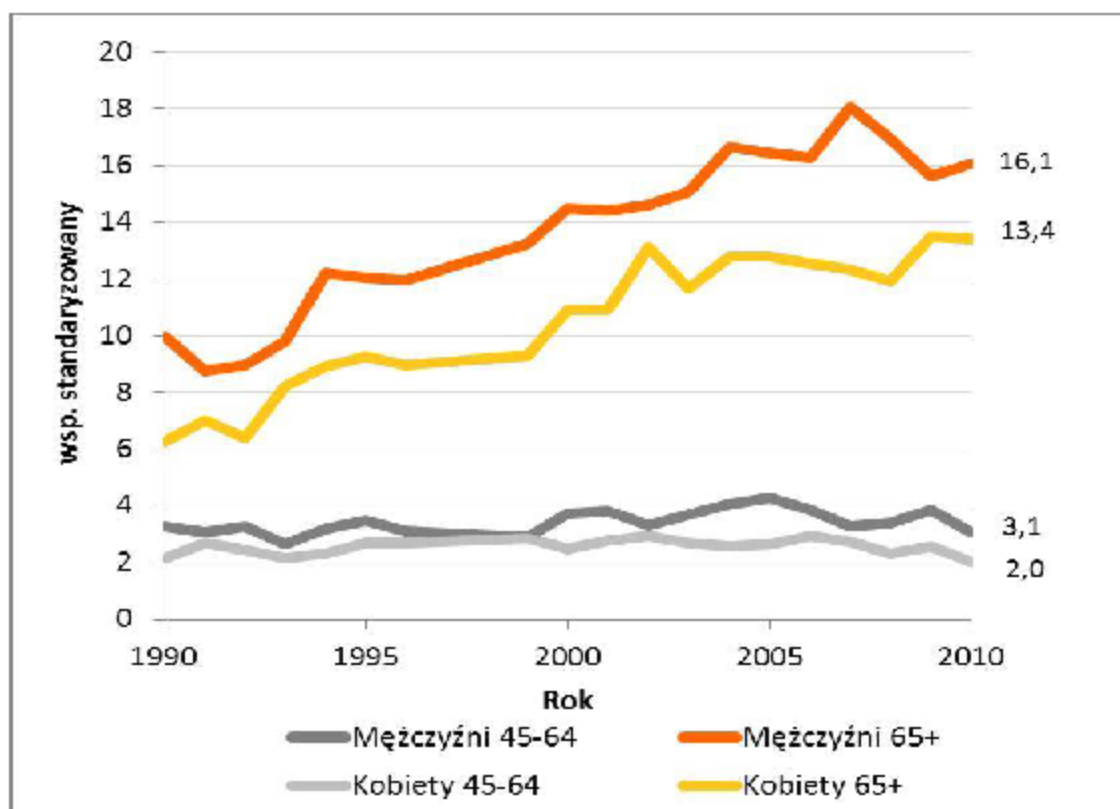


Rys. 3. Trendy zachorowalności na szpiczaka w Polsce w latach 1990-2010 w wybranych grupach wieku.<sup>11</sup>





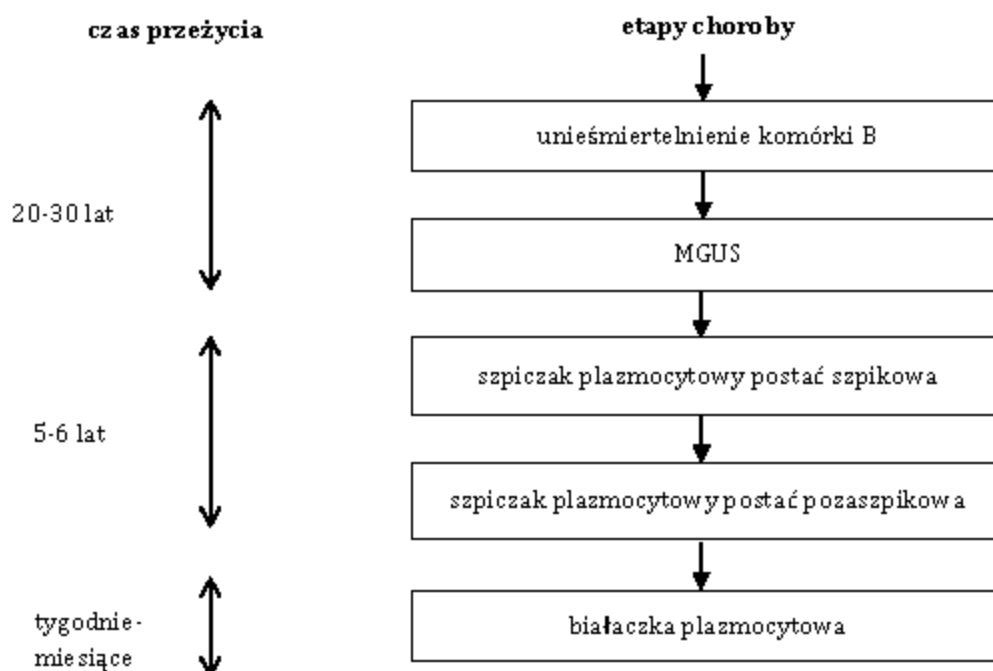
Rys. 4. Trendy umieralności na szpiczaka w Polsce w latach 1990-2010 w wybranych grupach wieku.<sup>11</sup>



## 2.5 Historia naturalna i rokowanie

Szpiczak mnogi nadal pozostaje nieuleczalny, pomimo zastosowania intensywnego leczenia i chemioterapii.<sup>14</sup> Rozwój szpiczaka jest kilkietapowy - etapy rozwoju choroby przedstawiono na poniższej rycinie. 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. U około 80% chorych choroba przebiega łagodnie i często nie wymaga leczenia (tzw. postać bezobjawowa/tłąca, ang. *smouldering multiple myeloma*, SMM). Ryzyko progresji do postaci objawowej wynosi 10% rocznie w ciągu pierwszych 5 lat od rozpoznania i następnie maleje. Mediana czasu przeżycia chorych z objawową postępującą postacią choroby nie przekraczała dawniej 3-4 lat, ale ostatnio dzięki wprowadzeniu nowych leków wydłużyła się do 5-6 lat, zwłaszcza w grupie młodszych chorych.<sup>2,3</sup>

Rys. 5. Etapy rozwoju szpiczaka plazmocytozy.<sup>2</sup>



MGUS - gammopatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu.

W 2005 r. opublikowano prosty system klasyfikacji stadiów zaawansowania MM - *International Staging System (ISS)*, oparty na stężeniach w surowicy  $\beta_2$ -mikroglobuliny i albuminy. U osób w I stadium choroby ( $\beta_2$ -mikroglobulina  $<3,5$  mg/l i albumina  $>35$  g/l) mediana przeżycia wynosi 62 miesiące, jednak w przypadku grupy o najgorszym rokowaniu (III stadium;  $\beta_2$ -mikroglobulina  $>5,5$  mg/l) mediana przeżycia wynosi jedynie 29 miesięcy (patrz tabela poniżej).<sup>15</sup>

Tab. 4. Stopnie zaawansowania szpiczaka mnogiego w g ISS.<sup>15,2</sup>

| Stopień | Kryteria                                    |                            | Mediana czasu przeżycia (m-ce) |
|---------|---|----------------------------|--------------------------------|
|         | $\beta_2$ -mikroglobulina w surowicy (mg/l) | Albumina w surowicy (g/dl) |                                |
| 1       | $<3,5$                                      | $\geq 3,5$                 | 62                             |
| 2       | $<3,5$                                      | $<3,5$                     | 45                             |
|         | 3,5-5,5                                     | niezależnie                |                                |
| 3       | $>5,5$                                      | niezależnie                | 29                             |

Delecja chromosomu 13. (del 13) wykryta w standardowym badaniu cytogenetycznym również wiąże się ze zdecydowanie krótszym czasem przeżycia.<sup>16</sup>

Na całym świecie średnie 5-letnie przeżycie wynosi 15-20%, jednak rozwój technik diagnostycznych oraz zastosowanie nowych leków spowodowały wzrost średniej długości życia nawet do 10 lat lub więcej.<sup>6</sup> Według innych doniesień, przeprowadzone badania populacyjne wykazały wydłużenie w zględnego przeżycia 5-letniego i 10-letniego do odpowiednio 57% i 41% w latach 1990-2000, co było szczególnie widoczne u młodych chorych, poniżej 60. roku życia.<sup>17</sup>

Zgodnie z *Surveillance Epidemiology and End Results database* 5-letnie przeżycie w Stanach Zjednoczonych wzrosło z 25% w 1975 roku do 34% w 2003 roku. Wzrost 5-letniego przeżycia spowodowany był stosowaniem nowszych i skuteczniejszych metod leczenia MM.<sup>9</sup> W 2006 roku w USA średnie 5-letnie przeżycie wynosiło 34% i było wyższe w przypadku osób młodszych w porównaniu ze starszymi.<sup>18</sup>

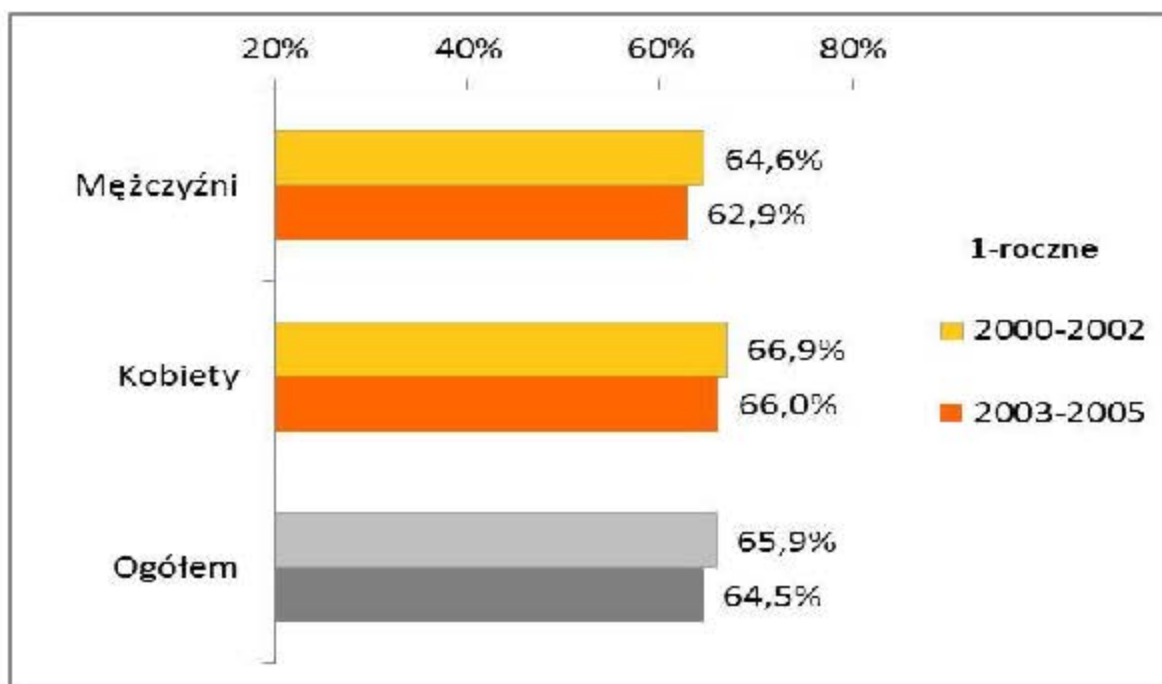
W badaniu przeprowadzonym na danych pochodzących od ponad 40 tys. Amerykanów z MM zdiagnozowanym w latach 1973-2003 wykazano, że średni wiek rozpoznania choroby wynosi 68,3 roku, średnia przeżywalność - 30 miesięcy, a mediana przeżywalności - 19 miesięcy. Analiza danych wykazała zwiększone przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) u chorych zamieszkujących wyspy Pacyfiku, natomiast zmniejszone u Indian i chorych pochodzących z Alaski.<sup>19</sup> Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do OS dla chorych rasy czarnej i białej<sup>19</sup>, pomimo że inne analizy wskazują na wyższą częstość występowania szpiczaka mnogiego i wyższą przeżywalność Afroamerykanów w porównaniu z przedstawicielami rasy białej.<sup>8</sup> Na przeżywalność wpływ ma również wiek: chorzy <65. rż. charakteryzują się większą przeżywalnością w porównaniu z chorymi w wieku 65.-75. rż. i znacznie większą w porównaniu z chorymi w wieku >75. rż.<sup>19</sup>

W badaniu, którego celem było wykazanie różnic zachorowalności i umieralności na szpiczaka mnogiego w zależności od grupy etnicznej przeprowadzonym na populacji amerykańskiej wykazano, że Azjaci wyróżniają się najlepszym średnim OS (2,7 roku) i przeżyciem specyficznym dla chorych ze szpiczakiem mnogim (MSS, ang. *myeloma-specific survival*; 4,1 roku), natomiast Latynosi najgorszym OS (2,4 roku). Obserwowane tendencje były bardziej widoczne u chorych powyżej 75 rż. Ogólna przeżywalność w ciągu kolejnych lat była najwyższa wśród przedstawicieli rasy białej (1,3 roku) i najniższa wśród Azjatów (0,5 roku). Ponadto, w badaniu wykazano, że kobiety charakteryzują się wyższym OS i MSS niż mężczyźni. Warto zauważyć, że podane rozbieżności pomiędzy rasami mogą być wieloczynnikowe i wymagają dalszych badań.<sup>8</sup>

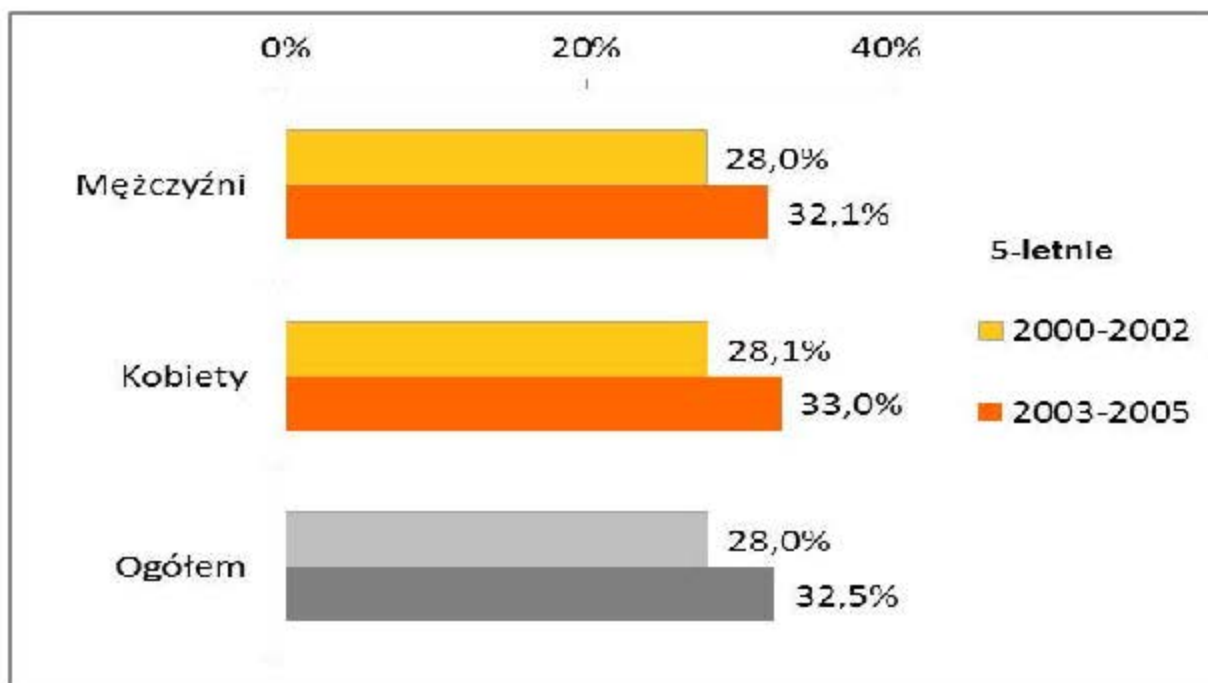
W Polsce wśród pacjentów, u których zdiagnozowano szpiczaka mnogiego w latach 2000-2002 1-roczone wskaźniki przeżyć wynosiły 64,6% u mężczyzn i 66,9% u kobiet. Wśród mężczyzn zdiagnozowanych w latach 2003-2005 wskaźnik przeżyć 1-roczych wynosił 62,9%, wśród kobiet 66,0% (patrz Rysunek 6). Przeżycia 5-letnie wśród pacjentów

ze 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% (patrz Rysunek 7).<sup>11</sup>

**Rys. 6. Wskaźniki 1-roczyńnych przeżyć względnych u chorych na szpiczaka w Polsce.<sup>11</sup>**



**Rys. 7. Wskaźniki 5-letnich przeżyć względnych u chorych na szpiczaka w Polsce.<sup>11</sup>**



## 2.6 Objawy

Najczęstszym objawem szpiczaka mnogiego są bóle kostne o lokalizacji zależnej od umiejscowienia ognisk choroby, obecne u około 70% chorych w czasie rozpoznania. Spośród innych objawów najczęściej występują: niedokrwistość (u ok. 60% chorych), niewydolność nerek (ok. 20% pacjentów), hiperkalcemia (ok. 13% chorych) oraz nawrotowe zakażenia bakteryjne i wirusowe (nawet do 10 razy częściej niż w populacji kontrolnej). Niespecyficzność tych objawów jest przyczyną częstych rozpoznań szpiczaka mnogiego w bardzo zaawansowanym stadium.<sup>3</sup>

Bóle kostne zwykle dotyczą kręgosłupa lędźwiowego, miednicy, żeber, rzadziej czaszki i kości długich. Bóle kostne wywołane są przez zmiany osteolityczne oraz złamania patologiczne, m.in. kompresyjne złamania kręgow. Wskutek ucisku lub uszkodzenia rdzenia kręgowego, korzeni nerwów rdzeniowych lub nerwów czaszkowych czy też przez złamania patologiczne lub bezpośrednio przez guz nowotworowy może dochodzić do rozwoju zaburzeń neurologicznych - niedowładów i porażeń kończyn.<sup>2</sup>

U ok. 10-20% chorych stwierdza się objawy hiperkalcemii i jej następstw.<sup>2</sup>

U niektórych chorych mogą rozwijać się objawy polineuropatii obwodowej czuciowej lub czuciowo-ruchowej, które występują rzadko przy rozpoznaniu choroby (<10%), natomiast znacznie częściej (do 75%) u chorych leczonych lekami neurotoksycznymi (talidomid, bortezomib).<sup>2</sup>

Zespół nadmiernej lepkości krwi występuje u niewielkiego odsetka pacjentów (<10%) przy dużym stężeniu białka M. Największe ryzyko występuje w szpiczaku IgA (ok. 25%), gdyż immunoglobulina ta łatwo polimeryzuje i zamyka naczynia mikrokrążenia, co powoduje upośledzenia czynności różnych narządów.<sup>2</sup>

Zmniejszenie ilości prawidłowych immunoglobulin oraz zaburzenia w subpopulacjach limfocytów T prowadzą do zwiększonej zapadalności na infekcje układu oddechowego i moczowego.<sup>2</sup>

Objawy niewydolności nerek (u ok. 30% chorych w chwili rozpoznania szpiczaka) występują wskutek dużych ilości łańcuchów lekkich immunoglobulin w moczu, co prowadzi do powstania wałeczków wewnątrz cewek i rozwoju śródmiąższowego zapalenia nerek (łańcuchy lekkie mają właściwości nefrotoksyczne; nefropatia wałeczkowa - najczęstsza postać choroby nerek w przebiegu szpiczaka). Przyczyną niewydolności nerek może być także hiperkalcemia i hiperkalciuria z następczą hipowolemią prowadzącą do przednerkowej niewydolności nerek. Ponadto w cewkach nerkowych odkładają się złogi wapnia, co prowadzi do śródmiąższowego zapalenia nerek. Do niewydolności nerek prowadzić może także amyloidozę łańcuchów lekkich lub choroby złogów łańcuchów lekkich oraz hiperurykemia.<sup>2</sup>

U chorych stwierdza się także hepatomegalię, powiększenie obwodowych węzłów chłonnych i śledziony (rzadko), guzy plazmocytowe pozaszpikowe (związane z naciekami plazmocytów) oraz żółtaczki dłoni i podeszwywej części stóp (zespół paranowotworowy).<sup>2</sup>

## 2.7 Rozpoznanie i diagnostyka

Zgodnie z aktualnymi kryteriami przyjętymi przez Światową Organizację Zdrowia (ang. *World Health Organization, WHO*) rozpoznanie MM objawowego lub bezobjawowego opiera się na stwierdzeniu obecności białka M w surowicy i/lub moczu (zwykle >30 g/l), potwierdzeniu klonalnego nacieku patologicznych plazmocytołów w szpiku kostnym (zwykle > 10%) oraz obecności lub braku objawów narządowych zależnych od choroby (patrz poniższe tabele). Odosobniony plazmocytołoma kostny lub pozakostny rozpoznaje się na podstawie obecności klonalnych plazmocytołów w biopsji tkankowej z pojedynczego guza oraz wykluczenia innych miejsc nacieków szpiczakowych. Do rozpoznania białaczki plazmocytołowej, zarówno w postaci pierwotnej, jak i wtórnej, wymagane jest stwierdzenie co najmniej 20% krążących plazmocytołów we krwi obwodowej lub ich bezwzględnej liczby większej lub równej 2 g/l.<sup>3</sup>

**Tab. 5. Kryteria diagnostyczne szpiczaka plazmocytołowego według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia z 2008 roku.<sup>3</sup>**

| Objawowy szpiczak plazmocytołowy  | Bezobjawowy (tłący się) szpiczak plazmocytołowy   |
|---|---|
| immunoglobulinowe białko monoklonalne w surowicy lub moczu*             | immunoglobulinowe białko monoklonalne w surowicy $\geq 30$ g/l i/lub naciek klonalnych plazmocytołów w szpiku $\geq 10\%$ |
| naciek klonalnych plazmocytołów w szpiku lub biopsji tkankowej**        | brak zmian narządowych, w tym kostnych, zależnych od szpiczaka  |
| przynajmniej 1 z poniższych objawów narządowych zależnych od szpiczaka: |   |
| hiperkalcemia   |   |
| niewydolność nerek  |   |
| nie dokrwistość   |   |
| zmiany kostne   |   |
| zespół nadlepkkości   |   |
| amyloidoza  |   |

\*U około 5% chorych nie można stwierdzić białka monoklonalnego i u tych chorych przy obecności pozostałych kryteriów rozpoznaje się szpiczaka niewydzielającego; \*\*zwykle powyżej 10%, ale około 5% chorych ma objawy szpiczaka plazmocytołowego przy mniejszym odsetku plazmocytołów w szpiku.

**Tab. 6. Kryteria objawów w narządowych stanowiących podstawę rozpoznania objawowego szpiczaka plazmocytołowego (tzw. objawy CRAB: *calcium, renal insufficiency, anemia, bones*).<sup>3</sup>**

| Objaw              | Opis   |
|--------------------|--|
| hiperkalcemia      | skorygowane stężenie wapnia w surowicy > 0,25 mmol/l powyżej górnej granicy wartości referencyjnej lub > 2,75 mmol/l |
| niewydolność nerek | stężenie kreatyniny w surowicy > 173 $\mu$ mol/l (2 mg/dl)   |
| nie dokrwistość    | stężenie hemoglobiny 2 g/dl poniżej dolnej wartości referencyjnej lub < 10 g/dl                                      |
| zmiany kostne      | ogniska osteolityczne, osteoporoza ze złamaniami kompresyjnymi   |
| inne               | nawracające infekcje bakteryjne (> 2 w ciągu ostatnich 12 miesięcy), zespół nadlepkkości, amyloidoza                 |

Proces diagnostyczny można podzielić na:

- ocenę nacieczenia szpiku, w tym ocenę cytologiczną szpiku (biopsja aspiracyjna) oraz badanie histopatologiczne wycinka kostnego (trepanobiopsja) z immunohistochemiczną oceną odsetka komórek wykazujących ekspresję CD138;
- badania w kierunku detekcji białka M, w tym elektroforezę oraz immunofiksację surowicy i moczu; przydatna jest również ilościowa ocena stężenia immunoglobulin klasy G, A, D i M w surowicy;
- badania w kierunku objawów narządowych (objawy CRAB: *calcium, renal insufficiency, anemia, bones*), które są niezbędne w celu podjęcia decyzji o wdrożeniu leczenia.<sup>3</sup>

### Badania pomocnicze

#### 1. Morfologia krwi obwodowej

- niedokrwistość normocytowa, normochromiczna (u ok. 70% chorych w chwili rozpoznania szpiczaka, u >90% w trakcie choroby), rzadziej makrocytoza (u ok. 9%);
- rulonizacja erytrocytów (u ok. 50%);
- w białaczce plazmocytovej zwiększona liczna plazmocytołów >2000/ $\mu$ l (u 1,5%);
- leukopenia (u ok. 20%);
- małopłytkowość (u ok. 5%).

#### 2. Morfologia szpiku i immunofenotyp

Biopsja aspiracyjna ujawnia zwiększony odsetek plazmocytołów. Nieprawidłowe białko M gromadzone wewnątrz plazmocytołów nadaje im charakterystyczny rozdęty wygląd („płomienicyty”). Z powodu ogniskowego charakteru lepiej wykonać trepanobiopsję, aby uniknąć konieczności wykonywania biopsji aspiracyjnej w kilku miejscach.

Nowotworowe plazmocyty wykazują w cytoplazmie ekspresję monoklonalnej immunoglobuliny powierzchniowej. Dodatkowo w cytometrze przepływowym ujawniają następujący fenotyp: CD79a, CD138 i CD38, tak jak w przypadku prawidłowych komórek plazmatycznych, ale różnią się od nich ekspresją CD56 i brakiem CD19.

#### 3. Badania cytogenetyczne i molekularne

Klasyczną analizą prążkową wykrywa się zaburzenia chromosomowe u 20-30%, a techniką FISH - u 50-70% chorych. Są to najczęściej translokacje zachodzące między *locus* genu łańcucha ciężkiego immunoglobulin na chromosomie 14q32 i *loci* na 1 z 5 chromosomów: 11q13 (cyklina D1), 4p16.3 (*FGFR-3* i *MMSET*), 6p21 (cyklina D3), 16q23 (*c-maf*) i 20q11 (*mafB*). W pozostałych przypadkach bez translokacji wykrywa się hiperdiploidię. Postać hiperdiploidalna występuje częściej u osób starszych, jest mniej agresywna klinicznie, rzadziej wiąże się

z występowaniem niewydolności nerek. Gorzej rokują postacie niehiperdiploidalne, szczególnie hipodiploidalne.

#### 4. Inne badania laboratoryjne

- OB > 40 mm po 1 h (u 84%), często 3-cyfrowe;
- hiperproteinemia - stężenie białka całkowitego w surowicy zwykle 90-120 g/l;
- hipergammaglobulinemia;
- zmniejszone stężenie prawidłowych immunoglobulin;
- białko M będące całą cząsteczką immunoglobuliny (IgG u ok. 60%, IgA u ok. 20%, rzadko IgD, IgE, IgM lub jednocześnie  $\geq 2$  klasy) składające się z 2 łańcuchów ciężkich tej samej klasy i z 2 łańcuchów lekkich tego samego rodzaju lub będące łańcuchem lekkim immunoglobuliny tego samego rodzaju;
- łańcuchy lekkie we krwi lub moczu (monoklonalne łańcuchy lekkie w moczu to białko Bence'a Jonesa);
- krioglobulinemia (u ok. 5%) - typi I lub II;
- hiperkalcemia (u ok. 30% chorych w chwili rozpoznania);
- zwiększone stężenia w surowicy kwasu moczowego (u ok. 50%) i kreatyniny (u ok. 35%);
- zwiększone stężenie  $\beta_2$ -mikroglobuliny w surowicy;
- zwiększone stężenie białka C-reaktywnego i IL-6;
- zwiększona aktywność LDH w surowicy.

#### 5. Inne badania pomocnicze

RTG kości ujawniają zmiany (u 60-80% chorych w chwili rozpoznania): ogniska osteolityczne, głównie w kościach płaskich i długich, osteopenię i osteoporozę, złamania patologiczne, np. złamania kompresyjne kręgosłup. Radiogramy powinny obejmować czaszkę, kości ramienne, kości udowe, miednicę, kręgosłup oraz okolice bolesne. Jeśli obrazy radiologiczne obszarów związanych z dolegliwościami bólowymi nie wykazują zmian patologicznych, należy wykonać badania dokładniejsze: tomografię komputerową i/lub rezonans magnetyczny lub pozytonową tomografię emisyjną. Badania te powinno się wykonać zwłaszcza u chorych z podejrzeniem złamań kompresyjnych kręgosłupa lub ucisku na rdzeń kręgowy, w celu rozważenia interwencji neurochirurgicznej.<sup>2</sup>

#### Rozpoznanie różnicowe:

- inne gammapatie monoklonalne (przede wszystkim MGUS);
- reaktywna plazmocytoza poliklonalna (odczyn plazmocytowy) w przebiegu zakażeń;
- hipergammaglobulinemia;
- nowotwory dające przerzuty do kości (np. rak nerki, rak piersi, rak niedrobnokomórkowy płuca, rak stercza).<sup>2</sup>



## 2.8 Leczenie

Szpiczak mnogi nadal pozostaje chorobą nieuleczalną. Celem leczenia nawrotu szpiczaka jest, podobnie jak przy rozpoznaniu, uzyskanie kontroli nad aktywnością choroby, regresja objawów i poprawa jakości życia oraz wydłużenie.<sup>20</sup>

Bezobjawowy szpiczak mnogi nie jest obecnie wskazaniem do rozpoczęcia terapii.<sup>3</sup> Chorzy na szpiczaka o powolnym przebiegu („tłącego”) wymagają tylko obserwacji.<sup>2</sup>

### Leczenie Irzutu

Chorych z odosobnionym guzem plazmocytowym można leczyć operacyjnie lub napromienianiem (40 Gy).<sup>2</sup>

Standardowym postępowaniem u chorych w wieku <70. rż. jest chemioterapia wysokodawkowa wspomagana autologicznym przeszczepianiem komórek macierzystych z krwi obwodowej. Leczenie to można też stosować u chorych ≥70. rż. nieobciążonych chorobami współistniejącymi. Leczenie rozpoczyna się od protokołów 3-lekowych zawierających bortezomib (inhibitor proteasomu): VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon), VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon), rzadziej PAD (bortezomib, dokсорubicyna, deksametazon). Można również stosować CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon) lub schematy z lenalidomidem (np. VRD [bortezomib, lenalidomid, deksametazon], wskazanie pozarefundacyjne, nierefundowane w Polsce). Po podaniu 3-4 cykli, niezależnie od uzyskanej odpowiedzi, przeprowadza się mobilizację komórek krwiotwórczych z użyciem G-CSF lub chemioterapii (cyklofosfamid) z G-CSF. Następnie po separacji krwiotwórczych komórek macierzystych podaje się najczęściej melfalan w dużej dawce, po czym wykonuje wlew wcześniej zebranych komórek krwiotwórczych.<sup>2</sup>

U chorych po 70. rż. oraz młodszych, ale niekwalifikujących się do przeszczepu, obecnie najczęściej stosowanymi schematami są: melfalanem w skojarzeniu z prednizonem i talidomidem (MPT) oraz bortezomib w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (VMP, polecany u chorych z niewydolnością nerek), rzadziej CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon), VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon), VD (bortezomib, deksametazon), VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon), schematy oparte na nierefundowanym w I linii w Polsce lenalidomidzie (Rd [lenalidomid, deksametazon], MPR [lenalidomid, melfalan, prednizon], VRD [bortezomib, lenalidomid, deksametazon]). Chorzy w wieku 65-75 lat, w bardzo dobrym stanie sprawności, niekwalifikujący się do przeszczepu, mogą odnieść korzyść z zastosowania zredukowanej dawki melfalanu (100 mg/m<sup>2</sup>) i autologicznego przeszczepu komórek macierzystych z krwi obwodowej.<sup>2</sup>

U chorych, u których nie uzyskano remisji całkowitej po leczeniu indukującym lub autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych z krwi obwodowej można rozważyć zastosowanie leczenia podtrzymującego remisję: talidomidu, bortezomibu, lenalidomidu, prednizonu, interferonu α.<sup>2</sup>

### Leczenie postaci opornych i nawrotowych

W leczeniu szpiczaka opornego lub nawrotu choroby stosuje się kombinacje 2- i 3-lekowe, złożone z leków takich jak talidomid, lenalidomid, bortezomib – najczęściej z glikokortykosteroidem i ewentualnie tradycyjnymi lekami cytotoksycznymi (doksorubicyna, melfalan, bendamustyna). Wybór terapii zależy od wcześniejszego leczenia, jego skuteczności i toksyczności, czasu utrzymywania się odpowiedzi, wieku, chorób współistniejących, dostępności leków oraz od tego czy nawrót jest powolny, czy agresywny. Stosuje się też coraz częściej pomalidomid i karfilzomib (w Polsce nierefundowane). Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT) nie jest standardową metodą leczniczą z uwagi na dość dużą (15-30%) śmiertelność okołoprzeszczepową.<sup>2</sup>

Szpiczak plazmocytowy pozostaje nawrotową i nieuleczalną chorobą. Przebyta terapia usuwając kłony lekowrażliwe, zwalnia zasoby niszy szpikowej dla klonów agresywnych, czemu towarzyszy kumulacja aberracji wywołana niestabilnością genomu, co z kolei implikuje konieczność wczesnego stosowania wielolekowych terapii o możliwie najwyższej skuteczności wobec różnorodnych klonów szpiczaka.<sup>20</sup>

Ocenę porównawczą skuteczności poszczególnych programów leczenia utrudnia zróżnicowanie badanych grup chorych, podawanie przeżycia dla różnych punktów czasowych, a przede wszystkim brak w randomizowanych badaniach bezpośrednich porównań układów leczenia opartych na nowych lekach z różnych klas. Obecny stan wiedzy nie pozwala więc jednoznacznie wskazać najlepszego układu chemioterapii ratunkowej. Podstawą doboru leczenia jest zasada stosowania co najmniej 1 leku nowej generacji, w połączeniu z kortykosteroidem i/lub cytostatykiem w układzie, na który nie rozwinęła się oporność i który nie spowoduje nieakceptowalnej toksyczności. Część chorych nie odpowiada na nowe leki, a ci, którzy odpowiedzieli na to leczenie, ponownie mają nawrót choroby albo z czasem stają się oporni na nowe leki. O ile odpowiedź na leczenie pierwszoliniowe u większości chorych nie przekracza 3 lat, o tyle czas jej trwania skraca się po każdym kolejnym nawrocie. Najgorsze rokowanie mają chorzy z nawrotem opornym na lenalidomid i bortezomib, u których mediany przeżycia bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) i przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) wynoszą odpowiednio tylko 5 i 9 miesięcy.<sup>20</sup>

Obecnie nie ma badań porównawczych pozwalających uznać wyższości jednego leczenia nad innym w przypadku postaci nawrotowych i opornych szpiczaka mnogiego. Wobec tego nie można sformułować jednolitego standardu postępowania w nawrocie szpiczaka i zaleca się zindywidualizowane podejście do chorego w oparciu o ogólne wskazówki.<sup>20</sup>

Leczenie nawrotu należy rozpocząć dopiero wtedy, gdy zostaną spełnione kryteria progresji choroby (tabela poniżej), a w praktyce, gdy wystąpi nawrót kliniczny, czyli ponownie objawy szpiczaka plazmocytoego.<sup>3</sup>

**Tab. 7. Kryteria odpowiedzi na leczenie objawowego szpiczaka plazmocytozowego według International Myeloma Working Group.<sup>3</sup>**

| Stan   | Opis   |
|--|--|
| Remisja całkowita<br>(ang. <i>complete remission</i> , CR)                         | Ujemna immunofiksacja w surowicy i moczu (2 ×).<br>Mniej niż 5% plazmocytozów w szpiku.<br>Całkowite zniknięcie guzów plazmocytozoma w tkankach miękkich.  |
| Rygorystyczna remisja całkowita<br>(ang. <i>stringent CR</i> , sCR)                | Jak w CR + oba poniższe warunki:<br>prawidłowy współczynnik FLC;<br>nieobecność klonalnych komórek w szpiku badana immunofluorescencją lub immunohistochemicznie (klonalność: proporcja komórek kappa[+]/lambda[+] >4:1 albo < 1:2, ocena min. 100 plazmocytozów).   |
| Bardzo dobra remisja częściowa<br>(ang. <i>very good partial remission</i> , VGPR) | Białko M wykrywalne w surowicy i moczu immunofiksacją, ale niewidoczne w elektroforezie lub > 90% redukcji białka M w surowicy.<br>Białko M w moczu < 100 mg/d.  |
| Remisja częściowa<br>(ang. <i>partial remission</i> , PR)                          | 50% redukcji białka M w surowicy.<br>Ponad 90-proc. redukcja białka M w 24-godz. zbiórce moczu lub < 200 mg/d.<br>Jeżeli przy rozpoznaniu były obecne guzy plazmocytozoma w tkankach miękkich, dodatkowo do wymienionych kryteriów wymaga się >50% redukcję ich rozmiaru.  |
| Stabilizacja choroby<br>(ang. <i>stable disease</i> , SD)                          | Nie spełnione kryteria CR, VGPR, PR lub progresji choroby (PD).  |
| Progresja choroby<br>(ang. <i>progressive disease</i> , PD)                        | Wymagany przynajmniej jeden z poniższych warunków (w stosunku do najlepszej odpowiedzi):<br>25% wzrostu białka M w surowicy, pod warunkiem że absolutny wzrost wynosi $\geq 0,5$ g/dl;<br>jeżeli białko M nie spadło < 5 g/dl, PD definiuje wzrost o > 1 g/dl;<br>> 25% wzrostu białka M w moczu dobowym, pod warunkiem, że absolutny wzrost wynosi powyżej > 200 mg/d;<br>gdy brak mierzalnego białka M w surowicy i moczu: > 25% wzrostu różnicy stężenia pomiędzy klonalnym łańcuchem w FLC a łańcuchem nieklonalnym (wartość absolutna wzrostu o $\geq 10$ mg/dl);<br>> 25% wzrostu odsetka plazmocytozów w szpiku (absolutny% wzrostu > 10%);<br>nowe zmiany kostne lub plazmocytozoma w tkankach miękkich albo udokumentowane powiększenie rozmiaru zmian kostnych lub nacieków tkanek miękkich;<br>hiperkalcemia (skorygowany Ca <sup>2+</sup> w surowicy > 11,5 mg/dl lub 2,65 mmol/l) je dnoznacznie związana z proliferacją. |

FLC - wolne łańcuchy lekkie.

W zaleceniach leczenia szpiczaka opornego lub nawrotu choroby wymieniane są poza schematami zawierającymi talidomid, lenalidomid i bortezomib również schematy zawierające bendamustynę oraz wymieniane są nowe niedawno zarejestrowane leki, m.in. karfilzomib i pomalidomid.<sup>3</sup>

#### Terapia wspomagająca

Leczenie wspomagające obejmuje:

- zapobieganie niewydolności nerek – plazmafereza zmniejszająca stężenie białka całkowitego w osoczu, nawadnianie chorych w celu zapewnienia  $\geq 2$ - $2,5$  l moczu dobę, uwzględnienie w pierwszym cyklu leczenia bortezomibu i deksametazonu w dużych dawkach, unikanie leków nefrotoksycznych (aminoglikozydów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych) oraz radiologicznych środków cieniujących, leczenie hiperurykემii (allopuryinol), dostosowanie dawek niektórych leków (lenalidomidu, kwasu zoledronowego, heparyny) do klirensu kreatyniny, leczenie nerkozastępcze;
- przeciwdziałanie osteolizie – zastosowanie znajdują przede wszystkim bisfosfoniany (pamidronian, kłodronian, kwas zoledronowy);
- leczenie hiperkalcemii i przełomu hiperkalcemicznego;
- leczenie zespołu nadmiernej lepkości;
- leczenie niedokrwistości;
- leczenie bólu kostnego;
- zapobieganie zakażeniom – szczepienie przeciwko pneumokokom oraz coroczne szczepienie przeciw grypie, substytucja dożylna immunoglobuliny u chorych z nawracającymi ciężkimi zakażeniami, u chorych leczonych bortezomibem profilaktyka reaktywacji zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca (acyklowir lub walacyklowir);
- profilaktyka przeciwzakrzepowa – aspiryna lub heparyna drobnocząsteczkowa (u chorych leczonych talidomidem lub lenalidomidem);
- leczenie polineuropatii polekowej;
- leczenie zespołu ucisku rdzenia kręgowego.<sup>2</sup>

Szczegółowe schematy postępowania w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim, z wyszczególnieniem postaci nawrotowych lub opornych na leczenie, przedstawiono w rozdziale 2.9.

## 2.9 Rekomendacje i zalecenia kliniczne

W wytycznych i zaleceniach przedstawionych poniżej uwzględniono informacje dotyczące leczenia szpiczaka mnogiego po niepowodzeniu leczenia II i kolejnych linii (postać nawrotowa lub oporna na leczenie).

### 2.9.1 Polskie wytyczne dotyczące leczenia szpiczaka mnogiego

#### 2.9.1.1 Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz 2016)

##### **Leczenie opornych i nawrotowych postaci szpiczaka**

Monoterapia lekiem z nowej generacji (talidomid, lenalidomid, bortezomib) jest stosowana rzadko, w wybranych sytuacjach, gdy spodziewana toksyczność ogranicza stosowanie układów złożonych. Zazwyczaj nowe leki stosowane są w różnych kombinacjach z tradycyjnymi czynnikami cytotoksycznymi, co pozwala na uzyskanie

odpowiedzi i wydłużenie PFS u większości pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem, chociaż wciąż nie udaje się uzyskać istotnej poprawy OS.

Stosując kombinacje 2-lekowe (talidomid, lenalidomid, bortezomib, pomalidomid + deksametazon albo cytostatyk), można oczekiwać całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR) rzędu 41-61%. W przypadku kombinacji 3- i 4-lekowych (bortezomib, karfilzomib ± lek immunomodulujący ± deksametazon ± cytostatyk) wyniki wielu badań wskazują na większą skuteczność, gdzie co najmniej częściową odpowiedź na leczenie uzyskało 57-87% chorych, ale należy się liczyć ze wzrostem toksyczności.<sup>20</sup>

### **Szpiczak oporny na leczenie indukujące**

Szpiczak pierwotnie oporny na leczenie jest definiowany jako brak przynajmniej minimalnej odpowiedzi (*minimal response*; MR) na wszelkie stosowane terapie. Grupa ta obejmuje zarówno chorych ze stale progresywną chorobą, jak i klinicznie stabilnych, którzy chociaż nie osiągnęli przynajmniej minimalną odpowiedź, jednocześnie nie wykazują ani istotnych zmian w białku monoklonalnym, ani objawów klinicznych progresji.

Podstawą decyzji terapeutycznych jest ocena, czy chorzy mogą być kandydatami do chemioterapii wysokodawkowej wspomaganiej auto-HSCT (grupy "fit" lub "go-go"). Częstość odpowiedzi u chorych pierwotnie opornych jest szacowana na 70%.

### **Kandydaci do chemioterapii wysokodawkowej**

Pacjenci z chorobą oporną, ale stabilną klinicznie powinni być kwalifikowani do leczenia chemioterapii wysokodawkowej z auto-HSCT, które pozwala przełamać oporność. Z reguły zaleca podanie leczenia cytoredukującego przed chemioterapią wysokodawkową, które powinno być dobierane z uwzględnieniem stopnia naciekania szpiku, chorób współistniejących i toksyczności poprzedniej terapii. Brak jest porównania odnośnie do wyboru optymalnej terapii indukującej w tej grupie chorych. Pacjenci z chorobą progresywną powinni być kwalifikowani do leczenia w badaniach klinicznych. Należy zwrócić uwagę na takich chorych już w trakcie pierwszoliniowego leczenia, gdyż często mają rokowniczo negatywne cechy genetyczne. Ważne jest, aby takich pacjentów zidentyfikować wcześniej i optymalizować leczenie, unikając nieskutecznych programów powodujących toksyczne następstwa. Ważne jest monitorowanie białka Bence-Jonesa w moczu dla uniknięcia uszkodzenia nerek, a u pacjentów ze znaczną proteinurią (>1 g/dobę) należy unikać stosowania związków platyny.

Jeżeli nie ma możliwości leczenia w badaniu klinicznym, należy stosować schematy oparte na bortezomibie, jeśli pacjenci otrzymywali talidomid jako część leczenia indukującego. Jeśli nie otrzymywali wcześniej talidomidu, to można rozważyć podanie CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon), DT-PACE (talidomid, deksametazon, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid i etopozyd) lub VDT-PACE (bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid i etopozyd)

w przypadku szczególnie agresywnych postaci choroby. Alternatywą może być ESHAP (etopozyd, metoloprednizolon, cytarabina, cisplatyna), DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna), EDAP (etopozyd, cisplatyna, deksametazon, cytarabina) albo inna terapia ze związkami platyny, wykorzystana także jako mobilizacja. Programy z lenalidomidem są wskazane u pacjentów z zaawansowaną polineuropatią (>2. stopnia). Po uzyskaniu cytoredukcji należy dążyć do konsolidowania odpowiedzi za pomocą wysokodawkowej chemioterapii.

### **Pacjenci niekwalifikujący się do leczenia z użyciem transplantacji komórek krwiotwórczych**

Choroba, która nie odpowiada na leczenie pierwszoliniowe, może niekiedy być stabilna klinicznie bez progresji przez dłuższy czas. W takiej sytuacji chorzy nie wymagają eskalacji leczenia, tylko rozważnego monitorowania. Dla pacjentów nietolerujących talidomidu lub opornych na ten lek, rekomendowane są programy z alternatywnym nowym lekiem, zwłaszcza z bortezomibem, np. VMP (bortezomib, melfalan, prednizon), jeżeli w pierwszoliniowym leczeniu stosowano CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon). Dla chorych otrzymujących w pierwszej linii VMP i z polineuropatią stopnia >2, zaleca się układy z lenalidomidem lub z bendamustyną.

W aktualnie prowadzonych badaniach klinicznych często nie wyodrębnia się chorych opornych, dlatego potencjalną alternatywą, dotychczas bez refundacji w Polsce, są karfilzomib i elotuzumab zarejestrowane przez *European Medicines Agency* odpowiednio w 2015 i 2016 w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem do leczenia chorych, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia, a także **pomalidomid** zarejestrowany przez *European Medicines Agency* w 2013 r. do stosowania w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio, co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid, jak i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.

U chorych otrzymujących co najmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący możliwe jest stosowanie panobinostatu, zarejestrowanego przez *European Medicines Agency* w 2015 roku w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem.

Kolejnym lekiem jest iksazomib, pierwszy doustny inhibitor proteasomów. Lek uzyskał w listopadzie 2015 r. akceptację *Food and Drug Administration* do leczenia szpiczaka plazmocytoowego w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem, u chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 linię leczenia. Wszystkie te leki przeznaczone są do stosowania długoterminowego, tj. do utraty odpowiedzi lub nietolerancji leczenia.

Chorzy po co najmniej trzech liniach leczenia zawierającego inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący lub u chorych podwójnie oporni na inhibitor proteasomów i lek

immunomodulujący mogą być leczeni daratumumabem, przeciwciałem monoklonalnym anti-CD38 zarejestrowanym przez *Food and Drug Administration* w 2015.

### Zalecenia

- wszyscy chorzy powinni być kwalifikowani do leczenia w badaniach klinicznych,
- pacjenci bez przeciwwskazań powinni być kwalifikowani do leczenia wysokodawkowego z ASCT,
- terapia ratunkowa oparta na bortezomibie jest zalecana dla chorych nietolerujących talidomidu lub opornych na ten lek w 1. linii, w przypadku oporności na bortezomib chorzy powinni być leczeni schematami z lenalidomidem, ewentualnie z bendamustyną,
- chorzy z polineuropatią obwodową stopnia > 2. powinni być leczeni układami z lenalidomidem, ewentualnie z bendamustyną.

### Szpiczak nawrotowy

Celem leczenia nawrotu szpiczaka jest, podobnie jak przy rozpoznaniu, uzyskanie kontroli nad aktywnością choroby, regresja objawów, wydłużenie przeżycia oraz poprawa jakości życia. Obecnie nie ma badań porównawczych pozwalających uznać wyższości jednego leczenia nad innym. Wobec tego nie można sformułować jednolitego standardu postępowania w nawrocie szpiczaka i zaleca się zindywidualizowane podejście do chorego w oparciu o ogólne wskazówki.

Niektórzy autorzy nie zalecają powtarzania leczenia, które stosowano przy rozpoznaniu, ponieważ sprzyja to rozwojowi oporności, zwłaszcza jeżeli nawrót wystąpił wcześniej. Zastosowanie w nawrocie leczenia opartego na lekach nowej generacji znosi negatywne rokowniczo znaczenie wczesnego nawrotu choroby pod warunkiem użycia alternatywnego leku nowej generacji w stosunku do uprzednich linii leczenia i co do zasady w układzie wielolekowym.

W Polsce obecnie dostępne w refundacji są 3 pierwsze leki nowej generacji: talidomid, bortezomib oraz lenalidomid, które można zastosować jako leczenie pierwszego, jak i kolejnych nawrotów. Wysoce skuteczne jest zwłaszcza skojarzenie inhibitora proteasomu z lekiem immunomodulującym i deksametazonem. W pozostałych przypadkach należy je kojarzyć z kortykosteroidami (z reguły deksametazonem) oraz cytostatykami alkilującymi lub antracyklinowymi, co zwiększa odsetek odpowiedzi na leczenie.

Nowym lekiem stosowanym w ramach katalogu chemioterapii jest także bendamustyna, wskazana zarówno w leczeniu chorych, u których nie można zastosować talidomidu lub bortezomibu w skojarzeniu z powodu polineuropatii, jak i w schematach dla opornych/nawrotowych postaci z talidomidem (BTD - bendamustyna, talidomid, deksametazon/BTP - bendamustyna, talidomid, prednizon) lub bortezomibem (BBD - bendamustyna, bortezomib, deksametazon).

Pozostałe najnowsze leki mogą być stosowane zarówno u chorych opornych, jak i nawrotowych.

Wybór sposobu leczenia nawrotu jest uwarunkowany szeregiem czynników, takich jak stan biologiczny, wiek, przebyte leczenie i jego skuteczność, toksyczne następstwa leczenia, czasu utrzymywania się odpowiedzi na ostatnie leczenie, choroby współistniejące, wydolność nerek i szpiku oraz preferencje pacjenta.

### Zalecenia

- Wybór sposobu leczenia nawrotu powinien być dokonany z uwzględnieniem czynników, takich jak przebyte leczenie i jego skuteczność, czas utrzymywania się odpowiedzi na ostatnie leczenie, toksyczne następstwa leczenia, stan biologiczny chorego, wiek, choroby współistniejące, wydolność nerek i szpiku oraz preferencje pacjenta.
- 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 z deksametazonem +/- cytostatyk, o ile nie ma przeciwwskazań.
- Powtórzenie chemioterapii wysokodawkowej z ASCT należy rozważyć, jeżeli po pierwszej transplantacji odpowiedź utrzymywała się >18-24 mies. ASCT.

Schematy leczenia chorych opornych/nawrotowych podsumowano w poniższej tabeli.

**Tab. 8. Schematy leczenia chorych opornych/nawrotowych.<sup>20</sup>**

| Lek  | Dawka                 | Droga podania | Dzień stosowania     | Uwagi                            |
|--|-----------------------|---------------|----------------------|----------------------------------|
| <b>RD</b>  |                       |               |                      |                                  |
| Lenalidomid  | 25 mg/d               | p.o.          | 1-21                 | Cykle 28-dniowe                  |
| Deksametazon   | 40 mg/d               | p.o.          | 1-4; 9-12; 17-20     | W pierwszych 4 cyklach           |
| Deksametazon   | 40 mg/d               | p.o.          | 1-4 lub 1, 8, 15, 22 | W pozostałych cyklach            |
| Leczenie trwa do czasu progresji choroby lub wystąpienia działań niepożądanych |                       |               |                      |                                  |
| <b>RVD</b>   |                       |               |                      |                                  |
| Lenalidomid  | 25 mg/d               | p.o.          | 1-21                 | Cykle 28-dniowe                  |
| Bortezomib   | 1,3 mg/m <sup>2</sup> | i.v./s.c.     | 1, 4, 8, 11          |                                  |
| Deksametazon   | 20-40 mg/d            | p.o.          | 1-4, 9-12, 17-20     |                                  |
| Leczenie trwa do czasu progresji choroby lub wystąpienia działań niepożądanych |                       |               |                      |                                  |
| <b>Elo-RD</b>  |                       |               |                      |                                  |
| Lenalidomid  | 25 mg/d               | p.o.          | 1-21                 | 3-4 cykle 28-dniowe              |
| Deksametazon   | 40 mg/d               | p.o.          |                      | w tyg. bez podawania elotuzumabu |
|  |                       |               |                      | w tyg. podawania                 |



Pomalidomid (Imnovid®) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia lenalidomidem i bortezomibem - analiza problemu decyzyjnego

| Lek  | Dawka                    | Droga podania | Dzień stosowania  | Uwagi   |
|--|--------------------------|---------------|---|---|
| Deksametazon   | 8 mg/d                   | i.v.          | 1, 8, 15 i 22 przez 2 cykle   | elotuzomabu   |
|  | 28 mg/d                  | p.o.          | 1 i 15 od 3. cyklu  |   |
| Elotuzumab   | 10 mg/kg                 | i.v.          | 1, 8, 15 i 22 przez 2 cykle<br>1 i 15 od 3. cyklu   |   |
| Leczenie trwa do czasu progresji choroby lub wystąpienia działań niepożądanych |                          |               |   |   |
| VD   |                          |               |   |   |
| Bortezomib   | 1,3 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v./s.c.     | 1, 4, 8, 11   | Cykle 21-dniowe   |
| Deksametazon   | 20-40 mg                 | p.o.          | 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12  |   |
| PanoVD   |                          |               |   |   |
| Bortezomib   | 1,3 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v./s.c.     | 1, 4, 8 i 11 cykli 21-dniowych (cykle 1-8) oraz 1, 8, 22 i 29 cykli 42-dniowych (cykle 9-12)                                      | Cykle 21 dniowe (cykle 1-8) oraz 42-dniowe (cykle 9-12) |
| Deksametazon   | 20-40 mg                 | p.o.          | 1, 2, 4, 5, 8, 9 i 11, 12 cykli 21-dniowych (cykle 1-8) oraz 1, 2, 8, 9, 22, 23 i 29, 30 cykli 42-dniowych (cykle 9-12)           |   |
| Panobinostat   | 20 mg                    | p.o.          | 1, 3, 5, 8, 10 i 12 cykli 21-dniowych (cykle 1-8) oraz 1, 3, 5, 8, 10, 12, 22, 24, 26, 29, 31 i 33 cykli 42-dniowych (cykle 9-12) |   |
| PomDex   |                          |               |   |   |
| Pomalidomid  | 2-4 mg/d                 | p.o.          | 1-21  | Cykle 28-dniowe   |
| Deksametazon   | 20-40 mg/d               | p.o.          | 1, 8, 15, 22  |   |
| KRD  |                          |               |   |   |
| Karfilzomib  | 20 mg/m <sup>2</sup>     | i.v.          | 1, 2  | W cyklu 1   |
|  | 27 mg/m <sup>2</sup>     | i.v.          | 8, 9, 15, 16  | W cyklu 1   |
|  | 27 mg/m <sup>2</sup>     | i.v.          | 1, 2, 8, 9, 15, 16  | W cyklach 2-12  |
|  | 27 mg/m <sup>2</sup>     | i.v.          | 1, 2, 15, 16  | W cyklach 13-18   |
| Lenalidomid  | 25 mg/d                  | p.o.          | 1-21  | Cykle 28-dniowe   |
| Deksametazon   | 40 mg/d                  | p.o.          | 1, 8, 15, 22  |   |
| BBD  |                          |               |   |   |
| Bendamustyna   | 70 mg/m <sup>2</sup> /d  | i.v.          | 1, 8  | 3-4 cykle 28-dniowe, kwalifikacja do auto-HSCT          |
| Bortezomib   | 1,3 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v./s.c.     | 1, 4, 8, 11   |   |
| Deksametazon   | 20 mg/d                  | p.o.          | 1-4, 8-11   |   |
| BTP  |                          |               |   |   |
| Lenalidomid  | 70 mg/m <sup>2</sup> /d  | i.v.          | 1, 2  | Do 10 cykli 28-dniowych                                 |
| Talidomid  | 100 mg/d                 | p.o.          | Stosowanie ciągłe   |   |
| Prednizon  | 100 mg/d                 | p.o.          | 1, 8, 15, 22  |   |
| BTD  |                          |               |   |   |

| Lek  | Dawka                    | Droga podania | Dzień stosowania                                  | Uwagi   |
|--|--------------------------|---------------|---|---|
| Lenalidomid  | 60 mg/m <sup>2</sup> /d  | i.v.          | 1, 8, (15)  | Cykle 28-dniowe   |
| Talidomid  | 100 mg/d                 | p.o.          | Stosowanie ciągłe                                 |   |
| Deksametazon   | 40 mg/d                  | p.o.          | 1, 8, 15, 22                                      |   |
| <b>EDAP</b>  |                          |               |   |   |
| Etopozyd   | 100 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v.          | 1-4   | Ciągły wlew 12-godzinny   |
| Cisplatyna   | 25 mg/m <sup>2</sup> /d  | i.v.          | 1-4   |   |
| Deksametazon   | 40 mg/d                  | i.v.          | 1-5   |   |
| Ara C  | 1,0 g/m <sup>2</sup> /d  | i.v.          | 5   |   |
| G-CSF  | 5 µg/kg/d                | s.c.          | Od 6 do uzyskania bezpiecznej liczby granulocytów |   |
| <b>DT-PACE</b>   |                          |               |   |   |
| Talidomid  | 400 mg/d                 | p.o.          | Stosowanie ciągłe                                 | Do objawów nietolerancji  |
| Deksametazon   | 40 mg/d                  | i.v.          | 1-4   |   |
| Cisplatyna   | 10 mg/d                  | i.v.          | 1-4   |   |
| Dokсорubicyna  | 10 mg/m <sup>2</sup> /d  | i.v.          | 1-4   |   |
| Cyklofosfamid  | 400 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v.          | 1-4   |   |
| Etopozyd   | 40 mg/m <sup>2</sup> /d  | i.v.          | 1-4   |   |
| <b>DT-CE</b>   |                          |               |   |   |
| Talidomid  | 400 mg/d                 | p.o.          | Stosowanie ciągłe                                 | Do objawów nietolerancji  |
| Deksametazon   | 40 mg/d                  | i.v.          | 1-4   |   |
| Cyklofosfamid  | 400 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v.          | 1-4   |   |
| Etopozyd   | 40 mg/m <sup>2</sup> /d  | i.v.          | 1-4   |   |
| <b>Ixa-RD</b>  |                          |               |   |   |
| Lenalidomid  | 25 mg/d                  | p.o.          | 1-21  | Cykle 28-dniowe   |
| Deksametazon   | 40 mg/d                  | p.o.          | 1, 8, 15 i 22                                     |   |
| Iksazomib  | 4 mg/d                   | p.o.          | 1, 8, 15  |   |
| Leczenie trwa do czasu progresji choroby lub wystąpienia działań niepożądanych |                          |               |   |   |
| <b>Daratumumab</b>   |                          |               |   |   |
| Daratumumab  | 16 mg/kg                 | Wlew i.v.     |   | Co tydzień przez 8 tygodni, następnie co 2 tygodnie (tygodnie 9-24) i co 4 tygodnie (od tygodnia 25 do progresji) |
| <b>Puls steroidowy wg Aleksaniana</b>  |                          |               |   |   |
| Deksametazon   | 2x20 mg/d                | Wlew i.v.     | 1-4, 9-12, 17-21                                  |   |

### 2.9.1.2 Szczeklik 2016

W leczeniu szpiczaka opornego lub nawrotu choroby autorzy opracowania Interna Szczeklika 2016 zalecają kombinacje 2- i 3-lekowe, złożone z leków takich jak talidomid, lenalidomid, bortezomib - najczęściej z glikokortykosteroidem i ewentualnie tradycyjnymi lekami cytotoksycznymi (doksorubicyna, melfalan, bendamustyna). Wybór terapii zależy od wcześniejszego leczenia, jego skuteczności i toksyczności, czasu utrzymywania się odpowiedzi, wieku, chorób współistniejących, dostępności leków oraz od tego czy nawrót jest powolny, czy agresywny. Stosuje się też coraz częściej **pomalidomid** i karfilzomib (w Polsce nierefundowane). Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT) nie jest standardową metodą leczniczą z uwagi na dość dużą (15-30%) śmiertelność okołoprzeszczepową.<sup>2</sup>

### 2.9.1.3 Polska Unia Onkologii (PUO 2013)

Zgodnie z zalecaniami Polskiej Unii Onkologii z 2013 roku<sup>3</sup> 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 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 decyzje chorego (np. co do intensywności, a więc ryzyka planowanego leczenia).<sup>3</sup>

Możliwości terapeutyczne w nawrotowym/opornym szpiczakiem mnogim obejmują:

- badania kliniczne z nowym lekiem - zalecane w każdej sytuacji;
- powtórzenie leczenia ostatnio stosowanym schematem - zalecane, gdy odpowiedź utrzymywała się co najmniej 6, a najlepiej 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 poniżej 6 miesięcy (oporność) i jako opcja, gdy odpowiedź utrzymywała się dłużej;
- kolejne leczenie HDMel i auto-HSCT - zalecane, gdy remisja po poprzedniej takiej procedurze utrzymywała się co najmniej 24 miesiące;

- allo-HSCT z pełnym lub zredukowanym kondycjonowaniem, które 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.<sup>3</sup>

Zasadniczo, jeżeli w pierwszej linii stosowano schemat oparty na talidomidzie i nie ma podstaw do powtórzenia tej terapii, uzasadnionym wyborem w drugiej linii jest schemat zawierający bortezomib, a w przypadku kolejnego nawrotu - schemat zawierający lenalidomid. Leczeniem z wyboru szpiczaka plazmocytozy opornego/nawrotowego z polineuropatią jest skojarzenie lenalidomidu z deksametazonem (schemat Len-dex). Opcją terapeutyczną są również schematy zawierające bendamustynę.

W przypadku wytworzenia się oporności na bortezomib i lenalidomid należy rozważyć możliwość leczenia nowymi lekami, to jest inhibitorem proteasomu II generacji - karfilzomibem - oraz nowym lekiem immunomodulującym - **pomalidomidem**.<sup>3</sup>

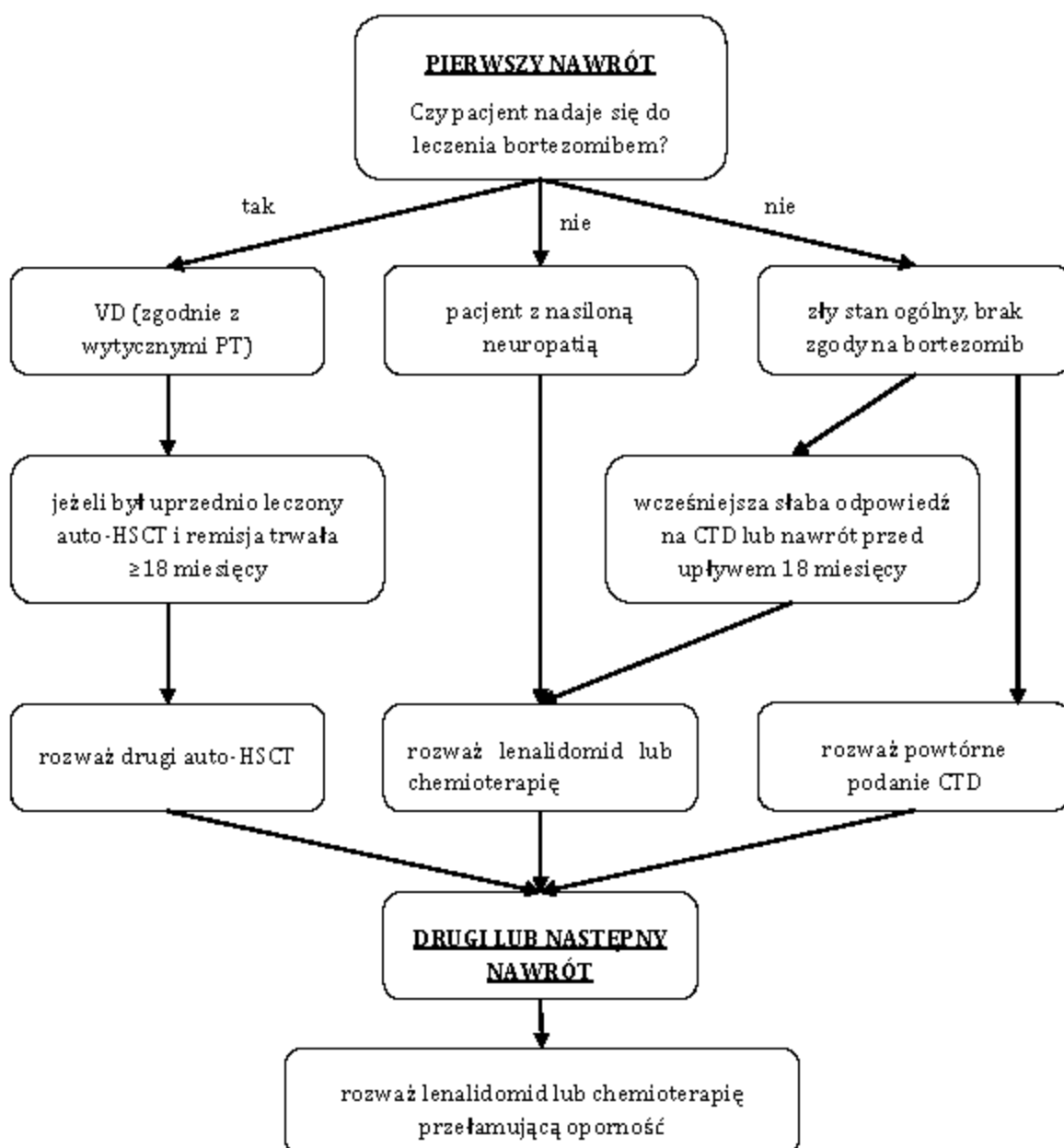
#### 2.9.1.4 Instytut Hematologii i Transfuzjologii (IHIT)

Według autorów rekomendacji opublikowanych przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii (IHIT) w szpiczaku nawrotowym można stosować bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem. Alternatywnym postępowaniem może być podawanie: lenalidomidu (sugerowane u chorych z neuropatią), melfalanu z prednizonem lub w monoterapii, deksametazonu w monoterapii lub cotygodniowych cykli cyklofosfamidu.<sup>21</sup>

Chorzy w dobrym stanie ogólnym, którzy nie byli uprzednio leczeni za pomocą wysokodawkowanego melfalanu mogą zostać poddani auto-HSCT. Warunkiem jest uzyskanie dobrej odpowiedzi na leczenie drugiego rzutu.

Schemat postępowania u chorych z nawrotem szpiczaka mnogiego wg zaleceń IHIT przedstawiono na rysunku poniżej. Brak jest standardowego schematu leczenia po niepowodzeniu leczenia lenalidomidem i bortezomibem.

Rys. 8. Algorytm postępowania w nawrocie szpiczaka mnogiego w g zalec eń IHiT.



auto-HSCT - autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; VD - bortezomib/deksametazon; CTD - cyklofosfamid/talidomid/deksametazon; PT - program terapeutyczny/lekowy.

### 2.9.2 National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2017)

Zalecenia w odniesieniu do terapii stosowanych w nawrotowym/opornym szpiczaku mnogim wcześniej leczonym farmakologicznie, zgodnie z najnowszą aktualizacją wytycznych *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN, wersja 3.2017) dotyczących leczenia szpiczaka mnogiego, przedstawiono w poniższej tabeli.<sup>9</sup>

NCCN wskazuje terapię **pomalidomidem** w skojarzeniu z deksametazonem, w leczeniu pacjentów, którzy otrzymywali co najmniej dwie inne opcje terapeutyczne, w tym

z udziałem czynnika immunomodulującego i inhibitora proteasomu, i u których wystąpiła progresja w ciągu ≤60 dni po zakończeniu jednej z terapii. W przypadku chorych nie tolerujących leków z grupy sterydów, NCCN zaleca stosowanie **pomalidomidu** w monoterapii.

**Tab. 9. Wytyczne NCCN dotyczące leczenia opornego/nawrotowego szpiczaka mnogiego po wcześniejszym leczeniu farmakologicznym.\***

| Terapia zalecana   | Terapia alternatywna  |
|--|---|
| powtórzenie terapii indukcyjnej, jeśli nawrót pojawił się po >6 miesiącach (kat. 2A) | bendamustyna (kat. 2A)  |
| bortezomib/ deksametazon (kat. 1)**  | bendamustyna/bortezomib/deksametazon (kat. 2A)  |
| bortezomib/cyklofosfamid/ deksametazon (kat. 2A)                                     | bendamustyna/lenalidomid/deksametazon (kat. 2A)   |
| bortezomib/lenalidomid/deksametazon (kat. 2A)  | bortezomib/doksorubicyna liposomalna (kat. 1)**   |
| karfilzomib/ deksametazon (kat. 1)**   | cyklofosfamid/lenalidomid/ deksametazon (kat. 2A)   |
| karfilzomib/lenalidomid/ deksametazon (kat. 1)***                                    | deksametazon/cyklofosfamid/ etopozyd/ cisplatylna (DCEP) (kat. 2A)†   |
| daratumumab (kat. 2A)#, ##   | deksametazon/talidomid/ cisplatylna/ doksorubicyna/ cyklofosfamid/ etopozyd (DT-PACE)±bortezomib (VDT-PACE) (kat. 2A) † |
| daratumumab##/bortezomib/ deksametazon (kat. 1)                                      | elotuzumab/bortezomib/deksametazon (kat. 2A)  |
| daratumumab##/lenalidomid/ deksametazon (kat. 1)                                     | terapia wysokodawkowa cyklofosfamidem (kat. 2A)   |
| elotuzumab###/lenalidomid/ deksametazon (kat. 1)***                                  | iksazomib^/ deksametazon** (kat. 2A)  |
| iksazomib^/lenalidomid/ deksametazon (kat. 1)***                                     | panobinostat††/bortezomib/ deksametazon (kat. 1)  |
| lenalidomid/ deksametazon^^ (kat. 1)**   | panobinostat††/carfilzomib** (kat. 2A)  |
| <b>pomalidomid^^^/deksametazon^^ (kat. 1)**</b>                                      | pomalidomid^^^/cyklofosfamid/ deksametazon (kat. 2A)  |
| pomalidomid^^^/bortezomib/ deksametazon (kat. 2A)                                    |   |
| pomalidomid^^^/karfilzomib/ deksametazon (kat. 2A)                                   |   |

kat. - kategoria; kategoria 1 - rekomendacja na podstawie dowodu o wysokiej jakości (np. randomizowane badania kliniczne), powszechna zgoda wśród członków NCCN; kategoria 2A - rekomendacja na podstawie dowodu o niższej jakości, powszechna zgoda wśród członków NCCN; kategoria 2B - rekomendacja na podstawie dowodu o niższej jakości i brak konsensu wśród członków NCCN; kategoria 3 - rekomendacja na podstawie dowodu o jakiegokolwiek jakości, związana z dużymi różnicami opinii;

\* wybrane schematy, nie wszystkie możliwe; zalecana profilaktyka przeciwko wirusowi półpaśca u chorych leczonych inhibitorami proteasomu; podanie podskórne bortezomibu jest preferowaną drogą podania u chorych z wcześniej występującą neuropatią obwodową lub chorych z dużym ryzykiem jej wystąpienia; aspiryna w pełnej dawce jest zalecana w przypadku stosowania czynnika immunomodulującego; zalecane jest terapeutyczne stosowanie leczenia przeciwzakrzepowego u chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia zakrzepicy;

\*\* schematy trzylekowe powinny być stosowane jako terapia standardowa chorych ze szpiczakiem mnogim; chorzyw podeszłym wieku powinni być leczeni schematami dwulekowymi;

\*\*\* do badań klinicznych dla tych schematów włączono chorych wcześniej nieleczonych lenalidomidem lub ze szpiczakiem mnogim wrażliwym na leczenie lenalidomidem;

# wskazany w leczeniu chorych leczonych uprzednio co najmniej trzema schematami, w tym z udziałem inhibitora proteasomu i czynnika immunomodulującego, lub u których stwierdzono podwójną oporność na leczenie inhibitorem proteasomu i czynnikiem immunomodulującym;

## może zakłócać wyniki testów serologicznych;

### wskazany w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych, którzy otrzymali uprzednio 1-3 schematy terapii;

^ wskazany u chorych leczonych uprzednio co najmniej jednym schematem;

^^ można rozważyć stosowanie lenalidomidu lub pomalidomidu w monoterapii chorych nietolerujących leczenia steroidami;

^^^ wskazany u chorych leczonych uprzednio co najmniej dwoma schematami, w tym z udziałem czynnika immunomodulującego i inhibitora proteasomu, u których stwierdzono progresję choroby w ciągu  $\leq 60$  dni od zakończenia ostatniej terapii;

† terapia zarezerwowana w leczeniu agresywnego szpiczaka mnogiego;

†† wskazany u chorych leczonych uprzednio co najmniej dwoma schematami, w tym z udziałem bortezomibu i czynnika immunomodulującego.

### 2.9.3 British Committee for Standards in Haematology oraz UK Myeloma Forum (BCSH i UKMF 2014)

Wytyczne *British Committee for Standards in Haematology* (BCSH) i *UK Myeloma Forum* (UKMF) opublikowano w lutym 2014 roku.<sup>7</sup> U chorych z nawrotowym szpiczakiem mnogim BCSH i UKMF zalecają:

- indywidualny dobór terapii w zależności od czasu nawrotu, wieku pacjenta, poprzedniej terapii, czynności szpiku kostnego, chorób współtowarzyszących oraz preferencji pacjenta;
- schematy zawierające lenalidomid, talidomid, bortezomib;
- w przypadku przeciwwskazań do leczenia talidomidem, należy zastosować bortezomib lub lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem oraz opcjonalnie dodatkową chemioterapię;
- ponowny autologiczny przeszczep komórek macierzystych, jeśli odpowiedź na pierwszy była wystarczająca (progresja choroby wystąpiła najwcześniej po 18 miesiącach);
- udział w badaniach klinicznych, najlepiej I/II fazy;
- dobra terapia wspomagająca - ma istotne znaczenie.

U chorych z oporną na leczenie indukcyjne postacią szpiczaka mnogiego szczególnie zalecane są:

- udział w badaniach klinicznych;
- schematy z udziałem bortezomibu u chorych, którzy nie tolerują talidomidu bądź nie odpowiedzieli na I linię leczenia;
- schematy z udziałem lenalidomidu u chorych z neuropatią obwodową stopnia  $\geq 2$ .

W wytycznych nie odnaleziono zaleceń postępowania w przypadku niepowodzenia co najmniej dwóch opcji terapeutycznych w tym z zastosowaniem bortezomibu i z zastosowaniem lenalidomidu.

Wśród strategii uwzględniających nowe leki w leczeniu chorych z nawrotowym szpiczakiem mnogim wymieniane są: **pomalidomid**, karfilzomib i bendamustyna.

#### 2.9.4 Grupa ekspertów, Europa

Zgodnie z aktualizacją wytycznych uwzględniających najnowsze dane i opinie ekspertów, dotyczących standardów postępowania w przypadku szpiczaka mnogiego w Europie (pokrywają one m.in. zakres wytycznych *European Myeloma Network*),<sup>22,23,24</sup> leczenie nawrotu szpiczaka mnogiego powinno być zindywidualizowane. Dla chorych ze szpiczakiem mnogim z remisją trwającą ponad 18 m-cy po pierwszej transplantacji należy rozważyć ponowne przeprowadzenie autologicznego/allogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT, ang. *Autologous/Allogenic Stem Cell Transplant*). Początkowe leczenie farmakologiczne w przypadku nawrotu uwzględnia schematy z udziałem środków alkilujących oraz oparte na deksametazonie, bortezomibie lub lekach immunomodulujących. Ponowne leczenie tym samym lekiem może być rozważane w przypadku, gdy leczenie to związane jest z odpowiedzią istotną klinicznie utrzymującą się przez odpowiednio długi okres oraz z akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

W leczeniu postaci nawrotowej szpiczaka mnogiego wymieniane są: schematy oparte na talidomidzie, bortezomibie lub lenalidomidzie oraz inne leki, jak np. bendamustyna, inhibitory proteasomu drugiej generacji – karfilzomib, iksazomib, marizomib i oprozomib oraz leki immunomodulujące trzeciej generacji – **pomalidomid**. Wybór leczenia powinien opierać się na wynikach wcześniej zastosowanych terapii.

#### 2.9.5 Medical Scientific Advisory Group (aktualizacja MSAG 2015)

Według *Medical Scientific Advisory Group* (MSAG) nie ma jednego standardowego schematu postępowania w przypadku nawrotowego szpiczaka mnogiego, a wybór terapii powinien być indywidualny i uwzględniać rodzaj poprzedniej terapii, czas odpowiedzi na poprzednią terapię oraz ogólny stan chorego.<sup>25</sup>

W nawrotowym lub opornym szpiczaku mnogim MSAG zaleca schematy oparte na talidomidzie, lenalidomidzie, **pomalidomidzie**, bortezomibie oraz czynnikach alkilujących, antracyklinach i kortykosteroidach podawanych w monoterapii bądź w różnych skojarzeniach i w różnej kolejności. Nie określono najlepszej sekwencji leczenia. Wybór leków o nowym mechanizmie działania zależy od dostępności w danym kraju, możliwości podania terapii dożylniej (np. bortezomib), działań niepożądanych poszczególnych leków w kontekście innych chorób towarzyszących.

Jeśli nawrót choroby nastąpił po >6 miesiącach od zakończenia poprzedniej terapii, można ponownie podać ten sam schemat leczenia jednak należy spodziewać się gorszego czasu i jakości odpowiedzi.

Drugie ASCT może być rozważone u chorych osiagających przynajmniej częściową odpowiedź na leczenie i trwałą remisję choroby po pierwszym ASCT.

Jeśli wszystkie nowoczesne leki i ich różne kombinacje zostały wyczerpane można rozważyć użycie cyklofosfamidu w umiarkowanych dawkach, bendamustyny, melfalanu w dawkach niemieloablacyjnych lub kortykosteroidów w niskich dawkach w celu złagodzenia objawów choroby u pacjentów, którzy nie tolerują żadnych dalszych terapii.



**Pomalidomid** w skojarzeniu z deksametazonem jest dostępny w ramach *Pharmaceutical Benefit Scheme* od 1 sierpnia 2015 r. w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim, po niepowodzeniu co najmniej dwóch schematów leczenia w tym z zastosowaniem lenalizomidu i bortezomibu.

### 2.9.6 National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2016)

#### Pierwszy nawrót choroby

Monoterapia bortezomibem jest rekomendowana jako opcja terapeutyczna leczenia progresywnego szpiczaka mnogiego u chorych po pierwszym nawrocie choroby po 1 wcześniejszym schemacie leczenia oraz u chorych po transplantacji szpiku lub niekwalifikujących się do niego, w następujących okolicznościach:

- odpowiedź na leczenie bortezomibem jest mierzona przy pomocy stężenia białka M w surowicy po  $\leq 4$  cyklach leczenia, natomiast leczenie jest kontynuowane jedynie u chorych z całkowitą lub częściową odpowiedzią (redukcja stężenia białka M w surowicy o co najmniej 50% lub, w przypadku braku możliwości zmierzenia stężenia białka M, inny alternatywny biochemiczny wyznacznik odpowiedzi na leczenie);
- producent zwraca całkowity koszt bortezomibu u chorych, którzy po  $\leq 4$  cyklach leczenia nie osiągnęli przynajmniej częściowej odpowiedzi.

Chorzy otrzymujący bortezomib w monoterapii, którzy nie spełniają kryteriów opisanych powyżej, powinni mieć możliwość kontynuowania terapii.

#### Drugie autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych

Drugie autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych można zaoferować odpowiednim chorym z nawrotowym szpiczakiem mnogim, którzy ukończyli terapię indukcyjną bez progresji choroby i u których czas trwania odpowiedzi na leczenie wynosił ponad 24 miesiące po pierwszym autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych.

Drugie autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych można zaoferować odpowiednim chorym z nawrotowym szpiczakiem mnogim, którzy ukończyli terapię indukcyjną bez progresji choroby i u których czas trwania odpowiedzi na leczenie wynosił 12-24 miesiące po pierwszym autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych.

Chorzy z nawrotowym szpiczakiem mnogim są bardziej odpowiedni do drugiego autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych w przypadku:

- dobrej odpowiedzi na pierwsze autologiczne przeszczepienie komórek;
- niższego stopnia zaawansowania choroby wg ISS;
- mniejszej liczby w wcześniejszych terapiach;
- dobrej sprawności fizycznej;
- braku niekorzystnych wyników badania FISH (fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*).

---

### Dalsza terapia

Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest rekomendowany, w ramach wskazania rejestracyjnego, jako opcja terapeutyczna leczenia szpiczaka mnogiego jedynie u chorych, którzy otrzymali dwie lub więcej wcześniejszych terapii, pod warunkiem, że koszt lenalidomidu u chorych leczonych przez >26 cykli (28-dniowych; 2 lata) zostanie poniesiony przez producenta.

Chorzy otrzymujący lenalidomid w leczeniu szpiczaka mnogiego, którzy nie otrzymali przynajmniej dwóch wcześniejszych terapii, powinni mieć możliwość kontynuowania terapii.

**Pomalidomid** w skojarzeniu z deksametazonem nie jest rekomendowany w ramach wskazania rejestracyjnego w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.

Chorzy otrzymujący pomalidomid przed publikacją wytycznych powinni mieć możliwość kontynuowania terapii.<sup>26</sup>

Decyzja dotycząca pomalidomidu wynika z wysokich inkrementalnych współczynników kosztów-żyteczności dla pomalidomidu w skojarzeniu z niskodawkowym deksametazonem w porównaniu z bortezomibem w skojarzeniu z wysokodawkowym deksametazonem (ok. 50 000 GBP/QALY), talidomidem w skojarzeniu z wysokodawkowym deksametazonem i cyklofosfamidem oraz bendamustyną w skojarzeniu z talidomidem i niskodawkowym deksametazonem (ok. 70 000 GBP/QALY), a także z niepewności w odniesieniu do względnej efektywności pomalidomidu w porównaniu z obecną praktyką. Deksametazon w wysokiej dawce uwzględniony w badaniu MM-003 jako grupa kontrolna dla pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w niskiej dawce nie odpowiada aktywnemu leczeniu w Anglii.<sup>27</sup>

#### **2.9.7 European Society for Medical Oncology (ESMO 2013)**

Zgodnie z wytycznymi *European Society for Medical Oncology* (ESMO) opublikowanymi w 2013 roku wśród schematów stosowanych w leczeniu nawrotowego i opornego na leczenie szpiczaka mnogiego wymienia się:<sup>28</sup>

- lenalidomid w połączeniu z deksametazonem;
- bortezomib stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z pegylowaną doksorubicyną albo deksametazonem;
- talidomid i bendamustyna są skutecznymi lekami, często stosowanymi, mimo iż nie mają odpowiedniego wskazania;
- terapietrójlekowe wykazały skuteczność w badaniach klinicznych II fazy, ale tylko w jednym badaniu z randomizacją skuteczność VTD była istotnie statystycznie

wyższa w porównaniu z TD w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji u pacjentów z nawrotem po ASCT;

- młodzi pacjenci mogą być poddani powtórnej ASCT, jeśli odpowiedzieli wystarczająco dobrze na poprzednią a czas przeżycia bez progresji był dłuższy niż 24 miesiące; w przypadku nawrotu allogeniczna SCT powinna być przeprowadzona wyłącznie w warunkach badania klinicznego;
- o ile jest to możliwe, pacjenci powinni uczestniczyć w badaniach klinicznych - **pomalidomid**, lek immunomodulujący III klasy oraz karfilizomib, inhibitor proteasomu II klasy, w chwili powstawania rekomendacji nie mogły być stosowane w Europie, poza badaniami klinicznymi.

### 2.9.8 Podsumowanie

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 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.<sup>3</sup>

W przypadku wytworzenia się oporności na bortezomib i lenalidomid należy rozważyć możliwość leczenia nowymi lekami, to jest inhibitorem proteasomu II generacji - karfilizomibem - oraz nowym lekiem immunomodulującym - **pomalidomidem**, które zostały wskazane w zaleceniach Polskiej Unii Onkologii z 2013 roku<sup>3</sup> i Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2016 roku.<sup>20</sup>

**Pomalidomid** jest lekiem, który uzyskał zezwolenie na dopuszczenie do obrotu, przez EMA w sierpniu 2013, przy czym część wytycznych praktyki klinicznej dotyczy wcześniejszego okresu - np. w wytycznych ESMO wskazuje się udział w badaniach klinicznych, jako jedyną możliwość zastosowania pomalidomidu.<sup>10</sup>

Na zastosowanie **pomalidomidu** w leczeniu chorych z postacią nawrotową i oporną, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid, jak i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby, wskazują wytyczne opracowane przez Polską Grupę Szpiczakową z 2016 roku,<sup>20</sup> NCCN z 2017 roku,<sup>9</sup> *Medical Scientific Advisory Group* z 2015 roku<sup>25</sup> oraz Grupy Ekspertów, Europa z 2012 roku.<sup>23,24</sup>

## 2.10 Rekomendacje refundacyjne

Poniżej przedstawiono odnalezione rekomendacje lokalnych agencji oceny technologii medycznych dotyczące pomalidomidu w analizowanym wskazaniu.

Rekomendacje AOTMiT przedstawiono w rozdz. 6.

- Rekomendacja NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*)

Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem **nie jest rekomendowany** w ramach wskazania rejestracyjnego w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.

Chorzy otrzymujący pomalidomid przed publikacją wytycznych powinni mieć możliwość kontynuowania terapii.<sup>26,27</sup>

W przygotowaniu są nowe rekomendacje (aktualizacja rekomendacji TA338 opisanej powyżej) dotyczące stosowania pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib. Zgodnie z opinią NICE niezbędna jest ponowna ocena interwencji.<sup>29</sup> Planowana data publikacji: styczeń 2017 r.<sup>30</sup>

Szczegółowe wytyczne NICE dotyczące leczenia nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego przedstawiono w rozdz. 2.9.6.

- Rekomendacja HAS (*Haute Autorité de Santé, Francja*)

W styczniu tego roku *Haute Autorité de Santé* (HAS, Francja) wydało **pozytywną rekomendację** odnośnie włączenia pomalidomidu (Imnovid®, kapsułki 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg) na listę leków szpitalnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.<sup>31</sup>

- Rekomendacja PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Australia*)

Na podstawie opinii z listopada 2014 r. PBAC **rekomenduje** umieszczenie pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem na liście leków refundowanych w leczeniu chorych z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, którzy byli wcześniej nieskutecznie leczeni lenalidomidem i bortezomibem. Niepowodzenie leczenia zdefiniowano jako progresja choroby podczas leczenia lub w ciągu 6 miesięcy po jego zakończeniu.<sup>32</sup>

W marcu 2016 r. kryteria kwalifikacji chorych do leczenia pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem zmodyfikowano na:

- o niepowodzenie leczenia lenalidomidem (progresja choroby);

i

- o niepowodzenie leczenia bortezomibem (brak osiągnięcia co najmniej częściowej odpowiedzi na leczenie lub progresja choroby);

lub

- o ciężka nietolerancja lub toksyczność bortezomibu niereagująca na klinicznie odpowiednie dostosowanie dawki.<sup>33</sup>

- Rekomendacja SMC (Scottish Medicines Consortium, Szkocja)

Dnia 08.12.2014 r. pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem został **zaakceptowany do stosowania w ramach NHS Scotland** w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.

Stosowanie pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem związane było z istotnym wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu do stosowania deksametazonu w wysokich dawkach u chorych z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim.<sup>34</sup>

- Rekomendacja CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Kanada)

Na podstawie opinii z dnia 31 lipca 2014 r. *pan-Canadian Oncology Drug Review* (pCORD) **rekomenduje** umieszczenie pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem na liście leków refundowanych w leczeniu chorych z nawrotowym i/lub opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby, pod warunkiem poprawy opłacalności kosztowej terapii do akceptowalnego poziomu.

Pomalidomid powinien stanowić także opcję terapeutyczną u chorych z przeciwwskazaniem do leczenia bortezomibem lub z jego nietolerancją, jednak jedynie w przypadku niepowodzenia terapii lenalidomidem.<sup>35</sup>

- Rekomendacja IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*, Niemcy)

Zgodnie z dokumentem IQWiG dodatkowa korzyść leku sierociego potwierdzona jest przez jego rejestrację.<sup>36</sup> W dokumencie *IQWiG-Berichte – Nr. 351 Pomalidomid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V* z 2016 roku nie wykazano dodatkowej korzyści terapii pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby, ze względu na brak przedstawienia odpowiednich dowodów.<sup>37,38</sup>

- Rekomendacja AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*, Walia)

Na podstawie opinii z lipca 2015 r. AWMSG rekomenduje stosowanie **pomalidomidu** w skojarzeniu z deksametazonem w ramach *NHS Wales* w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.<sup>39</sup>

### 3 Interwencja

Analizowaną interwencją jest pomalidomid (Imnovid®, ████████) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.

Szczegółowe dane dotyczące pomalidomidu przedstawiono poniżej, natomiast deksametazonu - w rozdziale 4.2.

#### 3.1 Pomalidomid (Imnovid®)

##### 3.1.1 Dane produktu

Pomalidomid (Imnovid®) w październiku 2009 roku otrzymał status **leku sierocego w terapii chorych ze szpiczakiem mnogim**,<sup>40</sup> zgodnie z obowiązującym prawem europejskim,<sup>41</sup> a w sierpniu 2013 roku uzyskał dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące pomalidomidu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*)<sup>42</sup> oraz najbardziej aktualnej wersji Charakterystyki Produktu Leczniczego dostarczonej przez Wnioskodawcę.<sup>43</sup>

**Tab. 10. Zestawienie danych dotyczących analizowanej interwencji.**

|                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| Nazwa międzynarodowa                 | pomalidomide   |
| Nazwa handlowa                       | Imnovid®   |
| Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC) | leki immunomodulujące (L04AX06)  |
| Postać                               | kapсуłka twarda: 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg  |
| Skład jakościowy i ilościowy         | 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg pomalidomidu, zawartość kapsułki: mannitol, skrobia żelowana, sodu stearylofumaratan, otoczka kapsułki: żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), indygotyna (E132), żelaza tlenek żółty (E172) oraz biały i czarny tusz, tusz nadruku: biały tusz - szelak, tytanu dwutlenek (E171), symetykon, glikol propylenowy (E1520) i amonu wodorotlenek (E527); czarny tusz - szelak, żelaza tlenek czarny (E172), glikol propylenowy (E1520) i amonu wodorotlenek (E527) |
| Data dopuszczenia do obrotu          | 05 sierpnia 2013   |
| Data przedłużenia pozwolenia         | na   |

|  |  |
|--|--|
| Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej | EU/1/13/850/001-004  |
| Podmiot odpowiedzialny   | Celgene Europe Ltd.<br>1 Longwalk Road<br>Stockley Park<br>Uxbridge<br>UB11 1DB<br>Wielka Brytania |

### 3.1.2 Mechanizm działania

Pomalidomid wykazuje bezpośrednie działanie przeciwnowotworowe na szpiczaka, działanie immunomodulujące oraz hamuje wzrost szpiczaka mnogiego poprzez zahamowanie wzrostu guza. Pomalidomid hamuje w szczególności proliferację i indukuje apoptozę nowotworowych komórek hematopoetycznych. Ponadto, pomalidomid hamuje proliferację linii komórkowych szpiczaka mnogiego opornych na lenalidomid i wykazuje działanie synergistyczne z deksametazonem w indukowaniu apoptozy komórek guza, zarówno na linii komórkowe wrażliwe na lenalidomid, jak i na linii komórkowe odporne na lenalidomid. Pomalidomid zwiększa odporność komórkową zależną od komórek T i komórek NK (*Natural Killer*) oraz hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. TNF- $\alpha$  i IL-6) przez monocyty. Pomalidomid hamuje angiogenezę przez hamowanie migracji i adhezji komórek śródbłonna.

### 3.1.3 Zarejestrowane wskazania

Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.

### 3.1.4 Dawkowanie i sposób podania

Leczenie musi być rozpoczęte i prowadzone pod nadzorem lekarzy, którzy mają doświadczenie w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim.

#### Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa pomalidomidu to 4 mg raz na dobę, przyjmowana doustnie w dniach od 1 do 21, w powtarzanych 28-dniowych cyklach. Zalecana dawka deksametazonu to 40 mg przyjmowana doustnie raz na dobę w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego 28-dniowego cyklu leczenia.

Dawkowanie kontynuuje się lub modyfikuje na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych.

W przypadku progresji choroby należy zaprzestać leczenia.



### Dostosowanie dawki pomalidomidu lub przerwanie leczenia

Poniżej przedstawiono wytyczne dotyczące przerywania leczenia i zmniejszania dawki pomalidomidu, w przypadku wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych.

**Tab. 11. Wytyczne dotyczące dostosowania dawki pomalidomidu.**

| Toksyczność   | Dostosowanie dawki   |
|---|--|
| Neutropenia<br>ANC* < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l lub gorączka neutropeniczna (gorączka ≥ 38,5°C i ANC < 1 x 10 <sup>9</sup> /l) | Przerwać leczenie pomalidomidem i wykonywać CBC** raz w tygodniu.                      |
| ANC powróci do ≥ 1 x 10 <sup>9</sup> /l   | Wznowić leczenie pomalidomidem w dawce 3 mg na dobę.                                   |
| Ponowne zmniejszenie się do < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l  | Przerwać leczenie pomalidomidem.   |
| ANC powróci do ≥ 1 x 10 <sup>9</sup> /l   | Wznowić leczenie pomalidomidem w dawce o 1 mg mniejszej od dawki uprzednio stosowanej. |
| Trombocytopenia<br>Liczba płytek krwi < 25 x 10 <sup>9</sup> /l   | Przerwać leczenie pomalidomidem i wykonywać CBC** raz w tygodniu.                      |
| Liczba płytek krwi powróci do ≥ 50 x 10 <sup>9</sup> /l   | Wznowić leczenie pomalidomidem w dawce 3 mg na dobę.                                   |
| Ponownie zmniejszy się do < 25 x 10 <sup>9</sup> /l   | Przerwać leczenie pomalidomidem.   |
| Liczba płytek krwi ≥ 50 x 10 <sup>9</sup> /l  | Wznowić leczenie pomalidomidem w dawce o 1 mg mniejszej od dawki uprzednio stosowanej. |

\*ANC - bezwzględna liczba neutrofilii (ang. *Absolute Neutrophil Count*); \*\*CBC - morfologia krwi z rozmazem (ang. *Complete Blood Count*).

Warunkiem rozpoczęcia nowego cyklu leczenia pomalidomidem jest liczba neutrofilii ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/l oraz liczba płytek krwi ≥ 50 x 10<sup>9</sup>/l.

W przypadku wystąpienia neutropenii, lekarz powinien rozważyć zastosowanie czynników wzrostu.

W przypadku pozostałych działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia, które oceniono jako związane z pomalidomidem, leczenie należy przerwać i wznowić je stosując dawkę o 1 mg mniejszą od dawki uprzednio stosowanej, jeśli w ocenie lekarza działania niepożądane zmniejszyły się do ≤ 2. stopnia.

Jeśli działania niepożądane występują po zmniejszeniu dawki do 1 mg, należy zakończyć podawanie produktu leczniczego.

Należy rozważyć przerwanie lub zakończenie leczenia pomalidomidem w przypadku wystąpienia wysypki skórnej stopnia 2.-3.

Należy zakończyć leczenie pomalidomidem w przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego, wysypki stopnia 4., wysypki złuszczonej lub pęcherzowej. Nie należy wznowiać leczenia po ustąpieniu tych odczynów.

Jeśli z pomalidomidem podawane są silne inhibitory CYP1A2 (np. cyprofloksacyna, enoksacyna i fluwoksamina), należy zmniejszyć dawkę pomalidomidu o 50%.

**Tab. 12. Wytyczne dotyczące dostosowania dawki pomalidomidu.**

| Toksyczność   | Dostosowanie dawki  |
|---|---|
| Dyspepsja = 1.-2. stopnia   | Utrzymać dawkę i zastosować leczenie antagonistami receptorów histaminowych (H <sub>2</sub> ) lub odpowiednikiem. Jeśli objawy nie ustępują, obniżyć dawkę o jeden poziom.            |
| Dyspepsja ≥ 3. stopnia  | Przerwać podawanie leku do momentu uzyskania kontroli nad objawami. Po wznowieniu leczenia dodać antagonistę receptora H <sub>2</sub> lub odpowiednik i obniżyć dawkę o jeden poziom. |
| Obrzęk ≥ 3. stopnia   | W razie potrzeby zastosować leki diuretyczne i obniżyć dawkę o jeden poziom.  |
| Splątanie lub wahania nastroju ≥ 2. stopnia                       | Przerwać podanie leku do momentu ustąpienia objawów. Po wznowieniu leczenia obniżyć dawkę o jeden poziom.   |
| Oslabienie mięśni ≥ 2. stopnia                                    | Przerwać podawanie leku do momentu osłabienia mięśni ≤ 1. stopnia. Po wznowieniu leczenia obniżyć dawkę o jeden poziom.   |
| Hiperglikemia ≥ 3. stopnia  | Obniżyć dawkę o jeden poziom. W razie konieczności zastosować insulinę lub doustne leki hipoglikemizujące.  |
| Ostre zapalenie trzustki  | Przerwać leczenie deksametazonem.   |
| Inne działania niepożądane ≥ 3. stopnia związane z deksametazonem | Zaprzestać podawania deksametazonu do momentu złagodzenia działań niepożądanych do ≤ 2. stopnia. Wznowić leczenie w dawce obniżonej o jeden poziom.                                   |

Obniżenie poziomów dawkowania deksametazonu:

Obniżenie poziomu dawki (wiek ≤ 75 lat): dawka początkowa - 40 mg; poziom dawki 1 - 20 mg; poziom dawki 2 - 10 mg w dniach 1, 8, 15 i 22, każdego 28-dniowego cyklu leczenia.

Obniżenie poziomu dawki (wiek > 75 lat): dawka początkowa - 20 mg; poziom dawki 1 - 12 mg; poziom dawki 2 - 8 mg w dniach 1, 8, 15 i 22, każdego 28-dniowego cyklu leczenia.

Jeśli objawy toksyczne nie ustąpią w ciągu 14 dni, dawka deksametazonu zostanie obniżona o jeden poziom.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Dzieci i młodzież*

Brak wskazań do stosowania pomalidomidu u dzieci w wieku 0-17 lat w szpiczaku mnogim.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U osób w podeszłym wieku nie jest wymagane dostosowanie dawki pomalidomidu.

U osób w wieku > 75 lat dawka początkowa deksametazonu wynosi 20 mg raz na dobę w dniach 1, 8, 15 i 22, każdego 28-dniowego cyklu leczenia.

### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest wymagane dostosowanie dawki pomalidomidu.

W dniu, w którym pacjent jest poddawany hemodializie, pomalidomid należy przyjąć po hemodializie.

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Pacjenci, u których całkowite stężenie bilirubiny w osoczu krwi  $>2$  mg/dl byli wyłączeni z badań klinicznych. Zaburzenia czynności wątroby mają nieznaczny wpływ na farmakokinetykę pomalidomidu. U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (zgodnie z klasyfikacją Child - Pugh), nie jest wymagane dostosowanie dawki początkowej pomalidomidu. Pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy jednak dokładnie monitorować w kierunku występowania działań niepożądanych, a w razie potrzeby należy zmniejszyć dawkę lub przerwać leczenie pomalidomidem.

### Sposób podawania

Podanie doustne.

Pomalidomid należy przyjmować o tej samej porze każdego dnia. Kapsułek nie wolno otwierać, łamać ani rozgryzać. Ten produkt leczniczy należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą, razem z pokarmem lub bez pokarmu. Jeśli pacjent zapomniał przyjąć dawkę pomalidomidu w dniu, kiedy powinna zostać przyjęta, powinien przyjąć kolejną dawkę o wyznaczonej porze następnego dnia. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W celu wyjęcia kapsułki z blistra, kapsułkę należy nacisnąć wyłącznie z jednej strony, zmniejszając w ten sposób ryzyko jej zniekształcenia lub uszkodzenia.

#### **3.1.5 Przeciwwskazania**

- Ciąża.
- Kobiety mogące zajść w ciążę, chyba że spełnione są wszystkie warunki programu zapobiegania ciąży.
- Pacjenci płci męskiej niezdolni do przestrzegania metod antykoncepcji lub postępowania zgodnie z ich wymaganiami.
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

#### **3.1.6 Przedawkowanie**

W badaniach, w których pomalidomid podawano w dawce pojedynczej 50 mg zdrowym ochotnikom, a w dawce wielokrotnej 10 mg raz na dobę pacjentom ze szpiczakiem mnogim, nie zgłaszano ciężkich działań niepożądanych w związku z przedawkowaniem. Pomalidomid był usuwany przez hemodializę.

W przypadku przedawkowania zaleca się leczenie podtrzymujące.

### 3.1.7 Działania niepożądane

#### Streszczenie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi w badaniach klinicznych działaniami niepożądanymi były zaburzenia krwi oraz układu chłonnego, w tym niedokrwistość (45,7%), neutropenia (45,3%) oraz trombocytopenia (27%); zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, w tym zmęczenie (28,3%), gorączka (21%), obrzęk obwodowy (13%); zakażenia i zarażenia pasożytnicze, w tym zapalenie płuc (10,7%).

Działania niepożądane dotyczące neuropatii obwodowej zgłoszono u 12,3% pacjentów, natomiast żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej - u 3,3% pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi 3. lub 4. stopnia były zaburzenia krwi i układu chłonnego, w tym neutropenia (41,7%), niedokrwistość (27%) i trombocytopenia (20,7%); zakażenia i zarażenia pasożytnicze, w tym zapalenie płuc (9%); zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, w tym zmęczenie (4,7%), gorączka (3%) oraz obrzęk obwodowy (1,3%). Najczęściej zgłaszanym ciężkim działaniem niepożądanym było zapalenie płuc (9,3%). Inne zgłaszane ciężkie działania niepożądane obejmowały gorączkę neutropeniczną (4%), neutropenię (2,0%), trombocytopenię (1,7%) oraz zdarzenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (1,7%).

Działania niepożądane występowały częściej w trakcie pierwszych 2 cykli leczenia pomalidomidem.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W randomizowanym badaniu (CC-4047-MM-003), 302 pacjentom z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim podawano 4 mg pomalidomidu raz na dobę przez 21 dni każdego z 28-dniowych cykli, w skojarzeniu z cotygodniową małą dawką deksametazonu.

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych pomalidomidem z deksametazonem wymieniono poniżej, według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania wszystkich reakcji niepożądanych oraz reakcji niepożądanych 3. lub 4. stopnia.

Częstości występowania działań niepożądanych to częstości zgłoszone w badaniu pomalidomidu z deksametazonem CC-4047-MM-003 (n = 302) oraz obserwowane po wprowadzeniu do obrotu. W obrębie każdej klasy układów i narządów oraz każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości zdefiniowano zgodnie z wytycznymi i są one następujące: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ).

**Tab. 13. Działania niepożądane zgłoszone w badaniu klinicznym u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych po malidomidem.**

| Klasy układów i narządów /Zalecana terminologia                      | Wszystkie działania niepożądane/ Częstość występowania  | Działania niepożądane 3.-4. stopnia/ Częstość występowania  |
|--|---|---|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                                   | Bardzo często<br>Zapalenie płuc (zakażenia bakteryjne, wirusowe oraz grzybicze, w tym zakażenia oportunistyczne)<br>Często<br>Posocznica neutropeniczna<br>Odoskrzelowe zapalenie płuc<br>Zapalenie oskrzeli<br>Zakażenie dróg oddechowych<br>Zakażenie górnych dróg oddechowych<br>Zapalenie nosogardzieli<br>Półpasiec<br>Częstość nieznana<br>Reaktywacja zapalenia wątroby typu B | Często<br>Posocznica neutropeniczna<br>Zapalenie płuc (zakażenia bakteryjne, wirusowe oraz grzybicze, w tym zakażenia oportunistyczne)<br>Odoskrzelowe zapalenie płuc<br>Zakażenie dróg oddechowych<br>Zakażenie górnych dróg oddechowych<br>Niezbyt często<br>Zapalenie oskrzeli<br>Półpasiec<br>Częstość nieznana<br>Reaktywacja zapalenia wątroby typu B |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | Niezbyt często<br>Rak podstawnokomórkowy skóry<br>Rak płaskonabłonkowy skóry  | Niezbyt często<br>Rak podstawnokomórkowy skóry<br>Rak płaskonabłonkowy skóry  |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                                   | Bardzo często<br>Neutropenia<br>Trombocytopenia<br>Leukopenia<br>Niedokrwistość<br>Często<br>Gorączka neutropeniczna<br>Pancytopenia*   | Bardzo często<br>Neutropenia<br>Trombocytopenia<br>Niedokrwistość<br>Często<br>Gorączka neutropeniczna<br>Leukopenia<br>Pancytopenia*   |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                                  | Bardzo często<br>Zmniejszony apetyt<br>Często<br>Hiperkaliemia<br>Hiponatremia<br>Hiperurykemia*<br>Niezbyt często<br>Zespół lizy guza*   | Często<br>Hiperkaliemia<br>Hiponatremia<br>Hiperurykemia*<br>Niezbyt często<br>Zmniejszony apetyt<br>Zespół lizy guza*  |
| Zaburzenia psychiczne  | Często<br>Splątanie   | Często<br>Splątanie   |
| Zaburzenia układu nerwowego  | Często<br>Zmniejszony poziom świadomości<br>Neuropatia obwodowa czuciowa  | Często<br>Zmniejszony poziom świadomości  |

| Klasy układów i narządów /Zalecana terminologia                | Wszystkie działania niepożądane/ Częstość występowania  | Działania niepożądane 3.-4. stopnia/ Częstość występowania   |
|--|---|--|
|  | Zawroty głowy<br>Drżenie<br>Krwotok wewnątrzczaszkowy*<br>Niezbyt często<br>Udar mózgu*                                 | Niezbyt często<br>Neuropatia obwodowa czuciowa<br>Zawroty głowy<br>Drżenie<br>Udar mózgu*<br>Krwotok wewnątrzczaszkowy*  |
| Zaburzenia ucha i błędnika                                     | Często<br>Zawroty głowy   | Często<br>Zawroty głowy  |
| Zaburzenia naczyńiowe  | Często<br>Zakrzepica żył głębokich  | Niezbyt często<br>Zakrzepica żył głębokich   |
| Zaburzenia serca   | Często<br>Niewydolność serca*<br>Migotanie przedsionków*<br>Zawał mięśnia sercowego*                                    | Często<br>Niewydolność serca*<br>Migotanie przedsionków*<br>Niezbyt często<br>Zawał mięśnia sercowego*                   |
| Zaburzenia układu immunologicznego                             | Często<br>Obrzęk naczynioruchowy*<br>Pokrzywka*   | Niezbyt często<br>Obrzęk naczynioruchowy*<br>Pokrzywka*  |
| Zaburzenie układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Bardzo często<br>Duszność<br>Kaszel<br>Często<br>Zatorowość płucna<br>Krwawienie z nosa*<br>Śródmiąższowa choroba płuc* | Często<br>Duszność<br>Niezbyt często<br>Zatorowość płucna<br>Kaszel<br>Krwawienie z nosa*<br>Śródmiąższowa choroba płuc* |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | Bardzo często<br>Biegunka<br>Nudności<br>Zaparcia<br>Często<br>Wymioty<br>Krwawienie z przewodu pokarmowego             | Często<br>Biegunka<br>Wymioty<br>Zaparcia<br>Niezbyt często<br>Nudności<br>Krwawienie z przewodu pokarmowego             |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych                           | Niezbyt często<br>Hiperbilirubinemia<br>Zapalenie wątroby*  | Niezbyt często<br>Hiperbilirubinemia   |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                           | Często<br>Wysypka<br>Świąd  | Często<br>Wysypka  |
| Zaburzenia mięśniowo-  | Bardzo często   | Często   |

| Klasy układów i narządów / Zalecana terminologia | Wszystkie działania niepożądane/ Częstość występowania  | Działania niepożądane 3.-4. stopnia/ Częstość występowania  |
|--|---|---|
| szkieletowe i tkanki łącznej                     | Ból kości<br>Kurcze mięśni  | Ból kości<br>Niezbyt często<br>Kurcze mięśni  |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                | Często<br>Zaburzenia czynności nerek<br>Zatrzymanie moczu   | Często<br>Zaburzenia czynności nerek<br>Niezbyt często<br>Zatrzymanie moczu   |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi           | Często<br>Ból w obrębie miednicy  | Często<br>Ból w obrębie miednicy  |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania      | Bardzo często<br>Zmęczenie<br>Gorączka<br>Obrzęk obwodowy   | Często<br>Zmęczenie<br>Gorączka<br>Obrzęk obwodowy  |
| Badania diagnostyczne                            | Często<br>Zmniejszona liczba neutrofilii<br>Zmniejszona liczba białych krwinek<br>Zmniejszona liczba płytek krwi<br>Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej<br>Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi* | Często<br>Zmniejszona liczba neutrofilii<br>Zmniejszona liczba białych krwinek<br>Zmniejszona liczba płytek krwi<br>Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej<br>Niezbyt często<br>Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi* |

\* Działania niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu do obrotu; częstość występowania na podstawie danych z badań klinicznych.

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Teratogenność*

Pomalidomid ma budowę zbliżoną do talidomidu. Talidomid jest substancją czynną o znanym działaniu teratogennym u ludzi, która powoduje ciężkie, zagrażające życiu wady wrodzone. Stwierdzono, że pomalidomid po podaniu w okresie głównej organogenezy, działa teratogennie zarówno u szczurów jak i u królików. W przypadku stosowania pomalidomidu w okresie ciąży można spodziewać się wystąpienia działania teratogennego pomalidomidu u ludzi.

#### *Neutropenia i trombocytopenia*

Neutropenia występowała u 45,3% pacjentów otrzymujących pomalidomid z deksametazonem w małej dawce (Pom + LD-Dex), oraz u 19,5% pacjentów otrzymujących deksametazon w dużej dawce (HD-Dex). Neutropenia 3. lub 4. stopnia występowała u 41,7% pacjentów otrzymujących Pom + LD-Dex, w porównaniu do 14,8% otrzymujących HD-Dex. U pacjentów leczonych Pom + LD-Dex neutropenia rzadko miała ciężki przebieg (2,0% pacjentów), nie prowadziła do zakończenia leczenia, i u 21%

pacjentów prowadziła do przerwania leczenia, a u 7,7% pacjentów do zmniejszenia dawki.

Gorączka neutropeniczna występowała u 6,7% pacjentów otrzymujących Pom + LD-Dex, a nie wystąpiła u żadnego z pacjentów otrzymujących HD-Dex. Wszystkie działania zgłoszono jako działania 3. lub 4. stopnia. Ciężką gorączkę neutropeniczną zgłoszono u 4% pacjentów. Gorączka neutropeniczna prowadziła do przerwania leczenia u 3,7% pacjentów i zmniejszenia dawki u 1,3% pacjentów. Nie prowadziła ona do zakończenia leczenia.

Trombocytopenia występowała u 27% pacjentów otrzymujących Pom + LD-Dex oraz u 26,8% pacjentów otrzymujących HD-Dex. Trombocytopenia 3. lub 4. stopnia występowała u 20,7% pacjentów otrzymujących Pom + LD-Dex oraz u 24,2% otrzymujących HD-Dex. W przypadku pacjentów leczonych Pom + LD-Dex trombocytopenia była ciężka u 1,7% pacjentów, prowadziła do zmniejszenia dawki u 6,3% pacjentów, przerwania leczenia u 8% pacjentów oraz do zakończenia leczenia u 0,7% pacjentów.

#### *Zakażenia*

Zakażenia były najczęstszymi niehematologicznymi objawami toksyczności; występowały u 55% pacjentów otrzymujących Pom + LD-Dex oraz u 48,3% pacjentów otrzymujących HD-Dex. W przybliżeniu połowa z tych zakażeń była 3. lub 4. stopnia; u 24% pacjentów leczonych Pom + LD-Dex i u 22,8% pacjentów otrzymujących HD-Dex.

U pacjentów leczonych Pom + LD-Dex najczęstszymi zakażeniami były zapalenie płuc i zakażenie górnych dróg oddechowych (odpowiednio u 10,7% i 9,3% pacjentów), z czego 24,3% zgłaszanych przypadków miało ciężki przebieg, a u 2,7% ze skutkiem śmiertelnym (5. stopnia). W przypadku pacjentów leczonych Pom + LD-Dex zakażenia prowadziły do zakończenia ich podawania u 2% pacjentów, przerwania leczenia u 14,3% pacjentów oraz do zmniejszenia dawki u 1,3% pacjentów.

#### *Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe*

Zdarzenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej wystąpiły u 3,3% pacjentów otrzymujących Pom + LD-Dex, oraz u 2% pacjentów otrzymujących HD-Dex. Reakcje 3. lub 4. stopnia wystąpiły u 1,3% pacjentów otrzymujących Pom + LD-Dex, a nie wystąpiły u żadnego z pacjentów otrzymujących HD-Dex. W przypadku pacjentów leczonych Pom + LD-Dex zdarzenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej miały ciężki przebieg u 1,7% pacjentów; nie zanotowano przypadków śmiertelnych w badaniach klinicznych, a zdarzenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej nie prowadziły do zakończenia leczenia.

Wszystkim pacjentom uczestniczącym w badaniach klinicznych zapobiegawczo, obowiązkowo podawano kwas acetylosalicylowy (lub inne przeciwzakrzepowe produkty lecznicze u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka). Zaleca się leczenie przeciwzakrzepowe, o ile nie jest przeciwwskazane.



### *Neuropatia obwodowa*

Pacjentów z aktualnie trwającą neuropatią obwodową  $\geq 2$ . stopnia wykluczono z badań klinicznych. Neuropatia obwodowa, głównie 1. lub 2. stopnia, wystąpiła u 12,3% pacjentów otrzymujących Pom + LD-Dex, oraz u 10,7% pacjentów otrzymujących HD-Dex. Reakcje 3. lub 4. stopnia wystąpiły u 1,0% pacjentów otrzymujących Pom + LD-Dex oraz u 1,3% pacjentów otrzymujących HD-Dex. U pacjentów leczonych Pom + LD-Dex nie zgłaszano w badaniach klinicznych przypadków neuropatii obwodowej o ciężkim przebiegu. Neuropatia obwodowa prowadziła do zakończenia leczenia u 0,3% pacjentów.

Mediana czasu do wystąpienia neuropatii wynosiła 2,1 tygodnia i mieściła się w zakresie od 0,1 do 48,3 tygodnia. Mediana czasu do wystąpienia neuropatii wypadła wcześniej u pacjentów otrzymujących HD-Dex w porównaniu do pacjentów otrzymujących Pom + LD-Dex (1,3 tygodnia wobec 2,1 tygodnia).

Mediana czasu do ustąpienia objawów wynosiła 22,4 tygodnia u pacjentów otrzymujących Pom + LD-Dex oraz 13,6 tygodnia u pacjentów otrzymujących HD-Dex. Dolna wartość graniczna 95% CI wynosiła 5,3 tygodnia u pacjentów leczonych Pom + LD-Dex oraz 2 tygodnie u pacjentów otrzymujących HD-Dex.

### *Krwawienia*

Zgłaszano występowanie zaburzeń krwotocznych u pacjentów stosujących pomalidomid, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka, takimi jak jednoczesne stosowanie produktów leczniczych zwiększających skłonność do krwawień. Zdarzenia krwotoczne obejmowały krwawienie z nosa, krwotok wewnątrzczaszkowy oraz krwawienie z przewodu pokarmowego.

---

## 4 Komparatory

### 4.1 Uzasadnienie wyboru

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Źródłem informacji na temat istniejącej praktyki medycznej mogą być m.in.:

- wykaz świadczeń gwarantowanych;
- analiza rynku sprzedaży leków;
- wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi;
- rejestry.

Jeżeli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych).”<sup>1</sup>

Pomalidomid jest lekiem posiadającym status leku sierocego. Zgodnie z obowiązującym prawem europejskim<sup>41</sup> jednym z warunków, jakie muszą zostać spełnione w przypadku leków, mających otrzymać status leków sierocych jest brak innej satysfakcjonującej metody diagnozy, prewencji lub leczenia, która mogłaby zostać zarejestrowana w danym wskazaniu, bądź, jeśli taka metoda istnieje, lek mający otrzymać status leku sierocego, musi wykazywać potwierdzone naukowo, istotne korzyści względem wskazanej populacji.

Pomalidomid otrzymał status leku sierocego w terapii chorych ze szpiczakiem mnogim w październiku 2009 roku, natomiast dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej uzyskał 5 sierpnia 2013 roku.

Autorzy polskich i międzynarodowych wytycznych przedstawionych w rozdziale 2.9, dotyczących leczenia III i dalszych linii nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego, tj. w przypadku wytworzenia się oporności na bortezomib i lenalidomid zalecają schematy leczenia zawierające leki o nowym mechanizmie działania: pomalidomid i karfilzomib. Przy czym, należy podkreślić, że nie istnieje praktyka oraz standardy leczenia tak zaawansowanej postaci szpiczaka mnogiego, na co wskazuje MSAG. W nawrotowym lub opornym szpiczaku mnogim MSAG zaleca schematy oparte na talidomidzie, lenalidomidzie, pomalidomidzie, bortezomibie oraz czynnikach alkilujących, antracyklinach i kortykosteroidach podawanych w monoterapii bądź w różnych skojarzeniach i w różnej kolejności. Nie określono najlepszej sekwencji leczenia. Wybór leków o nowym mechanizmie działania zależy od dostępności w danym kraju, możliwości podania terapii dożylniej (np. bortezomib), działań niepożądanych poszczególnych leków w kontekście innych chorób towarzyszących.<sup>25</sup>

Na zastosowanie pomalidomidu w leczeniu chorych z postacią nawrotową i oporną, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid, jak i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby, wskazują wytyczne opracowane Polską Grupę Szpiczakową z 2016 roku,<sup>20</sup> NCCN z 2017 roku,<sup>9</sup> *Medical Scientific Advisory Group* z 2015 roku<sup>25</sup> oraz Grupy Ekspertów, Europa z 2012 roku.<sup>23,24</sup>

Wskazanie rejestracyjne talidomidu dotyczy połączenia z melfalanem i prednizonem w leczeniu pierwszego rzutu nieleczzonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej, co uzasadnia brak rekomendacji w postaciach opornych i nawrotowych.<sup>44</sup> Ponadto Rada Przejrzystości i Prezes AOTMiT uważają za zasadne finansowanie talidomidu zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, czyli w I linii leczenia szpiczaka mnogiego.<sup>45,46</sup>

W związku z powyższym, można przypuszczać, że talidomid rzadko będzie stosowany w terapii nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego w Polsce, tym samym nie będzie stanowił komparatora dla analizowanej interwencji.

Bendamustyna wskazana jest w skojarzeniu z prednizonem w leczeniu pierwszego rzutu szpiczaka mnogiego (stadium II z progresją lub stadium III wg klasyfikacji Durie-Salmona), 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.<sup>47</sup> Refundowana w Polsce jest jednak w drugiej i następnych liniach leczenia.<sup>48</sup>

Bortezomib jest wskazany m.in. w monoterapii lub w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną lub deksametazonem 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, i jest obecnie finansowany w Polsce w ramach katalogu C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym, zgodnie z aktualnymi zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej.<sup>48,49</sup>

Lenalidomid dostępny jest w ramach programu terapeutycznego w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego. Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim w wieku 18 lat i powyżej, u których spełniony jest co najmniej jeden z warunków:

- 1) stosowano co najmniej dwa poprzedzające protokoły leczenia;
- 2) 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;
- 3) u chorego nie jest planowane przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i w pierwszym rzucie leczenia stosowano bortezomib.<sup>48</sup>

Ze względu na to, iż pomalidomid jest wskazany po niepowodzeniu terapii bortezomibem i lenalidomidem, ani bortezomib ani lenalidomid nie stanowią komparatorów w ocenie pomalidomidu.

Zgodnie z wytycznymi Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2016 roku w leczeniu szpiczaka nawrotowego niektórzy autorzy nie zalecają powtarzania leczenia, które stosowano przy rozpoznaniu, ponieważ sprzyja to rozwojowi oporności.<sup>20</sup>

Karfilzomib w skojarzeniu albo z lenalidomidem i deksametazonem, albo tylko z deksametazonem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia.<sup>50</sup> Karfilzomib nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce. Nie odnaleziono także rekomendacji AOTMiT dotyczących tego leku. Uznano zatem, że karfilzomib nie będzie stanowił komparatora dla pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem.

Ponadto Rada Przejrzystości i Prezes AOTMiT nie rekomendują finansowania panobinostatenu w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym i (lub) opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący.<sup>51,52,53,54</sup>

Do najtańszych leków powszechnie stosowanych w Polsce w analizowanym wskazaniu należą kortykosteroidy podawane doustnie (m.in. deksametazon). Deksametazon jest stosowany zarówno jako terapia pierwszej linii, jak i w leczeniu wznowy szpiczaka mnogiego. **Deksametazon spełnia wymogi AOTMiT, będąc najtańszą powszechnie stosowaną istniejącą praktyką medyczną**, która będzie zastępowana przez skojarzenie z pomalidomidem w przypadku braku skuteczności.

W oparciu o przeanalizowane dane na temat polskich standardów leczenia nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia oraz po uwzględnieniu wytycznych AOTMiT uznano, że odpowiednim **komparatorem dla pomalidomidu** w Polsce w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia będzie **deksametazon w monoterapii**, którego stosowanie może być rozumiane jako stosowanie najlepszej terapii wspomagającej (BSC, ang. *best supportive care*).

Należy zauważyć, że zgodnie z opinią 5 ekspertów (patrz Aneks 1. Eksperci kliniczni)

[Redacted text]

[Redacted text] Deksametazon w monoterapii stanowi tylko jedną z możliwych opcji terapeutycznych, jednakże ze względu na brak odnalezionych dowodów naukowych

z najwyższego poziomu wiarygodności dla innych terapii, stanowi on jedyny komparator dla pomalidomidu uwzględniony w niniejszej analizie (patrz *Analiza kliniczna*).

**Tab. 14. Terapie stosowane w leczeniu III i dalszych linii nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego – udział (%).**

| Terapia   | Opinia 1 | Opinia 2 | Opinia 3**/** | Opinia 4 | Opinia 5 | Średnia |
|---|----------|----------|---------------|----------|----------|---------|
| deksametazon w wysokich dawkach   | ■        | ■        | ■             | ■        | ■        | ■       |
| winkrystyna+dokсорubicyna+deksametazon (VAD)                                      | ■        | ■        | ■             | ■        | ■        | ■       |
| cyklofosfamid+winkrystyna+karmustyna+melfalan+prednizon (CVMBP)                   | ■        | ■        | ■             | ■        | ■        | ■       |
| melfalan+prednizon (MP)   | ■        | ■        | ■             | ■        | ■        | ■       |
| bendamustyna+bortezomib   | ■        | ■        | ■             | ■        | ■        | ■       |
| bendamustyna+deksametazon   | ■        | ■        | ■             | ■        | ■        | ■       |
| bortezomib+deksametazon   | ■        | ■        | ■             | ■        | ■        | ■       |
| etopozyd+cisplatyna+deksametazon+cytarabina (EDAP)                                | ■        | ■        | ■             | ■        | ■        | ■       |
| cyklofosfamid+deksametazon  | ■        | ■        | ■             | ■        | ■        | ■       |
| cyklofosfamid+tali domid+deksametazon   | ■        | ■        | ■             | ■        | ■        | ■       |
| tali domid+deksametazon+cyklofosfamid+etopozyd (DT-CE)                            | ■        | ■        | ■             | ■        | ■        | ■       |
| tali domid+deksametazon+cisplatyna+dokсорubicyna+cyklofosfamid+etopozyd (DT-PACE) | ■        | ■        | ■             | ■        | ■        | ■       |
| metyprednizolon   | ■        | ■        | ■             | ■        | ■        | ■       |
| klarytromycyna+deksametazon   | ■        | ■        | ■             | ■        | ■        | ■       |
| autoSCT   | ■        | ■        | ■             | ■        | ■        | ■       |
| lenalidomid+deksametazon  | ■        | ■        | ■             | ■        | ■        | ■       |
| badania kliniczne   | ■        | ■        | ■             | ■        | ■        | ■       |
| inne (jakie?):  | ■        | ■        | ■             | ■        | ■        | ■       |
| <b>ŁĄCZNIE</b>  | 100      | 100      | 100           | 100      | 100      | 100     |

## 4.2 Deksametazon

### 4.2.1 Dane produktu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące deksametazonu na przykładzie preparatu Pabi-Dexamethason (podmiot odpowiedzialny: Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.). Dane dotyczące analizowanego leku opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL).<sup>55</sup>

Tab. 15. Zestawienie danych dotyczących deksametazonu.

|  |  |
|--|--|
| Nazwa międzynarodowa   | dexamethasonum   |
| Nazwa handlowa   | Pabi-Dexamethason  |
| Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)                                   | glikokortykosteroidy (H02AB)   |
| Postać   | tabletki, 500 µg i 1 mg  |
| Skład jakościowy i ilościowy   | 500 µg deksametazonu i 82 mg laktozy, 1 mg deksametazonu i 92 mg laktozy                           |
| Data dopuszczenia do obrotu  | 20.12.1972   |
| Data przedłużenia pozwolenia   | 12.12.2008   |
| Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej | 500 µg: R/1704<br>1 mg: R/1705   |
| Podmiot odpowiedzialny   | Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.<br>ul. Marszałka J. Piłsudskiego 5, 95-200 Pabianice |

### 4.2.2 Mechanizm działania

Deksametazon to syntetyczny hormon kory nadnerczy z grupy glikokortykosteroidów do stosowania doustnego o długotrwałym i bardzo silnym działaniu przeciwzapalnym, działaniu przeciwalergicznym, przeciwgorączkowym i immunosupresyjnym. Efekt przeciwzapalny jest około 7,5 razy silniejszy, natomiast wpływ na przemianę węglowodanową jest 5 razy, a na gospodarkę wodno-elektrolitową 10 razy słabszy od prednizonu. Prawie nie zatrzymuje sodu i wody w ustroju, nieznacznie zwiększa wydalanie potasu. W małych i średnich dawkach nie wywołuje nadciśnienia tętniczego. Obniża ciśnienie śródczaszkowe. Powoduje ubożenie organizmu w wapń. Znacznie silniej niż inne hormony kory nadnerczy hamuje wydzielanie kortykotropiny z przysadki mózgowej i wtórnie zmniejsza stężenie kortyzolu we krwi.

### 4.2.3 Zarejestrowane wskazania

Choroby reagujące na leczenie glikokortykosteroidami. Pomocniczo w kontroli obrzęku mózgu.

#### **4.2.4 Dawkowanie i sposób podania**

Dawki ustala się indywidualnie zależnie od ciężkości choroby i reakcji pacjenta na leczenie. W szczególnych przypadkach, jak na przykład stres i zmiana obrazu klinicznego pacjenta może wystąpić konieczność podania większej dawki deksametazonu. Jeżeli w ciągu kilku dni nie wystąpi pozytywna reakcja na leczenie należy przerwać stosowanie glikokortykosteroidów.

Dorośli: zwykle od 0,5 mg do 10 mg na dobę zależnie od rodzaju choroby.

W przypadku niektórych pacjentów może zaistnieć konieczność czasowego zwiększenia dawki. Po uzyskaniu pożądanego efektu leczniczego należy stopniowo zmniejszać dawkę do najmniejszej skutecznej dawki i kontynuować obserwację pacjenta.

W krótkim teście supresji deksametazonem stosuje się 1 mg deksametazonu o godzinie 23.00 i oznacza stężenie kortyzolu w osoczu krwi pobranej następnego dnia rano. Pacjentów, u których nie zaobserwowano wzrostu stężenia kortyzolu można poddać testowi dłuższemu. Pacjentowi podaje się wówczas 0,5 mg co 6 godzin przez 2 doby. W następnych 2 kolejnych dniach podaje się co 6 godzin po 2 mg deksametazonu. Oznacza się dobowe wydalanie 17- hydroksysteroidów z moczem w dobie poprzedzającej próbę oraz w 2 i 4 dobie testu.

Dzieci: od 0,01 mg do 0,1 mg/ kg masy ciała.

Dawki glikokortykosteroidów ustala się na podstawie indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie.

#### **4.2.5 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na deksametazon lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Układowe zakażenia, o ile nie jest stosowane leczenie przeciwzakaźniowe.

Szczepienia żywymi szczepionkami u pacjentów leczonych dawkami immunosupresyjnymi.

#### **4.2.6 Przedawkowanie**

Przedawkowanie może objawiać się działaniami niepożądanymi. Leczenie jest objawowe i podtrzymujące.

#### **4.2.7 Działania niepożądane**

Przewidywane działania niepożądane zależne od hamowania osi podwzgórze-przysadka-nadnercza są związane z siłą działania leku, dawką, porą dnia i czasem trwania leczenia.

*Zaburzenia endokrynologiczne:*

zahamowanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, zahamowanie wzrostu u niemowląt, dzieci i młodzieży, zaburzenia miesiączkowania, brak miesiączki, zespół



Cushinga, hirsutyzm, zmniejszona tolerancja węglowodanów, zwiększenie zapotrzebowania na insulinę i leki przeciwcukrzycowe, przedwczesne kostnienie.

*Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:*

zwiększenie masy ciała, ujemny bilans azotowy i wapniowy, zwiększenie apetytu, zatrzymanie sodu i wody, utrata potasu, zasadowica z niedoboru potasu.

*Zaburzenia układu immunologicznego:*

zwiększenie podatności i ciężkości infekcji z zahamowaniem ich klinicznych objawów, odporne infekcje, nawroty nieczynnej gruźlicy, zmniejszenie odpowiedzi na szczepionki i testy skórne, reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja, alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy.

*Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:*

osteoporoza, złamania kręgow i kości długich, martwica kości, zerwanie ścięgien, osłabienie siły działania mięśni.

*Zaburzenia układu nerwowego:*

drgawki, pogorszenie padaczki, wzrost ciśnienia śródczaszkowego i obrzęk opuszki (pseudo guz mózgu), zawroty głowy, bóle głowy, uzależnienie psychologiczne.

*Zaburzenia psychiczne:*

choroby afektywne (drażliwość, euforia, depresja i zmiany nastroju, myśli samobójcze), reakcje psychiczne (mania, omamy, urojenia, pogorszenie schizofrenii), zaburzenia zachowania, nerwowość, lęk, zaburzenia snu, zaburzenia funkcji poznawczych (dezorientacja, zaniki pamięci).

*Zaburzenia oka:*

zaćma podtorebkowa tylna, zwiększone ciśnienia śródgałkowe, jaskra, tarcza zastoinowa, wytrzeszcz, scieżczenie rogówki i twardówki, zaostrzenie choroby wirusowej i grzybiczej oka.

*Zaburzenia żołądka i jelit:*

niestrawność, wrzód trawienny z możliwą perforacją i krwawieniem, ostre zapalenie trzustki, zakażenie grzybicze, wrzodziejące zapalenie przełyku, wzdęcia, wymioty, nudności.

*Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:*

zaburzone gojenie ran, sińce, scieżczenia skóry, wybroczyny i wylewy krwawe, rumień, rozstępy, trądzik, zwiększona potliwość.

*Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:*

leukocytoza, czkawka, złe samopoczucie.

*Zaburzenia serca:*

zakrzep z zatorami, pęknięcie ściany mięśnia sercowego po świeżym zawale mięśnia sercowego, nadciśnienie.

Przerwanie leczenia po długotrwałym stosowaniu kortykosteroidów może wywołać ostrą niewydolność kory nadnerczy, niedociśnienie, zgon. Może wystąpić zespół odstawienia, w tym gorączka, katar, zapalenie spojówek, bolesne swędzące guzki na skórze, zmniejszenie masy ciała, bóle mięśni i stawów, złe samopoczucie.

## 5 Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration*, FDA) z 2007 r., dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapii biologicznych, do ważnych punktów końcowych należą:<sup>56</sup>

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS; konieczna randomizacja, niekonieczne zaślepienie badania);
- wyniki końcowe dotyczące objawów (samoocena wyników leczenia przez pacjenta, ang. *patient-reported outcomes*, PROs; badania randomizowane zaślepienie),
- przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie);
- odsetek odpowiedzi obiektywnych (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- odpowiedź całkowita (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- przeżycie bez progresji choroby (w tym zgonu, ang. *progression-free survival*, PFS) lub czas do progresji (ang. *time to progression*, TTP; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie);
- ocena jakości życia.<sup>†</sup>

Zgodnie z zaleceniami opracowanymi przez *International Myeloma Workshop Consensus Panel 1* skuteczność interwencji w szpiczaku mnogim powinna być oceniana w oparciu o następujące punkty końcowe: przeżycie całkowite (OS), czas do progresji choroby (TTP), przeżycie bez progresji choroby (PFS), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) i jeśli to możliwe: czas do następnego leczenia (TNT), pięcioletnie przeżycie całkowite i dziesięcioletnie przeżycie całkowite. Szczególnie ważne jest, aby były analizowane dwie zmienne: TTP i PFS.<sup>57</sup>

W analizie efektywności klinicznej uwzględniono punkty końcowe, które dotyczą jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz są istotne z perspektywy chorego, a jednocześnie były przedmiotem oceny w badaniach klinicznych.

Na podstawie włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych (ang. *randomized controlled trial*, RCT) oraz zgodnie z wytycznymi FDA, *International Myeloma Workshop Consensus Panel 1* i AOTMiT wybrano następujące klinicznie istotne punkty końcowe:

*Pierwszorzędowy punkt końcowy:*

---

<sup>†</sup>Preferowane PFS; TTP akceptowane w przypadku, gdy większość zgonów jest niezwiązana z rakiem.

- czas do progresji choroby (ang. *time to progression*, TTP).

*Drugorzędowe i pozostałe punkty końcowe:*

- przeżycie bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS);
- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS);
- zgony;
- czas do odpowiedzi na leczenie (ang. *time to response*, TTR);
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*, DOR);
- odsetek odpowiedzi na leczenie (ang. *response rate*, RR);
- ocena jakości życia.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych. W analizie opartej na badaniach RCT uwzględniono następujące końcowe parametry dotyczące bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane łącznie;
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu;
- zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów;
- inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem.

## 6 Dotychczasowa ocena Rady Konsultacyjnej/Rady Przejrzystości AOTMiT

Pomalidomid jest nowym lekiem, który otrzymał zezwolenie na dopuszczenie do obrotu w sierpniu 2013 r - nie zidentyfikowano rekomendacji Rady Przejrzystości i Prezesa AOTMiT dotyczących stosowania pomalidomidu w III i dalszych liniach leczenia szpiczaka mnogiego.

Zidentyfikowano następujące rekomendacje/opinie Rady Konsultacyjnej/Rady Przejrzystości AOTMiT dotyczące leczenia szpiczaka mnogiego:

- Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej „Levact (bendamustyna) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C90 oraz C90.1”.<sup>58</sup> Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie bendamustyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C.90; C.90.1 - rozumianego, jako wchodzące w skład programu chemioterapii niestandardowej.<sup>59</sup>
- Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim” (u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia) realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej pod warunkiem obniżenia ceny preparatu do poziomu efektywności kosztowej.<sup>60</sup> Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia”. Warunkiem dalszego finansowania terapii powinno być obniżenie ceny preparatu do poziomu efektywności kosztowej.<sup>61</sup>
- Rada uważa za zasadne finansowanie leku Revlimid (lenalidomid) ze środków publicznych. Lek powinien być dostępny bezpłatnie w ramach nowej grupy limitowej. Rada nie akceptuje zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka. Rada uważa za zasadne stworzenie jednolitego programu leczenia chorych na szpiczaka mnogiego.<sup>62,63,64,65</sup> Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Revlimid (lenalidomid) w leczeniu szpiczaka mnogiego.<sup>66</sup>
- Rada uważa za zasadne finansowanie Thalidomide Celgene (talidomid) w leczeniu pierwszego rzutu nieleczzonego szpiczaka, w połączeniu z melfalanem i prednizonem, we wskazaniu zgodnym z wnioskiem. Warunkiem refundacji jest obniżenie ceny leku do poziomu ceny 1 mg talidomidu obecnie finansowanego w ramach importu docelowego.<sup>67</sup> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją

produktu leczniczego Thalidomide Celgene (talidomid) kapsułki twarde, 50 mg 28 szt. (2 blistry po 14 kapsułek), EAN 5909990652976 we wskazaniu: Thalidomide Celgene w połączeniu z melfalanem i prednizonem w leczeniu pierwszego rzutu nieleczzonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej, pod warunkiem obniżenia ceny leku do poziomu ceny 1 mg talidomidu obecnie finansowanego w ramach importu docelowego.<sup>68</sup>

- Rada Przejrzystości rekomenduje finansowanie Velcade (bortezomib) w leczeniu szpiczaka mnogiego w ramach zaproponowanego zmodyfikowanego programu lekowego we wskazaniu zgodnym z wnioskiem, bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej.<sup>69,70</sup> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Velcade (bortezomib), 1 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; Velcade (bortezomib), 3,5 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w ramach programu lekowego: "Leczenie szpiczaka plazmatyczno komórkowego (plazmocytozowego) (ICD-10 C90)" we wskazaniu: leczenie, w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego.<sup>71</sup>
- Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Velcade proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1/3,5 mg 1 ampułka, EAN: 5909990646968/5909990000890, w skojarzeniu z deksametazonem (schemat VD) lub deksametazonem i talidomidem (schemat VTD) we wskazaniu: indukcja leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych.<sup>72,73</sup> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego w istniejącej grupie limitowej, w ramach realizowanego już programu lekowego, ale poszerzonego o stosowanie bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem (schemat VD) lub deksametazonem i talidomidem (schemat VTD) 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.<sup>74</sup>
- Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Farydak (panobinostat), we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym i (lub) opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytozowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący, w ramach programu lekowego „Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego (mnogiego) (ICD-10 C90.0)”.<sup>51,52,53</sup> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia

refundacją produktu leczniczego Farydak (panobinostat) w ramach programu lekowego „Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (mnogiego) (ICD-10 C90.0)”.<sup>54</sup>

- Rada Przejrzystości uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Fosforan etopozydu - podanie leku zawierającego substancję czynną fosforan etopozydu dla pacjentów, którzy wykazują objawy nietolerancji etopozydu lub inne przeciwwskazania do leków zawierających tę substancję czynną we wskazaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10” jako świadczenia gwarantowanego, realizowanego m.in. w szpiczaku mnogim.<sup>75</sup> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie leku zawierającego substancję czynną fosforan etopozydu dla pacjentów, którzy wykazują objawy nietolerancji etopozydu lub inne przeciwwskazania do leków zawierających tę substancję czynną, jako świadczenie gwarantowane pod warunkiem tymczasowego objęcia refundacją na okres jednego roku lub dwóch lat i zweryfikowania na podstawie zebranych danych klinicznych i kosztowych ponownej oceny zasadności finansowania ocenianej terapii ze środków publicznych.<sup>76</sup>
- Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją leku Mozobil (plerixafor) w ramach programu lekowego: „Pleryksafor w skojarzeniu z G-CSF dla zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia tym pacjentom z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, u których mobilizacja tych komórek innymi metodami jest niewystarczająca. (ICD-10: C81-85, C90)”.<sup>77</sup> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją leku Mozobil (plerixafor) w ramach programu lekowego: „Pleryksafor w skojarzeniu z G-CSF dla zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia tym pacjentom z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, u których mobilizacja tych komórek innymi metodami jest niewystarczająca. (ICD-10: C81-85, C90)”.<sup>78</sup>
- Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C49.9 (nowotwór złośliwy: tkanka łączna i tkanka miękka, nieokreślone) oraz C90.0 (szpiczak mnogi), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.<sup>79</sup> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w wymienionych wskazaniach z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.<sup>80</sup>

---

## 7 Dotychczasowe finansowanie

Obecnie w Polsce leki stosowane w leczeniu chorób sierocych są refundowane w ramach programów terapeutycznych. Jednocześnie, w Polsce nie istnieją osobne uregulowania w zakresie refundacji leków sierocych. Leki ratujące życie, zarejestrowane poza granicami Polski mogą być przedmiotem osobnych decyzji Ministra Zdrowia i podlegać finansowaniu w leczeniu indywidualnego pacjenta. Poza tym, leki sieroce podlegają takim samym przepisom i procedurom co pozostałe leki.<sup>B1</sup>

Pomalidomid jest dostępny w Polsce od 2014 roku. W celu ułatwienia dostępu do nowoczesnej i klinicznie uznanej terapii, wnioskowane jest finansowanie terapii pomalidomidem [REDACTED] w populacji chorych z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.

[REDACTED]  
[REDACTED]

Deksametazon finansowany jest w ramach wykazu A1 (leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz w nowotworach złośliwych w ramach leczenia wspomagającego i premedykacji.



## 8 Problem decyzyjny wg PICO

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania pomalidomidu (Imnovid®, ██████████) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.

**Wnioskowaną populację docelową stanowią chorzy z opornym na leczenie lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, u których uprzednio stosowano co najmniej dwa schematy leczenia, w tym obejmujące lenalidomid i bortezomib.**

W niniejszej analizie deksametazon został wybrany jako jedyny komparator dla pomalidomidu, pomimo możliwości stosowania również wielu innych terapii w leczeniu III i dalszych linii nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego (brak jest jednoznacznego określenia postępowania w tak zaawansowanej postaci szpiczaka), ze względu na brak odnalezionych dowodów naukowych z najwyższego poziomu wiarygodności dla innych terapii niż deksametazon.

Kontekst kliniczny analizy wg schematu PICO został przedstawiony w poniższej tabeli.

**Tab. 16. Kontekst kliniczny w g schematu PICO.**

| Kryterium             | Charakterystyka   |
|-----------------------|---|
| Populacja (P)         | dorośli chorzy z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.  |
| Populacja wnioskowana | dorośli chorzy z opornym na leczenie lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, u których uprzednio stosowano co najmniej dwa schematy leczenia, w tym obejmujące lenalidomid i bortezomib  |
| Interwencja (I)       | pomalidomid (Imnovid®, ██████████) w skojarzeniu z deksametazonem   |
| Komparator (C)        | deksametazon, tj. najlepsza terapia wspomagająca  |
| Efekty zdrowotne (O)  | ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"><li>• czas do progresji choroby (ang. <i>time to progression</i>, TTP)</li><li>• przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS)</li><li>• przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS)</li><li>• zgony</li><li>• czas do odpowiedzi na leczenie (ang. <i>time to response</i>, TTR)</li><li>• czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>, DOR)</li><li>• odsetek odpowiedzi na leczenie (ang. <i>response rate</i>, RR)</li><li>• ocena jakości życia</li></ul> ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"><li>• zdarzenia niepożądane łącznie</li><li>• zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia</li></ul> |

---

| Kryterium | Charakterystyka  |
|-----------|--|
|           | <ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="550 253 1117 280">• zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu</li><li data-bbox="550 291 1173 318">• zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów</li><li data-bbox="550 329 1316 356">• inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem</li></ul> |

## Aneks 1. Eksperti kliniczni

| Nr | Tytuł, imię i nazwisko | Miejsce pracy, adres |
|----|------------------------|----------------------|
| 1  | [REDACTED]             | [REDACTED]           |
| 2  | [REDACTED]             | [REDACTED]           |
| 3  | [REDACTED]             | [REDACTED]           |
| 4  | [REDACTED]             | [REDACTED]           |
| 5  | [REDACTED]             | [REDACTED]           |

## Aneks 2. Ocena wartości leku – algorytm PTOK/PTO 2015

Mając na uwadze brak zobiektywizowanych i kompleksowych kryteriów podejmowania decyzji o finansowaniu leków przeciwnowotworowych w Polsce, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej i Polskie Towarzystwo Onkologiczne opracowało propozycję algorytmu wspierającego procesy decyzyjne w obszarze onkologii.<sup>82</sup>

Algorytm oceny wartości dodanej leku względem aktualnie refundowanego standardu postępowania uwzględnia:

- wydłużenie czasu przeżycia,
- poprawę jakości życia chorych,
- profil bezpieczeństwa,
- aspekty ekonomiczne leczenia,
- jakość dowodów naukowych,
- stopień niezaspokojonej potrzeby medycznej.

Suma punktów uzyskanych w wymienionych obszarach pozwala na przypisanie leku do jednej z pięciu kategorii określających wartość dodaną rozważanego leku i zasadność jego refundacji.

Ocenę leku Imnovid® (pomalidomid) w skojarzeniu z deksametazon przeprowadzono w porównaniu z deksametazonem w monoterapii, która aktualnie stanowi refundowany standard postępowania w leczeniu pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia w Polsce.

**Imnovid® otrzymał łącznie 7 pkt i został zakwalifikowany do kategorii B, która oznacza „Wysoka wartość dodana: Finansowanie wysoc uzasadnione”.**

Należy zaznaczyć, że wykorzystanie parametrów względnych, tj. wartości ryzyka względnego (HR), zamiast wartości bezwzględnych dla PFS i OS powoduje, że sumaryczna ocena leku Imnovid® wynosi 14 pkt oraz oznacza kwalifikację leku do najwyższej kategorii (A) – „Bardzo wysoka wartość dodana: lek powinien być finansowany”.

W tabeli poniżej przedstawiono ocenę wartości dodanej leku Imnovid® według algorytmu oceny opracowanego przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej i Polskie Towarzystwo Onkologiczne w 2015 r. w leczeniu szpiczaka mnogiego.

Tab. 17. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

| Kategoria  | Możliwy zakres, pkt.              | Punkty przyznane | Uzasadnienie  |
|--|-----------------------------------|------------------|---|
| Stopień niespokojnej potrzeby medycznej  | 0 lub 2                           | 2 pkt            | Brak jest refundowanej (dedykowanej) technologii lekowej w leczeniu III linii pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia. Tym samym <b>istnieje bardzo duża niespokojna potrzeba medyczna</b> . Stosowanie leku Imnovid® było związane z poprawą przeżycia całkowitego o 7 miesięcy, co daje możliwość przypisania 2 punktów.   |
| Poprawa przeżycia całkowitego (OS)   | od 0 do 7<br>(dla HR od 0 do 8)   | 4 pkt<br>(8 pkt) | Mediana OS w grupie chorych leczonych lekiem Imnovid® i deksametazonem wyniosła 12,7 miesiąca, w grupie leczonej deksametazonem wyniosła 5,7 miesiąca (dane skorygowane). <sup>33</sup> <b>Stosowanie Imnovid® było związane z poprawą przeżycia całkowitego o 7,0 miesięcy.</b> Oszacowany HR wyniósł 0,52 (95% CI: 0,39-0,68).  |
| Poprawa przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)   | od 1 do 3,5<br>(dla HR od 0 do 4) | 1 pkt<br>(4 pkt) | Mediana PFS w grupie chorych leczonych lekiem Imnovid® i deksametazonem wyniosła 4 miesiące, w grupie leczonej deksametazonem wyniosła 1,9 miesiąca. <sup>34</sup> <b>Stosowanie leku Imnovid® było związane z poprawą przeżycia wolnego od progresji choroby o 2,1 miesiąc a.</b> Oszacowany HR wyniósł 0,48 (95% CI: 0,39; 0,60).   |
| Ilościowa ocena poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem chorego (HR QoL)                   | od -3 do 3                        | 1 pkt            | Wyniki istotnie statystycznie na korzyść leku Imnovid® z deksametazonem w porównaniu z deksametazonem obserwowano w 5 z 8 analizowanych domen (użyteczności zdrowia, funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie emocjonalne, zmęczenie, i skutki uboczne) w różnych cyklach leczenia, a w pozostałych domenach przewagi leczenia leku Imnovid® nie osiągały istotności statystycznej. <sup>35</sup> <b>Tym samym opublikowano wiarygodne dowody naukowe wskazujące na istotną poprawę niektórych aspektów HR-QoL mierzonej zgodnie z tym narzędziem lub do wody na brak pogorszenia HR-QoL.</b>                |
| Ilościowa ocena profilu bezpieczeństwa względem aktualnie refundowanego standardu postępowania | od -2 do 2                        | -1 pkt           | Zdarzenia niepożądane w stopniu III-IV występowały częściej w grupie chorych leczonych lekiem Imnovid® i deksametazonem niż w grupie chorych leczonych deksametazonem (neutropenia, zapalenie płuc, ból kości). Jednocześnie w grupie chorych leczonych lekiem Imnovid® i deksametazonem raportowano 11 (4%) zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem prowadzących do zgonu, a w grupie leczonej deksametazonem 7 (5%). Odsetek chorych przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych był zbliżony w obu grupach (8,6% vs 11,3%, odpowiednio w grupie pomalidomidu z deksametazonem i w grupie |

| Kategoria   | Możliwy zakres, pkt. | Punkty przyznane | Uzasadnienie   |
|---|----------------------|------------------|--|
|   |                      |                  | deksametazonu). Mając na uwadze powyższe, <b>uznano konserwatywnie, że toksyczność deksametazonu w monoterapii jest mniejsza. Dla oceny bezpieczeństwa przypisano kategorię „pogorszenie”.</b>   |
| Punktacja siły dowodów naukowych  | od -3 do 3           | <b>2 pkt</b>     | Wyniki oparto na jednym randomizowanym badaniu III fazy, włączonym do analizy klinicznej.  |
| Ocena ilościowa efektywności kosztowej  | od -2 do 2           | <b>-2 pkt</b>    | Oszacowany w modelu ekonomicznym koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość <b>był powyżej 270 tys. PLN/QALY.</b>   |
| <p>Kategoria A (≥ 9 pkt)<br/>Bardzo wysoka wartość dodana: Lek powinien być finansowany</p> <p>Kategoria B (7-8 pkt)<br/>Wysoka wartość dodana: Finansowanie wysoce uzasadnione</p> <p>Kategoria C (5-6 pkt)<br/>Umiarkowana wartość dodana: Wskazane zastosowanie instrumentu dzielenia ryzyka p producent finansuje leczenie, które nie przyniosło korzyści terapeutycznej</p> <p>Kategoria D (3-4 pkt)<br/>Niska wartość dodana: Finansowanie możliwe wyłącznie w sytuacji uzyskania od producenta instrumentu dzielenia ryzyka zapewniającego efektywność kosztową względem obowiązującego progu efektywności kosztowej</p> <p>Kategoria E (0-2 pkt)<br/>Znikoma wartość dodana: Lek nie powinien być finansowany</p> |                      |                  | <p><b>Przy uwzględnieniu OS i PFS:</b><br/><b>7 pkt</b><br/><b>Kategoria B:</b><br/><b>Wysoka wartość dodana: Finansowanie wysoce uzasadnione</b></p> <p>Przy uwzględnieniu HR:<br/>14 pkt<br/>Kategoria A:<br/>Bardzo wysoka wartość dodana: Lek powinien być finansowany</p> |

## Spis tabel

|   |    |
|---|----|
| Tab. 1. Klasyfikacja stopnia zaawansowania objawowego szpiczaka mnogiego wg Duriego i Salmona. ....   | 9  |
| Tab. 2. Liczba zachorowań i liczba zgonów na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2013 w Polsce. <sup>11</sup> .....   | 13 |
| Tab. 3. Dane epidemiologiczne w odniesieniu do zachorowań i zgonów na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2013 w Polsce w podziale na płeć chorych. <sup>11</sup> ..... | 14 |
| Tab. 4. Stopnie zaawansowania szpiczaka mnogiego wg ISS.....  | 18 |
| Tab. 5. Kryteria diagnostyczne szpiczaka plazmocytozowego według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia z 2008 roku. ....   | 22 |
| Tab. 6. Kryteria objawów narządowych stanowiących podstawę rozpoznania objawowego szpiczaka plazmocytozowego (tzw. objawy CRAB: <i>calcium, renal insufficiency, anemia, bones</i> ).....                 | 22 |
| Tab. 7. Kryteria odpowiedzi na leczenie objawowego szpiczaka plazmocytozowego według <i>International Myeloma Working Group</i> . ....  | 27 |
| Tab. 8. Schematy leczenia chorych opornych/nawrotowych. <sup>20</sup> .....   | 32 |
| Tab. 9. Wytyczne NCCN dotyczące leczenia opornego/nawrotowego szpiczaka mnogiego po wcześniejszym leczeniu farmakologicznym.* .....   | 38 |
| Tab. 10. Zestawienie danych dotyczących analizowanej interwencji.....   | 47 |
| Tab. 11. Wytyczne dotyczące dostosowania dawki pomalidomidu.....  | 49 |
| Tab. 12. Wytyczne dotyczące dostosowania dawki pomalidomidu.....  | 50 |
| Tab. 13. Działania niepożądane zgłoszone w badaniu klinicznym u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych pomalidomidem.....  | 53 |
| Tab. 14. Terapie stosowane w leczeniu III i dalszych linii nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego - udział (%).....  | 62 |
| Tab. 15. Zestawienie danych dotyczących deksametazonu. ....   | 63 |
| Tab. 16. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....   | 73 |
| Tab. 17. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....   | 77 |

## Spis rysunków

|   |    |
|---|----|
| Rys. 1. Liczba zachorowań na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2013 oraz przewidywana liczba chorych w latach 2014-2018 w Polsce. ....  | 15 |
| Rys. 2. Liczba zgonów z powodu szpiczaka mnogiego i nowotworów z komórek plazmatycznych w latach 1999-2013 oraz przewidywana liczba zgonów w latach 2014-2018 w Polsce..... | 16 |
| Rys. 3. Trendy zachorowalności na szpiczaka w Polsce w latach 1990-2010 w wybranych grupach wieku. <sup>11</sup> .....  | 16 |
| Rys. 4. Trendy umieralności na szpiczaka w Polsce w latach 1990-2010 w wybranych grupach wieku. <sup>11</sup> .....   | 17 |
| Rys. 5. Etapy rozwoju szpiczaka plazmocytoowego. ....   | 18 |
| Rys. 6. Wskaźniki 1-rocznych przeżyć względnych u chorych na szpiczaka w Polsce. <sup>11</sup> .....  | 20 |
| Rys. 7. Wskaźniki 5-letnich przeżyć względnych u chorych na szpiczaka w Polsce. <sup>11</sup> .....   | 20 |
| Rys. 8. Algorytm postępowania w nawrocie szpiczaka mnogiego wg zaleceń IHiT.....  | 37 |



## Piśmiennictwo

---

- <sup>1</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016;
- <sup>2</sup> Interna Szczeklika 2016. Zespół red. P. Gajewski i in. Medycyna Praktyczna, Kraków 2016.
- <sup>3</sup> Polska Unia Onkologii (PUO). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2013 rok. Jamroziak K. Nowotwory z komórek plazmatycznych. <http://onkologia.zalecenia.med.pl/> [dostęp 12.12.2016 r.]
- <sup>4</sup> Narodowy Fundusz Zdrowia. Łódzki Oddział Wojewódzki w Łodzi. Leczenie opornych postaci szpiczaka mnogiego (plazmocytozowego). [https://nfz-lodz.pl/attachments/3439\\_Leczenie%20opornych%20postaci%20szpiczaka%20mnogiego-plazmocytozowego.pdf](https://nfz-lodz.pl/attachments/3439_Leczenie%20opornych%20postaci%20szpiczaka%20mnogiego-plazmocytozowego.pdf) [dostęp 12.12.2016 r.]
- <sup>5</sup> Jurczyn A. Epidemiologia, diagnoza i objawy szpiczaka mnogiego. Kraków 2011.
- <sup>6</sup> Becker N. Epidemiology of multiple myeloma. *Recent Results Cancer Res.* 2011;183:25-35.
- <sup>7</sup> Bird JM, Owen RG, D'Sa S, Snowden JA et al. on behalf of the Haemato-oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology (BCSH), UK Myeloma Forum; [http://www.bcsghguidelines.com/documents/MYELOMA\\_GUIDELINE\\_Feb\\_2014\\_for\\_BCSH.pdf](http://www.bcsghguidelines.com/documents/MYELOMA_GUIDELINE_Feb_2014_for_BCSH.pdf) [dostęp 10.08.2016 r.]
- <sup>8</sup> Ailawadhi S, Aldoss IT, Yang D, Razavi P, Cozen W, Sher T, Chanan-Khan A. Outcome disparities in multiple myeloma: a SEER-based comparative analysis of ethnic subgroups. *Br J Haematol.* 2012 Apr 26.
- <sup>9</sup> National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Multiple Myeloma. Version 3.2017. <http://www.nccn.org> [dostęp 08.12.2016 r.]
- <sup>10</sup> Harousseau JL, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010 May;21 Suppl 5:v155-7.
- <sup>11</sup> Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://onkologia.org.pl/szpiczak-mnogi-nowotwory-komerek-plazmatycznych-c90/> (dostęp 2016.08.03).
- <sup>12</sup> Raporty na podstawie danych Zakładu Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie. Krajowa Baza Danych Nowotworowych. <http://85.128.14.124/krn/> [dostęp 03.08.2016 r.]
- <sup>13</sup> Narodowy Fundusz Zdrowia, Statystyki Jednorodnych Grup Pacjentów, rok 2015; <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogGP.aspx> [dostęp 03.08.2016 r.]
- <sup>14</sup> Mileszkin L, Prince HM. The adverse prognostic impact of advanced age in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2005;46:951-66.
- <sup>15</sup> Greipp P, San Miguel J, Durie B i wsp. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23:3412-20.

- 
- <sup>16</sup> Jurczynszyn A, Skotnicki A. Nowe leki w terapii szpiczaka mnogiego. *Współczesna Onkologia* 2007;11:186-194.
- <sup>17</sup> Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood*. 2008 Mar 1;111(5):2521-6.
- <sup>18</sup> PCE Oncology e-Rounds. Multiple myeloma: treatment options for refractory or relapsed disease.
- <sup>19</sup> Kaya H, Peressini B, Jawed I, Martincic D, Elaimy AL, Lamoreaux WT, Fairbanks RK, Weeks KA, Lee CM. Impact of age, race and decade of treatment on overall survival in a critical population analysis of 40,000 multiple myeloma patients. *Int J Hematol*. 2012 Jan;95(1):64-70.
- <sup>20</sup> Dmoszyńska A, Walter-Croneck A, Pieńkowska-Grela B, Usnarska-Zubkiewicz L, Walewski J, Charliński G, Jędrzejczak WW, Wiater E, Lech-Marañda E, Jamroziak K, Druzd-Sitek A, Dytfeld D, Komarnicki M, Robak T, Jurczynszyn A, Mańko J, Skotnicki A, Giebel S, Czepko R, Meder J, Małkowski B, Giannopoulos K. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2016. *Acta Haematol Pol*. 47 (2016): 39-85.
- <sup>21</sup> Rekomendacje Instytutu Hematologii i Transfuzjologii (IHIT). <http://www.ihit.waw.pl/rekomendacje-ihit.html> [dostęp 09.12.2016 r.]
- <sup>22</sup> Ludwig H, Sonneveld P, Davies F, Bladé J, Boccadoro M, Cavo M, Morgan G, de la Rubia J, Delforge M, Dimopoulos M, Einsele H, Facon T, Goldschmidt H, Moreau P, Nahi H, Plesner T, San-Miguel J, Hajek R, Sondergeld P, Palumbo A. European perspective on multiple myeloma treatment strategies in 2014. *Oncologist*. 2014 Aug;19(8):829-44.
- <sup>23</sup> Ludwig H, Beksac M, Bladé J, Cavenagh J, Cavo M, Delforge M, Dimopoulos M, Drach J, Einsele H, Facon T, Goldschmidt H, Harousseau JL, Hess U, Kropff M, Leal da Costa F, Louw V, Magen-Nativ H, Mendeleeva L, Nahi H, Plesner T, San-Miguel J, Sonneveld P, Udvardy M, Sondergeld P, Palumbo A. Multiple myeloma treatment strategies with novel agents in 2011: a European perspective. *Oncologist*. 2011;16(4):388-403.
- <sup>24</sup> Ludwig H, Avet-Loiseau H, Bladé J, Boccadoro M, Cavenagh J, Cavo M, Davies F, de la Rubia J, Delimpasi S, Dimopoulos M, Drach J, Einsele H, Facon T, Goldschmidt H, Hess U, Mellqvist UH, Moreau P, San-Miguel J, Sondergeld P, Sonneveld P, Udvardy M, Palumbo A. European perspective on multiple myeloma treatment strategies: update following recent congresses. *Oncologist*. 2012;17(5):592-606.
- <sup>25</sup> Quach H, Prince M. Medical Scientific Advisory Group (MSAG) to the Myeloma Foundation of Australia. Clinical Practice Guideline Multiple Myeloma. V2 December 2012 – Update doe December 2014.
- <sup>26</sup> National Institute for Health and Care Excellence. Myeloma: diagnosis and management [NG35]. 10 February 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng35/resources/myeloma-diagnosis-and-management-1837394042821> [dostęp 12.12.2016 r.]
- <sup>27</sup> National Institute for Health and Care Excellence. Pomalidomide for relapsed and refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide and bortezomib [TA338]. 25 March 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta338/resources/pomalidomide-for-relapsed-and->
-

refractory-multiple-myeloma-previously-treated-with-lenalidomide-and-bortezomib-82602554094277 [dostęp 12.12.2016 r.]

<sup>28</sup> Moreau P, San Miguel J, Ludwig H, Schouten H, Mohty M, Dimopoulos M, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013 Oct;24 Suppl 6:vi133-7.

<sup>29</sup> NICE. Review of TA338. <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TA10038/documents/final-scope> [dostęp 12.12.2016 r.]

<sup>30</sup> NICE. Multiple myeloma (relapsed, refractory) - pomalidomide (after lenalidomide and bortezomib) [ID985]. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10038> [dostęp 09.12.2016 r.]

<sup>31</sup> Haute Autorité de Santé (HAS). [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-06/immunoid\\_en\\_ct13215\\_val.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-06/immunoid_en_ct13215_val.pdf) [dostęp 09.12.2016 r.]

<sup>32</sup> PBAC. Public Summary Document - November 2014 PBAC Meeting. Pomalidomide. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-11/files/pomalidomide-psd-11-2014.pdf> [dostęp 09.12.2016 r.]

<sup>33</sup> PBAC. Public Summary Document - March 2016 PBAC Meeting. Pomalidomide. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-03/files/pomalidomide-psd-march-2016.pdf> [dostęp 09.12.2016 r.]

<sup>34</sup> Scottish Medicines Consortium. Resubmission. Pomalidomide 1mg, 2mg, 3mg and 4mg hard capsules (Imnovid®) SMC No. (972/14). [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/pomalidomide\\_Imnovid\\_RESUBMISSION\\_FINAL\\_Nov\\_2014\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/pomalidomide_Imnovid_RESUBMISSION_FINAL_Nov_2014_for_website.pdf) [dostęp 09.12.2016 r.]

<sup>35</sup> CADTH. pCODR Expert Review Committee (pERC). Final recommendation. Pomalidomide. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-pomalyst-mm-fn-rec.pdf> [dostęp 09.12.2016 r.]

<sup>36</sup> IQWiG-Berichte - Nr. 195 Pomalidomid - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. 14.11.2013. [https://www.iqwig.de/download/G13-03\\_Pomalidomid\\_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/G13-03_Pomalidomid_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf) [dostęp 09.12.2016 r.]

<sup>37</sup> IQWiG-Berichte - Nr. 351 Pomalidomid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 23.12.2015. [https://www.iqwig.de/download/A15-42\\_Pomalidomid\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A15-42_Pomalidomid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf) [dostęp 09.12.2016 r.]

<sup>38</sup> IQWiG. Pomalidomide in multiple myeloma: no hints of added benefit. 04.01.2016. <https://www.iqwig.de/en/press/press-releases/press-releases/pomalidomide-in-multiple-myeloma-no-hints-of-added-benefit.7123.html> [dostęp 09.12.2016 r.]

<sup>39</sup> AWMSG. pomalidomide (Imnovid®). Reference No. 2590. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2590> [dostęp 09.12.2016 r.]

<sup>40</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2009/10/W/C500006131.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/W/C500006131.pdf) [dostęp 09.12.2016 r.]

- 
- <sup>41</sup> Europejska Agencja Leków; podstawy prawne nadawania statusu leku sierocznego – Dyrektywy i Komunikaty Komisji Europejskiej;  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000552.jsp&mid=WC0b01ac058061ecb7](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000552.jsp&mid=WC0b01ac058061ecb7) [dostęp 09.12.2016 r.]
- <sup>42</sup> European Medicines Agency (EMA). Imnovid®: Charakterystyka Produktu Leczniczego.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002682/WC500147717.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002682/WC500147717.pdf) [dostęp 12.12.2016 r.]
- <sup>43</sup> Imnovid: Charakterystyka Produktu Leczniczego.  
<http://rll.celgene.com/productlabel/livelink.exe?func=celgproductlabels.showproductlabels&ProdId=118119&ProdName=POMALYST> [dostęp 19.09.2016 r.]
- <sup>44</sup> European Medicines Agency (EMA). Thalidomide Celgene: Charakterystyka Produktu Leczniczego.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000823/WC500037050.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000823/WC500037050.pdf) [dostęp 09.12.2016 r.]
- <sup>45</sup> Stanowisko Rady Przejrzystości nr 114/2012 z dnia 12 listopada 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Thalidomide Celgene (talidomid) we wskazaniu: leczenie pierwszego rzutu, w połączeniu z melfalanem i prednizonem, nieleczzonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej.  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/082/SRP/U\\_30\\_345\\_121112\\_stanowisko\\_114\\_Thalidomid\\_szpiczak\\_mnogi.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/082/SRP/U_30_345_121112_stanowisko_114_Thalidomid_szpiczak_mnogi.pdf) [dostęp 12.12.2016 r.]
- <sup>46</sup> Rekomendacja nr 106/2012 z dnia 12 listopada 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Thalidomide Celgene (talidomid) kapsułki twarde, 50 mg, 28 szt. (2 blistry po 14 kapsułek), EAN 5909990652976 we wskazaniu: Thalidomide Celgene w połączeniu z melfalanem i prednizonem w leczeniu pierwszego rzutu nieleczzonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/082/REK/RP\\_106\\_2012\\_Talidomid.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/082/REK/RP_106_2012_Talidomid.pdf) [dostęp 12.12.2016 r.]
- <sup>47</sup> Levact®: Charakterystyka Produktu Leczniczego. [http://mundipharma.pl/wp/wp-content/uploads/ChPL\\_Levact.pdf](http://mundipharma.pl/wp/wp-content/uploads/ChPL_Levact.pdf) [dostęp 12.12.2016 r.]
- <sup>48</sup> Obwieszczenie z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2016 r. <http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne/obwieszczenie-z-dnia-25-pazdziernika-2016-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2016-r/> [dostęp 12.12.2016 r.]
- <sup>49</sup> European Medicines Agency (EMA). Velcade: Charakterystyka Produktu Leczniczego.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000539/WC500048471.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000539/WC500048471.pdf) [dostęp 12.12.2016 r.]
- <sup>50</sup> European Medicines Agency (EMA). Kyprolis: Charakterystyka Produktu Leczniczego.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003790/WC500197692.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003790/WC500197692.pdf) [dostęp 12.12.2016 r.]
-

<sup>51</sup> Stanowisko Rady Przejrzystości nr 90/2016 z dnia 22 sierpnia 2016 roku w sprawie oceny leku Farydak (panobinostat) kod EAN: 5909991231545, we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym i (lub) opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący.

[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/146/SRP/U\\_327\\_20160822\\_stanowisko\\_90\\_Farydak\\_10mg\\_w\\_ref.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/146/SRP/U_327_20160822_stanowisko_90_Farydak_10mg_w_ref.pdf) [dostęp 12.12.2016 r.]

<sup>52</sup> Stanowisko Rady Przejrzystości nr 91/2016 z dnia 22 sierpnia 2016 roku w sprawie oceny leku Farydak (panobinostat) kod EAN: 5909991231590, we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym i (lub) opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący.

[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/146/SRP/U\\_328\\_20160822\\_stanowisko\\_91\\_Farydak\\_15mg\\_w\\_ref.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/146/SRP/U_328_20160822_stanowisko_91_Farydak_15mg_w_ref.pdf) [dostęp 12.12.2016 r.]

<sup>53</sup> Stanowisko Rady Przejrzystości nr 92/2016 z dnia 22 sierpnia 2016 roku w sprawie oceny leku Farydak (panobinostat) kod EAN: 5909991231620, we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym i (lub) opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący.

[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/146/SRP/U\\_329\\_20160822\\_stanowisko\\_92\\_Farydak\\_20mg\\_w\\_ref.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/146/SRP/U_329_20160822_stanowisko_92_Farydak_20mg_w_ref.pdf) [dostęp 12.12.2016 r.]

<sup>54</sup> Rekomendacja nr 53/2016 z dnia 26 sierpnia 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Farydak (panobinostat) w ramach programu lekowego „Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (mnogiego) (ICD-10 C90.0)“.

[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/146/REK/RP\\_Farydak\\_53\\_2016.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/146/REK/RP_Farydak_53_2016.pdf) [dostęp 12.12.2016 r.]

<sup>55</sup> <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=1835> [dostęp 05.08.2016 r.]

<sup>56</sup> Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. May 2007.

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm071590.pdf> [dostęp 12.12.2016 r.]

<sup>57</sup> Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, Blade J, Richardson P, Orłowski R, Siegel D, Jagannath S, Facon T, Avet-Loiseau H, Lonial S, Palumbo A, Zonder J, Ludwig H, Vesole D, Sezer O, Munshi NC, San Miguel J; International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 2011 May 5; 117(18):4691-5.

<sup>58</sup> Stanowisko Rady Przejrzystości nr 220/2013 z dnia 21 października 2013 r. w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej „Levact (bendamustyna) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C90 oraz C90.1“

---

[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/229/SRP/U\\_31\\_490\\_131021\\_stanowisko\\_220\\_bendamustyna.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/229/SRP/U_31_490_131021_stanowisko_220_bendamustyna.pdf) [dostęp 12.12.2016 r.]

<sup>59</sup> Rekomendacja nr 143/2013 z dnia 21 października 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie bendamustyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C.90; C.90.1, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej, [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/229/REK/RP\\_143\\_2013\\_Bendamustyna\\_levact.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/229/REK/RP_143_2013_Bendamustyna_levact.pdf) [dostęp 12.12.2016 r.]

<sup>60</sup> Stanowisko Rady Przejrzystości nr 49/2013 z dnia 25 lutego 2013 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego: podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/120/SRP/U\\_6\\_86\\_130225\\_stanowisko\\_49\\_lenalidomid\\_szpiczak.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/120/SRP/U_6_86_130225_stanowisko_49_lenalidomid_szpiczak.pdf) [dostęp 12.12.2016 r.]

<sup>61</sup> Rekomendacja nr 31/2013 z dnia 25 lutego 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia”. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/120/REK/RP\\_31\\_2013\\_Lenalidomid.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/120/REK/RP_31_2013_Lenalidomid.pdf) [dostęp 12.12.2016 r.]

<sup>62</sup> Stanowisko Rady Przejrzystości nr 209/2013 z dnia 14 października 2013 r. w sprawie oceny leku Revlimid, EAN 5909990086696. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/226/SRP/U\\_30\\_481\\_131014\\_stanowisko\\_209\\_Revlimid\\_5909990086696\\_5mg\\_bazowe.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/226/SRP/U_30_481_131014_stanowisko_209_Revlimid_5909990086696_5mg_bazowe.pdf) [dostęp 12.12.2016 r.]

<sup>63</sup> Stanowisko Rady Przejrzystości nr 210/2013 z dnia 14 października 2013 r. w sprawie oceny leku Revlimid, EAN 5909990086702. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/226/SRP/U\\_30\\_481\\_131014\\_stanowisko\\_210\\_Revlimid\\_5909990086702\\_10\\_mg.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/226/SRP/U_30_481_131014_stanowisko_210_Revlimid_5909990086702_10_mg.pdf) [dostęp 12.12.2016 r.]

<sup>64</sup> Stanowisko Rady Przejrzystości nr 211/2013 z dnia 14 października 2013 r. w sprawie oceny leku Revlimid, EAN 5909990086764. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/226/SRP/U\\_30\\_481\\_131014\\_stanowisko\\_211\\_Revlimid\\_5909990086764\\_15\\_mg.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/226/SRP/U_30_481_131014_stanowisko_211_Revlimid_5909990086764_15_mg.pdf) [dostęp 12.12.2016 r.]

<sup>65</sup> Stanowisko Rady Przejrzystości nr 212/2013 z dnia 14 października 2013 r. w sprawie oceny leku Revlimid, EAN 5909990086771. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/226/SRP/U\\_30\\_481\\_131014\\_stanowisko\\_212\\_Revlimid\\_5909990086771\\_25\\_mg.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/226/SRP/U_30_481_131014_stanowisko_212_Revlimid_5909990086771_25_mg.pdf) [dostęp 12.12.2016 r.]

<sup>66</sup> Rekomendacja nr 136/2013 z dnia 14 października 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych: Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 5 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086696; Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 10 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086702; Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 15 mg, 21 szt, kod EAN:

5909990086764; Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 25 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086771. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/226/REK/RP\\_136\\_2013\\_revlimid.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/226/REK/RP_136_2013_revlimid.pdf) [dostęp 12.12.2016 r.]

<sup>67</sup> Stanowisko Rady Przejrzystości nr 114/2012 z dnia 12 listopada 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Thalidomide Celgene (talidomid) we wskazaniu: leczenie pierwszego rzutu, w połączeniu z melfalanem i prednizonem, nieleczzonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej.

[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/082/SRP/U\\_30\\_345\\_121112\\_stanowisko\\_114\\_Thalidomid\\_szpiczak\\_mnogi.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/082/SRP/U_30_345_121112_stanowisko_114_Thalidomid_szpiczak_mnogi.pdf) [dostęp 12.12.2016 r.]

<sup>68</sup> Rekomendacja nr 106/2012 z dnia 12 listopada 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Thalidomide Celgene (talidomid) kapsułki twarde, 50 mg, 28 szt. (2 blistry po 14 kapsułek), EAN 5909990652976 we wskazaniu: Thalidomide Celgene w połączeniu z melfalanem i prednizonem w leczeniu pierwszego rzutu nieleczzonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/082/REK/RP\\_106\\_2012\\_Talidomid.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/082/REK/RP_106_2012_Talidomid.pdf) [dostęp 12.12.2016 r.]

<sup>69</sup> Stanowisko Rady Przejrzystości nr 48/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r. w sprawie zasadności finansowania leku Velcade (bortezomib), 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (EAN: 5909990646968), we wskazaniu: leczenie w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem, pacjentów z wcześniejnieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego.

[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/055/SRP/U\\_20\\_237\\_RP\\_20120822\\_stanowisko\\_48\\_Velcade\\_1mg.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/055/SRP/U_20_237_RP_20120822_stanowisko_48_Velcade_1mg.pdf) [dostęp 12.12.2016 r.]

<sup>70</sup> Stanowisko Rady Przejrzystości nr 49/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r. w sprawie zasadności finansowania leku Velcade (bortezomib), 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (EAN: 5909990000890), we wskazaniu: leczenie w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem, pacjentów z wcześniejnieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego.

[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/055/SRP/U\\_20\\_238\\_RP\\_20120822\\_stanowisko\\_49\\_Velcade\\_3,5\\_mg.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/055/SRP/U_20_238_RP_20120822_stanowisko_49_Velcade_3,5_mg.pdf) [dostęp 12.12.2016 r.]

<sup>71</sup> Rekomendacja nr 40/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 22 sierpnia 2012 r. w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych Velcade (bortezomib), 1 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; Velcade (bortezomib), 3,5 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w ramach programu lekowego: "Leczenie szpiczaka plazmatycznokomórkowego (plazmocytowego)".

[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/055/REK/RP\\_40\\_2012\\_Velcade.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/055/REK/RP_40_2012_Velcade.pdf) [dostęp 12.12.2016 r.]

<sup>72</sup> Stanowisko Rady Przejrzystości nr 172/2014 z dnia 9 czerwca 2014 r. w sprawie oceny leku Velcade (bortezomib) (kod EAN: 5909990000890) we wskazaniach: w skojarzeniu z

---

deksametazonem (schemat VD) lub deksametazonem i talidomidem (schemat VTD) - 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.

[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/070/SRP/U\\_21\\_321\\_140609\\_stanowisko\\_172\\_Velcade\\_w\\_ref.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/070/SRP/U_21_321_140609_stanowisko_172_Velcade_w_ref.pdf) [dostęp 12.12.2016 r.]

<sup>73</sup> Stanowisko Rady Przejrzystości nr 173/2014 z dnia 9 czerwca 2014 r. w sprawie oceny leku Velcade (bortezomib) (kod EAN: 5909990646968) we wskazaniach: w skojarzeniu z deksametazonem (schemat VD) lub deksametazonem i talidomidem (schemat VTD) - 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.

[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/070/SRP/U\\_21\\_322\\_140609\\_stanowisko\\_173\\_Velcade\\_w\\_ref.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/070/SRP/U_21_322_140609_stanowisko_173_Velcade_w_ref.pdf) [dostęp 12.12.2016 r.]

<sup>74</sup> Rekomendacja nr 146/2014 z dnia 9 czerwca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Velcade (bortezomibum), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg, 1 fiol.; Velcade (bortezomibum), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg, 1 fiol.; w ramach programu lekowego „Leczenie szpiczaka plazmatycznokomórkowego (plazmocytowego) (ICD-10 C90)”.  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/070/REK/RP\\_146\\_2014\\_velcade.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/070/REK/RP_146_2014_velcade.pdf) [dostęp 12.12.2016 r.]

<sup>75</sup> Stanowisko Rady Przejrzystości nr 64/2015 z dnia 7 maja 2015 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Fosforan etopozydu – podanie leku zawierającego substancję czynną fosforan etopozydu dla pacjentów, którzy wykazują objawy nietolerancji etopozydu lub inne przeciwwskazania do leków zawierających tę substancję czynną we wskazaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10” jako świadczenia gwarantowanego.  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/054/SRP/U\\_15\\_164\\_150507\\_stanowisko\\_64\\_Fosforan\\_etopozydu\\_31c.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/054/SRP/U_15_164_150507_stanowisko_64_Fosforan_etopozydu_31c.pdf) [dostęp 12.12.2016 r.]

<sup>76</sup> Rekomendacja nr 38/2015 z dnia 7 maja 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie leku zawierającego substancję czynną fosforan etopozydu dla pacjentów, którzy wykazują objawy nietolerancji etopozydu lub inne przeciwwskazania do leków zawierających tę substancję czynną, jako świadczenia gwarantowanego.  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/054/REK/RP\\_38\\_2015\\_fosforan\\_etopozydu.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/054/REK/RP_38_2015_fosforan_etopozydu.pdf) [dostęp 12.12.2016 r.]

<sup>77</sup> Stanowisko Rady Przejrzystości nr 266/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. w sprawie oceny leku Mozobil (plerixafor) w ramach Programu Lekowego: „Pleryksafor w skojarzeniu z G-CSF dla zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia tym pacjentom z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, u których mobilizacja tych komórek innymi metodami jest niewystarczająca. (ICD-10: C81-85, C90)”.  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/325/SRP/U\\_42\\_630\\_131230\\_stanowisko\\_266\\_Mozobil.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/325/SRP/U_42_630_131230_stanowisko_266_Mozobil.pdf) [dostęp 12.12.2016 r.]

---



<sup>78</sup> Rekomendacja nr 182/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Mozobil (plerixafor), roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml (24 mg/1,2 ml), w ramach programu lekowego: „pleryksafor w skojarzeniu z G-CSF dla zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia tym pacjentom z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, u których mobilizacja tych komórek innymi metodami jest niewystarczająca (ICD-10: C81-85, C90)”.

[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/325/REK/RP\\_182\\_2013\\_Mozobil\\_\(plerixafor\).pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/325/REK/RP_182_2013_Mozobil_(plerixafor).pdf) [dostęp 12.12.2016 r.]

<sup>79</sup> Stanowisko Rady Przejrzystości nr 247/2014 z dnia 18 sierpnia 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C49.9 oraz C90.0 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/159/SRP/U\\_29\\_491\\_140818\\_stanowisko\\_247\\_doksorubicyna\\_liposomalna\\_niepeg\\_chem\\_C49.9\\_C90.0\\_niest.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/159/SRP/U_29_491_140818_stanowisko_247_doksorubicyna_liposomalna_niepeg_chem_C49.9_C90.0_niest.pdf) [dostęp 12.12.2016 r.]

<sup>80</sup> Rekomendacja nr 197/2014 z dnia 18 sierpnia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniu określonym kodem ICD-10: C49.9, C90.0, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/159/REK/RP\\_197\\_2014\\_doksorubicyna.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/159/REK/RP_197_2014_doksorubicyna.pdf) [dostęp 12.12.2016 r.]

<sup>81</sup> <http://www.eucerd.eu/upload/file/Reports/2013ReportStateofArtRDActivitiesPL.pdf> [dostęp 12.12.2016 r.]

<sup>82</sup> Krzakowski M, Wysocki W, Jassem J, Krzemieniecki K, Potemski P, Zyśk R. Algorytm oceny wartości nowych leków przeciwnowotworowych — propozycje Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Onkologicznego. *Onkol. Prak. Klin.* 2015; 11, 1: 9-15

<sup>83</sup> Morgan G, Palumbo A, Dhanasiri S, Lee D, Weisel K, Facon T, Delforge M, Oriol A, Zaki M, Yu X, Sternas L, Jacques C, Akehurst R, Offner F, Dimopoulos MA. Overall survival of relapsed and refractory multiple myeloma patients after adjusting for crossover in the MM-003 trial for pomalidomide plus low-dose dexamethasone. *Br J Haematol.* 2015 Mar;168(6):820-3.

<sup>84</sup> San Miguel J, Weisel K, Moreau P i wsp. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14 (11): 1055-1066.

<sup>85</sup> Song KW, Dimopoulos MA, Weisel KC, Moreau P, Palumbo A, Belch A, Schey S, Sonneveld P, Sternas L, Yu X, Amatya R, Monzini MS, Zaki M, Jacques C, San Miguel J. Health-related quality of life from the MM-003 trial of pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Haematologica.* 2015 Feb;100(2):e63-7.