



IGNORANTIA NOCET

# Kyprolis<sup>®</sup> (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim (plazmocytowym) w II, III i IV linii leczenia

Analiza problemu decyzyjnego  
Wersja 1.2

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Rejtana 17/5  
02 - 516 Warszawa  
Tel. 22 542 41 54  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

Przygotowano dla:  
Amgen Sp. z o. o.

Warszawa, 25.04.2018 r.

Osoby do kontaktu:

## **Cezary Pruszko**

tel.: +48 602 10 44 55  
[cezary.pruszko@mahta.pl](mailto:cezary.pruszko@mahta.pl)

## **Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
[michal.jachimowicz@mahta.pl](mailto:michal.jachimowicz@mahta.pl)

## **MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-516  
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie Rejonowym dla m.st. Warszawy, XIII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173  
NIP: 521-352-90-98  
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:  
5 000,00 PLN  
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:  
mBank  
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

W dniu 25.04.2018 roku analiza problemu decyzyjnego została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4331.4.2018.AZa.2.

Analiza problemu decyzyjnego została zaktualizowana w związku ze zmianami w zapisach projektu *Programu lekowego karfilzomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego ICD 10 C 90.0*, wprowadzonymi w wyniku konsultacji zapisów niniejszego programu z Ministerstwem Zdrowia.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Koncepcja analizy;</li> <li>⊗ Kontrola jakości;</li> <li>⊗ Kontrola merytoryczna.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Opis problemu zdrowotnego;</li> <li>⊗ Oszacowanie liczebności populacji;</li> <li>⊗ Wyszukiwanie i opis wytycznych;</li> <li>⊗ Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych;</li> <li>⊗ Opis interwencji;</li> <li>⊗ Opis komparatorów.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Opis problemu zdrowotnego;</li> <li>⊗ Oszacowanie liczebności populacji;</li> <li>⊗ Wyszukiwanie i opis wytycznych;</li> <li>⊗ Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych;</li> <li>⊗ Opis wyboru komparatorów;</li> <li>⊗ Opis interwencji;</li> <li>⊗ Opis komparatorów;</li> <li>⊗ Opis spodziewanych efektów zdrowotnych.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Opis populacji docelowej;</li> <li>⊗ Opis wyboru komparatorów;</li> <li>⊗ Kierunki analiz.</li> </ul>

### Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Amgen Sp. z o. o, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>5</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>9</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>19</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>19</b>
<b>3. Problem zdrowotny – szpiczak mnogi .....</b>	<b>20</b>
3.1. Populacja docelowa .....	20
3.2. Definicja i klasyfikacja .....	22
3.3. Etiologia i patogenezę .....	24
3.4. Rozpoznawanie.....	25
3.4.1. Zaawansowanie kliniczne.....	26
3.4.2. Rozpoznanie różnicowe .....	28
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie .....	28
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą .....	32
3.7. Aktualne postępowanie medyczne .....	34
3.7.1. Wytyczne kliniczne.....	34
3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce .....	50
3.7.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza .....	52
<b>4. Interwencja – karfilzomib .....</b>	<b>53</b>
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania karfilzomibu w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego.....	58

---

---

<b>5. Uzasadnienie wyboru komparatorów.....</b>	<b>67</b>
5.1. Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem.....	74
<b>6. Efekty zdrowotne.....</b>	<b>79</b>
<b>7. Rodzaj i jakość dowodów .....</b>	<b>92</b>
<b>8. Kierunki analiz .....</b>	<b>93</b>
8.1. Analiza kliniczna.....	93
8.2. Analiza ekonomiczna .....	100
8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	101
<b>9. Załączniki .....</b>	<b>103</b>
9.1. ██████████ .....	103
9.1.1. ██████████ .....	103
9.1.2. ██████████ .....	110
9.1.3. ██████████ .....	116
9.1.4. ██████████ .....	122
9.2. Projekt Programu lekowego .....	128
9.3. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań .....	131
<b>10. Spis tabel .....</b>	<b>132</b>
<b>11. Bibliografia.....</b>	<b>134</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
allo-SCT	ang. <i>allogeneic stem cell transplantation</i> – allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
AHS	ang. <i>Alberta Health Service</i> – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta
ANC	ang. <i>absolute neutrophil counts</i> – bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ASCT	ang. <i>autologous stem cell transplantation</i> – autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
BCSH	ang. <i>British Committee for Standards in Haematology</i> – Brytyjski Komitet ds. Standardów w Hematologii
BEN	bendamustyna
BOR	bortezomib
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CD	ang. <i>cluster of differentiation</i> – antygen różnicowania komórkowego
CF	cyklofosfamid
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	ang. <i>complete response</i> – odpowiedź całkowita
CRAB	ang. <i>calcium, renal insufficiency, anemia, bones</i> – objawy związane z zaburzeniami stężenia wapnia, niewydolnością nerek, niedokrwistością i zmianami kostnymi
CrCL	ang. <i>creatinine clearance</i> – klirens kreatyniny
DAR	daratumumab
DCB	ang. <i>duration of clinical benefit</i> – czas trwania korzyści klinicznych
DCR	ang. <i>disease control rate</i> – wskaźnik kontroli choroby
DDC	ang. <i>duration of disease control</i> – czas trwania kontroli choroby
DEX	deksametazon
DT-PACE	schemat chemioterapii zawierający deksametazon, talidomid, cisplatynę, doksorubicynę, cyklofosfamid i etopozyd
DOR	ang. <i>duration of response</i> – czas trwania odpowiedzi na leczenie
EBMT	ang. <i>European Group for Blood and Marrow Transplant</i> – Europejska Grupa ds. Przeszczepiania Krwi i Szpiku
ELO	elotuzumab

Skrót	Rozwinięcie
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EORTC QLQ-C30	ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Module (QLQ-C30) questionnaire</i> – kwestionariusz jakości życia – moduł dla chorób nowotworowych Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Nowotworów
EORTC QLQ-MY20	ang. <i>EORTC Quality of Life Questionnaire for Multiple Myeloma</i> – kwestionariusz jakości życia – moduł dla szpiczaka mnogiego
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FISH	ang. <i>fluorescent in situ hybridization</i> – fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i>
GHS/QoL	ang. <i>Global Health Status and Quality of Life scale</i> – skala oceniająca ogólny stan zdrowia i jakość życia
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Classification of Diseases</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IgA	ang. <i>immunoglobulin A</i> – immunoglobulina A
IGH	ang. <i>immunoglobulin heavy chain</i> – łańcuchy ciężkie immunoglobulin
IKS	iksazomib
IL	interleukina
IMWG	ang. <i>International Myeloma Working Group</i> – Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka Mnogiego
ISS	ang. <i>International Staging System</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
KAR	karfilzomib
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LEN	lenalidomid
LFA	ang. <i>lymphocyte function associated antigen</i> – antygen czynnościowy limfocytów
MEL	melfalan
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MR	ang. <i>minimal response</i> – minimalna odpowiedź
mSMART	ang. <i>Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy</i> – stratyfikacja szpiczaka oraz terapie dopasowane do ryzyka według Mayo
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NCI CTCAE	ang. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu ds. Raka
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii

Skrót	Rozwinięcie
NOS	ang. <i>not otherwise specified</i> – niezaklasyfikowany gdzie indziej
OB	odczyn Biernackiego
ORCA	ang. <i>Onyx Response Computational Assessment</i> – algorytm komputerowy firmy Onyx Pharmaceuticals służący do oceny PFS
ORR	ang. <i>overall response rate</i> – całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
PAN	panobinostat
PD	ang. <i>progressive disease</i> – progresja choroby
p.c.	powierzchnia ciała
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolnego od progresji choroby
PGSz	Polska Grupa Szpiczakowa
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLD	ang. <i>pegylated liposomal doxorubicin</i> – pegylowana doksorubicyna liposomalna
PLT	ang. <i>platelets</i> – płytki krwi
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
POEMS	ang. <i>polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, skin changes</i> – zespół polegający na występowaniu polineuropatii, organomegalii, endokrynopatii, gammapatii monoklonalnej oraz zmian skórnych
POM	pomalidomid
PR	ang. <i>partial response</i> – odpowiedź częściowa
PRED	prednizon
PUO	Polska Unia Onkologii
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
SCc	ang. <i>serum creatinine concentration</i> – stężenie kreatyniny w surowicy krwi
sCR	ang. <i>stringent complete response</i> – rygorystyczna odpowiedź całkowita
SDi	ang. <i>stable disease</i> – stabilizacja choroby
SiMCRAB	ang. <i>calcium, renal insufficiency, anemia, bones, sixty, light chains, magnetic resonance</i> – wapń, niewydolność nerek, niedokrwistość, kości, 60, łańcuchy lekkie, tomografia rezonansu magnetycznego
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków
SPEP	ang. <i>serum protein electrophoresis</i> – oznaczenie białek za pomocą elektroforezy surowicy
UPEP	ang. <i>urine protein electrophoresis</i> – oznaczenie białek za pomocą elektroforezy moczu
TAL	talidomid
TTNT	ang. <i>time to next treatment</i> – czas do następnej terapii
TTP	ang. <i>time to progression</i> – czas do wystąpienia progresji
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VGPR	ang. <i>very good partial response</i> – bardzo dobra odpowiedź częściowa
VLA	ang. <i>very late antigen</i> – antygen późnej aktywacji

---

Skrót	Rozwinięcie
VTD-PACE	schemat chemioterapii zawierający bortezomib, talidomid, deksametazon i podawane w ramach wlewu ciągłego: cisplatynę, doksorubicynę, etopozyd i cyklofosfamid
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

---



---

## Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*) oraz z *Wytycznymi oceny technologii medycznych* (HTA, ang. *health technology assessment*) *Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji* (AOTMiT), rozpoczęcie oceny technologii medycznej powinno być poprzedzone analizą problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Kyprolis® (KAR, karfilzomib) stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem (LEN) i deksametazonem (DEX) w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim (plazmocytowym) (ICD<sup>1</sup>-10 C 90.0) w II, III i IV linii leczenia jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

### METODYKA

W ramach analizy problemu decyzyjnego przedstawiono:

- ⊗ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- ⊗ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*):

- ⊗ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
- ⊗ proponowana interwencja (I);
- ⊗ proponowane komparatory (C);
- ⊗ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie

---

<sup>1</sup> ang. *International Classification of Diseases* – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób

---

---

efektywność kliniczna (O);

- ⊗ rodzaj włączanych badań (S).

## WYNIKI

### Problem zdrowotny

Szpiczak mnogi (inaczej szpiczak plazmocytowy) należy do grupy chorób nowotworowych. Objawy choroby (np. złamania patologiczne, zmęczenie, ból kości), ze względu na stopniowe obniżanie sprawności fizycznej chorego i trudności związane z ich kontrolą znacznie obniżają jakość życia i wpływają na czas przeżycia chorych.

### Aktualne postępowanie medyczne

U wszystkich chorych z rozpoznanym objawowym szpiczakiem mnogim powinno się rozpocząć leczenie. Chorych kategoryzuje się ze względu na wiek i stan ogólny umożliwiający kwalifikację do autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych. szpiku. Celem leczenia nawrotu szpiczaka jest uzyskanie kontroli nad aktywnością choroby, regresja objawów i poprawa jakości życia oraz wydłużenie przeżycia. Zaleca się zindywidualizowane podejście do chorego w oparciu o ogólne wskazówki.

Według zaleceń Polskiej Grupy Szpiczakowej w przypadku chorych kwalifikujących się do przeszczepienia (wiek < 70. r.ż., bez istotnych schorzeń towarzyszących, w dobrym stanie ogólnym) rekomendowane leczenie indukujące w I linii stanowią schematy: VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon), VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon), PAD (bortezomib, doksorubicyna, deksametazon) lub w wyjątkowych przypadkach CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon).

Spośród rekomendowanych leków u chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego w odnalezionych wytycznych, wymienia się przede wszystkim m.in.:

- ⊗ KAR (w schemacie z LEN+DEX);
  - ⊗ LEN;
  - ⊗ BOR;
  - ⊗ TAL;
  - ⊗ pomalidomid (POM);
  - ⊗ elotuzumab (ELO);
  - ⊗ panobinostat (PAN).
-

Obecnie w Polsce leczenie szpiczaka mnogiego finansowane jest w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Programu lekowego: Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C 90.0)*), w ramach katalogu świadczeń dodatkowych (talidomid) lub katalogu C – *Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym*).

### Wybór populacji docelowej

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Interwencja**

Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia będzie karfilzomib stosowany w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim w II, III i IV linii leczenia w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem.

W *ChPL Kyprolis®* wskazano, iż leczenie KAR+LEN+DEX można kontynuować do czasu wykazania progresji choroby lub wystąpienia nietolerowanych objawów toksyczności (do 18 cykli<sup>2</sup>). [REDACTED]

[REDACTED]

### Komparatory

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

[REDACTED]

---

<sup>2</sup>Decyzję o prowadzeniu leczenia produktem Kyprolis® w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem dłużej niż przez 18 cykli należy podjąć w oparciu o indywidualną ocenę stosunku korzyści do ryzyka, ponieważ dane dotyczące tolerancji i toksyczności karfilzomibu podawanego dłużej niż przez 18 cykli są ograniczone

<sup>3</sup>[REDACTED]

[REDACTED]. Schemat ten refundowany jest obecnie w leczeniu dorosłych chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, u których zastosowano uprzednio, co najmniej jeden protokół leczenia. Ponadto należy zauważyć, iż wnioskowaną interwencją jest terapia dodana (karfilzomib) do tego schematu. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

---

## **Efekty zdrowotne**

Na podstawie zgromadzonych danych uznano za zasadne przeprowadzenie dalszych analiz na podstawie punktów końcowych odnoszących się do oceny jakości, przeżycia całkowitego, progresji choroby, odpowiedzi na leczenie, rozpoczęcia kolejnej terapii oraz oceny profilu bezpieczeństwa. Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie wpływu na długość przeżycia wolnego od progresji choroby) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

## **Rodzaj i jakość dowodów**

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów. Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka). Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

---

---

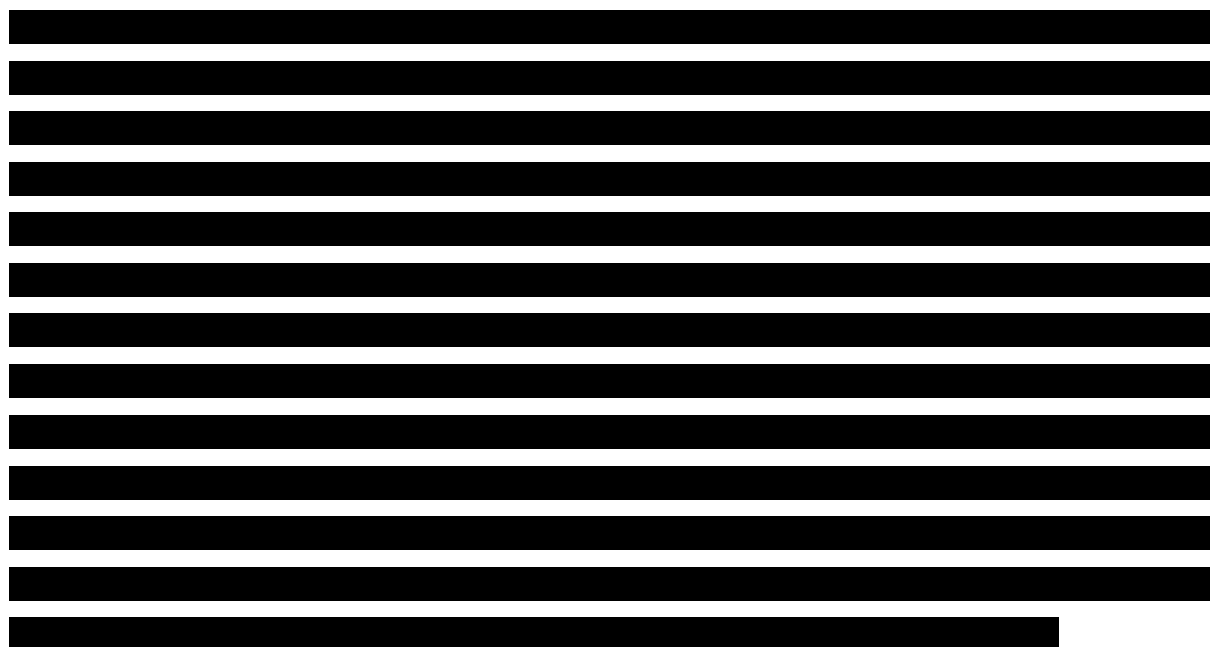
Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwiła uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

## **KIERUNKI ANALIZ**

### **Analiza kliniczna**

Dalszym etapem prac nad raportem będzie przeprowadzenie przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo karfilzomibu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem z wybranym komparatorem w populacji docelowej.

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że istnieje randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie *ASPIRE*. Badanie to umożliwi przeprowadzenie oceny skuteczności i bezpieczeństwa karfilzomibu stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w porównaniu ze schematem opartym na lenalidomidzie i deksametazonie.



W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną

---



---

publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: Następnie zostanie przedstawiona szczegółowa charakterystyka odnalezionych publikacji, omówione sposoby analizy statystycznej i interpretacji wyników. Kolejnym etapem będzie analiza wyników. Wyniki analizy klinicznej zostaną podsumowane oraz przedyskutowane. Wskazane zostaną również ograniczenia zarówno przeprowadzonej analizy, jak i te zidentyfikowane na poziomie krytycznej oceny każdego z włączonych do analizy badań.

### **Analiza ekonomiczna**

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim w II, III i IV linii leczenia, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach *Programu Lekowego: Karfilzomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego ICD 10 C90.0*.

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności leku Kyprolis® względem zdefiniowanych w analizie klinicznej komparatorów wybranych zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków* oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia 2012 r.*

Analiza ekonomiczna zostanie oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatora w populacji docelowej.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY ang. *quality-adjusted life year* – liczba lat życia skorygowana jego jakością) zostanie wykorzystany model udostępniony przez Zamawiającego. W modelu dostosowane zostaną dane kosztowe oraz komparatory do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY).

W przypadku wykazania różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem i możliwości wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY, w analizie ekonomicznej zostanie oszacowany

---

---

inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, tj. koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

Wyniki opłacalności w oparciu o model zostaną zaprezentowane jako analiza podstawowa, dla której następnie zostanie wykonana analiza wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

### **Analiza wpływu na system ochrony zdrowia**

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków karfilzomibu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim w II, III i IV linii leczenia stosowanego w ramach *Programu lekowego: Karfilzomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego ICD 10 C90.0*. Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której karfilzomib nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu prognozowanym (nowym) będzie analizowana sytuacja, w której lek ten będzie stosowany w rozważanym wskazaniu i będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego.

Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych schematów postępowania terapeutycznego zostaną przyjęte na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

Ponadto w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Kyprolis® w przedstawionym wskazaniu.

---

---

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do *Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej* [3], rozpoczęcie oceny technologii medycznej musi być poprzedzone analizą problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla leku Kyprolis® (karfilzomib, KAR) stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem (LEN) i deksametazonem (DEX) w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim (ICD-10<sup>4</sup> C 90.0) w II, III i IV linii leczenia, jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

## 2. Metodyka

W *Rozporządzeniu z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*) [33] określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

- ⊗ opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- ⊗ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania.

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*):

- ⊗ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
- ⊗ proponowana interwencja (I);

---

<sup>4</sup> ang. *International Classification of Diseases* – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób

---

- ⊕ proponowane komparatory (C);
- ⊕ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- ⊕ rodzaj włączanych badań (S).

Poniższe rozdziały stanowią odzwierciedlenie elementów wymaganych w APD w *Wytycznych AOTMiT*.

### **3. Problem zdrowotny – szpiczak mnogi**

#### **3.1. Populacja docelowa**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

5 [Redacted text block]

---

[REDACTED]

[REDACTED]

Oszacowanie liczebności populacji docelowej znajduje się w rozdziale 3.6, natomiast szczegółowe obliczenia zamieszczono w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*.

### 3.2. Definicja i klasyfikacja

Szpiczak mnogi (inaczej szpiczak plazmocytowy) należy do grupy chorób nowotworowych. Powstaje on z komórek B w końcowym etapie różnicowania [43]. Szpiczak mnogi charakteryzuje się proliferacją i gromadzeniem monoklonalnych plazmocytów, wytwarzających immunoglobulinę lub jej fragmenty [37].

Według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) szpiczak mnogi jest jednym z nowotworów z komórek plazmatycznych [37].

W tabeli poniżej przedstawiono podział nowotworów wywodzących się z komórek plazmatycznych według WHO [37, 43].

**Tabela 1.**  
**Klasyfikacja nowotworów wywodzących się z komórek plazmatycznych według WHO**

Nowotwory z komórek plazmatycznych	Postacie choroby	Częstość występowania
Gammapatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ łagodna;</li> <li>⊗ towarzysząca innym chorobom;</li> <li>⊗ idiopatyczny białkomocz Bence'a Jonesa.</li> </ul>	Choroba wykrywana jest u 3% osób w wieku powyżej 50 lat i u 5% osób w wieku powyżej 70 lat.
Szpiczak mnogi	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ bezobjawowy (tłący);</li> <li>⊗ szpiczak niewydzielający;</li> <li>⊗ białaczka plazmocytoza.</li> </ul>	Odmiana bezobjawowa szpiczaka występuje u ok. 8% chorych, u których zawartość komórek plazmatycznych w szpiku wynosi około 10-20%. Ryzyko progresji do postaci objawowej szpiczaka wynosi 10% rocznie w ciągu pierwszych 5 lat od rozpoznania, następnie ryzyko to zmniejsza się. Pierwotna białaczka plazmatyczno-komórkowa występuje u 2-5% chorych na szpiczaka.
Guz plazmocytowy	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ odosobniony guz plazmocytowy kości;</li> <li>⊗ guz plazmocytowy pozaszpikowy.</li> </ul>	Izolowany szpiczak kości występuje u ok. 3-5% chorych na szpiczaka.
Choroby z odkładania immunoglobulin	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ skrobiawica pierwotna;</li> <li>⊗ choroby łańcuchów lekkich i ciężkich.</li> </ul>	Skrobiawica pierwotna występuje u ok. 10% chorych na szpiczaka. Choroba łańcuchów lekkich lub ciężkich występuje u ok. 65% przypadków szpiczaka.
Szpiczak osteosklerotyczny/ zespół POEMS <sup>6</sup>	n/d	Zespół POEMS stanowi 1-2% przypadków rozrostów plazmocytów.

Kategorie nawrotu szpiczaka zdefiniowane przez Międzynarodową Grupę Roboczą ds. Szpiczaka Mnogiego (IMWG, ang. *International Myeloma Working Group*) przedstawiono w tabeli poniżej [43].

**Tabela 2.**  
**Klasyfikacja nawrotu szpiczaka mnogiego według IMWG**

Rodzaj nawrotu	Definicja
Nawrót	Wystąpienie progresji u chorego, który uzyskał uprzednio odpowiedź na leczenie (szpiczak nawrotowy).

<sup>6</sup> POEMS, ang. *polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, skin changes*; zespół polegający na występowaniu polineuropatii, organomegalii, endokrynopatii, gammapatii monoklonalnej oraz zmian skórnych

Rodzaj nawrotu	Definicja
<p>Nawrót po całkowitej odpowiedzi na leczenie</p>	<p>Pojęcie stosowane wyłącznie do obliczania czasu przeżycia bez objawów choroby. Definiowane jest wystąpieniem jednego z poniższych objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ pojawienie się białka M w surowicy lub moczu, w immunofiksacji albo elektroforezie;</li> <li>⊗ zwiększenie liczby plazmocytów w szpiku &gt; 5%;</li> <li>⊗ wystąpienie jakiegokolwiek innego objawu progresji (np. nowy plazmocytoza, nowe ognisko osteolizy, hiperkalcemia);</li> <li>⊗ nawrotowy i oporny szpiczak;</li> <li>⊗ nawrót choroby w czasie terapii ratunkowej;</li> <li>⊗ progresja w ciągu 60 dni od ostatniego leczenia.</li> </ul>
<p>Nawrót kliniczny</p>	<p>Definicja stosowana wyłącznie do celów klinicznych. Oznacza wystąpienie jednego z poniższych objawów +/- objawów choroby związanych ze szpiczakiem (tj. hiperkalcemia, niewydolność nerek, niedokrwistość, choroba kostna):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ nowe zmiany kostne lub guzy plazmocytozy;</li> <li>⊗ znamienne powiększenie rozmiarów istniejących plazmocytoz lub zmian kostnych, tj. powiększenie o 50% (ale min. o 1 cm) łącznej sumy iloczynów przekątnych mierzalnych zmian;</li> <li>⊗ hiperkalcemia (&gt; 11,5 mg/dl);</li> <li>⊗ obniżenie stężenia hemoglobiny o &gt; 2 g/dl;</li> <li>⊗ zwiększenie stężenia kreatyniny o &gt; 2 mg/dl.</li> </ul>

### 3.3. Etiologia i patogeneza

Etiologia szpiczaka mnogiego nie jest dokładnie poznana [45]. Prawdopodobnie do czynników wpływających na rozwój choroby należą:

- ⊗ predyspozycje genetyczne – ryzyko rozwoju szpiczaka mnogiego u bliskich krewnych chorych z takim rozpoznaniem jest około 4-krotnie wyższe;
- ⊗ długotrwała stymulacja antygenowa w przebiegu zakażeń bakteryjnych lub wirusowych;
- ⊗ długotrwała ekspozycja na promieniowanie jonizujące i substancje toksyczne (np. benzen, azbest, pestycydy) [37, 45].

Mechanizm rozwoju szpiczaka mnogiego jest kilkietapowy. Procesy zachodzące w czasie rozwoju szpiczaka mnogiego są konsekwencją narastającej niestabilności genetycznej, odpowiadającej za dalsze wtórne mutacje onkogenów i genów supresorowych oraz aberracje chromosomowe. Istotną rolę w podtrzymywaniu progresji szpiczaka odgrywają bezpośrednie i pośrednie interakcje klonu nowotworowego z mikrośrodowiskiem szpiku kostnego. Najprawdopodobniej rodzaj pierwotnych i wtórnych zaburzeń molekularnych oraz rodzaj oddziaływań z mikrośrodowiskiem szpiku, wpływają na tempo progresji i bardzo heterogeny obraz choroby u poszczególnych chorych [45].



W tabeli poniżej przedstawiono etapy rozwoju szpiczaka mnogiego [37, 45].

**Tabela 3.**  
**Etapy rozwoju szpiczaka mnogiego**

Etap	Przebieg
I	W wyniku przewlekłej stymulacji antygenowej dochodzi do powstania licznych łagodnych klonów plazmocytów. W wyniku translokacji chromosomowych w obrębie genów łańcucha ciężkiego immunoglobulin, które powstają w czasie przełączania klasy i hipermutacji somatycznych, dochodzi do połączenia sekwencji wzmacniających geny kodujące immunoglobuliny z onkogenami. Prowadzi to do unieśmiertelnienia komórki B.
II	Dochodzi do pojawienia się określonej liczby plazmocytów monoklonalnych.
III	Dochodzi do dalszej ewolucji klonu nowotworowego i jego proliferacji. Rozwijają się szpiczak mnogi, najpierw jako postać bezobjawowa. Procesowi temu sprzyja niestabilność kariotypu i dodatkowe aberracje.
IV	Szpiczak mnogi (postać szpikowa oraz pozaszpikowa).
V	Białaczka plazmocytoza.

### 3.4. Rozpoznawanie

U chorych z podejrzeniem szpiczaka mnogiego należy w ramach diagnostyki przesiewowej ocenić morfologię krwi obwodowej, stężenie kreatyniny, wapnia i albuminy w surowicy, OB (odczyn Biernackiego), a także elektroforezę białek surowicy i zagęszczonego moczu (24-godzinna zbiórka moczu), a w przypadku obecności zlokalizowanego bólu kostnego wykonać badanie rentgenowskie zajętej okolicy. U chorych na szpiczaka mnogiego najczęściej rozpoznaje się niedokrwistość normocytową i normobarwliwą, hiperkalcemię, hypoalbuminemię, znacznie podwyższone OB, obecność białka monoklonalnego (białko M) oraz radiologiczne cechy osteolizy. W sytuacji gdy niektóre wyniki wymienionych badań są nieprawidłowe lub gdy mimo ujemnych wyników istnieje uzasadnione podejrzenie szpiczaka, należy przeprowadzić czulsze badania w kierunku obecności białka M, to jest immunofiksację surowicy i moczu oraz ocenę stężenia wolnych łańcuchów lekkich w surowicy metodą nefelometryczną [45].

Proces diagnostyczny można podzielić na:

- ⊗ ocenę nacieczenia szpiku, w tym ocenę cytologiczną szpiku oraz badanie histopatologiczne wycinka kostnego z immunohistochemiczną oceną odsetka komórek wykazujących ekspresję CD138 (CD, ang. *cluster of differentiation* – antygen różnicowania komórkowego);

- ⊗ 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<sup>7</sup>) – są one niezbędne, aby podjąć decyzję o wdrożeniu leczenia [45].

Zgodnie z aktualnymi kryteriami przyjętymi przez WHO rozpoznanie szpiczaka mnogiego opiera się na stwierdzeniu obecności białka M w surowicy i/lub moczu (najczęściej > 30 g/l), potwierdzeniu klonalnego nacieku patologicznych plazmocytów w szpiku kostnym (najczęściej > 10%) oraz obecności lub braku objawów narządowych zależnych od choroby [45].

### **3.4.1. Zaawansowanie kliniczne**

Szpiczak mnogi uznawany jest za bardzo heterogenny nowotwór. Określenie czynników prognostycznych w czasie rozpoznania jest niezwykle istotne dla przewidywania dalszego przebiegu choroby. Obecnie czynniki te mają niewielki wpływ na wybór leczenia pierwszego rzutu, jednak prowadzone są badania, których celem jest dostosowanie na tej podstawie rodzaju terapii do chorego. Ocena zaawansowania klinicznego szpiczaka mnogiego u chorych najczęściej jest wykonywana na podstawie klasyfikacji zaawansowania Duriego i Salmona z roku 1975 [43]. Klasyfikacja ta, stosowana w praktyce klinicznej jako kryterium prognostyczne, ocenia masę nowotworu w oparciu o badanie stężenia hemoglobiny, wapnia, białka monoklonalnego w surowicy oraz zmiany osteolityczne w kościach [43].

---

<sup>7</sup> ang. *calcium, renal insufficiency, anemia, bones* – objawy związane z zaburzeniami stężenia wapnia, niewydolnością nerek, niedokrwistością i zmianami kostnymi

---

Szczegółową charakterystykę klasyfikacji Duriego i Salmona przedstawiono w poniższej tabeli [45].

**Tabela 4.**  
**Klasyfikacja zaawansowania objawowego szpiczaka mnogiego wg Duriego i Salmona**

Stadium	Definicja
Stadium I (mała masa nowotworu)	Spełnione wszystkie poniższe kryteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ stężenie hemoglobiny &gt; 10 g/dl (6,205 mmol/l);</li> <li>⊗ stężenie białka M: immunoglobulina (Ig) G &lt; 50 g/l;</li> <li>⊗ stężenie białka M: IgA &lt; 30 g/l;</li> <li>⊗ stężenie wapnia w surowicy ≤ 11 mg/dl (2,75 mmol/l);</li> <li>⊗ dobowe wydalanie wapnia z moczem &lt; 150 mg (4 mmol/l);</li> <li>⊗ dobowe wydalanie monoklonalnych łańcuchów lekkich &lt; 4 g;</li> <li>⊗ bez zmian kostnych lub pojedyncze ogniska osteolityczne.</li> </ul>
Stadium II (pośrednia masa nowotworu)	⊗ parametry nieodpowiadające stadium I i III.
Stadium III (duża masa nowotworu)	Spełnione co najmniej jedno z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ stężenie hemoglobiny &lt; 8,5 g/dl (5,27 mmol/l);</li> <li>⊗ stężenie białka monoklonalnego M: IgG &gt; 70 g/l;</li> <li>⊗ stężenie białka monoklonalnego M: IgA &gt; 50 g/l;</li> <li>⊗ stężenie wapnia w surowicy &gt; 11 mg/dl (2,75 mmol/l);</li> <li>⊗ dobowe wydalanie wapnia z moczem &gt; 150 mg (4 mmol/l);</li> <li>⊗ dobowe wydalanie monoklonalnych łańcuchów lekkich &gt; 12 g;</li> <li>⊗ liczne zmiany osteolityczne.</li> </ul>
<b>Wydolność nerek</b>	
A	⊗ stężenie kreatyniny w surowicy < 2 mg/dl (176,9 mmol/l).
B	⊗ stężenie kreatyniny w surowicy > 2 mg/dl (176,9 mmol/l).

IMWG zaleca również stosowanie zwalidowanej Międzynarodowej Klasyfikacji Prognostycznej (ISS, ang. *International Staging System*) wprowadzonej w roku 2003, uwzględniającej stężenie beta<sub>2</sub>-mikroglobuliny i albuminy w surowicy. Szczegółowy opis ISS przedstawiono w poniższej tabeli [43].

**Tabela 5.**  
**Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna (ISS) w szpiczaku mnogim**

Stadium	Parametr	Mediana czasu przeżycia
ISS 1	⊗ beta <sub>2</sub> -M < 3,5 mg/l; ⊗ albumina > 3,5 g/dl.	62 miesiące
ISS 2	⊗ beta <sub>2</sub> -M < 3,5 mg/l; ⊗ albumina < 3,5 g/dl; lub ⊗ beta <sub>2</sub> -M 3,5-5,5 mg/l.	44 miesiące
ISS 3	⊗ beta <sub>2</sub> -M > 5,5 mg/l.	29 miesięcy

---

### 3.4.2. Rozpoznanie różnicowe

W różnicowaniu szpiczaka mnogiego należy uwzględnić przede wszystkim inne nowotwory wywodzące się z komórki plazmatycznej, w tym szczególnie chłoniaka limfoplazmocytowego. Oprócz tej grupy chorób należy wziąć pod uwagę inne nowotwory dające przerzuty do kości, w tym najczęściej raka płuc i gruczołu krokowego u mężczyzn oraz raka piersi u kobiet [45].

Ponadto po potwierdzeniu rozpoznania szpiczaka mnogiego bardzo istotne jest określenie, czy u chorego występuje objawowa postać choroby, czyli czy obserwowane objawy nie są konsekwencją innych przyczyn, na przykład chorób współistniejących. Bezobjawowa postać choroby nie jest bowiem obecnie wskazaniem do rozpoczęcia terapii [45].

### 3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Czas między pojawieniem się pierwszych zmian genetycznych i unieśmiertelnieniem komórki B centrum rozrodczego grudki chłonnej a wystąpieniem pełnoobjawowej choroby wynosi od 20 do 30 lat lub nawet dłużej. U ok. 10% chorych przebieg jest łagodny i nie wymaga leczenia (postać tłąca). Skumulowane prawdopodobieństwo progresji do postaci objawowej wynosi 73% w czasie 15 lat [37].

Pierwsze objawy szpiczaka mnogiego są nieswoiste. Są to m.in.: bóle w okolicy krzyżowej lub w innych częściach układu kostnego, osłabienie związane z niedokrwistością i poczucie pogorszenia stanu ogólnego. Stosunkowo często szpiczak podejrzewany jest w związku z przyspieszonym wynikiem OB. Czasem pierwszym objawem choroby jest złamanie kręgu lub kości długiej [43].

W przebiegu zaawansowanego szpiczaka objawy kliniczne dotyczą najczęściej:

- ⊗ złamań patologicznych, zmian osteolitycznych lub ciężkiej osteoporozy (80%);
- ⊗ zespołu nadlepkkości (76%);
- ⊗ niedokrwistości (72%);
- ⊗ niewydolności nerek (19%);
- ⊗ hiperkalcemii (13%) [13].

W wielu przypadkach podejrzenie szpiczaka nasuwają nawracające zakażenia [43].

---

Objawowy szpiczak mnogi jest definiowany jako wystąpienie co najmniej jednego objawu narządowego zależnego od choroby. Objawy te przedstawiono w poniższej tabeli [45].

**Tabela 6.**  
**Kryteria objawów narządowych stanowiących podstawę rozpoznania objawowego szpiczaka mnogiego (zmodyfikowany CRAB – tzw. SLiMCRAB<sup>8</sup>)**

Objawy	Kryteria wystąpienia objawów
Wapń	Skorygowane stężenie wapnia w surowicy > 0,25 mmol/l (>1 mg/dl) powyżej górnej granicy normy lub > 2,75 mmol/l (>11 mg/dl).
Niewydolność nerek	Stężenie kreatyniny w surowicy > 177 μmol/l (>2 mg/dl) lub klirens kreatyniny <40 ml/min (mierzony lub wyliczony)
Niedokrwistość	Stężenie hemoglobiny 2 mg/dl poniżej dolnej granicy normy lub < 10 g/dl.
Kości	Co najmniej jedno ognisko osteolityczne w klasycznym badaniu radiologicznym, tomografii komputerowej lub badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej.
60	klonalnych plazmocytów w szpiku lub biopsji tkankowej co najmniej 60%
Łańcuchy lekkie	Stosunek stężenia klonalnych do nieklonalnych (ang. <i>involved/uninvolved</i> ) wolnych łańcuchów lekkich w surowicy ocenianego przy pomocy metody opartej o przeciwciała poliklonalne (Binding Site, UK) co najmniej 100, przy czym stężenie łańcucha klonalnego w surowicy (ang. <i>involved</i> ) wynosi co najmniej 100 mg/l.
Tomografia rezonansu magnetycznego	Obecność co najmniej dwóch ogniskowych nacieków w badaniu rezonansu kośćca o wymiarze co najmniej 5 mm każdy

Objawowy szpiczak mnogi jest nadal traktowany jako choroba nieuleczalna. Dzięki wprowadzeniu do terapii leków z grupy inhibitorów proteasomu i leków immunomodulujących, w ostatniej dekadzie uzyskano podwojenie mediany czasu przeżycia chorych. Obecnie mediana ta kształtuje się na poziomie 5-7 lat. Należy jednak pamiętać, że poprawa rokowania dotyczy przede wszystkim chorych z grupy standardowego ryzyka [45].

W ocenie rokowania w szpiczaku mnogim wykorzystuje się wiele klinicznych i laboratoryjnych wskaźników o różnej wartości prognostycznej. Najważniejsze z nich przedstawiono w poniższej tabeli [43].

<sup>8</sup> ang. *calcium, renal insufficiency, anemia, bones, sixty, light chains, magnetic resonance* – wapń, niewydolność nerek, niedokrwistość, kości, 60, łańcuchy lekkie, tomografia rezonansu magnetycznego

**Tabela 7.**  
**Niekorzystne czynniki rokownicze w szpiczaku mnogim**

Kategoria	Niekorzystne czynniki rokownicze
Ogólne	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wiek &gt; 65 lat;</li> <li>⊗ III stadium kliniczne według Duriego-Salmona lub ISS;</li> <li>⊗ zły stan ogólny przed rozpoczęciem leczenia;</li> <li>⊗ niewydolność nerek;</li> <li>⊗ klasa IgA łańcucha ciężkiego;</li> <li>⊗ łańcuch lekki lambda.</li> </ul>
Histologiczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ plazmoblastyczny i niedojrzały typ rozrostu;</li> <li>⊗ zajęcie szpiku kostnego w postaci litego nacieku.</li> </ul>
Biochemiczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ duże stężenie beta<sub>2</sub>-mikroglobuliny w surowicy (&gt; 3 mg/l, po uwzględnieniu niewydolności nerek);</li> <li>⊗ duże stężenie wolnych łańcuchów lekkich;</li> <li>⊗ podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej;</li> <li>⊗ podwyższone stężenie interleukiny 6 (IL6);</li> <li>⊗ podwyższone stężenie białka C-reaktywnego w surowicy &gt; 6 mg/l;</li> <li>⊗ duże stężenie rozpuszczalnej postaci CD56 w surowicy.</li> </ul>
Immunologiczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ mała ekspresja receptorów CD49e (VLA<sup>9</sup>-5) i CD11a (LFA<sup>10</sup>-1) na powierzchni komórek szpiczakowych;</li> <li>⊗ duża ekspresja antygenów CD40 i CD28 na powierzchni komórek szpiczakowych;</li> <li>⊗ obniżenie liczby limfocytów CD4+;</li> <li>⊗ zwiększenie liczby subpopulacji CD8+;</li> <li>⊗ krążące plazmocyty.</li> </ul>

Zespół badaczy związanych z IMWG nadal zaleca stosowanie w codziennej praktyce klinicznej, jako kryterium prognostycznego, klasyfikacji zaawansowania szpiczaka mnogiego według Duriego i Salmona z roku 1975, jak również ISS (przedstawionych w rozdziale 3.4.1) [13].

W ostatnich latach największe znaczenie rokownicze w szpiczaku mnogim przypisuje się ocenie zaburzeń cytogenetycznych. Możemy wyróżnić dwie jego główne postacie: hiperdiploidalną i niehiperdiploidalną. Postać hiperdiploidalna cechuje się obecnością trisomii niektórych chromosomów i wykazuje bardziej indolentny przebieg. Postać niehiperdiploidalna obejmuje przypadki charakteryzujące się zwykle agresywniejszym przebiegiem choroby i obecnością translokacji łańcuchów ciężkich immunoglobulin (IGH, ang. *immunoglobulin heavy chain*). Do najważniejszych translokacji z zaangażowaniem genu IGH należą: t(11;14), t(4;14) i t(14;16). Na tej podstawie grupa francuskich ekspertów przy *Intergroupe Francophone du Myélome* podzieliła chorych na 3 grupy ryzyka: dużego, pośredniego i małego [13, 43].

<sup>9</sup> ang. *very late antigen* – antygen późnej aktywacji

<sup>10</sup> ang. *lymphocyte function associated antigen* – antygen czynnościowy limfocytów

Podczas progresji i kolejnych nawrotów w klonie nowotworowym pojawiają się wtórne aberracje, w tym związane ze złym rokowaniem: delecja 17p (TP53), delecja 13q, delecja 1p i amplifikacja 1q. Na podstawie stwierdzanych zmian cytogenetycznych powstały różne klasyfikacje ryzyka cytogenetycznego, z których najbardziej kompletna jest klasyfikacja opracowana przez badaczy z Mayo Clinic. Należy podkreślić, że nowe leki, takie jak talidomid (TAL), lenalidomid i szczególnie bortezomib (BOR), poprawiają wyniki leczenia w grupie wysokiego ryzyka cytogenetycznego, jednak nadal ta grupa chorych rokuje gorzej niż pozostali chorzy. Najgorszym rokowaniem obarczeni są chorzy z delecją 17p [43]. W poniższej tabeli zaprezentowano klasyfikację opracowaną przez badaczy z Mayo Clinic [45].

**Tabela 8.**  
**Klasyfikacja mSMART<sup>11</sup> 2.0 – podział chorych z rozpoznaniem objawowego szpiczaka mnogiego na grupy ryzyka zaproponowany przez badaczy z Mayo Clinic**

Poziom ryzyka	Czynniki ryzyka
Duże ryzyko	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> (FISH, ang. <i>fluorescent in situ hybridization</i>):               <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ del 17p;</li> <li>⊕ t(14;16);</li> <li>⊕ t(14;20);</li> </ul> </li> <li>⊕ niekorzystny profil ekspresji genów.</li> </ul>
Pośrednie ryzyko	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ del 13 w badaniu metafazalnym;</li> <li>⊕ hipodiploidia;</li> <li>⊕ t(4,14) metodą FISH;</li> <li>⊕ indeks znakowania plazmocytów &gt; 3%.</li> </ul>
Małe ryzyko	Pozostałe, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ t(11;14);</li> <li>⊕ t(6;14).</li> </ul>

W chwili obecnej do standardu postępowania w szpiczaku mnogim należy ocena wskaźników prognostycznych biochemicznych, fenotypowych i cytogenetycznych. Najważniejszym klinicznym czynnikiem prognostycznym jest odpowiedź po leczeniu indukcyjnym [43].

Rokowanie w przebiegu szpiczaka mnogiego zależy także od zastosowanego leczenia. Przykładowo w badaniach klinicznych u chorych, u których zastosowano chemioterapię składającą się z melfalanu, prednizonu i talidomidu średni czas przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) wynosił około 51 miesięcy, natomiast u chorych, u których zastosowano chemioterapię wysokodawkową z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych (ASCT, ang. *autologous stem cell transplantation*) 7-letnie przeżycie całkowite odnotowano

<sup>11</sup> ang. *Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy* – stratyfikacja szpiczaka oraz terapie dopasowane do ryzyka według Mayo

---

u 43% chorych [37]. Najgorsze rokowanie mają chorzy z nawrotem opornym na lenalidomid i bortezomib, u których mediany PFS (ang. *progression free survival* – czas przeżycia wolnego od progresji choroby) i OS wynoszą odpowiednio tylko 5 i 9 miesięcy [44].

### 3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Objawy choroby (np. złamania patologiczne, zmęczenie, ból kości), ze względu na stopniowe obniżanie sprawności fizycznej chorego i trudności związane z ich kontrolą znacznie obniżają jakość życia i wpływają na czas przeżycia chorych. U jednej trzeciej chorych dochodzi do przewlekłej niewydolności nerek, co z kolei wiąże się z koniecznością dializowania i prowadzi do jeszcze większego obniżenia jakości życia. Monitorowanie choroby również wpływa niekorzystnie na jakość życia chorych (konieczność ciągłego pobierania krwi, leczenie podawane w postaci dożylniej lub iniekcji, bolesne pobieranie szpiku kostnego do oceny postępu choroby). Ponadto jakość życia chorych obniżają działania niepożądane wywołane leczeniem, takie jak polineuropatia, utrata włosów, zaparcia czy nawracające zakażenia będące skutkiem upośledzonego układu odpornościowego. Ponadto świadomość przewlekłej choroby nowotworowej przyczynia się do rozwoju depresji, wpływając tym samym na jakość życia. Objawy związane z chorobą oraz częsta konieczność intensywnego leczenia, ogranicza aktywność społeczną oraz zawodową chorych [20].

Średnia wieku w chwili zachorowania to obecnie 65-70 lat, aczkolwiek z doniesień wiadomo, że w ostatnich latach nastąpił zauważalny wzrost zachorowań w młodszych grupach wiekowych, a zatem nadal aktywnych zawodowo [25].

Szpiczak mnogi stanowi około 1% wszystkich nowotworów, w tym 10-15% nowotworów hematologicznych. Zachorowalność w Europie wynosi 4-6 przypadków na 100 000 osób rocznie [45].

W 2013 r. szpiczak mnogi był trzecią chorobą nowotworową układu limfoidalnego pod względem liczby nowych zarejestrowanych przypadków u dorosłych w Polsce. Szpiczak występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet (stosunek mężczyzn do kobiet wynosi 1,21:1). Większość przypadków (90%) występuje powyżej 50. r.ż. Mediana wieku w czasie rozpoznania wynosi około 70 lat. Zachorowania na szpiczaka mają głównie charakter sporadyczny, jednak ryzyko zachorowania jest 3,7-krotnie większe u osób bezpośrednio spokrewnionych z chorym [43].

---



Według szacunków Polskiego Stowarzyszenia Pomocy Chorym na Szpiczaka, około 4 500 chorych jest stale leczonych, natomiast około 2 500-3 000 osób żyje w Polsce ze szpiczakiem nierozpoznanym [31]

Według Raportów Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) dla jednostki chorobowej C90 wg ICD-10 – szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych, w roku 2013 w Polsce stwierdzono 1 504 nowych zachorowań wśród dorosłych chorych ( $\geq 20$ . r.ż.), z czego 708 przypadków stanowili mężczyźni a 796 kobiety<sup>12</sup>. W stosunku do danych z poprzednich lat (np. w 2012 r. 1 413 chorych, w 2011 r. 1 306 chorych) liczba zachorowań wykazuje tendencję wzrostową – co może być związane z procesem starzenia się społeczeństwa oraz występowaniem tej choroby u starszych chorych [24].

Biorąc pod uwagę tendencję do wzrostu liczby zachorowań na szpiczaka i nowotwory z komórek plazmatycznych w kolejnych latach, aktualna liczba nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego może być wyższa, gdyż wskazane powyżej liczby dotyczą danych do 2013 roku [24].

Według Raportów KRN liczba zgonów z powodu szpiczaka mnogiego i nowotworów z komórek plazmatycznych w Polsce wśród dorosłych chorych w 2013 r. wynosiła 1 164. W poprzednich latach liczba zgonów była zbliżona i wynosiła w 2012 i 2011 roku odpowiednio 1 223 i 1 146 chorych [24].

Należy jednak mieć na uwadze, że wskazywane w KRN dane epidemiologiczne obejmują nie tylko chorych na szpiczaka mnogiego, ale i chorych na inne typy nowotworów z komórek plazmatycznych. Brak jest szczegółowych danych dotyczących częstości występowania szpiczaka mnogiego wśród wszystkich nowotworów z komórek plazmatycznych. Na podstawie dostępnych danych wiadomo jednak, że pozostałe rodzaje nowotworów z komórek plazmatycznych (tj. białaczka plazmatcznokomórkowa oraz guz plazmocytowy szpikowy i pozaszpikowy) stanowią niewielki odsetek (do 10%) nowotworów z komórek plazmatycznych [36].

---

<sup>12</sup> szpiczak występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet (stosunek mężczyzn do kobiet wynosi 1,21:1), większa liczba rozpoznanych przypadków szpiczaka u kobiet wynika prawdopodobnie z faktu, że w Polsce istnieje znaczna przewaga liczebności kobiet nad liczebnością mężczyzn w podeszłym wieku

---

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Nie odnaleziono szczegółowych danych dotyczących chorobowości na szpiczaka mnogiego w Polsce, jednak w analizie weryfikacyjnej dla leku Farydak® [2] wskazano, że w Polsce jest około 3 000-3 500 chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego. Liczba chorych, którzy będą mogli zakwalifikować się w ramach projektu programu lekowego będzie jednak znacznie niższa.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowe obliczenia populacji przedstawiono w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia* [4].

### **3.7. Aktualne postępowanie medyczne**

Sposoby leczenia dorosłych chorych na nawrotowego szpiczaka mnogiego przedstawiono na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych. O ile było to możliwe, wyszczególniano informacje dla populacji docelowej. Opis znajduje się w poniższych podrozdziałach.

#### **3.7.1. Wytyczne kliniczne**

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących metod leczenia dorosłych chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego. W ramach analizy przedstawiono jedynie najnowsze wytyczne (od 2013 roku).

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 4 dokumenty, opublikowane przez zagraniczne organizacje oraz 2 dokumenty wydane przez polskie organizacje, opisujące aktualne standardy leczenia dorosłych chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego.

---

## Wytyczne zagraniczne

Organizacja <sup>13</sup>	Rok wydania	Cel
NCCN	2016 [46]	Leczenie szpiczaka mnogiego
AHS	2015 [41]	Leczenie szpiczaka mnogiego
BCSH	2014 [42]	Rozpoznanie i leczenie szpiczaka mnogiego
ESMO	2013 [44]	Leczenie szpiczaka mnogiego

## Wytyczne polskie

Organizacja <sup>14</sup>	Rok wydania	Cel
PGSz	2016 [43]	Rozpoznanie i leczenie szpiczaka mnogiego i innych dyskrazji plazmocytowych
PUO	2013 [45]	Leczenie nowotworów z komórek plazmatycznych

U wszystkich chorych z rozpoznaniem objawowym szpiczakiem mnogim powinno się rozpocząć leczenie. Chorych kategoryzuje się ze względu na wiek i stan ogólny umożliwiający kwalifikację do autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych. szpiku [43]. Celem leczenia nawrotu szpiczaka jest uzyskanie kontroli nad aktywnością choroby, regresja objawów i poprawa jakości życia oraz wydłużenie przeżycia. Zaleca się zindywidualizowane podejście do chorego w oparciu o ogólne wskazówki [43].

Według zaleceń przedstawionych w najnowszych wytycznych, wybór opcji terapeutycznej **u chorych z nawrotem** zależy od szeregu czynników takich jak wiek, stan sprawności chorego, czynność szpiku kostnego, chorób współistniejących, rodzaju, skuteczności i tolerancji poprzednio stosowanego leczenia, liczby poprzednich linii leczenia, dostępności pozostałych opcji terapeutycznych oraz czasu od zastosowania ostatniej terapii i czasu od nawrotu choroby. Dobór programu leczenia powinien być ustalony w oparciu o stan chorego, jego preferencje i specyfikę choroby [42, 43].

<sup>13</sup> NCCN, ang. *National Comprehensive Cancer Network* – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów; AHS, ang. *Alberta Health Service* – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta; BCSH, ang. *British Committee for Standards in Haematology* – Brytyjski Komitet ds. Standardów w Hematologii; ESMO, ang. *European Society for Medical Oncology* – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej; NCCN, ang. *National Comprehensive Cancer Network* – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów;

<sup>14</sup> PGSz – Polska Grupa Szpiczakowa; PUO – Polska Unia Onkologii

Podstawą wyboru terapii jest zasada stosowania co najmniej 1 leku nowej generacji, w skojarzeniu 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 u chorych, którzy odpowiedzieli na to leczenie, ponownie następuje nawrót choroby lub oporność na nowe leki. O ile odpowiedź na leczenie w I linii u większości chorych nie przekracza 3 lat, o tyle czas jej trwania skraca się po każdym kolejnym nawrocie [43].

Niekiedy nie zaleca się powtarzania leczenia, które stosowano przy rozpoznaniu, ponieważ sprzyja to rozwojowi oporności, zwłaszcza jeśli 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 [43].

Spośród rekomendowanych leków u chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego w odnalezionych wytycznych, wymienia się przede wszystkim m.in.:

- KAR (w schemacie z LEN+DEX);
- LEN;
- BOR;
- TAL;
- pomalidomid (POM);
- elotuzumab (ELO);
- panobinostat (PAN).

Leki te stosowane są w monoterapii lub w schematach składających się z kombinacji powyżej wymienionych leków oraz dodatkowo z takimi lekami jak m.in.: deksametazon, cyklofosfamid (CF), prednizon (PRED), melfalan (MEL), iksazomib (IKS) czy bendamustyna (BEN).

Według polskich wytycznych monoterapia lekiem nowej generacji 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 chorych z nawrotowym/opornym szpiczakiem, chociaż wciąż nie udaje się uzyskać istotnej poprawy OS.

W przypadku progresji choroby po ASCT, wytyczne wydane przez NCCN, PGSz, ESMO oraz PUO wskazują, że można rozważyć przeprowadzenie allo-SCT. Opcję tę zwykle rezerwuje się dla chorych ze wskaźnikami wysokiego ryzyka lub z potwierdzoną opornością na leczenie (np.

---

nieskuteczność wcześniejszego leczenia ASCT), u młodych chorych ze złym rokowaniem i złą odpowiedzią na poprzednie leczenie.

Polska Grupa Szpiczakowa i wytyczne NCCN zalecają stosowanie schematu KAR+LEN+DEX w przypadku chorych opornych na leczenie, po niepowodzeniu co najmniej jednej linii leczenia. Z kolei w III i kolejnych liniach leczenia, KAR stosowany w schemacie rekomendowany jest przez wytyczne PUO u chorych stosujących wcześniej BOR i lenalidomid.

Szczegółowy opis wytycznych polskich i zagranicznych znajduje się w poniższej tabeli.

---

**Tabela 9.**

**Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych chorych na nawracającego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego**

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
NCCN 2016	KAR	<p><b>Chorzy kwalifikujący się lub niekwalifikujący się do ASCT:</b> Schematy preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ KAR;</li> <li>⊗ KAR+DEX;</li> <li>⊗ KAR+LEN+DEX (1).</li> </ul> <p>Pozostałe schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ PAN+KAR (chorzy w co najmniej III linii leczenia, stosujący wcześniej BOR i lek immunomodulujący).</li> </ul>
PGSz 2016		<p><b>Zalecenia ogólne:</b> <b>Schematy leczenia chorych opornych lub nawrotowych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ KAR+LEN+DEX.</li> </ul> <p><b>Zalecenia szczegółowe:</b> <b>Chorzy oporni na leczenie, niekwalifikujący się do ASCT, niepowodzenie co najmniej jednej linii leczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ KAR+LEN+DEX.</li> </ul>
AHS 2015		<p><b>Chorzy niekwalifikujący się do ASCT:</b> KAR w monoterapii lub w schematach z DEX, PRED, MEL +/- CF.</p>
BCSH 2014		Badania kliniczne z nowym lekiem (KAR) (1A).
ESMO 2013		Badania kliniczne z nowym lekiem (np. KAR – lek zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych na dzień wydania wytycznych).
PUO 2013		<p><b>Chorzy w III linii (oporność na bortezomib i lenalidomid):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <b>KAR.</b></li> </ul> <p><b>Zaleca się podawanie leków nowej generacji w schematach, ponieważ dane dotyczące ich skuteczności w monoterapii są ograniczone.</b></p>
NCCN 2016		LEN

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
		<p>Schematy preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ BOR+LEN+DEX;</li> <li>⊗ KAR+LEN+DEX;</li> <li>⊗ CF+LEN+DEX;</li> <li>⊗ LEN+DEX (1) (możliwa monoterapia u chorych nietolerujących steroidów);</li> <li>⊗ <b><u>ELO+LEN+DEX (1) (ELO we wskazanym skojarzeniu zaleca się u chorych leczonych uprzednio 1-3 terapiami);</u></b></li> <li>⊗ IKS+LEN+DEX (IKS zaleca się u chorych leczonych uprzednio ≥1 terapią) (1);</li> </ul> <p>Pozostałe schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ LEN+BEN+DEX.</li> </ul>
PGSz 2016		<p><b><u>Zalecenia ogólne:</u></b></p> <p><b>Schematy leczenia chorych opornych lub nawrotowych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ LEN+DEX;</li> <li>⊗ LEN+BOR+DEX;</li> <li>⊗ LEN+ELO+DEX;</li> <li>⊗ KAR+LEN+DEX;</li> <li>⊗ LEN+TAL+PRED;</li> <li>⊗ LEN+TAL+DEX;</li> <li>⊗ LEN+DEX+IKS.</li> </ul> <p><b><u>Zalecenia szczegółowe:</u></b></p> <p><b>LEN rzadko stosowany w monoterapii – w przypadkach, gdy spodziewana toksyczność ogranicza stosowanie schematów wielolekowych.</b></p> <p><b>Chorzy z zaawansowaną polineuropatią (&gt;2. stopnia) – zastąpienie protokołu opartego na TAL:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ LEN w schematach.</li> </ul> <p><b>Chorzy oporni na leczenie, niekwalifikujący się do ASCT, z polineuropatią &gt;2. stopnia, leczeni w I linii BOR+MEL+PRED:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ LEN w schematach.</li> </ul> <p><b>Chorzy nawrotowi:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ LEN w schematach z lekiem immunomodulującym i DEX lub z kortykosteroidami (zwykle DEX) oraz cytostatykami alkilującymi lub antracyklinowymi.</li> </ul> <p><b>Chorzy nawrotowi z przeciwwskazaniami do BOR (np. polineuropatią ≥2. stopnia) / oporni na BOR:</b></p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
		<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ LEN +/- DEX.</li> </ul> <p><b>Chorzy z nawrotem o przebiegu indolentnym:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ początkowo możliwe leczenie schematem dwulekowym z LEN.</li> </ul> <p><b>Chorzy z nawrotem o przebiegu agresywnym (&lt; 6 mies. od zakończenia leczenia):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ 3- lub 4-lekowe schematy, np. LEN+BOR+DEX lub VTD-PACE (BOR+TAL+DEX+cisplatyna+doksorubicyna+etopozyd+CF).</li> </ul>
AHS 2015		<p><b>Chorzy niekwalifikujący się do ASCT:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ LEN (w monoterapii lub w schematach z DEX, PRED, MEL i/lub CF; LEN w skojarzeniu z DEX powinien być podawany do wystąpienia progresji choroby);</li> <li>⊗ LEN+BOR (w szczególności w grupie chorych z suboptymalną odpowiedzią na dwulekowe schematy zawierające steroidy).</li> </ul> <p><b>Chorzy z niewydolnością nerek:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wymagane dopasowanie dawek LEN u chorych z niewydolnością nerek lub hemodializowanych, aby zminimalizować ryzyko cytopenii.</li> </ul>
BCSH 2014		<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ schematy terapii zawierające LEN podawane w skojarzeniu ze steroidami (np. DEX) lub lekami alkilującymi (np. CF):               <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ LEN+BOR+DEX (1A).</li> </ul> </li> </ul> <p>Skuteczność LEN nie zależy od linii leczenia oraz od rodzaju stosowanej wcześniej terapii (2C).</p> <p><b><u>Chorzy w III linii (oporność na BOR i TAL):</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <b><u>LEN w schematach.</u></b></li> </ul>
ESMO 2013		<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ LEN+DEX.</li> </ul>
PUO 2013		<p><b><u>Chorzy, u których TAL stosowano w I linii:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <b><u>LEN w schematach (III linia) (standard postępowania).</u></b></li> </ul> <p><b>Chorzy z polineuropatią obwodową:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ LEN+DEX (standard postępowania)</li> </ul>
NCCN 2016	TAL	<p><b>TAL rzadko stosowany w monoterapii – w przypadkach, gdy spodziewana toksyczność ogranicza stosowanie schematów wielolekowych.</b></p> <p><b>Chorzy kwalifikujący się lub niekwalifikujący się do ASCT:</b></p> <p>Schematy preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ TAL+DEX (możliwa monoterapia u chorych nietolerujących steroidów);</li> </ul>



Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
PGSz 2016		<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ TAL+DEX+BOR;</li> <li>⊗ DT-PACE (DEX+TAL+cisplatyna+doksorubicyna+CF+etopozyd) +/- BOR (VTD-PACE).</li> </ul> <p><b>Zalecenia ogólne:</b></p> <p><b>Schematy leczenia chorych opornych lub nawrotowych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ LEN+TAL+PRED;</li> <li>⊗ LEN+TAL+DEX;</li> <li>⊗ DT-PACE;</li> <li>⊗ TAL+DEX+CF+etopozyd;</li> <li>⊗ BEN+TAL+DEX;</li> <li>⊗ BEN+TAL+PRED.</li> </ul> <p><b>Zalecenia szczegółowe:</b></p> <p><b>Chorzy nieleczeni uprzednio TAL w indukcji, kwalifikujący się do ASCT:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ TAL+CF+DEX;</li> <li>⊗ DT-PACE;</li> <li>⊗ VTD-PACE w przypadku szczególnie agresywnych postaci choroby.</li> </ul> <p><b>Chorzy nawrotowi:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ TAL w schematach z lekiem immunomodulującym i DEX lub z kortykosteroidami (zwykle DEX) oraz cytostatykami alkilującymi lub antracyklinowymi.</li> </ul> <p><b>Chorzy z nawrotem o przebiegu agresywnym (&lt; 6 mies. od zakończenia leczenia):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ 3- lub 4-lekowe schematy, np.: BOR+TAL+DEX lub VTD-PACE .</li> </ul>
AHS 2015		<p><b>Chorzy niekwalifikujący się do ASCT:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ TAL w monoterapii (niska aktywność leku) lub w schematach z DEX, PRED, MEL i/lub CF (u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania immunomodulatorów innych niż TAL (LEN, POM);</li> </ul>
BCSH 2014		<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ schematy terapii zawierające TAL podawane w skojarzeniu z steroidami (np. DEX) lub lekami alkilującymi (np. CF):             <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ BOR+TAL+DEX (1A).</li> </ul> </li> </ul> <p>Skuteczność TAL nie zależy od linii leczenia oraz od rodzaju stosowanej wcześniej terapii (2C).</p>
ESMO 2013		<p>TAL i bendamustyna (leki skuteczne, lecz nie zatwierdzone w tym wskazaniu).</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia	
ESMO 2013		<p><b>Wcześniejsza terapia ASCT:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ schematy 3-lekowe (ograniczone dane potwierdzające większą skuteczność BOR+TAL+DEX nad TAL+DEX w odniesieniu do wydłużenia PFS).</li> </ul>	
NCCN 2016	POM	<p><b>Chorzy kwalifikujący się lub niekwalifikujący się do ASCT:</b> Schematy preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <b><u>POM+DEX (1) (możliwa monoterapia u chorych nietolerujących steroidów; chorzy w co najmniej III linii leczenia, stosujący wcześniej BOR i lek immunomodulujący, u których progresja nastąpiła w czasie 60 dni od zakończenia ostatniej terapii)</u></b></li> </ul>	
PGSz 2016		<p><b>Zalecenia ogólne:</b> Schematy leczenia chorych opornych lub nawrotowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ POM+DEX.</li> </ul> <p><b>Zalecenia szczegółowe:</b> <b><u>Chorzy oporni na leczenie lub nawrotowi, niekwalifikujący się do ASCT, niepowodzenie co najmniej dwóch linii leczenia (w tym LEN i BOR), u których w czasie ostatniego leczenia nastąpiła progresja:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <b><u>POM+DEX.</u></b></li> </ul>	
AHS 2015		<p><b>Chorzy niekwalifikujący się do ASCT, chorzy wcześniej leczeni BOR i LEN:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ POM w monoterapii lub w schematach z DEX, PRED, MEL i/lub CF, w skojarzeniu z DEX powinien być stosowany do progresji): POM 4 mg przez 21 na 28 dni cyklu, co 4 tyg.)+DEX (40 mg/tyg.)</li> </ul>	
BCSH 2014		Badania kliniczne z nowym lekiem (POM) (1A).	
ESMO 2013		Badania kliniczne z nowym lekiem (np. POM – lek zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych na dzień wydania wytycznych).	
PUO 2013		<p><b><u>Chorzy w III linii (oporność na bortezomib i lenalidomid):</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <b><u>POM.</u></b></li> </ul> <p>Zaleca się podawanie leków nowej generacji w schematach, ponieważ dane dotyczące ich skuteczności w monoterapii są ograniczone.</p>	
NCCN 2016		BOR	<p>Chorym leczonym inhibitorami proteasomów zalecana jest profilaktyka zakażenia wirusem <i>Herpes zoster</i>.</p> <p><b>Chorzy kwalifikujący się lub niekwalifikujący się do ASCT:</b></p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
		<p>Schematy preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ BOR (1);</li> <li>⊗ BOR+DEX;</li> <li>⊗ BOR+CF+DEX;</li> <li>⊗ BOR+LEN+DEX;</li> <li>⊗ BOR+PLD (ang. <i>pegylated liposomal doxorubicin</i> – pegylowana doksorubicyna liposomalna) (1);</li> <li>⊗ BOR+TAL+DEX;</li> <li>⊗ VTD-PACE;</li> <li>⊗ <b>PAN+BOR+DEX (1) (chorzy w co najmniej III linii leczenia, stosujący wcześniej BOR i lek immunomodulujący).</b></li> </ul> <p>Pozostałe schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ BOR+worinostat.</li> </ul> <p><b>Chorzy nawrotowi:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ BOR w schematach z lekiem immunomodulującym i DEX</li> </ul> <p><b>Chorzy z polineuropatią obwodową (w przeszłości lub wysokie ryzyko jej wystąpienia):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ BOR podawany podskórnie (terapia opcjonalna).</li> </ul>
PGSz 2016		<p><b>BOR rzadko stosowany w monoterapii – w przypadkach, gdy spodziewana toksyczność ogranicza stosowanie schematów wielolekowych.</b></p> <p><b>Zalecenia ogólne:</b></p> <p><b>Schematy leczenia chorych opornych lub nawrotowych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ LEN+BOR+DEX;</li> <li>⊗ BOR+DEX;</li> <li>⊗ BOR+DEX+PAN;</li> <li>⊗ BOR+BEN+DEX;</li> </ul> <p><b>Zalecenia szczegółowe:</b></p> <p><b>Chorzy nietolerujący/oporni na TAL w I linii:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ terapia ratunkowa oparta na BOR.</li> </ul> <p><b>Chorzy oporni na leczenie, leczeni TAL jako część leczenia indukującego, kwalifikujący się do ASCT:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ BOR w schematach (o ile nie istnieje możliwość leczenia w badaniach klinicznych).</li> </ul>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
		<p><b>Chorzy oporni na leczenie, nieleczeni uprzednio TAL w indukcji (szczególnie agresywne postacie), kwalifikujący się do ASCT:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ VTD-PACE .</li> </ul> <p><b>Chorzy oporni na leczenie, niekwalifikujący się do ASCT, nietolerujący TAL lub oporni na TAL, jeśli w I linii stosowano TAL+DEX+CF:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ BOR, np. w schemacie z MEL+PRED.</li> </ul> <p><b>Chorzy nawrotowi:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ BOR w schematach z lekiem immunomodulującym i DEX</li> </ul> <p><b>Chorzy z nawrotem o przebiegu indolentnym:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ początkowo możliwe leczenie schematem dwulekowym z BOR.</li> </ul> <p><b>Chorzy z nawrotem o przebiegu agresywnym (&lt; 6 mies. od zakończenia leczenia):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ 3- lub 4-lekowe schematy: BOR+TAL+DEX; LEN+BOR+DEX lub VTD-PACE .</li> </ul> <p><b>W Polsce duża część chorych nawrotowych była leczona w 1. linii schematem TAL+DEX+CF +/- chemioterapia wysokodawkowa+ASCT, w leczeniu I nawrotu podstawą leczenia powinien być schemat z BOR (2- lub 3-lekowy).</b></p> <p><b>Chorzy z upośledzeniem czynności nerek:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ BOR w schematach.</li> </ul> <p><b>Chorzy z zagrożeniem powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ BOR w schematach.</li> </ul>
AHS 2015		<p><b>Chorzy niekwalifikujący się do ASCT:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ BOR (zalecane leczenie do progresji lub braku tolerancji; <u>u chorych uprzednio leczonych BOR decyzja o ponownym leczeniu BOR powinna zależeć od wcześniejszej odpowiedzi na ten lek</u>, w monoterapii lub w schematach z DEX, PRED, MEL i/lub CF; jeśli to możliwe leczenie powinno być stosowane w schemacie składającym się z trzech leków);</li> <li>⊗ LEN+BOR (w szczególności w grupie chorych z suboptymalną odpowiedzią na dwulekowe schematy zawierające steroidy).</li> </ul> <p><b>Chorzy z polineuropatią obwodową:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ nie zaleca się stosowania BOR jako terapii pierwszego wyboru terapii ratunkowej ze względu na jego neurotoksyczność u chorych z neuropatią czuciową w 2. stopniu lub w stopniu 1. z towarzyszącym bólem.</li> </ul> <p><b>Chorzy z niewydolnością nerek:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ dopasowanie dawki nie jest wymagane w przypadku BOR.</li> </ul> <p><b>Znaczna odległość od szpitala:</b></p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
BCSH 2014		<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ BOR (opcja preferowana w przypadku chorych niestosujących się do zaleceń).</li> <li>⊗ schematy terapii BOR podawane w skojarzeniu z steroidami (np. DEX) lub lekami alkilującymi (np. CF):               <ul style="list-style-type: none"> <li>• LEN+BOR+DEX (1A);</li> <li>• BOR+TAL+DEX (1A).</li> </ul> </li> </ul> <p>Skuteczność BOR nie zależy od linii leczenia oraz od rodzaju stosowanej wcześniej terapii (2C).</p> <p><b>Chorzy, u których TAL stosowano w I linii:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ BOR +/- steroidy i/lub chemioterapia (II linia) (B2). – niezalecane dla chorych z neuropatią, niezdolnością do poruszania oraz brakiem dostępu żylnego.</li> </ul> <p><b>Chorzy z niewydolnością nerek:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ BOR w schematach – w celu uzyskania szybkiej redukcji wolnych łańcuchów lekkich w nerkach oraz zwiększenia szansy przywrócenia prawidłowej funkcji nerek.</li> </ul>
ESMO 2013		<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ BOR w monoterapii lub w skojarzeniu z PLD;</li> <li>⊗ w przypadku nawrotu choroby najczęściej stosuje się BOR+DEX.</li> </ul>
PUO 2013		<p><b>Chorzy, u których TAL stosowano w I linii:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BOR w schematach (II linia) (standard postępowania).</li> </ul>
NCCN 2016	Inne terapie	<p><b>Chorzy kwalifikujący się lub niekwalifikujący się do ASCT:</b></p> <p>Schematy preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <b><u>DAR (daratumumab) (wskazany u chorych w co najmniej IV linii leczenia, w tym inhibitorem proteasomu lub lekiem immunomodulującym lub którzy dwukrotnie nie odpowiedzieli na terapię inhibitorem proteasomu lub lekiem immunomodulującym);</u></b></li> <li>⊗ DEX+CF+etopozyd+cisplatyna ;</li> <li>⊗ IKS (IKS zaleca się u chorych leczonych uprzednio ≥1 terapią);</li> <li>⊗ IKS+DEX (IKS zaleca się u chorych leczonych uprzednio ≥1 terapią);</li> <li>⊗ CF w wysokich dawkach.</li> </ul> <p>Pozostałe schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ BEN.</li> </ul>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
PGSz 2016		<p><b><u>Zalecenia ogólne:</u></b></p> <p><b>Schematy leczenia chorych opornych lub nawrotowych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Czynniki stymulujące tworzenie kolonii granulocytów;</li> <li>⊗ DAR;</li> <li>⊗ DEX;</li> <li>⊗ etopozyd+cisplatyna+DEX+cytarabina.</li> </ul> <p><b><u>Zalecenia szczegółowe:</u></b></p> <p><b>Chorzy oporni na leczenie, kwalifikujący się do ASCT, jako alternatywa dla schematów opartych na TAL:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ etopozyd+metyloprednizolon+cytarabina+cisplatyna;</li> <li>⊗ DEX+cytarabina+cisplatyna;</li> <li>⊗ etopozyd+DEX+cytarabina+cisplatyna);</li> <li>⊗ inne terapie ze związkami platyny (nie są one zalecane u chorych ze znaczną proteinurią (&gt;1 g/dobę)).</li> </ul> <p><b>Chorzy oporni na leczenie, niekwalifikujący się do ASCT, nieodpowiadający na leczenie I linii ze stabilną klinicznie chorobą bez progresji przez dłuższy czas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ monitorowanie.</li> </ul> <p><b><u>Chorzy oporni na leczenie, niekwalifikujący się do ASCT, otrzymujących co najmniej dwa schematy leczenia zawierające BOR i lek immunomodulujący:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <b><u>PAN+BOR+DEX;</u></b></li> </ul> <p><b>Chorzy oporni na leczenie, niekwalifikujący się do ASCT, z polineuropatią &gt; 2. stopnia, leczeni w I linii BOR+MEL+PRED:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ BEN w schematach.</li> </ul> <p><b><u>Chorzy oporni na leczenie, niekwalifikujący się do ASCT, po co najmniej 3 liniach leczenia zawierającego inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący lub chorzy podwójnie oporni na inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <b><u>DAR.</u></b></li> </ul> <p><b>Chorzy nawrotowi, u których nie można zastosować TAL lub BOR z powodu polineuropatii:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ BEN.</li> </ul> <p><b>Chorzy oporni na leczenie, z chorobą progresywną, kwalifikujący się do ASCT:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ udział w badaniu klinicznym.</li> </ul> <p><b>Chorzy nawrotowi, niekwalifikowani do chemioterapii wysokodawkowej:</b></p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
		<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ duże dawki melfalanu / ASCT;</li> </ul>
PUO 2013		<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ badania kliniczne z nowym lekiem;</li> <li>⊗ BEN w schematach.</li> </ul> <p><b>Chorzy, u których nawrót choroby nastąpił &lt; 6 mies. od ostatniej terapii:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Zastosowanie innego schematu chemioterapeutycznego lub rozszerzenie stosowanego poprzednio o kolejny lek/leki o innym mechanizmie działania.</li> </ul> <p><b>Brak innych opcji leczenia i/lub chorzy z wysokim ryzykiem powikłań:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ terapia paliatywna (długotrwałe stosowanie CF w niskich dawkach w skojarzeniu z PRED).</li> </ul>
AHS 2015	Leki alkilujące	Leki alkilujące (w szczególności w grupie chorych z suboptymalną odpowiedzią na dwulekowe schematy zawierające steroid).
BCSH 2014		Badania kliniczne z nowym lekiem (leki alkilujące, tj. BEN) (1A).
AHS 2015	Leki immunomodulujące	<p><b>Chorzy z zakrzepicą żył głębokich w wywiadzie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ jeśli są stosowane leki immunomodulujące, konieczne jest jednoczesne profilaktyczne podawanie heparyny drobnocząsteczkowej (leki immunomodulujące mają znany wpływ na powstawanie zakrzepów).</li> </ul> <p><b>Znaczna odległość od szpitala:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ leki immunomodulujące podawane doustnie (ich stosowanie nie wymaga częstych wizyt w szpitalu).</li> </ul>
NCCN 2016	ASCT	<p><b>Chorzy kwalifikujący się do ASCT:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ASCT (1) (II linia).</li> </ul>
PGSz 2016		<p><b>Chorzy z chorobą oporną, ale stabilną klinicznie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ chemioterapia w wysokich dawkach+przeszczepienie komórek krwiotwórczych.</li> </ul> <p><b>Chorzy, u których progresja nastąpiła po poprzednim przeszczepieniu &gt; 18-24 mies.):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ chory z nawrotem odpowiadającym na leczenie, będący w odpowiednim stanie biologicznym, pozostaje potencjalnym kandydatem do wysokodawkowej chemioterapii+ASCT.</li> </ul> <p><b>Chorzy nawrotowi, niekwalifikowani do chemioterapii wysokodawkowej:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ duże dawki MEL / ASCT</li> </ul>
AHS 2015		<p><b>Chorzy kwalifikujący się do ASCT:</b></p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
		<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ kolejna chemioterapia w wysokich dawkach+ASCT u chorych z progresją po poprzednim ASCT &gt; 2 lat od rozpoczęcia terapii wysokodawkowej) (należy poinformować chorego o ryzyku zgonu związanego z przeszczepieniem oraz rozważyć opcję terapii nowym lekiem).</li> </ul>
BCSH 2014		<p><b>Chorzy, u których progresja nastąpiła po poprzednim przeszczepieniu &gt; 12-18 mies.:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ chemioterapia w wysokich dawkach+ASCT.</li> </ul> <p><b>Chorzy, u których nie wykonano przeszczepienia w I linii:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ chemioterapia w wysokich dawkach+ASCT.</li> </ul>
ESMO 2013		<p>Młodszy chorzy, u których progresja nastąpiła &gt; 2 lat po poprzednim przeszczepieniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ASCT.</li> </ul>
PUO 2013		<p>Chorzy, u których nastąpiła progresja po poprzednim przeszczepieniu ≥24 mies.):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ kolejne leczenie melfalanem w wysokich dawkach i ASCT.</li> </ul>
NCCN 2016	alloSCT	<p><b><u>Chorzy kwalifikujący się do ASCT (III linia leczenia):</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <u>alloSCT.</u></li> </ul>
PGSz 2016		<p><b>Chorzy z wskaźnikami wysokiego ryzyka lub z potwierdzoną opornością na leczenie (np. nieskuteczność wcześniejszego leczenia ASCT), w dobrym stanie biologicznym:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ alloSCT.</li> </ul>
ESMO 2013		<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ alloSCT (w ramach badań klinicznych).</li> </ul>
PUO 2013		<p><b>Młodszy chorzy ze złym rokowaniem i złą odpowiedzią na poprzednie leczenie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ alloSCT z pełnym lub zredukowanym kondycjonowaniem.</li> </ul>
NCCN 2016	Powtórzenie leczenia ostatnio stosowanym schematem	<p>Nawrót choroby &gt;6 mies. od ostatniej terapii.</p>
PGSz 2016		<p><b>Pierwszy nawrót choroby po remisji trwającej ok. 20-24 mies. (alternatywnie &gt;18 mies.):</b> Powtórzenie leczenia początkowego (odpowiedź krótsza niż 9-12 mies. wymaga zawsze poszukiwania alternatywnej terapii).</p>
BCSH 2014		<p>Nawrót choroby &gt;18 mies. (z przeciwwskazaniami do stosowania BOR).</p>
PUO 2013		<p><b>Nawrót choroby &gt;6 mies. od ostatniej terapii (najlepiej 12-18 mies.):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ powtórzenie leczenia ostatnio stosowanym schematem (zalecane);</li> </ul>



Organizacja i rok wydania wytycznych	Terapia	Zalecenia
		<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zastosowanie innego schematu chemioterapeutycznego lub rozszerzenie stosowanego poprzednio o kolejny lek/leki o innym mechanizmie działania (opcja).</li> </ul> <p>Stosowanie tego samego leku w kolejnej linii leczenia związane jest ze ryzykiem rozwoju oporności na ten lek.</p>
PGSz 2016	<b>Radioterapia</b>	<p><b>Chorzy z nawrotem miejscowym bez cech uogólnienia (np. naciek kanału kręgowego):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ miejscowa radioterapia, szczególnie w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy.</li> </ul>
BCSH 2014		Radioterapia miejscowa w przypadku choroby miejscowej.
PUO 2013		<p><b>Brak innych opcji leczenia i/lub chorzy z wysokim ryzykiem powikłań:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ terapia paliatywna (radioterapia).</li> </ul>

**NCCN 2015** (2A, jeśli nie wskazano inaczej)

Poziom rekomendacji:

1 – rekomendacja oparta na dowodach o wysokiej jakości, interwencja zalecana na podstawie jednogłównego stanowiska NCCN

2A – rekomendacja oparta na dowodach o niskiej jakości, interwencja zalecana na podstawie jednogłównego stanowiska NCCN

**BCSH 2014**

Poziom rekomendacji:

1 – silna rekomendacja (rekomendowana), oparta na pewnych dowodach odnoszących się do korzyści lub braku korzyści względem ryzyka stosowania leku. Rekomendacja może zostać zastosowana w sposób jednolity do większości chorych

2 – słaba rekomendacja (sugerowana), oparta na niepewnych dowodach odnoszących się do korzyści lub braku korzyści względem ryzyka stosowania leku. Rekomendacja zalecana po indywidualnym rozważeniu przypadku chorego

Siła dowodów:

A – dowody o wysokiej sile, istnieje małe prawdopodobieństwo, że wyniki dalszych badań mogą wpłynąć na zmianę rekomendacji. Dowody pochodzące z randomizowanych badań klinicznych bez poważnych ograniczeń

B – dowody o umiarkowanej sile, istnieje prawdopodobieństwo, że wyniki dalszych badań mogą wpłynąć na zmianę rekomendacji. Dowody pochodzące z randomizowanych badań klinicznych z poważnymi ograniczeniami (niespójne wyniki, błędy metodologiczne) lub z dobrze zaprojektowanych badań obserwacyjnych lub serii przypadków (duże lub bardzo duże oszacowanie istotnego efektu lub odpowiedzi w zależności od dawki)

C – dowody o niskiej sile, istnieje duże prawdopodobieństwo, że wyniki dalszych badań mogą wpłynąć na zmianę rekomendacji. Dowody pochodzące z badań obserwacyjnych, serii przypadków lub opinii

\*standardowa praktyka kliniczna potwierdzona przez ekspertów i zespół tworzący wytyczne

### 3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Obecnie w Polsce w leczeniu szpiczaka mnogiego stosuje się m.in. lenalidomid, bortezomib, talidomid oraz bendamustynę. Leki te refundowane są w ramach chemioterapii lub w ramach katalogu świadczeń dodatkowych (talidomid), przy czym lenalidomid finansowany jest w ramach *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Programu lekowego: Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C 90.0) lub katalogu C – Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym)* [26].

Wnioskowaną interwencją jest karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem, a zatem terapia dodana do obecnie refundowanego schematu lenalidomid z deksametazonem. Jest on finansowany na podstawie *Programu lekowego: Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C 90.0)*<sup>15</sup> [26], do którego kwalifikują się dorośli chorzy z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, u których spełniony jest co najmniej jeden z warunków:

- ⊗ stosowano co najmniej dwa poprzedzające protokoły;
- ⊗ 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;
- ⊗ u chorego nie jest planowane przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i w pierwszym rzucie leczenia stosowano bortezomib.

W ramach programu lekowego LEN należy podawać doustnie w dawce początkowej 25 mg raz na dobę w dniach 1.-21., w powtarzanych 28-dniowych cyklach. DEX należy podawać w dawce 40 mg doustnie raz na dobę, w dniach 1.-4., 9.-12. oraz 17.-20. każdego 28-dniowego cyklu przez pierwsze 4 cykle leczenia, a następnie w dawce 40 mg raz na dobę, w dniach 1.-4. co 28 dni. Dawkowanie LEN kontynuuje się lub modyfikuje (dawkę leków lub rytm podawania w cyklu) na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych

---

<sup>15</sup> Deksametazon refundowany jest w ramach *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (część A: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem Klinicznym)

---

zgodnie z zaleceniami zawartymi w *ChPL*. Liczba dni podawania leku w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka LEN w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 525 mg.

Leczenie lenalidomidem kontynuuje się do progresji choroby (o ile nie odnotowano progresji choroby po więcej niż dwóch cyklach leczenia lub nie osiągnięto remisji po 6 cyklach leczenia) lub wystąpienia nietolerancji leku mimo zastosowania redukcji dawki do 15, 10 lub 5 mg zgodnie z *ChPL*.

[REDACTED]

[REDACTED] 16 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] 17.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

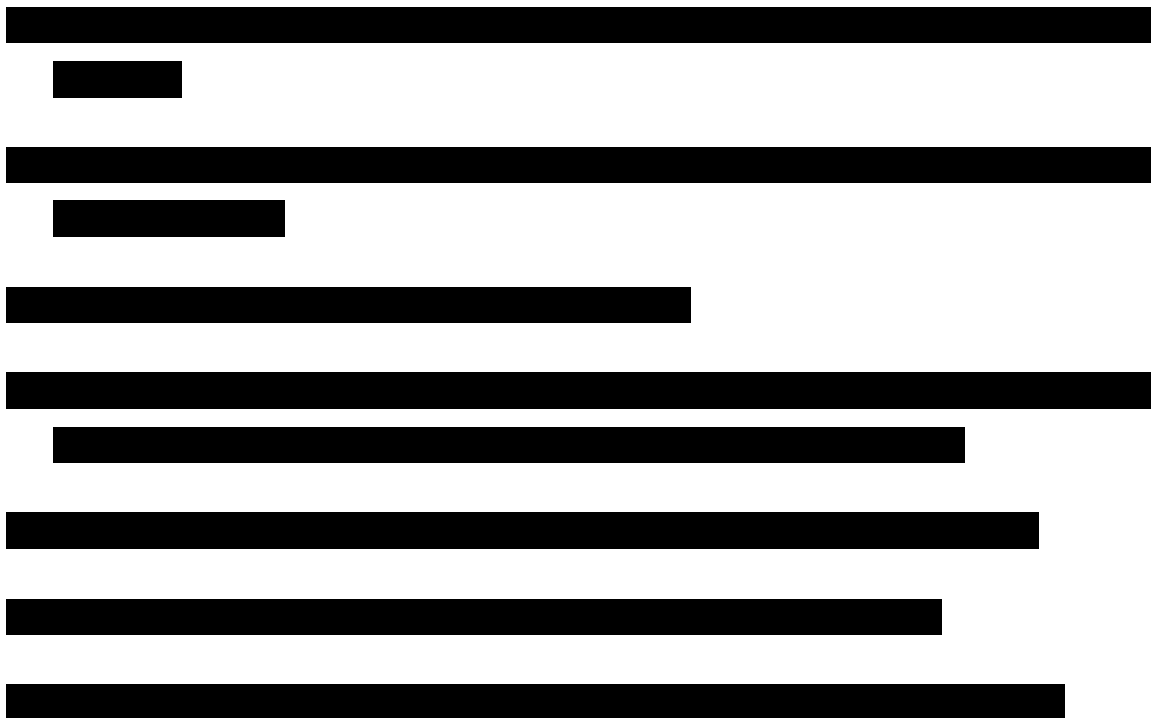
[REDACTED]

---

16 [REDACTED]

17 [REDACTED]

---



Szczegółowy opis obecnie stosowanych i refundowanych w Polsce opcji terapeutycznych w rozpatrywanej populacji chorych przedstawiono w rozdziale 5.

### **3.7.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza**

Pomimo znacznego postępu w leczeniu i wydłużeniu życia chorych ze szpiczakiem mnogim, nadal pozostaje on chorobą nieuleczalną i nawrotową. Objawy są nawracające i dotkliwe, obejmują schorzenia kości, ból, zmęczenie i nawracające zakażenia. Powtarzające się nawroty są przyczyną znacznego obciążenia emocjonalnego chorych. Nowe leki dla chorych na nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego zaczynają stanowić alternatywne opcje terapeutyczne, zdolne do generowania silnych i trwałych reakcji u chorych [20].

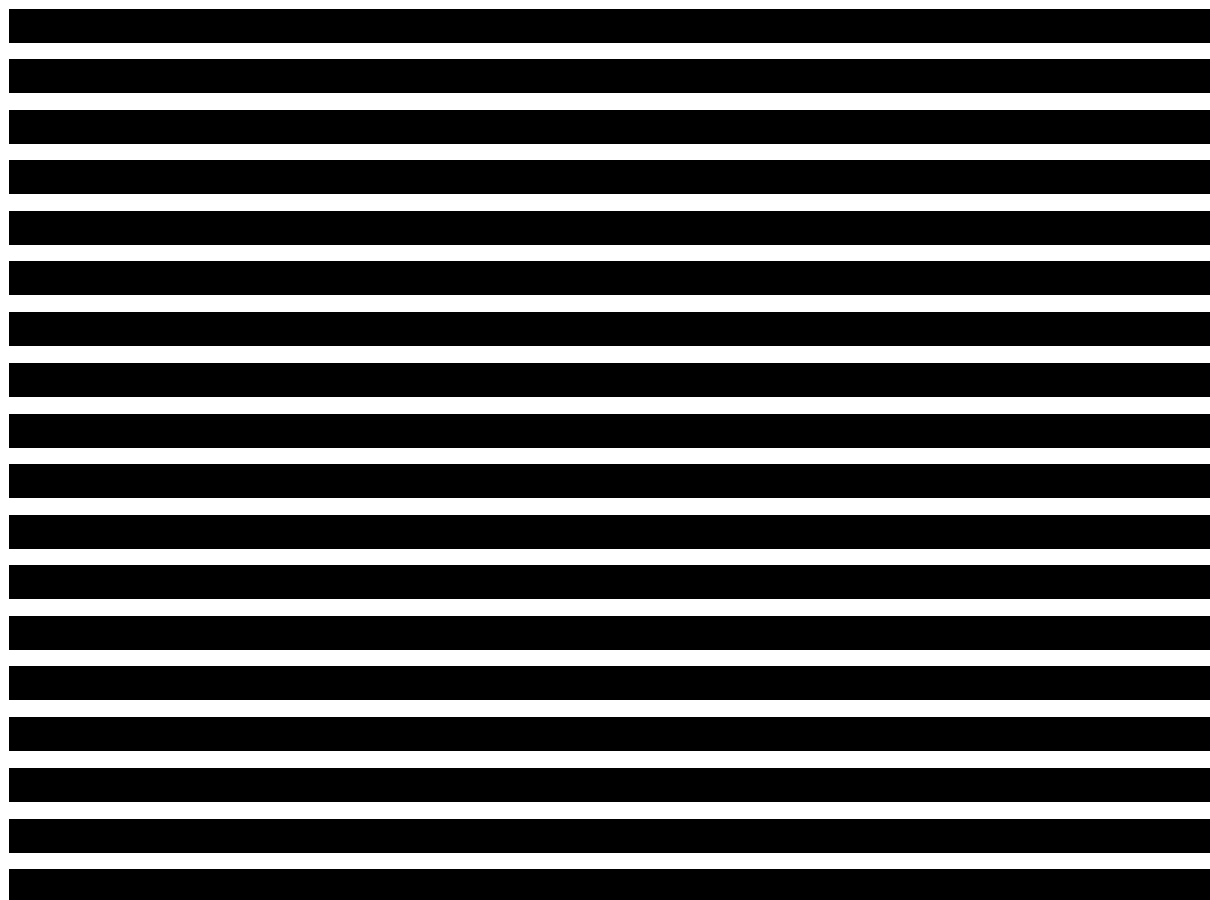
Terapia kolejnego rzutu najczęściej opiera się na zastosowaniu bortezomibu lub lenalidomidu z deksametazonem lub bez deksametazonu, a wybór terapii w dużej mierze zależy od schematu stosowanego w pierwszej linii leczenia. Jednakże niezależnie od stosowanej terapii, średnia długość życia nadal jest ograniczona, dlatego istnieje ciągła potrzeba poszukiwania nowych metod leczenia, które mogą mieć korzystny wpływ na długość życia chorych [20, 45].

Obecnie w Polsce refundowane są bendamustyna, bortezomib oraz lenalidomid, na których można oprzeć leczenie pierwszego, jak i kolejnych nawrotów. Należy je kojarzyć

z kortykosteroidami (z reguły deksametazonem) oraz cytostatykami alkilującymi lub antracyklinowymi, co zwiększa odsetek odpowiedzi na leczenie [43].

Odpowiedź na leczenie pierwszoliniowe u większości chorych nie przekracza 3 lat, a czas jej trwania skraca się po każdym kolejnym nawrocie. Najgorsze rokowanie mają chorzy z nawrotem opornym na lenalidomid i bortezomib, u których mediany PFS i OS wynoszą odpowiednio tylko 5 i 9 miesięcy [43].

Korzystanie z nowszych opcji terapeutycznych stosowanych w schematach, takich jak karfilzomib, lenalidomid i deksametazon, może prowadzić do poprawy wyników. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*) uznał, że istnieje niezaspokojona potrzeba leczniczej u chorych ze szpiczakiem mnogim, którzy przestali reagować na dostępne terapie. Komitet stwierdził, że wydłużenie czasu bez pogorszenia choroby, dzięki leczeniu lekiem Kyprolis® jest istotne klinicznie, a korzyści płynące z zastosowania tego produktu przewyższają ryzyko. W trakcie leczenia karfilzomibem obserwowano działania niepożądane, w tym ciężkie działania niepożądane, jednak uznano je za dopuszczalne i możliwe do kontrolowania [18].



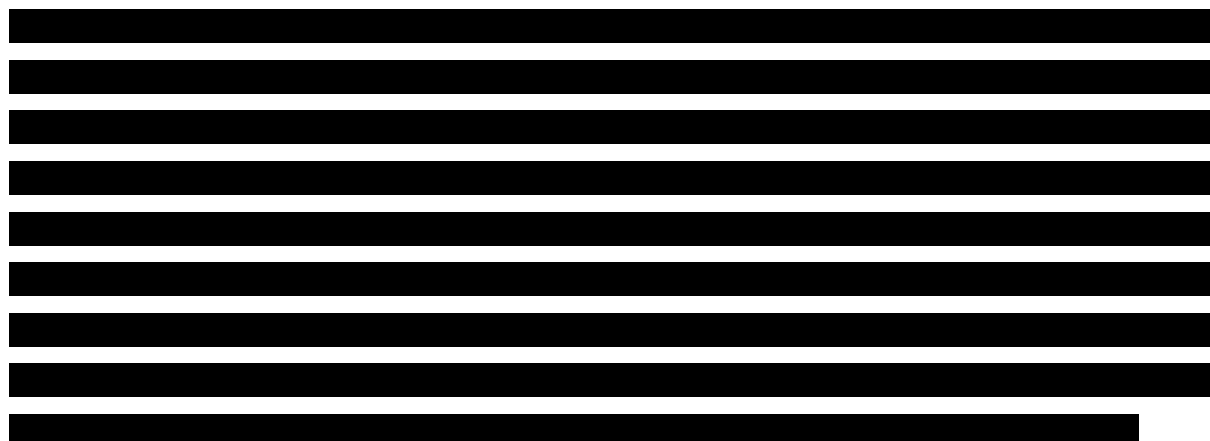
## 4. Interwencja – karfilzomib

Analizowaną interwencję stanowi karfilzomib stosowany w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem, zgodnie z zapisami projektu *Programu lekowego karfilzomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego ICD 10 C 90.0*.

W *ChPL Kyprolis®* wskazano, iż leczenie KAR+LEN+DEX można kontynuować do czasu wykazania progresji choroby lub wystąpienia nietolerowanych objawów toksyczności (do 18 cykli<sup>18</sup>).

---

<sup>18</sup>Decyzję o prowadzeniu leczenia produktem Kyprolis® w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem dłużej niż przez 18 cykli należy podjąć w oparciu o indywidualną ocenę stosunku korzyści do ryzyka, ponieważ dane dotyczące tolerancji i toksyczności karfilzomibu podawanego dłużej niż przez 18 cykli są ograniczone



Charakterystyka KAR (w schemacie z LEN+DEX) została przedstawiona w oparciu o *Charakterystykę Produktu Leczniczego Kyprolis®* [6].

Produkt leczniczy Kyprolis® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 19 listopada 2015 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Amgen Europe B.V. Kyprolis® dostępny jest w postaci proszku do sporządzania roztworu do infuzji. Każda fiolka z proszkiem zawiera 10, 30 lub 60 mg karfilzomibu.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

**Tabela 10.**  
**Charakterystyka produktu leczniczego Kyprolis®**

<b>Kod ATC<sup>19</sup></b>	L01XX45 – Leki przeciwnowotworowe
<b>Działanie leku</b>	KAR jest inhibitorem proteasomów z grupy tetrapeptydów epoksyketonowych. Wiąże się wybiórczo i nieodwracalnie z resztą N treoniny na końcu łańcucha zawierającego aktywne miejsca proteasomu 20S, rdzeniowym kompleksem katalitycznym w obrębie proteasomu 26S, ale nie działa lub działa w niewielkim stopniu na proteazy należące do innych klas. W modelach nieklinicznych KAR wykazywał właściwości antyproliferacyjne i proapoptotyczne w nowotworach układu krwiotwórczego. U zwierząt hamował aktywność proteasomów we krwi i w tkankach, a także tempo wzrostu guza w modelach szpiczaka mnogiego. W badaniach <i>in vitro</i> wykazano niewielki toksyczny wpływ KAR na układ nerwowy oraz minimalną reakcję na proteazy inne niż proteasomalne.
<b>Zarejestrowane wskazanie</b>	Produkt leczniczy Kyprolis® jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z LEN i DEX lub tylko z DEX w leczeniu dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano co najmniej jeden schemat leczenia.
<b>Dawkowanie i sposób przyjmowania</b>	Dawkę wylicza się w oparciu o początkowe pole powierzchni ciała chorego (p.c.). Chorzy z pc. >2,2 m <sup>2</sup> powinni otrzymywać dawkę obliczoną dla p.c. wynoszącego 2,2 m <sup>2</sup> . Zmiany masy ciała < 20% nie wymagają modyfikacji dawki.

<sup>19</sup> klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	<p>W skojarzeniu z LEN + DEX, lek podawany jest w dwa kolejne dni tygodnia przez okres trzech tygodni (dzień 1., 2., 8., 9., 15. i 16.), po czym następuje 12-dniowy okres bez leczenia (od 17. do 28. dnia cyklu). Każdy okres trwający 28 dni jest uważany za jeden cykl leczenia.</p> <p>Lek Kyprolis® jest podawany w dawce początkowej wynoszącej 20 mg/m<sup>2</sup> pc. w 1. i 2. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna to 44 mg). Jeśli lek jest dobrze tolerowany, w 8. dniu cyklu 1., dawkę należy zwiększyć do 27 mg/m<sup>2</sup> p.c. (dawka maksymalna to 60 mg). Począwszy od 13. cyklu leczenia, dawki produktu Kyprolis® przewidziane w dniu 8. i 9. należy pominąć.</p> <p>Leczenie można kontynuować do czasu wykazania progresji choroby lub wystąpienia nietolerowanych objawów toksyczności.</p> <p>Decyzję o prowadzeniu leczenia produktem Kyprolis® w skojarzeniu z LEN i DEX dłużej niż przez 18 cykli należy podjąć w oparciu o indywidualną ocenę stosunku korzyści do ryzyka, ponieważ dane dotyczące tolerancji i toksyczności KAR podawanego dłużej niż przez 18 cykli są ograniczone.</p> <p>W ramach leczenia skojarzonego z produktem Kyprolis® LEN podawany jest doustnie (p.o., łac. <i>per os</i>) w dawce 25 mg w dniach 1.-21. oraz p.o. lub dożylnie (i.v., łac. <i>intravenous</i>) DEX w dawce 40 mg w 1., 8., 15. i 22. dniu 28-dniowego cyklu. Należy rozważyć odpowiednie zmniejszenie początkowej dawki LEN zgodnie z zaleceniami podanymi w aktualnej ChPL zawierającego LEN, na przykład u chorych z zaburzeniami czynności nerek stwierdzonymi przed rozpoczęciem leczenia. DEX należy podać w okresie od 30 minut do 4 godzin przed podaniem produktu Kyprolis®.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Lek Kyprolis® w dawce 20/27 mg/m<sup>2</sup> podawany jest dożylnie w postaci infuzji trwającej 10 min. Produktu nie należy podawać w bolusie. Linię naczyniową do podawania wlewów dożylnych należy przepłukać fizjologicznym roztworem chlorku sodu lub 5% roztworem glukozy do wstrzykiwań bezpośrednio przed i po podaniu leku. Nie należy mieszać produktu Kyprolis® ani nie podawać we wlewie dożylnym z innymi produktami.</p>
<p><b>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</b></p>	<p>Dostępny w ramach programu lekowego.</p>
<p><b>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</b></p>	<p>Leczenie produktem Kyprolis® powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.</p> <p>Lek jest podawany przez lekarza lub pielęgniarkę.</p>
<p><b>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</b></p>	<p>Na podstawie mechanizmu działania oraz wyników badań na zwierzętach ustalono, że lek Kyprolis® podawany kobietom w ciąży może mieć szkodliwy wpływ na płód. Lek ten nie powinien być stosowany w czasie ciąży, chyba że oczekiwane korzyści przeważają potencjalne ryzyko dla płodu. Jeśli lek Kyprolis® stosowany jest u kobiety w ciąży lub jeśli podczas stosowania tego produktu kobieta zajdzie w ciążę, należy poinformować ją o możliwym zagrożeniu dla płodu.</p> <p>W badaniach klinicznych obserwowano takie objawy, jak zmęczenie, zawroty głowy, omdlenia, niewyraźne widzenie, senność i (lub) zmniejszenie ciśnienia krwi. Chorym leczonym produktem Kyprolis® należy zalecić, aby powstrzymali się od prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn w razie wystąpienia któregokolwiek z tych objawów.</p>
<p><b>Monitorowanie stosowanej technologii</b></p>	<p>W czasie leczenia produktem Kyprolis stężenie potasu w surowicy krwi należy kontrolować raz w miesiącu lub częściej w zależności od wskazań klinicznych, jak również w zależności od stężenia potasu oznaczonego przed rozpoczęciem leczenia, a także od leczenia skojarzonego (np. produktami leczniczymi zwiększającymi ryzyko wystąpienia hipokaliemii) i chorób towarzyszących.</p> <p>Wytczne kliniczne dostarczają niewielu informacji dotyczących czasu trwania terapii lekiem Kyprolis®. Natomiast według rekomendacji finansowych i danych przedstawionych w ChPL Kyprolis®, decyzję o prowadzeniu leczenia produktem Kyprolis® w skojarzeniu z LEN i DEX dłużej niż przez 18 cykli należy podjąć</p>



	w oparciu o indywidualną ocenę stosunku korzyści do ryzyka, ponieważ dane dotyczące tolerancji i toksyczności KAR podawanego dłużej niż przez 18 cykli są ograniczone. Leczenie można kontynuować do czasu wykazania progresji choroby lub wystąpienia nietolerowanych objawów toksyczności.
<b>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</b>	Obecnie KAR nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.
<b>Dodatkowe informacje</b>	Zgodnie z informacjami zamieszczonymi na stronie EMA [16], karfilzomib w leczeniu szpiczaka mnogiego ma status leku sierocego tzn. stosowany jest w leczeniu zagrażających życiu lub przewlekłe upośledzających schorzeń występujących u nie więcej niż 5 na 10 000 osób w Unii Europejskiej. Niniejszy produkt leczniczy oznaczony jest czarnym trójkątem. Oznacza to, iż lek będzie dodatkowo monitorowany.

### Zalecane zmiany dawki

Dawkę należy modyfikować w zależności od występowania toksyczności produktu Kyprolis®. Zalecane postępowanie i zmiany dawki podano w Tabeli 11. Za zmniejszenie dawki o 1 rząd wielkości uważa się zmniejszenie dawki z 27 mg/m<sup>2</sup> p.c. do 20 mg/m<sup>2</sup> p.c. lub z 20 mg/m<sup>2</sup> p.c. do 15 mg/m<sup>2</sup> p.c. Czas trwania infuzji produktu Kyprolis® pozostaje niezmienny podczas zmniejszania dawki.

**Tabela 11.**  
**Zmiany dawki w trakcie leczenia produktem Kyprolis®**

Objawy toksyczności	Zalecane postępowanie
<b>Hematologiczne objawy toksyczności</b>	
ANC <sup>20</sup> < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l	Należy przerwać dawkowanie. Po powrocie do wartości ≥0,5 x 10 <sup>9</sup> /l należy kontynuować leczenie tą samą dawką. W przypadku następnym spadków < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l należy podjąć działania zalecone powyżej i wznowiając leczenie należy rozważyć zmniejszenie dawki o 1 rząd wielkości.
Gorączka neutropeniczna, ANC < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l i temperatura mierzona w jamie ustnej >38,5°C lub wynik dwóch kolejnych pomiarów wykonanych w ciągu 2h >38,0°C	Należy przerwać dawkowanie. Jeśli ANC powróci do wartości początkowej, a gorączka ustąpi, należy wznowić leczenie tą samą dawką.
Liczba PLT <sup>21</sup> < 10 x 10 <sup>9</sup> /l lub oznaki krwawienia z trombocytopenią	Należy przerwać dawkowanie. Po powrocie liczby płytek do wartości ≥10 x 10 <sup>9</sup> /l i/lub opanowaniu krwawienia należy kontynuować leczenie tą samą dawką. W przypadku następnym spadków < 10 x 10 <sup>9</sup> /l należy podjąć działania zalecone powyżej i wznowiając leczenie należy rozważyć zmniejszenie dawki o 1 rząd wielkości.
<b>Pozahematologiczne objawy toksyczności (nefrotoksyczność)</b>	

<sup>20</sup> ANC, ang. *absolute neutrophil counts* – bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych

<sup>21</sup> PLT, ang. *platelets* – płytki krwi

Objawy toksyczności	Zalecane postępowanie
SCc <sup>22</sup> $\geq 2$ -krotność wartości początkowej lub CrCL <sup>23</sup> < 15 ml/min. (albo zmniejszenie CrCL do $\leq 50\%$ wartości początkowej) lub konieczność wykonywania dializ	Należy przerwać dawkowanie i stale monitorować czynność nerek (SCc lub CrCL). Należy wznowić podawanie leku po uzyskaniu poprawy czynności nerek w stopniu odpowiadającym 25% odchylenia od wartości początkowej; należy rozważyć wznowienie leczenia dawką zmniejszoną o 1 rząd wielkości. U chorych dializowanych lek należy podać po zakończeniu sesji dializy.
<b>Inne pozahematologiczne objawy toksyczności</b>	
Wszystkie pozostałe pozahematologiczne objawy toksyczności stopnia 3. lub 4.	Należy przerwać dawkowanie do czasu ustąpienia lub powrotu do stanu przed rozpoczęciem leczenia. Należy rozważyć wznowienie leczenia w następnym wyznaczonym cyklu dawką zmniejszoną o 1 rząd wielkości.

## 4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania karfilzomibu w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego

### 4.1.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje. Łącznie odnaleziono 4 dokumenty.

Lek	Organizacja <sup>24</sup>	Rok wydania
Karfilzomib	CADTH	2016 [52]
	HAS	2016 [53]
	NICE	2016 [54]
	SMC	2016 [55]

Wszystkie odnalezione rekomendacje dotyczą stosowania KAR w schemacie trójlekowym z LEN i DEX u chorych ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano co najmniej jeden schemat leczenia. HAS uznała za skuteczne stosowanie schematu KAR + LEN + DEX, przy czym zwróciła uwagę na brak obecnych danych wskazujących na korzyści dotyczące OS w porównaniu z LEN + DEX oraz kardiotoxyczność KAR. Mając jednak na uwadze, że

<sup>22</sup> SCr, ang. *serum creatinine concentration* – stężenie kreatyniny w surowicy krwi

<sup>23</sup> CrCL, ang. *creatinine clearance* – klirens kreatyniny

<sup>24</sup> CADTH, ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych; HAS, fr. *Haute Autorité de Santé* – francuska agencja oceny technologii medycznych; SMC, ang. *Scottish Medicines Consortium* – Szkockie Konsorcjum ds. Leków

---

schemat ten stanowi nową, alternatywną opcję leczenia, HAS wydała pozytywną rekomendację w zakresie umieszczenia preparatu Kyprolis® na liście leków dopuszczonych do użytku szpitalnego. Zaznaczyła także, że istnieje konieczność regularnej oceny układu krążenia w czasie leczenia. CADTH wydała dla KAR pozytywną rekomendację warunkową ze względu na wyższą skuteczność KAR + LEN + DEX w porównaniu ze schematem LEN + DEX. Warunkiem było zapewnienie stosunku kosztów do efektywności na akceptowalnym poziomie. Rekomendację negatywną wydała SMC, wskazując niewystarczające uzasadnienie ceny leczenia w stosunku do korzyści terapeutycznych.

Ponadto na stronie Walijskiej Agencji Oceny Technologii Medycznych (ang. *All Wales Medicines Strategy Group*) [51] odnaleziono informację, że organizacja nie może wydać pozytywnej rekomendacji dla schematu KAR + LEN + DEX do stosowania we wskazaniu rejestracyjnym, ze względu na brak złożonego wniosku przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Wstępną rekomendację dla schematu KAR + LEN + DEX wydała również NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii). Rekomendacja jest negatywna ze względu na niepewność wyników analizy klinicznej i efektywności kosztowej, zarówno dla schematu KAR + LEN + DEX oraz KAR + DEX w terapii dorosłych chorych na szpiczaka mnogiego po co najmniej 1 linii leczenia. Należy mieć na uwadze, że rekomendacja ta może ulec zmianie [54].

---

Tabela 12.

Charakterystyka rekomendacji finansowych dla karfilzomibu w analizowanym wskazaniu wydanych przez zagraniczne organizacje

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Karfilzomib	CADTH 2016	Pozytywna warunkowa	Chorzy ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano co najmniej jeden schemat leczenia.	KAR stosowany w schemacie z LEN i DEX jest rekomendowany dla chorych ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano co najmniej jeden schemat leczenia, pod warunkiem ponownego rozpatrzenia stosunku kosztów do efektywności na akceptowalnym poziomie. KAR w schemacie z LEN i DEX wykazuje wyższą skuteczność kliniczną niż zastosowanie wyłącznie LEN + DEX (różnica w wyniku PFS była istotna statystycznie i klinicznie), jednak pod względem opłacalności te dwie terapie nie są porównywalne. Z tego powodu KAR może być refundowany w leczeniu chorych, u których nie wystąpiła progresja po leczeniu BOR lub w ciągu 60 dni od zakończenia terapii tym lekiem, lub u których nie zaobserwowano progresji po stosowaniu LEN + DEX lub w ciągu 60 dni od zakończenia terapii LEN + DEX, w przypadku gdy było to ostatnie leczenie, które otrzymał chory. Ponadto, chory nie może wykazać nietolerancji na BOR lub LEN. Leczenie powinno być zastosowane u chorych z dobrym stanem sprawności oraz prawidłową czynnością nerek. Terapię należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub do wystąpienia objawów świadczących o toksyczności leku, do maks. 18 cykli.
	HAS 2016	Pozytywna	Dorośli chorzy ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano co najmniej jeden schemat leczenia.	Biorąc pod uwagę skuteczność KAR stosowanego w schemacie z LEN i DEX w zakresie zyskanego PFS w porównaniu do terapii LEN + DEX, brak danych wskazujących na znaczącą poprawę w zakresie OS w porównaniu do LEN-DEX oraz toksyczność, szczególnie kardiotoxycznosc, podczas stosowania schematu trójlekowego, Komisja stwierdza, że KAR z LEN + DEX wykazuje niewielką poprawę korzyści klinicznej w porównaniu z LEN + DEX u chorych na szpiczaka mnogiego, u których wcześniej zastosowano co najmniej jeden schemat leczenia. Wskazano jednak, że schemat KAR + LEN + DEX stanowi nową opcję leczenia w porównaniu ze schematem LEN + DEX. Ze względu na powyższe, Komisja pozytywnie opiniuje umieszczenie preparatu Kyprolis® na liście leków dopuszczonych do użytku szpitalnego w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano co najmniej jeden schemat leczenia. Lek ten mogą przepisywać hematolodzy lub inni lekarze zajmujący się chorobami krwi. W trakcie leczenia należy monitorować czynność serca, szczególnie u chorych z już obecnymi chorobami serca.
	NICE 2016	Negatywna	Dorośli chorzy ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano co najmniej jeden schemat leczenia.	Karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub wyłącznie z deksametazonem nie jest zalecany w leczeniu dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano co najmniej jeden schemat leczenia. Rekomendacja jest negatywna ze względu na niepewność wyników analizy klinicznej i efektywności kosztowej, zarówno dla schematu KAR + LEN + DEX oraz KAR + DEX w terapii dorosłych chorych na szpiczaka mnogiego po co najmniej 1 linii leczenia. Należy mieć na jednak uwadze, że komisja ponownie oceni schemat KAR + LEN + DEX, a wydana opinia nie jest ostateczna.

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	SMC 2016	Negatywna	Dorośli chorzy ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano co najmniej jeden schemat leczenia.	KAR stosowany w schemacie z LEN i DEX wykazał poprawę PFS w porównaniu ze schematem LEN + DEX u chorych ze szpiczakiem mnogim, u których zastosowano uprzednio od 1 do 3 schematów leczenia. Uzasadnienie ceny leczenia nie jest jednak wystarczające w stosunku do korzyści terapeutycznych.

#### 4.1.1.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji<sup>25</sup> wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) dotyczących finansowania leków składających się na schemat KAR+LEN+DEX stosowanych w leczeniu w analizowanym wskazaniu. Łącznie odnaleziono 2 rekomendacje oraz 2 opinie Rady Przejrzystości. Dokumenty dotyczyły finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w szerszej populacji niż docelowa, tj. w leczeniu dorosłych chorych na nawrotowego szpiczaka mnogiego, w leczeniu chorych na szpiczaka mnogiego niezależnie od linii leczenia. Ponadto postanowiono przedstawić 2 dokumenty dotyczące finansowania deksametazonu w ramach wspomagającego leczenia bólu oraz powikłań radioterapii, a także leczenia wspomagającego u chorych na nowotwory, gdyż lek ten jest również stosowany w schematach terapeutycznych leczenia nawrotowego szpiczaka mnogiego.

Lek	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Deksametazon	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT	2016 [47]
	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT	2013 [48]
Lenalidomid	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2013 [49]
Lenalidomid + deksametazon	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2013 [50]

W odnalezionych dokumentach wydanych przez AOTMiT pozytywną rekomendację Prezesa w oparciu o stanowiska Rady Przejrzystości przedstawiono dla lenalidomidu (2013 rok) w sprawie finansowania leczenia chorych na szpiczaka mnogiego stosujących uprzednio co najmniej 1 terapię oraz utworzenia odpowiedniego programu lekowego.

Prezes Agencji wydał negatywną rekomendację warunkową dotyczącą usunięcia lenalidomidu stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej (2013 rok).

Pozytywną opinię w 2013 roku dotyczącą dalszego finansowania otrzymał również deksametazon we wskazaniu wspomagania leczenia bólu oraz powikłań radioterapii u chorych na nowotwory, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w *Charakterystyce Produktu Leczniczego*. Pozytywną opinię w

<sup>25</sup> w tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

---

sprawie zasadności objęcia refundacją, deksametazon otrzymał także w 2016 roku we wskazaniach innych niż określone w *Charakterystyce Produktu Leczniczego* – nowotwory złośliwe – leczenie wspomagające oraz nowotwory złośliwe – premedykacja.

Podsumowanie rekomendacji finansowych przedstawiono w poniższej tabeli.

---

**Tabela 13.**  
**Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT**

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Rekomendacja
Deksametazon	Opinia Rady Przejrzystości 2016	Pozytywna	Inna niż wskazanie rejestracyjne (m.in. nowotwory złośliwe – leczenie wspomagające)	<p><b>Rekomendacja:</b> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych, zawierających substancję czynną <i>dexamethasonum</i>, we wskazaniach innych niż określone w ChPL (nowotwory złośliwe – leczenie wspomagające; nowotwory złośliwe – premedykacja).</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Deksametazon jest syntetycznym glikokortykosteroidem, pochodną prednizonu o długotrwałym i silnym działaniu przeciwzapalnym oraz przeciwalergicznym. Skutecznie zmniejsza obrzęk tkanki mózgowej przez zmniejszanie przepuszczalności naczyń kapilarnych. Od lat z wyboru jest skutecznie stosowany w neuroonkologii do zwalczania obrzęku mózgu zarówno uogólnionego, jak i okołuzowego spowodowanego obecnością guzów mózgu pierwotnych i przerzutowych. Lek ma utrwalone miejsce w terapii neuroonkologicznej, a jego efekty i działania niepożądane są dobrze poznane. Dodatkowo, deksametazon jest szeroko stosowany w innych chorobach nowotworowych w łagodzeniu objawów niepożądanych (nudności i wymioty) powodowanych przez chemioterapeutyki, jak również w wyniku radioterapii i radiochirurgii. Stosowany jest również w chemioterapii nowotworów układu chłonnego, m.in. szczególnie w początkowym etapie leczenia ostrych białaczek i chłoniaków limfoblastycznych. W leczeniu wspomagającym nowotworów złośliwych deksametazon jest glikokortykosteroidem z wyboru, ze względu na długotrwałe działanie (36–54h po podaniu) i najmniejsze niepożądane działania mineralokortykoidowe. (obrzęki, nadciśnienie). Dowody średniej jakości wskazują na skuteczność deksametazonu, jako dodatkowego leku wspomagającego w wymienionych wskazaniach. Jest on rekomendowany w przedmiotowym wskazaniu przez większość towarzystw krajowych i międzynarodowych. Lek jest powszechnie stosowany w praktyce klinicznej w Polsce od kilkudziesięciu lat.</p>
	Opinia Rady Przejrzystości 2013	Pozytywna	Inna niż wskazanie rejestracyjne (m.in. wspomaganie leczenia bólu oraz powikłań radioterapii u chorych na nowotwory)	<p><b>Rekomendacja:</b> Rada Przejrzystości wyraża pozytywną opinię w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną deksametazon we wskazaniu: wspomaganie leczenia bólu oraz powikłań radioterapii u chorych na nowotwory, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w <i>ChPL</i>. Wskazania do stosowania deksametazonu powinny być szersze niż bóle lub/i nudności i wymioty. Powinien być refundowany we wskazaniu: Leczenie wspomagające u chorych z nowotworami złośliwymi.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Deksametazon działa m.in. przeciwzapalnie i przeciwobrzękowo, co pośrednio przyczynia się do zmniejszenia bólu nowotworowego oraz nudności i wymiotów, zwłaszcza związanych z chemioterapią i radioterapią. W leczeniu wspomagającym nowotworów złośliwych</p>



Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Rekomendacja
				jest glikokortykosteroidem z wyboru, ze względu na długotrwałe działanie (36-54h po podaniu) i najmniejsze niepożądane działania mineralokortykoidowe (obrzęki, nadciśnienie). Dowody średniej jakości wskazują na skuteczność deksametazonu, jako dodatkowego leku wspomagającego w wymienionych wskazaniach. Stosownie do uwag Ekspertów, właściwsze byłoby zdefiniowanie wskazania, jako: „leczenie wspomagające u chorych na nowotwory złośliwe”. Przemawia za tym fakt zasadności stosowania deksametazonu w łagodzeniu różnych objawów towarzyszących terapii przeciwnowotworowej (jak np. zespół wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego), którym może, ale niekoniecznie towarzyszy ból.
Lenalidomid	Rekomendacja Prezesa 2013b	Pozytywna	Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym: dorośli chorzy ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia	<p><b>Rekomendacja:</b> rekomendowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Revlimid®.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Prezes Agencji przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Revlimid® (lenalidomid). Dostępne dowody naukowe wskazują na skuteczność lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu do monoterapii deksametazonem zarówno u chorych stosujących wcześniej <math>\geq 1</math> oraz <math>\geq 2</math> terapie, w odniesieniu do takich punktów końcowych jak m.in. wydłużenie czasu do progresji choroby, zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie (ogółem, całkowitej i częściowej) oraz zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia: stabilizacji choroby, progresji choroby. Dodatkowo w populacji stosującej wcześniej <math>\geq 1</math> terapię w grupie chorych leczonych lenalidomidem w porównaniu do komparatora wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść badanej interwencji pod względem wydłużenia przeżycia całkowitego oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie oraz zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia zgonu. Jednocześnie Prezes uważa za konieczne docelowe stworzenie jednolitego programu leczenia chorych na szpiczaka mnogiego, obejmującego kilka schematów leczenia.</p> <p>Zdaniem Prezesa, zaproponowany mechanizm podziału ryzyka jest niewystarczający i powinien zostać zmodyfikowany.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Rekomendacja
Lenalidomid + deksametazon	Rekomendacja Prezesa 2013c	Negatywna warunkowa	Zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym: dorośli chorzy ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia	<p><b>Rekomendacja:</b> nie rekomendowane jest usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych 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.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Prezes Agencji przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej. Wnioskowana terapia zapewnia większy wybór w zakresie kolejnej opcji leczenia, wydłuża okres między remisjami oraz czas przeżycia, wyróżniając się nadto brakiem działania neurotoksycznego.</p> <p><b>Warunek:</b> Koszt leczenia jest wysoki, przekracza ustawowy próg opłacalności, stąd Prezes Agencji przychylając się do uzasadnienia zawartego w Stanowisku Rady Przejrzystości, uważa, iż warunkiem dalszego finansowania terapii powinno być obniżenie ceny preparatu do poziomu efektywności kosztowej.</p>

---

## 5. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) [3] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Według zaleceń Polskiej Grupy Szpiczakowej w przypadku chorych kwalifikujących się do przeszczepienia (wiek < 70. r.ż., bez istotnych schorzeń towarzyszących, w dobrym stanie ogólnym) rekomendowane leczenie indukujące w I linii stanowią schematy: VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon), VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon), PAD (bortezomib, dokсорubicyna, deksametazon) lub w wyjątkowych przypadkach CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon).

W leczeniu opornych i nawrotowych postaci szpiczaka mnogiego, jeżeli nie ma możliwości leczenia w badaniu klinicznym, należy stosować schematy oparte na bortezomibie, jeśli chorzy otrzymywali talidomid jako część leczenia indukującego. Jeśli nie otrzymywali wcześniej talidomidu, to można rozważyć podanie CTD, DT-PACE lub VDT-PACE (bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, dokсорubicyna, cyklofosfamid i etopozyd) w przypadku szczególnie agresywnych postaci choroby. Alternatywą może być ESHAP, DHAP, EDAP albo inna terapia ze związkami platyny. Programy z lenalidomidem są wskazane u chorych z zaawansowaną polineuropatią (>2. stopnia). Po uzyskaniu cytoredukcji należy dążyć do konsolidowania odpowiedzi za pomocą wysokodawkowej chemioterapii.

---

[Redacted text]

[Redacted text] 26, [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

W tabeli poniżej szczegółowo przedstawiono schematy leczenia opornego/nawrotowego szpiczaka zalecane przez wytyczne PGSz 2016.

[Redacted text]

**Tabela 14.**  
**Schematy leczenia opornego/nawrotowego szpiczaka (zgodnie z zaleceniami PGSz 2016)**

Schemat	Dawka, droga podania i dzień stosowania
RD	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.
RVD	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.
Elo-RD	Lenalidomid 25 mg/d p.o. 1–21 3–4 cykle 28-dniowe, deksametazon 40 mg/d p.o. w tygodniach bez podawania elotuzumabu, deksametazon 8 mg/d i.v. 1, 8, 15 i 22 przez 2 cykle w tygodniach podawania elotuzumabu 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, 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. lub 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. lub 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 [1,0]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 cykli 28-dniowych, 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	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
EDAP	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. 5 500 ml 0,9% roztw. NaCl we wlewie przez 2 h G-CSF 5 mg/kg/d s.c. od 6 do uzyskania bezpiecznej liczby granulocytów
DT-PACE	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, doksorubicyna 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
DT-CE	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
Ixa-RD	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

Schemat	Dawka, droga podania i dzień stosowania
Daratumumab	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)
Puls steroidowy wg Alexaniana	Deksametazon 2 x 20 mg/d wlew i.v. 1–4, 9–12, 17–21.

Zgodnie z treścią *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 r.* [26], w rozpoznaniu szpiczak mnogi finansowane są ze środków publicznych w Polsce następujące substancje czynne:

- lenalidomid (w ramach programu lekowego *Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego*) – szczegółowy opis programu przedstawiono w rozdziale 3.7.2;
- deksametazon (w ramach wykazu A);
- w ramach chemioterapii: bleomycyna, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, etopozyd, ifosfamid, interferon alfa-2B, melfalan, winkrystyna, bendamustyna (od II linii leczenia), pleriksaforum, bortezomib (zgodnie z zaleceniami PGSz).

Dodatkowo w Polsce refundowany w leczeniu szpiczaka jest talidomid (w ramach katalogu świadczeń dodatkowych).

[Redacted content]

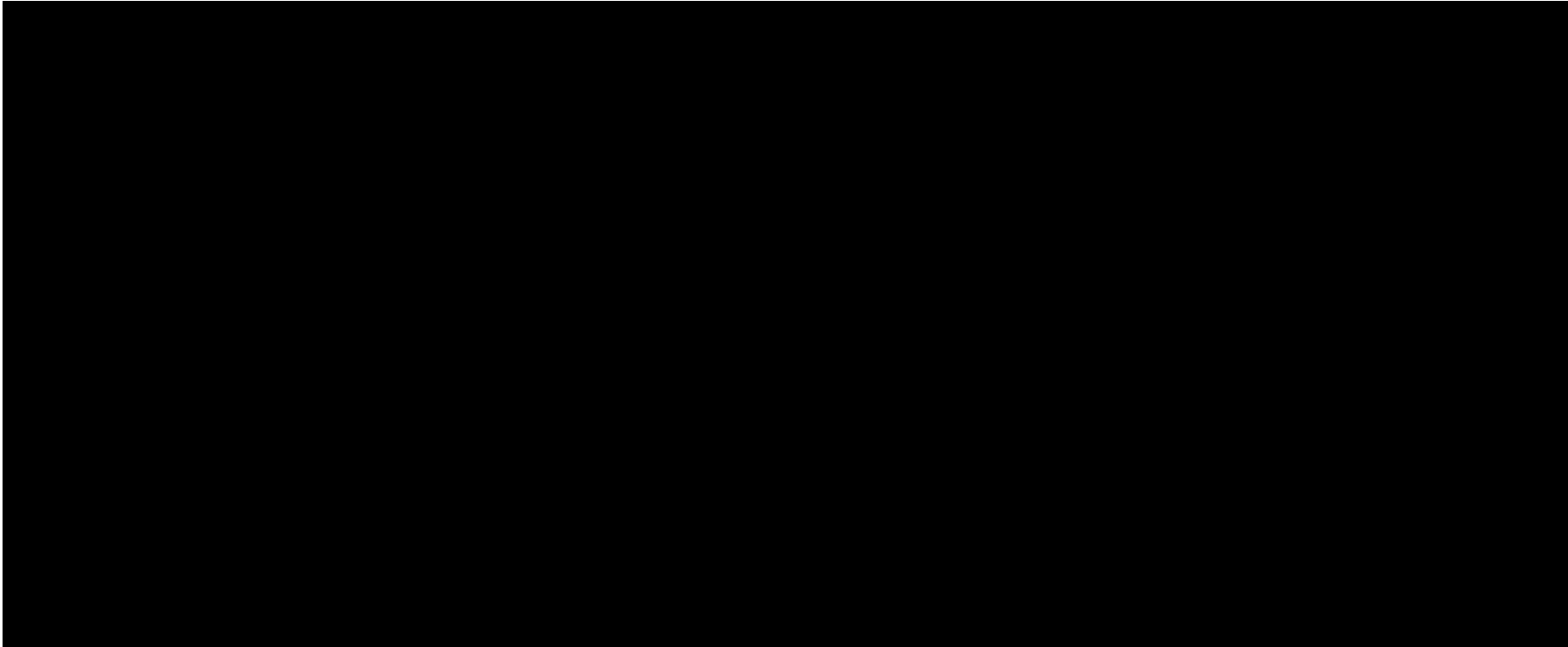
---

[REDACTED]

[REDACTED]

Analizując poniższy schemat (Rysunek 1), jako główny komparator dla schematu **KAR+LEN+DEX** [REDACTED] należy uznać schemat **LEN+DEX**. Ponad to należy zauważyć, iż wnioskowaną interwencją jest terapia dodana do schematu **LEN+DEX**.

---







[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Schemat ten szczegółowo opisano w rozdziale 5.1.

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla karfilzomibu stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem istnieje badanie *ASPIRE* [35]. Jest to randomizowane, otwarte, wielośrodkowe badanie III fazy prowadzone z udziałem 792 chorych na nawrotowego szpiczaka mnogiego. Badanie to umożliwia przeprowadzenie oceny skuteczności i bezpieczeństwa karfilzomibu stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w porównaniu ze schematem opartym na lenalidomidzie i deksametazonie. Badanie to potwierdza słuszność wyboru schematu LEN+DEX jako komparatora, zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, według których konieczne jest porównanie analizowanej interwencji z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. Co ważne porównanie bezpośrednio cechuje się najwyższym stopniem wiarygodności.

## 5.1. Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem

Produkt leczniczy Revlimid® (lenalidomid) został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 14 czerwca 2007 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Celgene Europe Limited. Revlimid® dostępny jest w postaci kapsułek twardych. Każda kapsułka zawiera 2,5, 5, 7,5, 10, 15, 20, 25 mg lenalidomidu.

Deksametazon pod nazwą handlową Pabi-Dexamethason® został dopuszczony do obrotu na terenie Polski dnia 20 grudnia 1972 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. Pabi-Dexamethason® dostępny jest w postaci tabletek. Każda tabletkę zawiera 500 µg lub 1 mg deksametazonu.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianych interwencji opracowaną na podstawie ChPL Revlimid® [8] oraz ChPL Pabi-Dexamethason® [7].

**Tabela 15.**  
**Charakterystyka produktu leczniczego Revlimid® oraz Pabi-Dexamethason®**

	Lenalidomid	Deksametazon
Kod ATC	L04AX04 – inne leki o działaniu immunosupresyjnym	H02AB – glikokortykosteroidy.
Działanie leku	<p>Mechanizm działania LEN obejmuje działanie przeciwnowotworowe, przeciwingiogenetyczne, proerytropoetyczne i immunomodulacyjne. W szczególności LEN hamuje proliferację niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym komórek szpiczakowych i tych z delecjami w obrębie chromosomu 5), zwiększa odporność komórkową zależną od komórek T i komórek typu <i>Natural Killer</i> oraz zwiększa ich liczbę, hamuje angiogenezę przez hamowanie migracji i adhezji komórek śródbłonna i tworzenia mikronaczyń, zwiększa wytwarzanie hemoglobiny płodowej przez hematopoetyczne komórki macierzyste CD34+ oraz hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. czynnik martwicy nowotworu alfa) i IL-6) przez monocyty.</p> <p>LEN wiąże się bezpośrednio do cereblonu, który jest częścią składową w kompleksu ligazy E3 kulina RING ubikwityna, który zawiera białko „uszkodzenie DNA-wiązanie”, kulinę 4 oraz białko regulatorowe kuliny 1. W obecności LEN cereblon wiąże białka substratowe Aiolos i Ikaros, które są czynnikami transkrypcyjnymi w komórkach limfatycznych. Prowadzi to do ich ubikwitynacji i następnie degradacji, co skutkuje cytotoksycznością i działaniem immunomodulacyjnym.</p>	<p>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.</p>

	Lenalidomid	Deksametazon
<b>Zarejestrowane wskazanie</b>	<p>Produkt leczniczy Revlimid® jest zarejestrowany w następujących wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ szpiczak mnogi – leczenie dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia. W skojarzeniu z DEX – wskazany do leczenia dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia (wskazanie to nie dotyczy kapsułek zawierających 20 mg lenalidomidu);</li> <li>⊕ zespoły mielodysplastyczne – leczenie chorych z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5 q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe (wskazanie to nie dotyczy kapsułek zawierających 7,5 mg, 15 mg oraz 20 mg lenalidomidu);</li> <li>⊕ chłoniak z komórek płaszczka – leczenie dorosłych chorych z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka.</li> </ul>	<p>Produkt leczniczy Pabi-Dexamethason® jest zarejestrowany we wskazaniu: choroby reagujące na leczenie glikokortykosteroidami. Pomocniczo w kontroli obrzęku mózgu.</p>

	Lenalidomid	Deksametazon
<b>Dawkowanie i sposób przyjmowania</b>	<p>Leczenie produktem Revlimid® powinno być nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych.</p> <p><b>Szpiczak mnogi u chorych, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia</b></p> <p>Zalecana dawka początkowa <b>LEN</b> wynosi 25 mg p.o. raz na dobę w dniach 1.-21. powtarzanych 28-dniowych cyklach.</p> <p>Zalecana dawka <b>DEX</b> wynosi 40 mg p.o. raz na dobę w dniach 1.-4., 9.-12. i 17.-20. każdego 28-dniowego cyklu przez pierwsze 4 cykle leczenia, a następnie 40 mg raz na dobę w dniach 1.-4. co 28 dni. Dawkowanie kontynuuje się lub modyfikuje na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych. Lekarz przepisujący lek powinien dokładnie ocenić, jaką dawkę DEX zastosować, biorąc pod uwagę stan chorego oraz nasilenie choroby.</p> <p>Nie wolno rozpoczynać leczenia LEN, jeśli wartość ANC wynosi <math>&lt; 1,0 \times 10^9/l</math> i/lub liczba PLT wynosi <math>&lt; 75 \times 10^9/l</math> lub <math>&lt; 30 \times 10^9/l</math>, w zależności od nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Lek Revlimid® w kapsułkach należy zażywać p.o. mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, w którym zaplanowane zostało podanie produktu. Kapsułek nie wolno otwierać, łamać ani rozgryzać. Kapsułki należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą; można je przyjmować z posiłkiem lub bez. Jeśli od wyznaczonej godziny przyjęcia pominiętej dawki leku upłynęło <math>&lt; 12</math> h, chory może zażyć tę dawkę. Jeśli od wyznaczonej godziny przyjęcia pominiętej dawki upłynęło <math>&gt; 12</math> h, chory nie powinien zażyć tej dawki, ale powinien przyjąć kolejną dawkę o zaplanowanej porze następnego dnia.</p>	<p>Lek Pabi-Dexamethason® w tabletkach zażywa się doustnie. Szczegółowe dawkowanie wskazano w ChPL Revlimid®.</p>
<b>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</b>	<p>Obecnie lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach <i>Programu lekowego: Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C 90.0)</i>.</p>	<p>Deksametazon refundowany jest w ramach <i>Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (część A: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem Klinicznym)</i>.</p>

### Zalecane zmiany dawki LEN

Dostosowania dawki, podsumowane poniżej, zalecane są w przypadku wystąpienia neutropenii lub trombocytopenii 3. lub 4. stopnia lub innych działań toksycznych 3. lub 4. stopnia uznanych za związane z leczeniem LEN.

Etapy zmniejszania dawki:

- ⊗ dawka początkowa: 25 mg;
- ⊗ poziom dawki -1: 15 mg;
- ⊗ poziom dawki -2: 10mg;
- ⊗ poziom dawki -3: 5 mg.

**Tabela 16.**  
**Zmiany dawki w trakcie leczenia produktem Revlimid®**

Objawy toksyczności	Zalecane postępowanie
<b>Trombocytopenia</b>	
Liczba PLT zmniejszy się do $< 30 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia LEN.
Liczba PLT powróci do $\geq 30 \times 10^9/l$	Wznowienie leczenia LEN w dawce na poziomie -1.
Liczba PLT ponownie zmniejszy się $< 30 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia LEN.
Liczba PLT ponownie powróci do $\geq 30 \times 10^9/l$	Wznowienie leczenia LEN w dawce na następnym niższym poziomie (poziom dawki -2 lub -3) raz na dobę. Nie stosować dawek poniżej 5 mg na dobę.
<b>Neutropenia</b>	
Wartość ANC zmniejszy się do $< 0,5 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia LEN.
Wartość ANC powróci do $\geq 0,5 \times 10^9/l$ i neutropenia jest jedynym obserwowanym działaniem toksycznym	Wznowienie leczenia LEN w dawce początkowej raz na dobę.
Wartość ANC powróci do $\geq 0,5 \times 10^9/l$ i występują toksyczności hematologiczne zależne od dawki inne niż neutropenia	Wznowienie leczenia LEN w dawce na poziomie -1 raz na dobę.
Wartość ANC ponownie zmniejszy się do $< 0,5 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia LEN.
Wartość ANC ponownie powróci do $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Wznowienie leczenia LEN w dawce na następnym niższym poziomie (poziom dawki -1, -2 lub -3) raz na dobę. Nie stosować dawek poniżej 5 mg na dobę.

W przypadku wystąpienia neutropenii, w postępowaniu terapeutycznym należy rozważyć zastosowanie czynników wzrostu.

---

## 6. Efekty zdrowotne

AOTMiT [3] zaleca, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- ⊕ punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- ⊕ punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- ⊕ punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

W ramach analizy klinicznej dla karfilzomibu w populacji docelowej raportowane będą punkty końcowe przedstawione w poniższej tabeli.

---



**Tabela 17.**  
**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy**

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<b>Skuteczność</b>					
Jakość życia	Częstość poprawy jakości życia oraz zmiana jakości życia – kwestionariusz EORTC QLQ-C30	ASPIRE	Kwestionariusz jakości życia – moduł dla chorób nowotworowych Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Nowotworów (EORTC QLQ-C30, ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Module (QLQ-C30) questionnaire</i> ) zawiera 30 pytań i składa się z pięciu skal funkcjonalnych (funkcjonowanie fizyczne, w rolach życiowych, emocjonalne, społeczne, poznawcze), trzech skal objawowych (zmęczenie, ból, nudności i wymioty) oraz skali oceniającej ogólny stan zdrowia i jakość życia (GHS/QoL, ang. <i>Global Health Status and Quality of Life scale</i> ). Pozostałe pojedyncze pytania oceniają inne najczęściej zgłaszane objawy przez chorych na raka (duszność, utrata apetytu, zaburzenia snu, zaparcia i biegunki), a także wpływ choroby i leczenia na sytuację finansową (dwa ostatnie pytania dotyczą oceny ogólnego stanu zdrowia). Odpowiedzi na pytania zawarte w kwestionariuszu występują w postaci kilkupunktowej skali. Po zsumowaniu poszczególnych punktów uzyskuje się łączny wynik od 0 do 100 [35, 1].	Skale funkcjonalne oraz oceny ogólnego stanu zdrowia: im wyższy wynik liczbowy, tym lepszy poziom funkcjonowania i ocena stanu zdrowia; Skale dla pojedynczych objawów: im wyższy wynik liczbowy, tym większe nasilenie objawów.	Jakość życia jest klinicznie istotnym punktem końcowym. Za minimalną istotną różnicę (MID, ang. <i>minimal important difference</i> ) dla GHS/QoL uznano wartość wynoszącą 5 punktów (zmiana względem wartości początkowej) [9].
	Zmiana jakości życia – dodatkowe podskale kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz QLQ-MY20	ASPIRE	Ocena odpowiedzi podskali EORTC QLQ-C30 [34, 1] oraz EORTC QLQ-MY20 (kwestionariusz jakości życia – moduł dla szpiczaka mnogiego, ang. <i>EORTC Quality of Life Questionnaire for Multiple Myeloma</i> ; kwestionariusz pomocniczy dla QLQ-C30, obejmujący 4 skale związane z obrazem ciała, przyszłych perspektyw, działaniami niepożądanymi, objawami choroby; wszystkie wyniki są następnie liniowo przekształcone do skali od 0 do 100 [34, 10]) dla kategorii: QLQ-C30 takich jak: zmęczenie, nudności/wymioty, ból, funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie w rolach społecznych oraz QLQ-MY20: działania niepożądane, skala objawów choroby.	<u>EORTC QLQ-C30</u> : im wyższy wynik liczbowy, tym lepszy poziom funkcjonowania i ocena stanu zdrowia;	Jakość życia jest klinicznie istotnym punktem końcowym. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				EORTC QLQ-MY20: im wyższy wynik liczbowy, tym gorsza jakość życia w zakresie odczuwalnych objawów choroby i działań niepożądanych.	
	Czas do pogorszenia jakości życia (EORTC QLQ-C30 GHS/QoL)	ASPIRE	Czas do pogorszenia jakości życia porównano przy użyciu modelu hazardów proporcjonalnych Coxa względem czynników stratyfikacyjnych zastosowanych podczas randomizacji. Czas do pogorszenia jakości życia oceniano dla pogorszenia wyniku według kwestionariusza QLQ-C30 GHS/QoL o $\geq 5$ punktów lub $\geq 10$ punktów.	Im dłuższy czas do pogorszenia jakości życia, tym skuteczniejsze leczenie.	Czas do pogorszenia jakości życia można uznać za klinicznie istotny punkt końcowy, ponieważ umożliwia ocenę jakości życia.  Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie.
Przeżycie całkowite	OS	ASPIRE	Czas przeżycia całkowitego (OS, ang. <i>overall survival</i> ) definiowano jako czas [mies.] od randomizacji do wystąpienia zgonu chorego z jakiegokolwiek przyczyny. Raportowano zgony z jakiegokolwiek przyczyny zaistniałe w trakcie badania lub w ciągu 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku.	Im dłuższy czas przeżycia całkowitego, tym skuteczniejsze leczenie.	OS jest uznany za punkt istotny klinicznie, ze względu fakt, iż umożliwia on obiektywną i niepodważalną ocenę skuteczności leczenia [29, 40].  U chorych z zaawansowanymi guzami litymi z przerzutami minimalna istotna klinicznie zmiana czasu przeżycia całkowitego wynosi 3 miesiące, co odpowiada wartości hazardu względnego około 0,75 (w publikacji nie podano jednak przedziału ufności) [27]. Nie znaleziono danych dotyczących minimalnej istotnej klinicznie zmiany dla czasu przeżycia całkowitego dla analizowanej w badaniu populacji. Można jednak przypuszczać, że zmiana ta jest podobna do zmiany dla chorych z zaawansowanymi guzami litymi z przerzutami

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego	ASPIRE	Prawdopodobieństwo OS oceniano dla 12 i 24 miesięcy.	Im wyższe prawdopodobieństw o przeżycia całkowitego, tym skuteczniejsze leczenie.	Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego można uważać za klinicznie istotny punkt końcowy.

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Progresja choroby	PFS	ASPIRE	<p>Wg kryteriów odpowiedzi Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka Mnogiego (IMWG, ang. <i>International Myeloma Working Group</i>)* [17, 35, 15, 14] progresję choroby (PD, ang. <i>progressive disease</i>) określa się, gdy spełnione jest co najmniej jedno z następujących kryteriów***:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wzrost w stosunku do najniższej odpowiedzi <math>\geq 25\%</math> dla</li> <li>⊗ białka M w surowicy (całkowity wzrost <math>\geq 0,5</math> g/dl) i/lub;</li> <li>⊗ białka M w moczu (całkowity wzrost <math>\geq 200</math> mg/24 h) i/lub;</li> <li>⊗ % plazmocytów w szpiku (całkowity % <math>\geq 10\%</math>);</li> <li>⊗ pojawienie się nowych zmian kostnych lub plazmocytoma w tkankach miękkich albo udokumentowane powiększenie rozmiaru zmian kostnych lub w tkankach miękkich;</li> <li>⊗ rozwój hiperkalcemii (skorygowany <math>\text{Ca}^{2+}</math> w surowicy <math>&gt; 11,5</math> mg/dl lub <math>2,65</math> mmol/l) jednoznacznie związanej z zaburzeniem proliferacji plazmocytów.</li> </ul> <p>Stwierdzenie progresji choroby podczas badania, wymaga przeprowadzenia dwóch kolejnych ocen dokonanych w dowolnym momencie przed oceną PD i/lub wdrożeniem nowej terapii. Wzrost białka M w surowicy <math>\geq 1</math> g/dl jest wystarczający, aby móc zdefiniować PD, w przypadku, gdy początkowa wartość wynosiła <math>\geq 5</math> g/dl.</p> <p>Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS, ang. <i>progression free survival</i>) definiowano jako czas [mies.] od randomizacji do wystąpienia udokumentowanej progresji choroby lub zgonu chorego z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego co nastąpiło wcześniej.</p> <p>PFS podlegał ocenie przez niezależną komisję, badaczy i sponsora (stosując algorytm komputerowy ORCA (ang. <i>Onyx Response Computational Assessment</i>)), przy czym wyniki określone przez niezależną komisję wykorzystano w podstawowej analizie PFS zarówno dla śródkresowej, jak i końcowej analizie, natomiast wyniki określone przez badaczy oraz przez sponsora z wykorzystaniem ORCA wykorzystano w analizach dodatkowych.</p>	Im dłuższy czas wolny od progresji choroby, tym skuteczniejsze leczenie.	<p>Ze względu na fakt, iż PFS uwzględnia zgon chorego z jakiegokolwiek przyczyny, może on wpływać na istotny klinicznie punkt końcowy.</p> <p>W badaniach RCT u chorych na nowotwory, PFS może być stosowany jako surogat dla OS o ograniczonej istotności klinicznej [40]. Według FDA poprawa PFS oznacza bezpośrednie lub pośrednie korzyści kliniczne w zależności od mocy wyniku [38].</p> <p>Nie jest znana dokładna granica istotności klinicznej dla PFS, natomiast autorzy badania ASPIRE uznali, że redukcja ryzyka progresji choroby lub zgonu na poziomie 31% była istotna klinicznie [35].</p>

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	TTP	ASPIRE	Czas do wystąpienia progresji (TTP, ang. <i>time to progression</i> ) definiowano jako czas [mies.] od randomizacji do wystąpienia udokumentowanej progresji choroby.	Im dłuższy czas do wystąpienia progresji, tym skuteczniejsze leczenie.	W badaniach RCT u chorych na nowotwory, TTP może być stosowany jako surogat dla OS o ograniczonej istotności klinicznej, szczególnie w sytuacjach, gdy większość zgonów nie jest spowodowanych chorobą nowotworową [19, 38]. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Wartość ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.
	Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji lub zgonu	ASPIRE	Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji lub zgonu obliczono dla 12, 18, 24 oraz 36 mies. wykorzystując metodę Kaplana-Meiera.	Im wyższe prawdopodobieństw o przeżycia wolnego od progresji lub zgonu, tym skuteczniejsze leczenie.	Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu należy uznać za znaczący klinicznie punkt końcowy, ponieważ odnosi się on bezpośrednio do istotnego klinicznie punktu końcowego, jakim jest zgon oraz do PFS – punktu końcowego uwzględniającego zgon chorego.
Odpowiedź na leczenie	Częstość występowania	ASPIRE	Odpowiedzi definiowano wg kryteriów IMWG, oprócz minimalnej odpowiedzi (MR, ang. <i>minimal response</i> ), którą definiowano wg kryteriów Europejskiej Grupy ds. Przeszczepiania Krwi i Szpiku (EBMT, ang. <i>European Group for Blood and Marrow Transplant</i> ). Wszystkie otrzymane odpowiedzi wymagały potwierdzenia w kolejnych pomiarach.	Im lepsza odpowiedź, tym skuteczniejsze leczenie.	
			Wg kryteriów IMWG* [35, 17] rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR, ang. <i>stringent complete response</i> ) występuje, gdy spełnione są wszystkie kryteria z poniżej wymienionych:  ® ujemna immunofiksacja w surowicy i moczu;		
	sCR				

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ całkowite zniknięcie guzów plazmocytoma w tkankach miękkich;</li> <li>⊗ &lt;5% plazmocytów w szpiku;</li> <li>⊗ prawidłowy współczynnik wolnych lekkich łańcuchów w surowicy;</li> <li>⊗ nieobecność klonalnych komórek w szpiku**.</li> </ul>		<p>Całkowita odpowiedź na leczenie jest surogatowym punktem końcowym dla OS i uznaje się ją za klinicznie istotny punkt końcowy w badaniach prowadzonych wśród chorych na szpiczaka mnogiego. Ponadto, im bardziej rygorystyczne definicje stosuje się w odniesieniu do CR (np. sCR wg IMWG), tym większe mają one znaczenie prognostyczne [5]. W związku z powyższym, wszystkie parametry oceniające odpowiedź na leczenie mogą mieć wpływ na inne, znamienne klinicznie, punkty końcowe, takie jak poprawa objawów, czy wydłużenie przeżycia [23].</p> <p>Nie odnaleziono informacji, jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie, wartość tą zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.</p>
	CR		<p>Wg kryteriów IMWG* [35, 17] odpowiedź całkowita (CR, ang. <i>complete response</i>) występuje, gdy spełnione są wszystkie kryteria z poniżej wymienionych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ujemna immunofiksacja w surowicy i moczu;</li> <li>⊗ całkowite zniknięcie guzów plazmocytoma w tkankach miękkich;</li> <li>⊗ &lt;5% plazmocytów w szpiku.</li> </ul>		
	VGPR		<p>Wg kryteriów IMWG* [35, 17] bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR, ang. <i>very good partial response</i>) występuje, gdy spełnione jest 1 z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ białko M wykrywalne w surowicy i moczu immunofiksacją, ale niewidoczne w elektroforezie;</li> <li>⊗ ≥90% redukcji białka M w surowicy i &lt;100 mg/24 h białka M w moczu.</li> </ul>		
	PR		<p>Wg kryteriów IMWG* [35, 17] odpowiedź częściowa (PR, ang. <i>partial response</i>) występuje, gdy spełnione są wszystkie kryteria z poniżej wymienionych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ≥50% redukcji białka M w surowicy oraz ≥90% redukcji białka M w moczu w ciągu 24h lub do &lt;200 mg/24h;</li> <li>⊗ jeżeli przy rozpoznaniu były obecne guzy plazmocytoma w tkankach miękkich, ≥50% redukcji ich rozmiaru.</li> </ul>		
	MR		<p>Minimalna odpowiedź wg EMBT oznacza spełnienie następujących kryteriów***:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ 25-49% redukcja białka M w surowicy i/lub 50-89% redukcja białka M w moczu w czasie 24h, którego poziom nadal przekracza 200 mg/24 h, utrzymująca się ≥8 tyg.;</li> </ul>		

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ w przypadku chorych na szpiczaka niewydzielającego (ang. <i>non-secretory myeloma</i>): 25-49% redukcja plazmocytów w aspiracie szpiku kostnego oraz biopsji trepanacyjnej (gdy przeprowadzono biopsję), utrzymująca się ≥8 tyg.;</li> <li>⊗ 25-49% redukcja rozmiarów guzów plazmacytoma w tkankach miękkich (określona za pomocą radiografii lub oceny klinicznej).</li> </ul>		
	SDi		Wg kryteriów IMWG* [35, 17] stabilizacja choroby (SDi, ang. <i>stable disease</i> ) definiowana jest jako brak spełnionych kryteriów dla CR, VGPR, PR, PD.		
	PD		Progresję choroby wg kryteriów IMWG zdefiniowano powyżej (przy definicji PFS).		
	DCR	ASPIRE	Wskaźnik kontroli choroby (DCR, ang. <i>disease control rate</i> ) definiowano jako odsetek chorych, którzy osiągnęli jako najlepszą odpowiedź MR (wg kryteriów EBMT), sCR, CR, VGPR, PR, lub SDi trwające ≥8 tyg. (wg kryteriów IMWG).	Im wyższe DCR, tym skuteczniejsze leczenie	
	ORR	ASPIRE	Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (ORR, ang. <i>overall response rate</i> ) definiowano jako odsetek chorych w każdej grupie, którzy osiągnęli jako swoją najlepszą odpowiedź jedną spośród odpowiedzi określonych wg kryteriów IMWG: sCR, CR, VGPR lub PR.	Im wyższy ORR, tym skuteczniejsze leczenie.	Aby określić istotność ORR należy rozpatrywać go łącznie z m.in. czasem trwania odpowiedzi oraz towarzyszącym jej zmianom w objawach [30].
	CBR	ASPIRE	Odsetek korzyści klinicznych (CBR, ang. <i>clinical benefit rate</i> ) definiowano jako odsetek chorych, którzy uzyskali najlepszą odpowiedź spośród odpowiedzi częściowej lub lepszej definiowanej wg kryteriów odpowiedzi IMWG lub uzyskali MR wg kryteriów EBMT.	Im wyższy CBR, tym skuteczniejsze leczenie	
	TTR	ASPIRE	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR, ang. <i>time to response</i> ) definiowano jako czas do osiągnięcia sCR, CR, VGPR, PR (jako najlepszej odpowiedzi).	Im krótszy TTR, tym skuteczniejsze leczenie.	

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	DDC	ASPIRE	Czas trwania kontroli choroby (DDC, ang. <i>duration of disease control</i> ) obliczono dla chorych, którzy uzyskali sCR, CR, VGPR, PR, MR lub SDi (SDi przez co najmniej 8 tyg.) i zdefiniowano go jako czas [mies.] od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.	Im dłuższy czas trwania kontroli choroby, tym skuteczniejsze leczenie.	CBR, TTR, DDC, jak i DOR są punktami końcowymi charakteryzującymi odpowiedź kliniczną na stosowane leczenie. Ponieważ odpowiedź na leczenie jest istotnym punktem końcowym, za znaczące klinicznie należy również uznać związane z nią punkty końcowe.
	DOR	ASPIRE	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, ang. <i>duration of response</i> ) definiowano jako czas [mies.] (osobno dla ORR i DCR) określona dla chorych, którzy uzyskali co najmniej odpowiedź częściową i zdefiniowano go jako czas od momentu zaobserwowania odpowiedzi na leczenie do wystąpienia udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.	Im dłuższy czas trwania odpowiedzi na leczenie, tym skuteczniejsze leczenie.	
	DCB	ASPIRE	Nie podano definicji czasu trwania korzyści klinicznych (DCB, ang. <i>duration of clinical benefit</i> ).	Im dłuższy DCB, tym skuteczniejsze leczenie	
Rozpoczęcie kolejnej terapii	Częstość rozpoczynania kolejnej terapii	ASPIRE	Nie zdefiniowano.	Im mniejsza częstość rozpoczynania kolejnej terapii, tym skuteczniejsze leczenie.	Biorąc pod uwagę fakt, że częstość rozpoczynania kolejnej terapii oraz czas do jej rozpoczęcia są odzwierciedleniem skuteczności dotychczasowego leczenia, tzn. odpowiedzi jaką uzyskał chory na terapię, można je uznać za klinicznie istotne punkty końcowe.
	TTNT	ASPIRE	Czas do następnej terapii (TTNT, ang. <i>time to next treatment</i> ) definiowano jako czas [mies.] od randomizacji do zainicjowania kolejnej terapii przeciwszpiczakowej.	Im dłuższy TTNT, tym skuteczniejsze leczenie.	
<b>Bezpieczeństwo</b>					
Profil bezpieczeństwa		ASPIRE	Bezpieczeństwo monitorowano od pierwszej dawki przyjętego leku do ≤30 dni od przyjęcia ostatniej dawki leku.	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [11]



Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Zdarzenia niepożądane zostały określone według wersji 4.0 powszechnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu ds. Raka (NCI CTCAE v3/v4, ang. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0</i>) [11]. Niezależny komitet ds. monitoringu danych i bezpieczeństwa okresowo analizował niezaślepiene dane.</p> <p><b>Zdarzenie niepożądane</b> to zdarzenie, które pojawiło się lub uległo nasileniu w czasie pomiędzy pierwszą przyjętą dawką leku oraz 30 dni od ostatniej przyjętej dawki leku [17].</p> <p><b>Działania niepożądane</b> (ang. <i>treatment-related adverse event</i>) to zdarzenie niepożądane uznane przez badacza za związane z przyjęciem co najmniej 1 dawki leku, w tym zdarzenia niepożądane, dla których nie odnotowano związku z leczeniem w karcie obserwacji chorego [17].</p> <p><b>Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia</b> (TEAE, ang. <i>treatment emergent adverse event</i>) to zdarzenie niepożądane, które pojawiło się w <math>\geq 1</math>. dnia podania leku i w ciągu 30 dni od ostatniej przyjętej dawki leku lub wcześniej istniejące schorzenie, które uległo pogorszeniu w trakcie badania.</p> <p>Według Cochrane Handbook [12] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p><b>Związek z badanym lekiem:</b></p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ związek mało prawdopodobny (zdarzenie niepożądane może wynikać ze stanu klinicznego chorego, współistniejącej choroby, równocześnie stosowanej innej terapii i/lub czas wystąpienia zdarzenia niepożądanego jest w małym stopniu związany z podaniem leku i/lub występuje małe prawdopodobieństwo, aby zdarzenie było związane z badanym lekiem);</li> <li>⊗ prawdopodobnie związane (sekwencja czasu pomiędzy wystąpieniem zdarzenia niepożądanego a podaniem leku jest klinicznie wiarygodna i/lub istnieje prawdopodobieństwo, że mechanizm działania leku mógł przyczynić się do wystąpienia zdarzenia niepożądanego i/lub zdarzenie prowadzi do pozytywnego efektu odstawienia leku (<i>dechallenge</i>) lub powrotu dolegliwości po wznowieniu leczenia (<i>rechallenge</i>) – gdy wznowienie terapii jest możliwe z klinicznego punktu widzenia i/lub zdarzenia niepożądanego nie można racjonalnie przypisać współistniejącej chorobie, jednoczesnemu stosowaniu innych terapii).</li> </ul> <p><b>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>)</b> zdefiniowane wg kryteriów NCI CTCAE oceniają nasilenie działań/zdarzeń niepożądanych w 5 następujących stopniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ 1 - łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane);</li> <li>⊗ 2 - umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia);</li> <li>⊗ 3 - ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności);</li> </ul>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ 4 - zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna);</li> <li>⊗ 5 – zgon związany ze zdarzeniem niepożądanym.</li> </ul> <p>Wśród kategorii zdarzeń niepożądanych NCI CTCAE v3 uwzględniono kategorię zgon obejmującą zdarzenia, których nie można określić 5. stopniem nasilenia oraz których nie można zaklasyfikować jako „inne zdarzenie” do żadnej kategorii, tj. zgon NOS (ang. <i>not otherwise specified</i> – niezaklasyfikowany gdzie indziej), progresja choroby NOS, niewydolność wielonarządowa, nagły zgon. Z kolei wg NCI CTCAE v4 terminy, których nie można określić jako 5. stopnia nasilenia obejmują: zgon NOS, nagły zgon NOS, znajdujące się w ogólnej kategorii zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.</p> <p><b>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>)</b> definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone);</li> <li>⊗ umiarkowane;</li> <li>⊗ łagodne.</li> </ul>		

\*określenie kategorii odpowiedzi (sCR, CR, VGPR, PR) wymaga dwóch kolejnych ocen dokonanych w dowolnym momencie przed wdrożeniem jakiegokolwiek nowej terapii, jak również – jeśli przeprowadzono badania radiologiczne – nieobecności dowodów wskazujących na progresję lub nowe zmiany kostne. Badania radiologiczne nie są konieczne do spełnienia kryteriów odpowiedzi. Ocena szpiku kostnego nie musi być potwierdzona powtórным badaniem. Kryteria odpowiedzi dla wszystkich kategorii i podkategorii odpowiedzi poza CR i VGPR są stosowane tylko u chorych na mierzalną chorobę, określoną co najmniej jednym: oznaczenie białek za pomocą elektroforezy surowicy (SPEP, ang. *serum protein electrophoresis*)  $\geq 0,5$  g/dl (lub IgA, tj. immunoglobulina A  $\geq 750$  mg/dl u chorych na szpiczak typu IgA) lub oznaczenie białek za pomocą elektroforezy moczu (UPEP, ang. *urine protein electrophoresis*)  $\geq 200$  mg w ciągu 24h; z wyjątkiem oceny sCR, CR lub VGPR, chorzy z mierzalną chorobą wyłącznie z zastosowaniem SPEP, muszą być oceniani wyłącznie pod kątem parametrów określonych za pomocą SPEP, natomiast chorzy z mierzalną chorobą wyłącznie z zastosowaniem UPEP, muszą być oceniani wyłącznie pod kątem parametrów określonych za pomocą UPEP

---

\*\*określenie obecności/nieobecności klonalnych komórek opiera się na stosunku łańcuchów κ/λ. W celu wykrycia nieprawidłowego wskaźnika κ/λ w badaniu immunohistochemicznym i/lub immunofluorescencyjnym konieczna jest analiza minimum 100 plazmocytów. Nieprawidłowy wskaźnik oznacza obecność nieprawidłowego klonu κ/λ w stosunku >4:1 lub <1:2

\*\*\*Chorzy na mierzalną chorobę, u których możliwe jest przeprowadzenie na początku badania SPEP, oraz UPEP muszą spełnić kryteria odpowiedzi na podstawie wyników uzyskanych zarówno z zastosowaniem SPEP, jak i UPEP, aby móc zakwalifikować się do MR lub lepszej odpowiedzi. Natomiast kryteria odpowiedzi dla PD muszą być spełnione dla SPEP lub UPEP

---

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie wpływu na długość przeżycia wolnego od progresji choroby) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji.

Analiza kliniczna zostanie wykonana na podstawie przeżycia całkowitego oraz na podstawie surogatów, m.in. takich jak czas przeżycia wolnego od progresji choroby. Punkty końcowe oceniane w badaniach, które zostaną uwzględnione w analizie, można uznać za miarodajne. Szczegóły znajdują się w powyższej tabeli (Tabela 17), w której przeanalizowano także możliwość wnioskowania na podstawie surogatów o istotnych klinicznie punktach końcowych.

AOTMiT [3] w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji) dopuszcza włączanie do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą interpretowane z ostrożnością.

## 7. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach wstępnego przeglądu odnaleziono jedno badanie randomizowane (*ASPIRE*) o wysokiej jakości. Jakość danych z badania *ASPIRE* uznano za wysoką ze względu na fakt, że jest to badanie randomizowane. Nie odnotowano istotnych błędów w kwalifikacji chorych do badania. Utrata chorych została prawidłowo udokumentowana. Do obniżenia oceny jakości badania mógłby przyczynić się brak zaślepienia chorych i badaczy, co może mieć istotne znaczenie w przypadku subiektywnych punktów końcowych, tj. jakość życia, natomiast mniej może wpływać na obiektywne punkty końcowe, np. OS lub PFS, który w badaniu był pierwszorzędnym punktem końcowym.

---

---

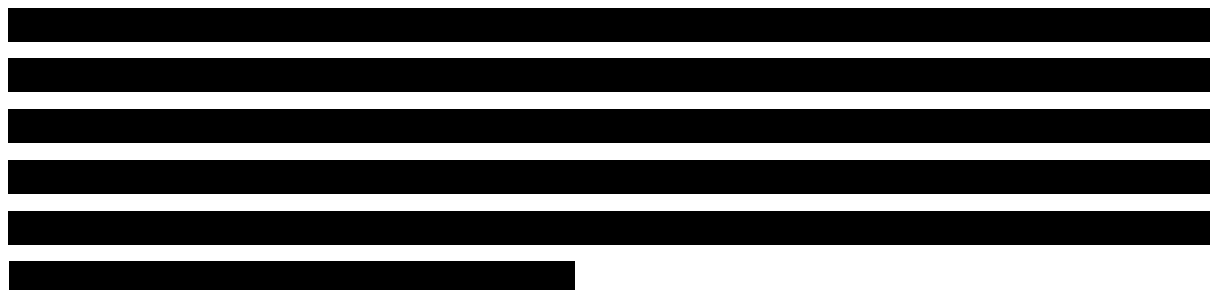
## 8. Kierunki analiz

### 8.1. Analiza kliniczna

Dalszym etapem prac nad raportem będzie przeprowadzenie przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo karfilzomibu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem z wybranym komparatorem.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do *Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 [12].

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla karfilzomibu stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem istnieje badanie *ASPIRE* [35]. Jest to randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie III fazy prowadzone z udziałem 792 chorych na nawrotowego szpiczaka mnogiego. Badanie to umożliwi przeprowadzenie oceny skuteczności i bezpieczeństwa karfilzomibu stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w porównaniu ze schematem opartym na lenalidomidzie i deksametazonie. Badanie *ASPIRE* umożliwi przeprowadzenie porównania bezpośredniego na podstawie dowodów wysokiej jakości. W badaniu większość stanowili chorzy, u których uprzednio zastosowano I, II lub III schematy leczenia (chorzy w V linii leczenia stanowili marginalny odsetek, w każdej z grup po 1 chorzy).

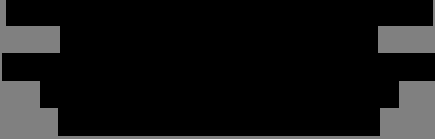
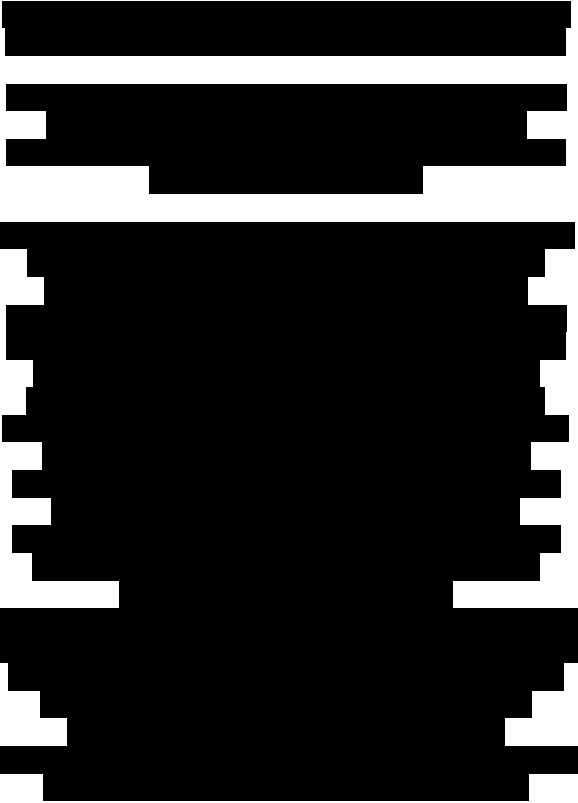


W tabeli poniżej przedstawiono porównawczą analizę zgodności danych z badania *ASPIRE* z treścią zmienionego programu lekowego.

---

**Tabela 18.**  
**Porównanie zgodności zapisów programu lekowego z badaniem *ASPIRE***

Program lekowy (kryteria włączenia)	Badanie <i>ASPIRE</i>	Zgodność
[redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>◦ wiek ≥ 18. r.ż</li> <li>◦ objawowy, nawrotowy/oporny szpiczak mnogi</li> <li>◦ choroba mierzalna</li> </ul>	[redacted]
[redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>◦ udokumentowane nawrót/progresja choroby w trakcie lub po zastosowaniu terapii (w tym chorzy oporni na ostatnio zastosowany u nich schemat leczenia);</li> <li>◦ uprzednia terapia 1-3 schematami leczenia</li> </ul>	[redacted]
[redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>◦ uprzednia terapia BOR (monoterapia/w schemacie)/lek immunomodulujący;</li> <li>◦ uprzednia terapia LEN i DEX dozwolona</li> </ul>	[redacted]
[redacted]	<b>Kryterium wykluczenia:</b> progresja choroby w trakcie leczenia BOR	[redacted]

Program lekowy (kryteria włączenia)	Badanie <i>ASPIRE</i>	Zgodność
	<p><b>Kryterium wykluczenia:</b> konieczność przerywania terapii z powodu działań niepożądanych lub progresja choroby w trakcie pierwszych 3 miesięcy od rozpoczęcie leczenia LEN+DEX lub progresja w dowolnym momencie terapii jeśli LEN+DEX była ostatnio stosowaną terapią</p>	



Program lekowy (kryteria włączenia)	Badanie <i>ASPIRE</i>	Zgodność
	-	

27 

Wyniki wstępnego przeglądu baz informacji medycznej wskazują, iż najprawdopodobniej odnalezienie wiarygodnych dowodów naukowych dla populacji odpowiadającej w pełni kryteriom wskazanym w uzgodnionym programie lekowym nie będzie możliwe. W związku z tym kryteria włączenia badań według schematu PICOS w Analizie klinicznej zostaną zdefiniowane w taki sposób by, umożliwić włączenie do analizy badania *ASPIRE* w przypadku gdy nie zostanie odnalezione żadne badanie dobrej jakości, umożliwiające przedstawienie w raporcie danych dla populacji i interwencji w pełni odpowiadającej zapisom zmienionego programu lekowego.

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, określonym poniżej:

⊕ **populacja:** [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]<sup>28</sup>

⊕ **interwencja: karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem**

- ⊕ **karfilzomib** podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 10 minut w dwa kolejne dni tygodnia przez okres trzech tygodni (dzień 1., 2., 8., 9., 15. i 16.), po czym następuje 12-dniowy okres bez leczenia (od 17. do 28. dnia). Każdy okres trwający 28 dni jest uważany za jeden cykl leczenia. Kyprolis® jest podawany w dawce początkowej wynoszącej 20 mg/m<sup>2</sup> p.c. (powierzchnia ciała) w 1. i 2. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 44 mg). Jeśli lek jest dobrze tolerowany, w 8. dniu cyklu 1., dawkę należy zwiększyć do 27 mg/m<sup>2</sup> p.c. (dawka maksymalna wynosi 60 mg)<sup>29</sup>.

<sup>28</sup> [REDACTED]

<sup>29</sup> Zgodnie z *ChPL Kyprolis®* leczenie KAR można kontynuować do czasu wykazania progresji choroby lub wystąpienia nietolerowanych objawów toksyczności. [REDACTED]

- ⊗ **lenalidomid** w dawce 25 mg p.o. podawany od dnia 1. do 21. każdego cyklu.
- ⊗ **deksametazon** w dawce 40 mg p.o. lub i.v. podawany w dniach: 1., 8., 15., 22. każdego cyklu.

⊗ **komparator:**

[REDACTED]

**lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem:**

- ⊗ **lenalidomid** w dawce 25 mg p.o. podawany od dnia 1. do 21. każdego cyklu.
- ⊗ **deksametazon** 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-4, 9-12 i 17-20 każdego 28-dniowego cyklu przez pierwsze 4 cykle leczenia, a następnie 40 mg raz na dobę w dniach 1-4 co 28 dni. Lekarz powinien ocenić, jaką dawkę deksametazonu zastosować, biorąc pod uwagę stan chorego oraz nasilenie choroby<sup>30</sup>;

[REDACTED]

<sup>30</sup> na podstawie wstępnego przeglądu założono, że opisana dawka deksametazonu może nie być stosowana w badaniach, które potencjalnie mogą zostać włączone do przeglądu systematycznego. Na podstawie wcześniejszych doświadczeń wiadomo, że deksametazon stosowany z taką częstością (tj. w dniach 1-4, 9-12 i 17-20 każdego 28-dniowego cyklu przez pierwsze 4 cykle leczenia, a następnie 40 mg raz na dobę w dniach 1-4 co 28 dni) jest bardziej toksyczny niż deksametazon stosowany jak w badaniu *ASPIRE*. Dawkowanie deksametazonu z mniejszą częstotliwością przewidziane jest także w ramach schematu KAR+LEN+DEX we wnioskowanym programie lekowym. Należy mieć też na uwadze, że obecny program lekowy dla LEN zakłada, że lekarz powinien ocenić, jaką dawkę deksametazonu zastosować, biorąc pod uwagę stan chorego oraz nasilenie choroby. Przyjęto zatem, że w ramach przeglądu włączane będą również badania, w których deksametazon stosowano w dawce 40 mg raz na dobę 1-4, 9-12 i 17-20 każdego 28-dniowego cyklu przez pierwsze 4 cykle leczenia, a następnie 40 mg raz na dobę w dniach 1-4 co 28 dni.

a) [redacted]  
[redacted]  
[redacted] 31

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

[redacted]

[redacted]  
[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]  
[redacted]

[redacted]  
[redacted]

[redacted]

---

31 [redacted]  
[redacted]

---

- ⊗ **punkty końcowe:** punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: jakość życia, przeżycie całkowite, progresja choroby, odpowiedź na leczenie, rozpoczęcie kolejnej terapii, profil bezpieczeństwa;
- ⊗ **metodyka:**
  - ⊗ **opracowania wtórne** (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).
  - ⊗ **badania eksperymentalne z grupą kontrolną** (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).
  - ⊗ **badania obserwacyjne z grupą kontrolną** (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).
  - ⊗ **badania jednoramienne** (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków<sup>32</sup> (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Agencja ds. Żywności i Leków) oraz URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych).

Następnie zostanie przedstawiona szczegółowa charakterystyka odnalezionych publikacji, omówione sposoby analizy statystycznej i interpretacji wyników. Kolejnym etapem będzie analiza wyników. Wyniki analizy klinicznej zostaną podsumowane oraz przedyskutowane.

---

<sup>32</sup> informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

---

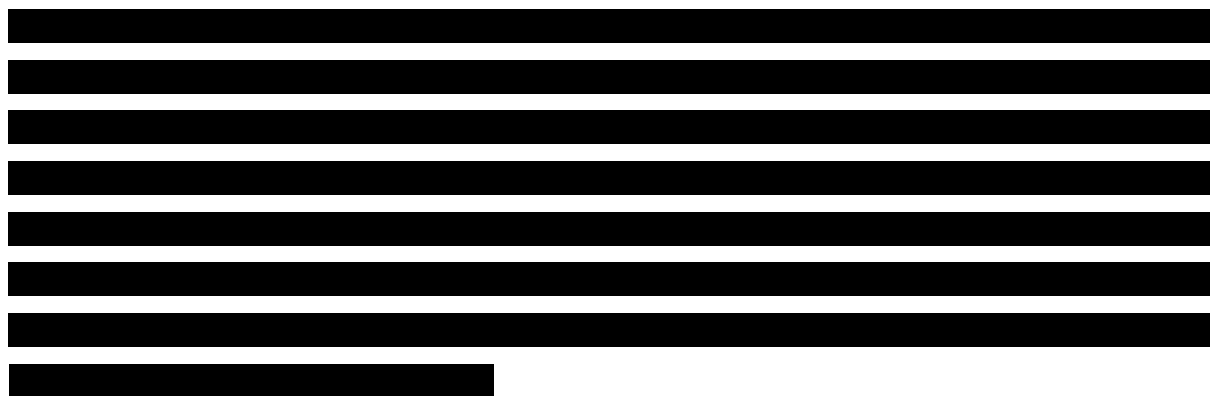
Wskazane zostaną również ograniczenia zarówno przeprowadzonej analizy, jak i te zidentyfikowane na poziomie krytycznej oceny każdego z włączonych do analizy badań.

## 8.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku karfilzomib (Kyprolis®) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim w II, III i IV linii leczenia, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach *Programu lekowego: Karfilzomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego ICD 10 C90.0*.

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności leku Kyprolis® względem zdefiniowanych w analizie klinicznej komparatorów wybranych zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia 2012 r.*

Analiza ekonomiczna zostanie oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatora w populacji docelowej.



W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY ang. *quality-adjusted life year* – liczba lat życia skorygowana jego jakością) zostanie wykorzystany model *de novo*. W modelu dostosowane zostaną dane kosztowe oraz komparatory do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY).

W przypadku wykazania różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem i możliwości wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY, w analizie ekonomicznej zostanie oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), tj. koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

Wyniki opłacalności w oparciu o model zostaną zaprezentowane jako analiza podstawowa, dla której następnie zostanie wykonana analiza wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

### 8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku *Kyprolis*® (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim w II, III i IV linii leczenia stosowanego w ramach *Programu lekowego: Karfilzomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego ICD 10 C90.0*. Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy *Kyprolis*® nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu prognozowanym (nowym) będzie analizowana sytuacja, w której lek ten będzie stosowany w rozważanym wskazaniu i będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego.

Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych schematów postępowania terapeutycznego zostaną przyjęte na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej.



---

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ponadto w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Kyprolis® w przedstawionym wskazaniu.

---



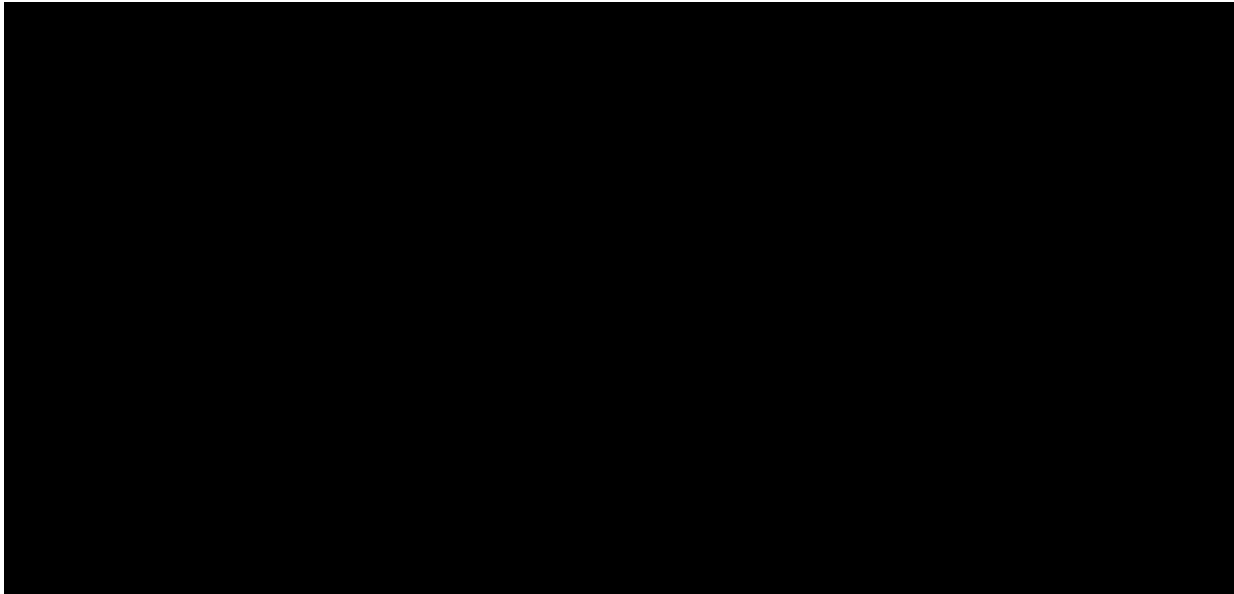
## 9. Załączniki

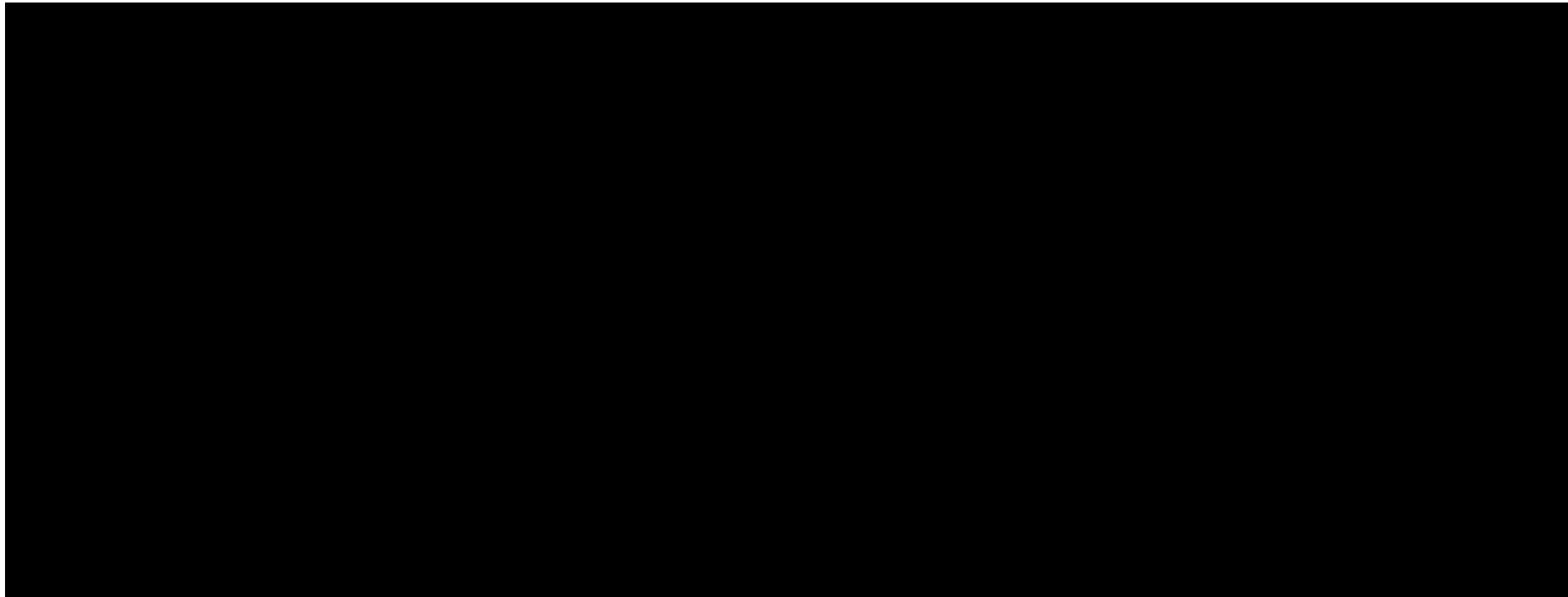
[Redacted]

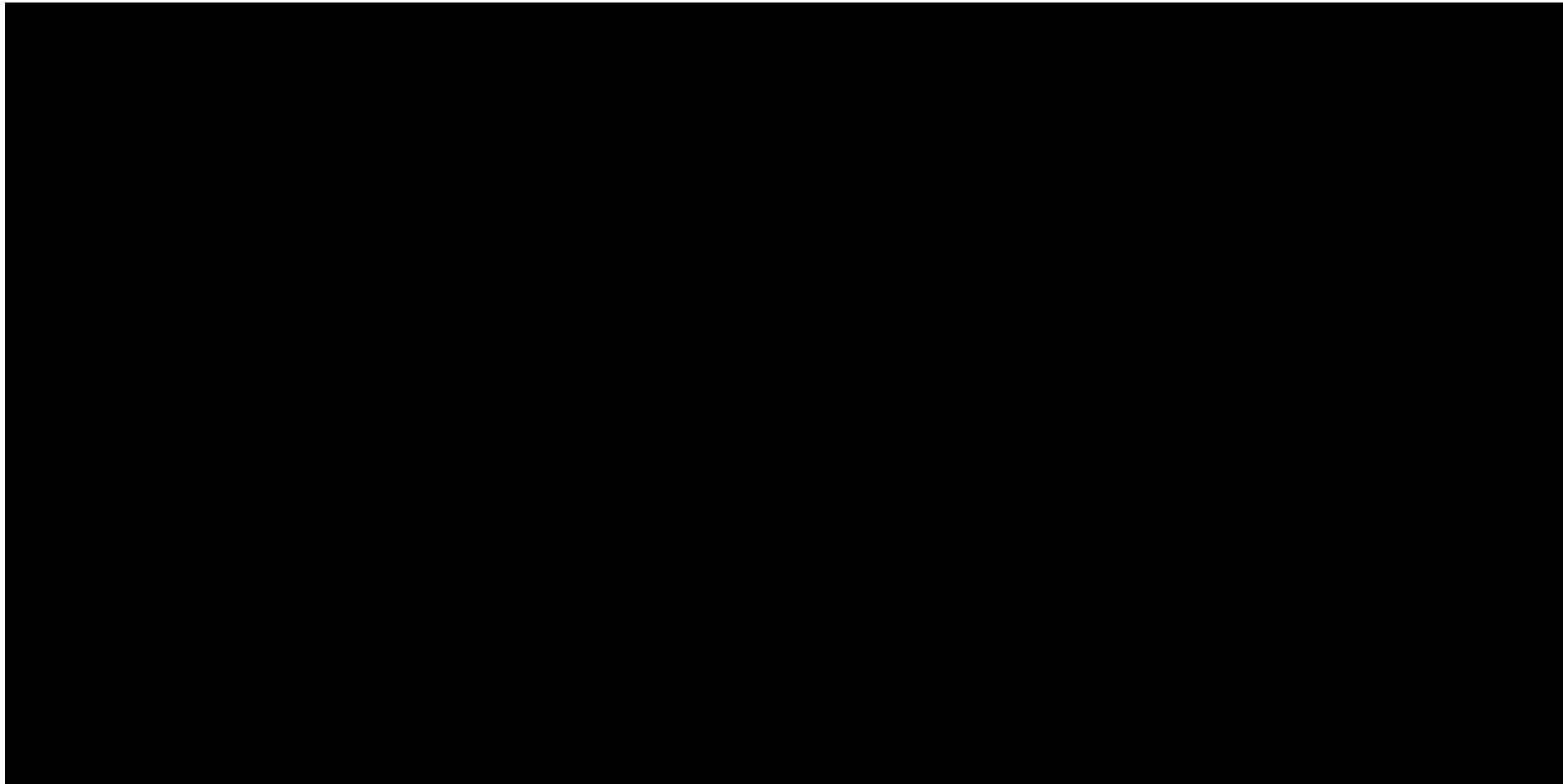
[Redacted]

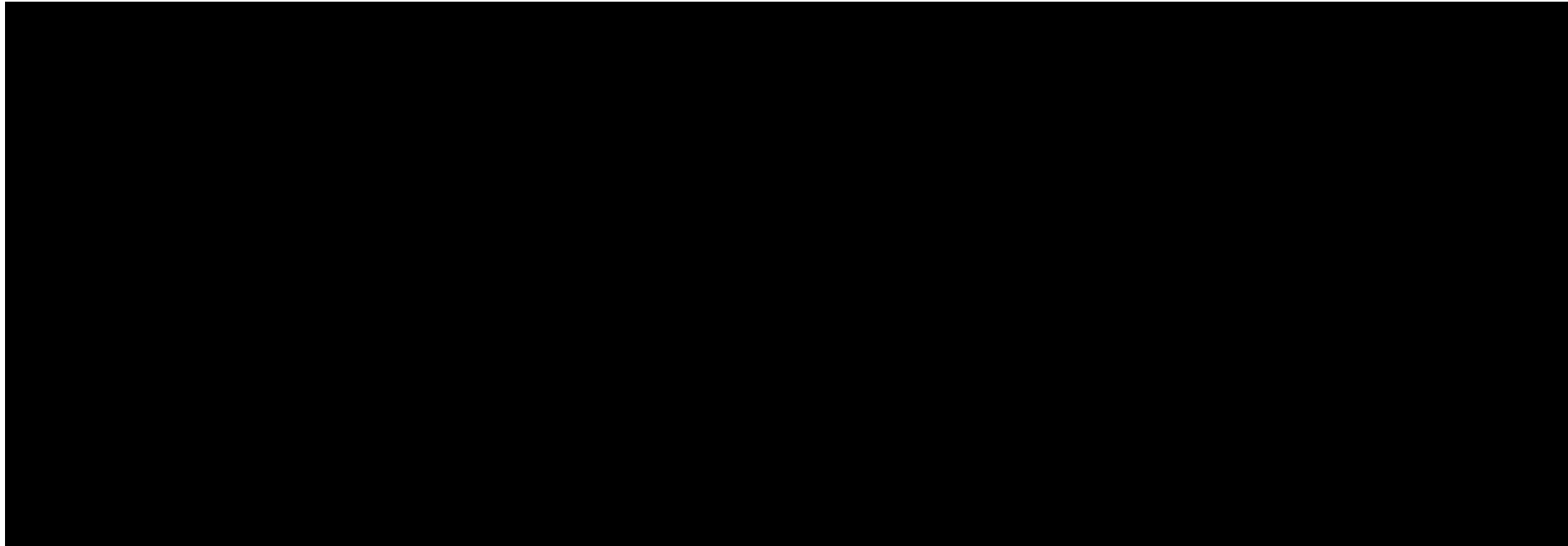
[Redacted]

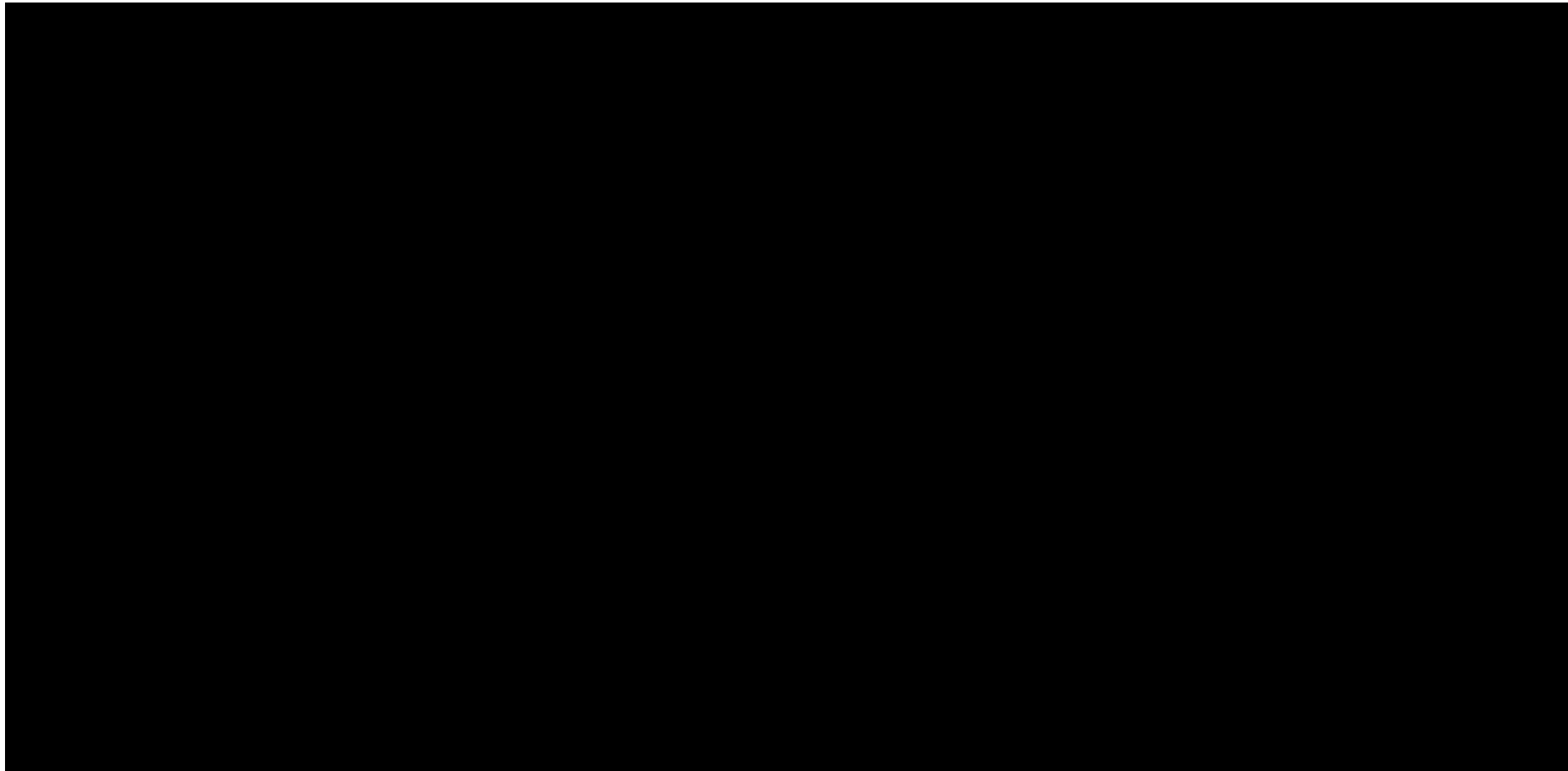
[Redacted]

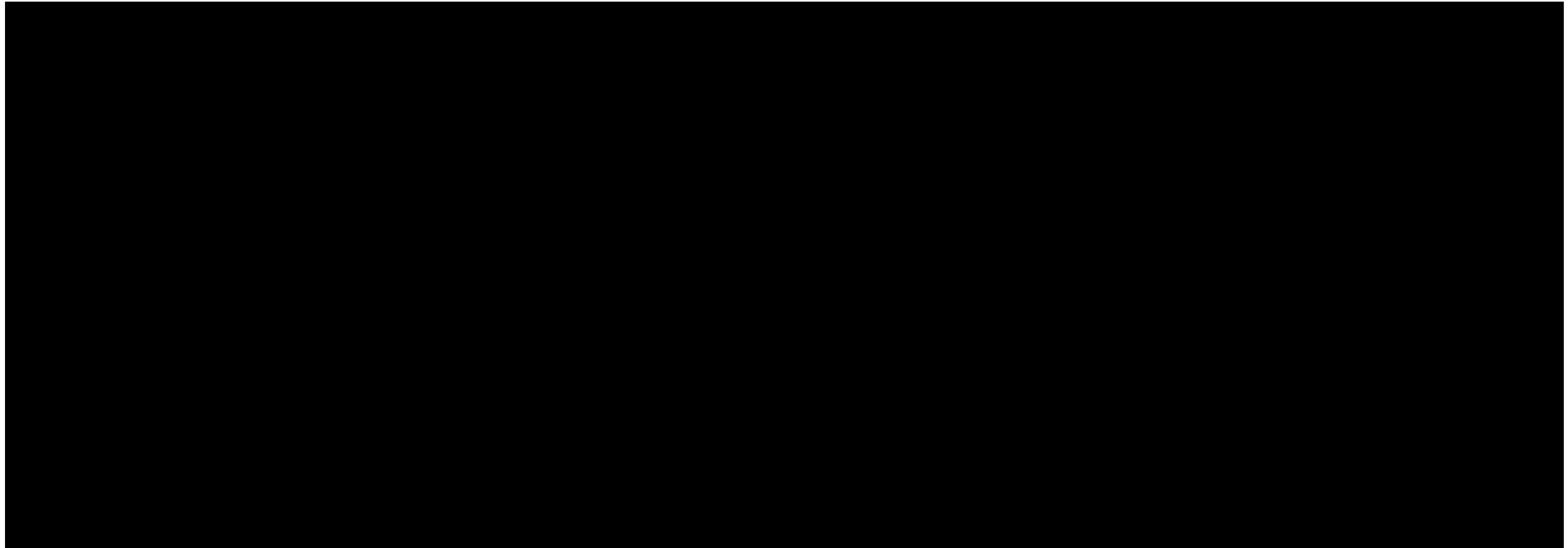


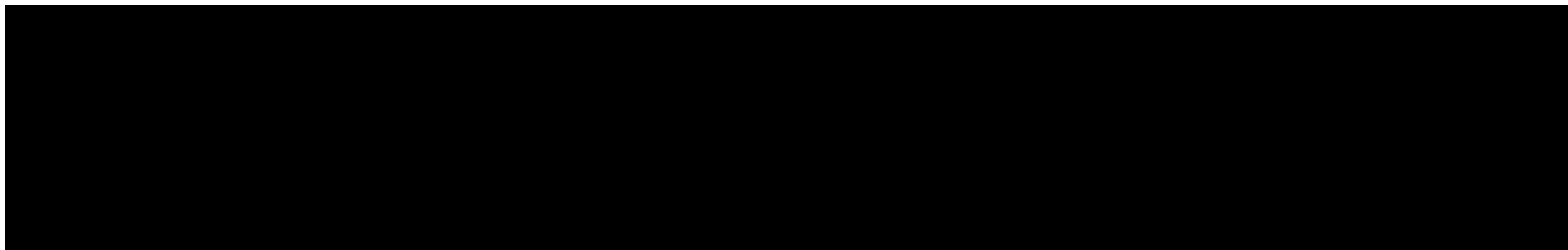
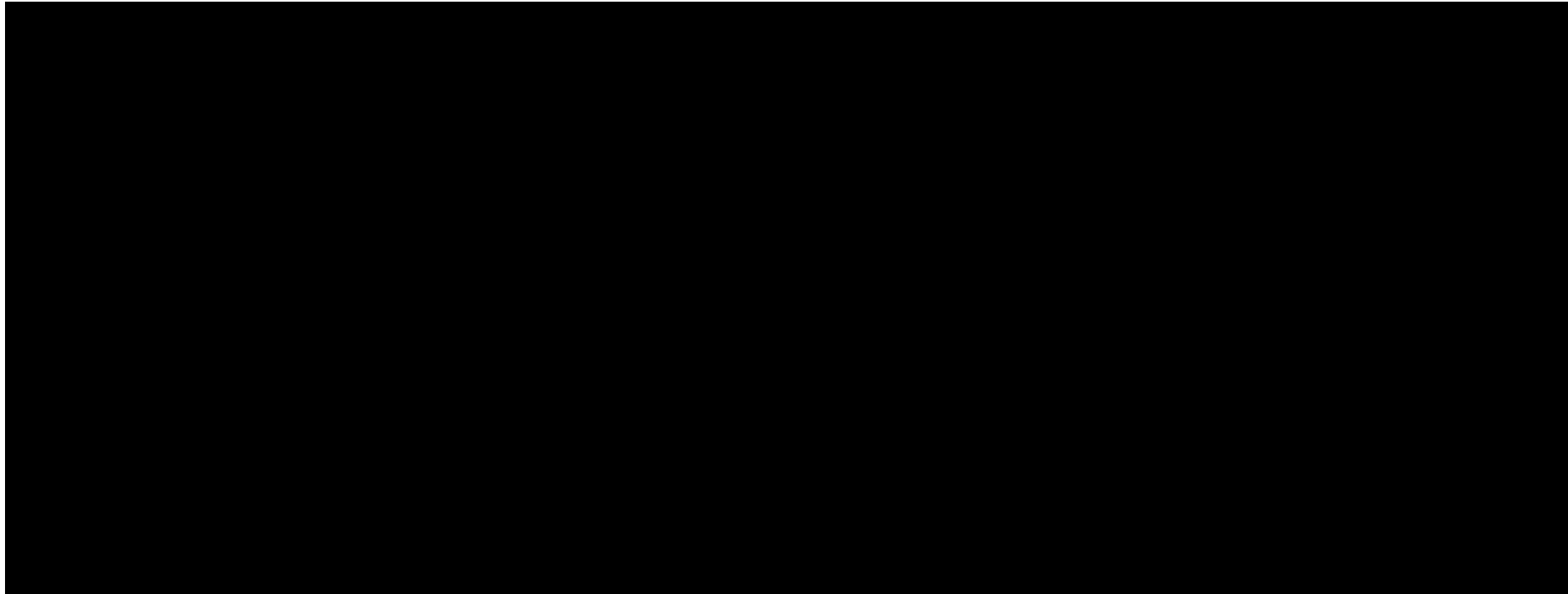




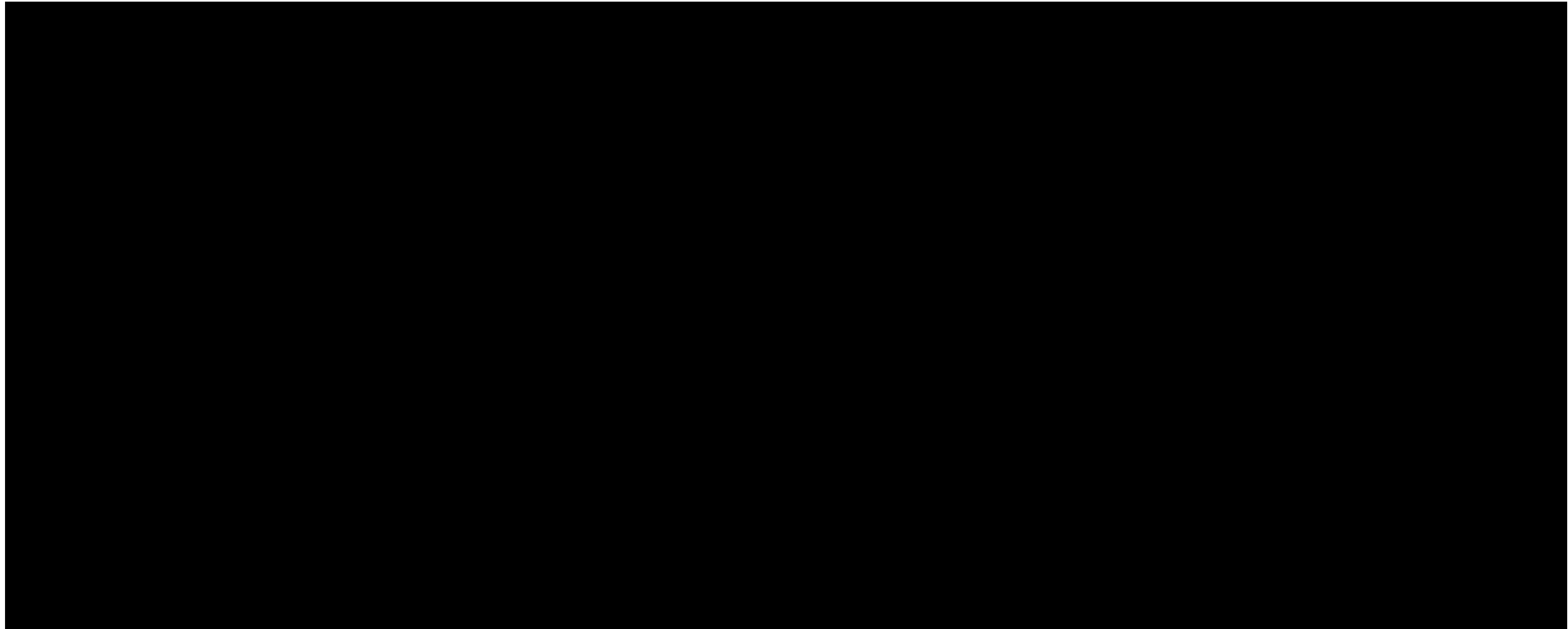


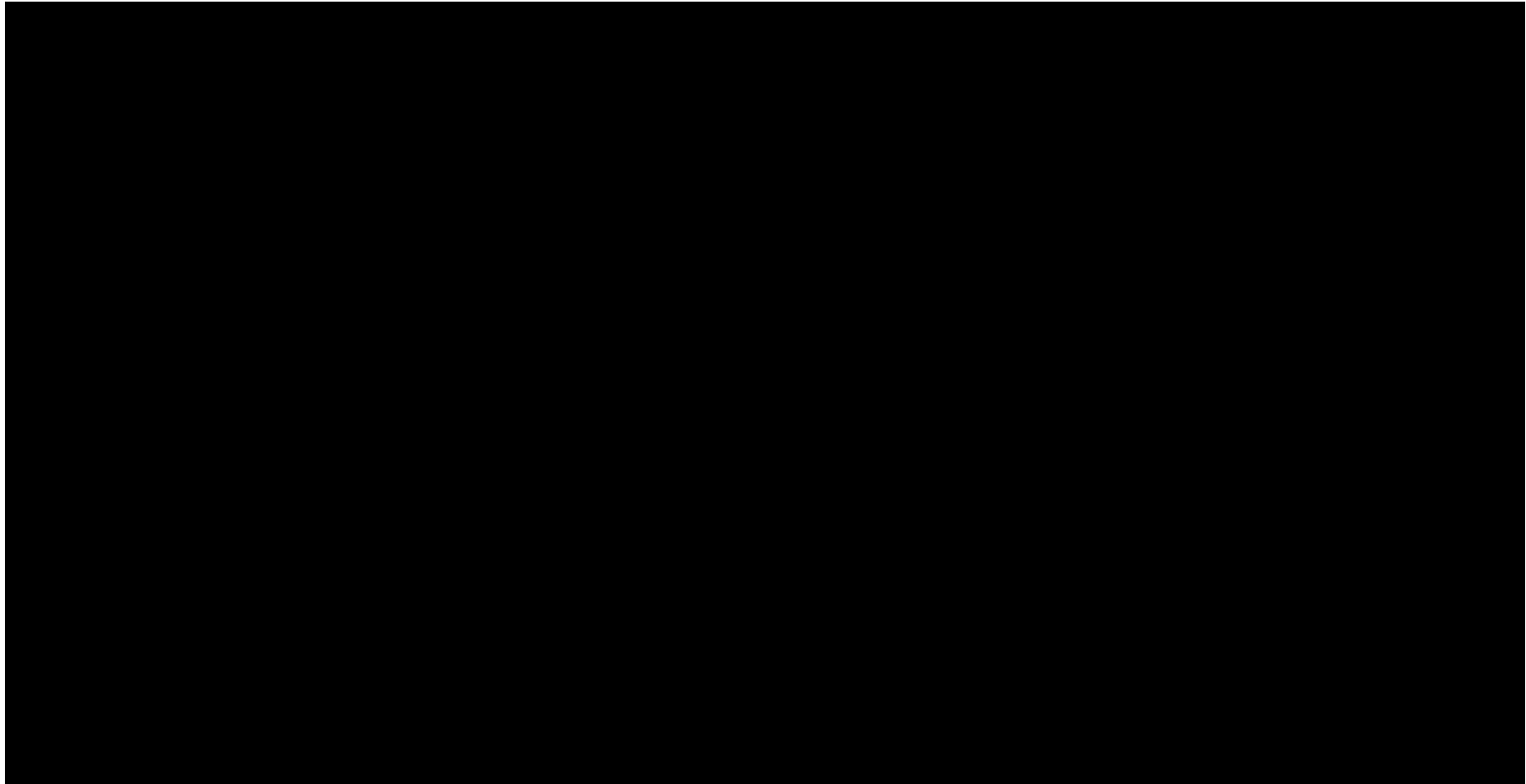


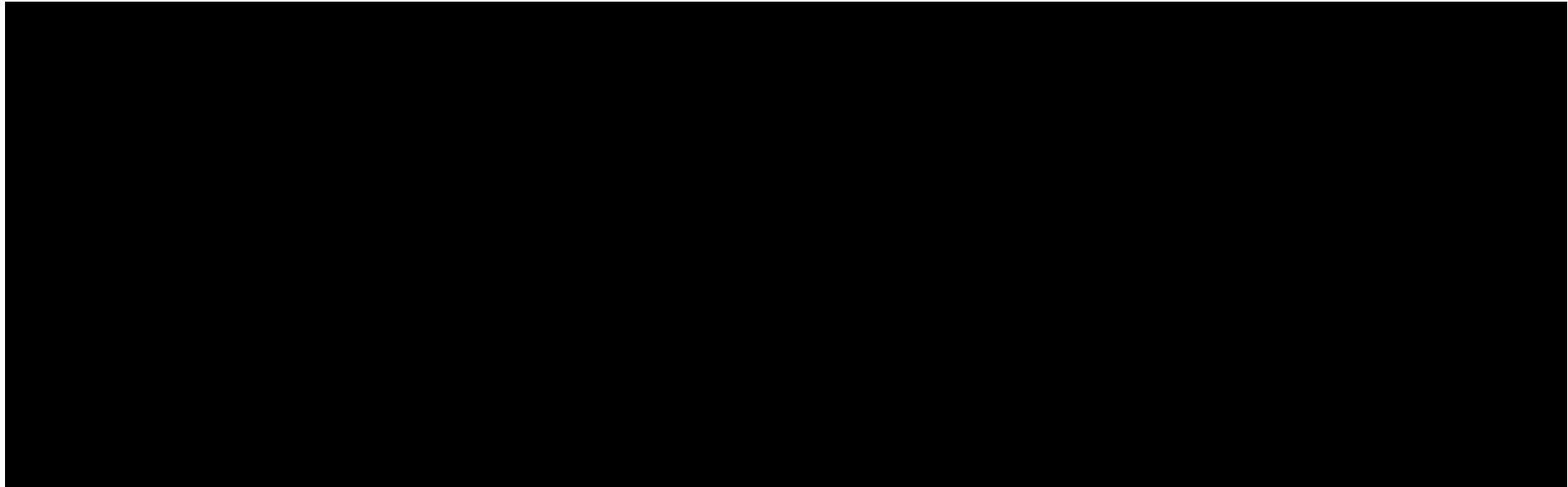


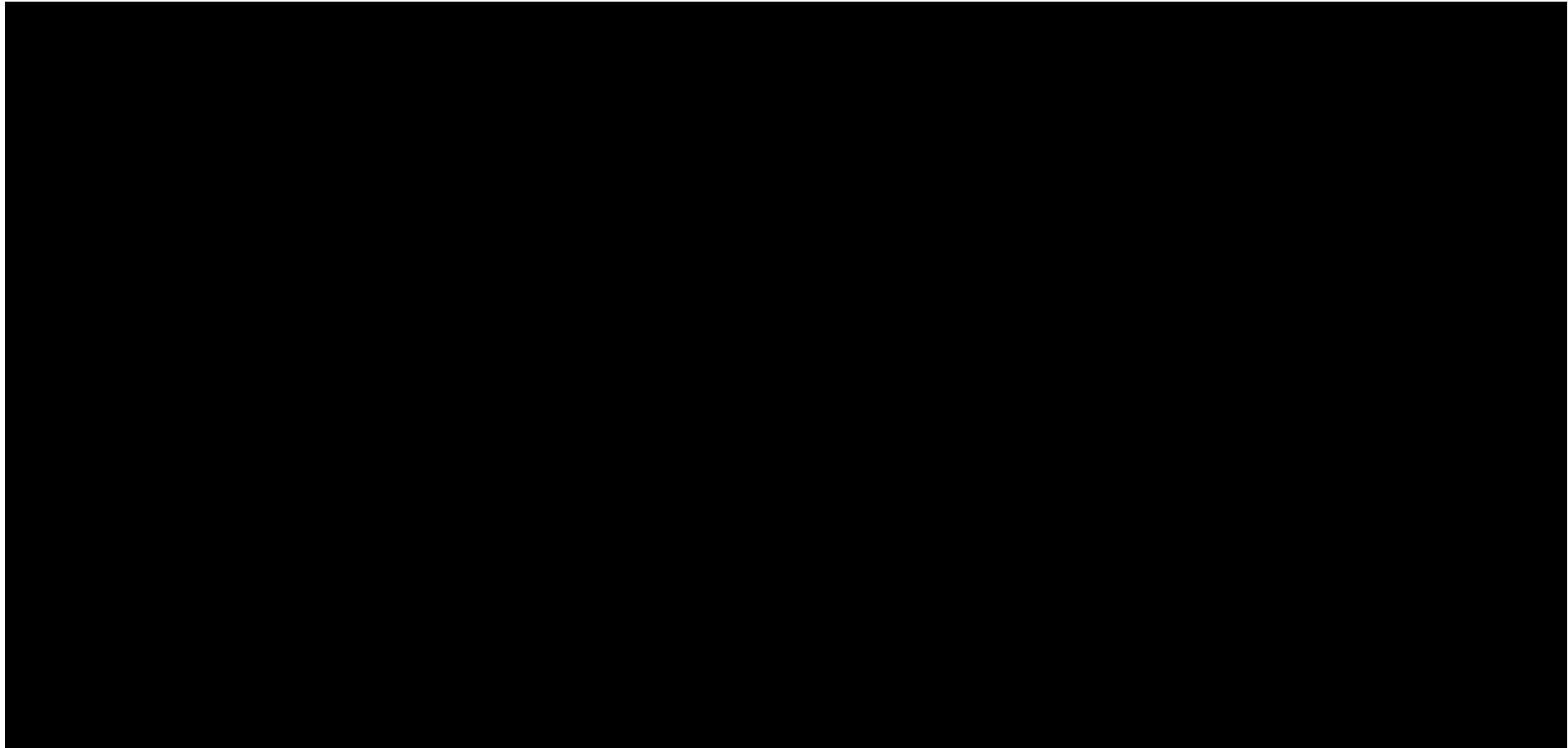


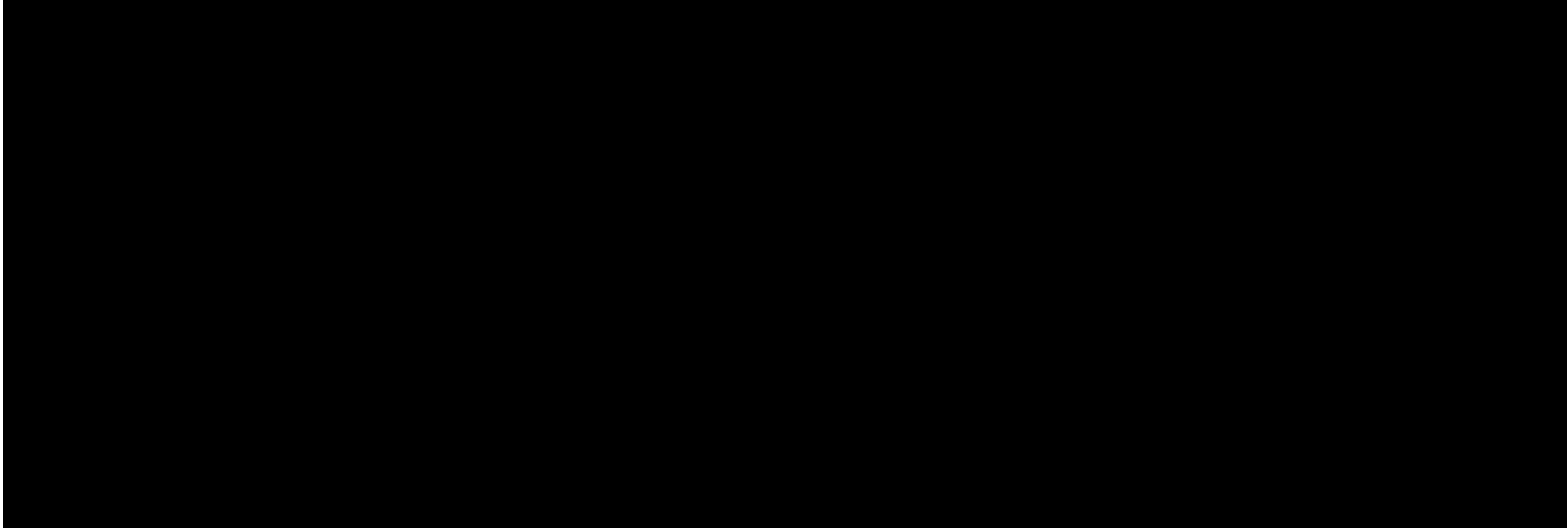


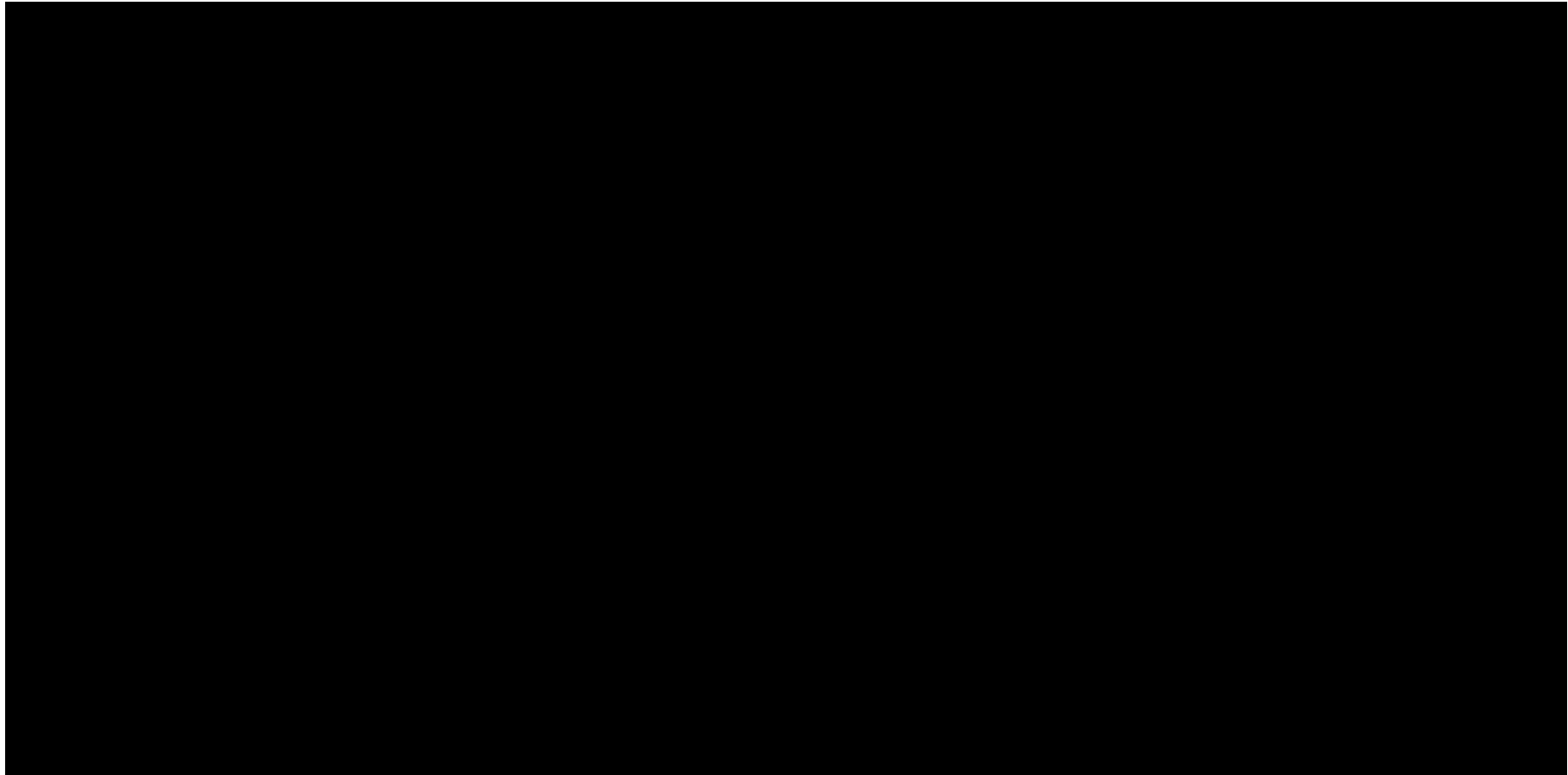


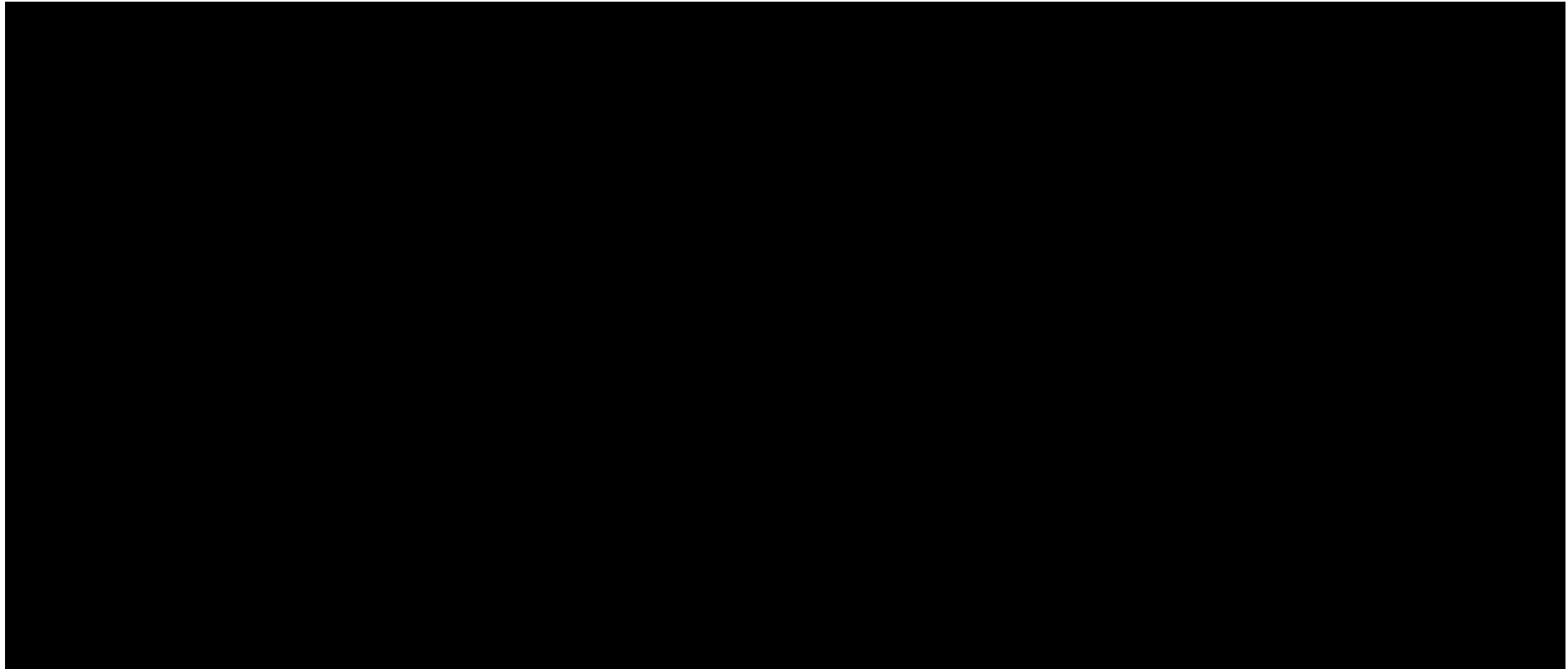


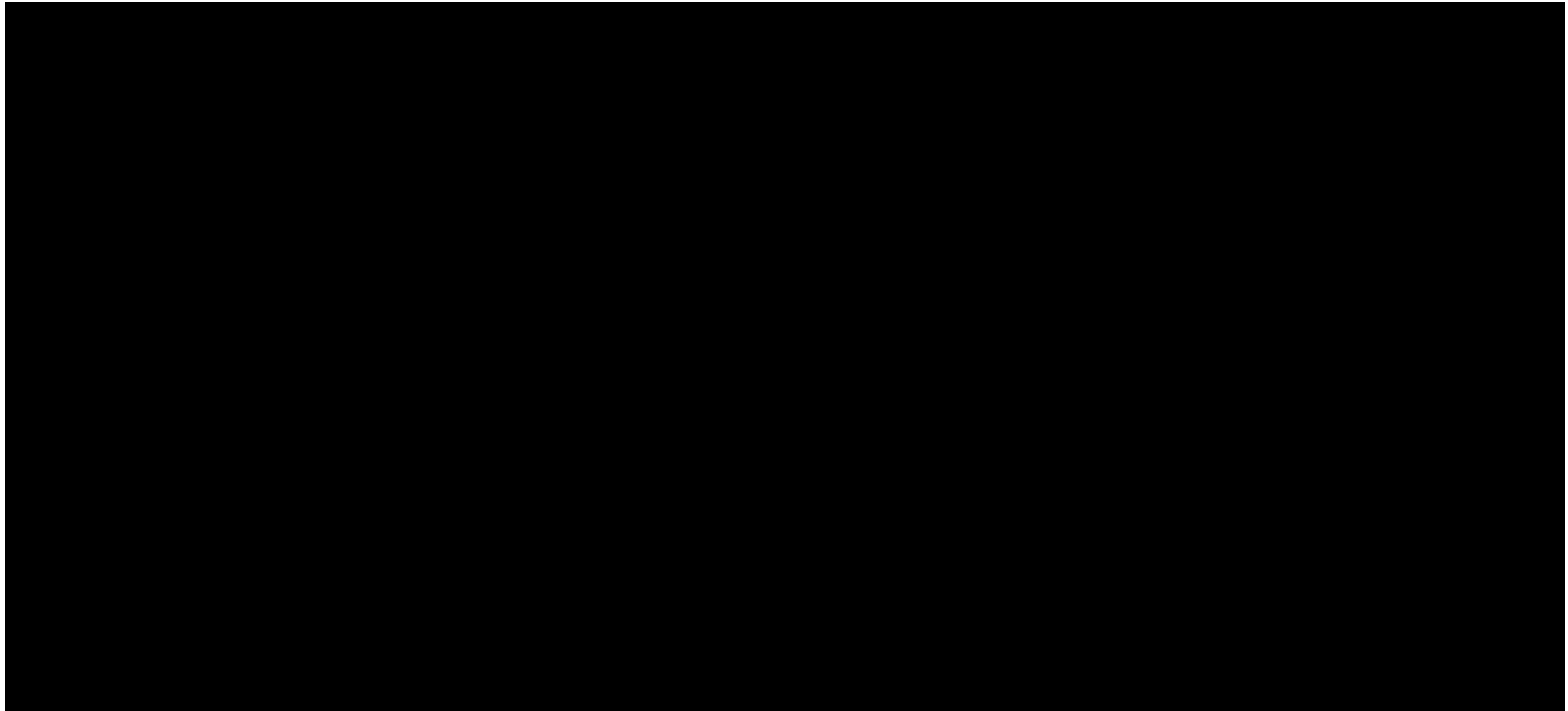




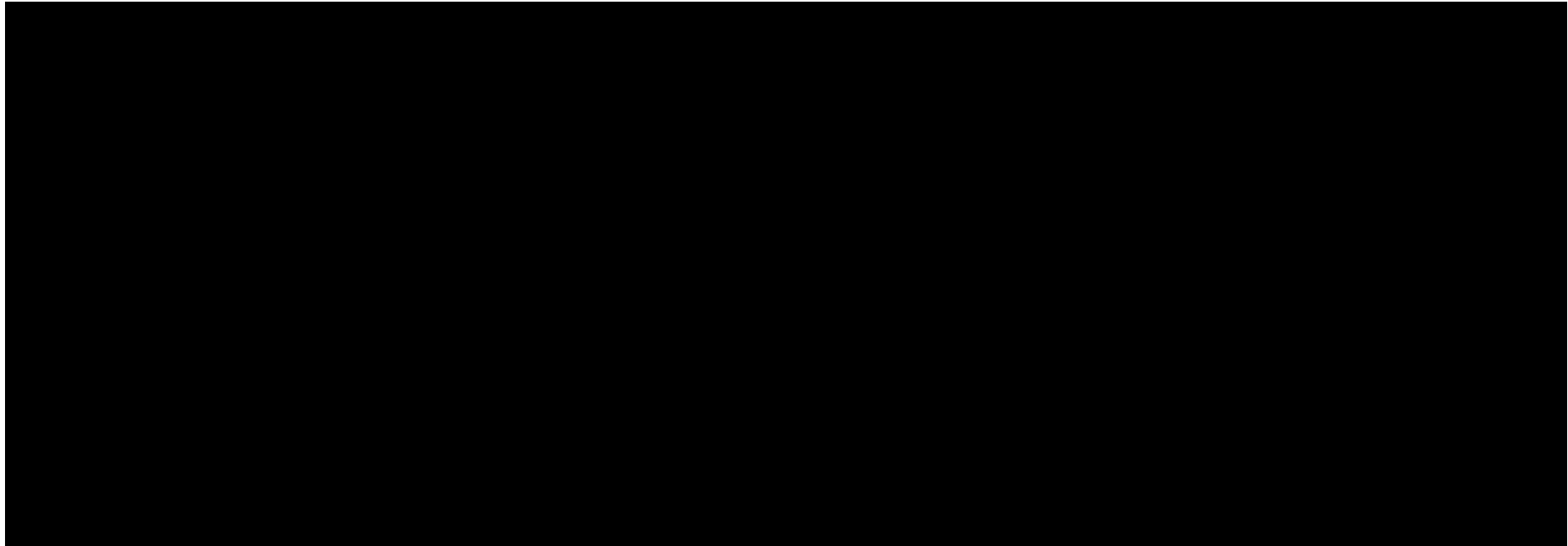


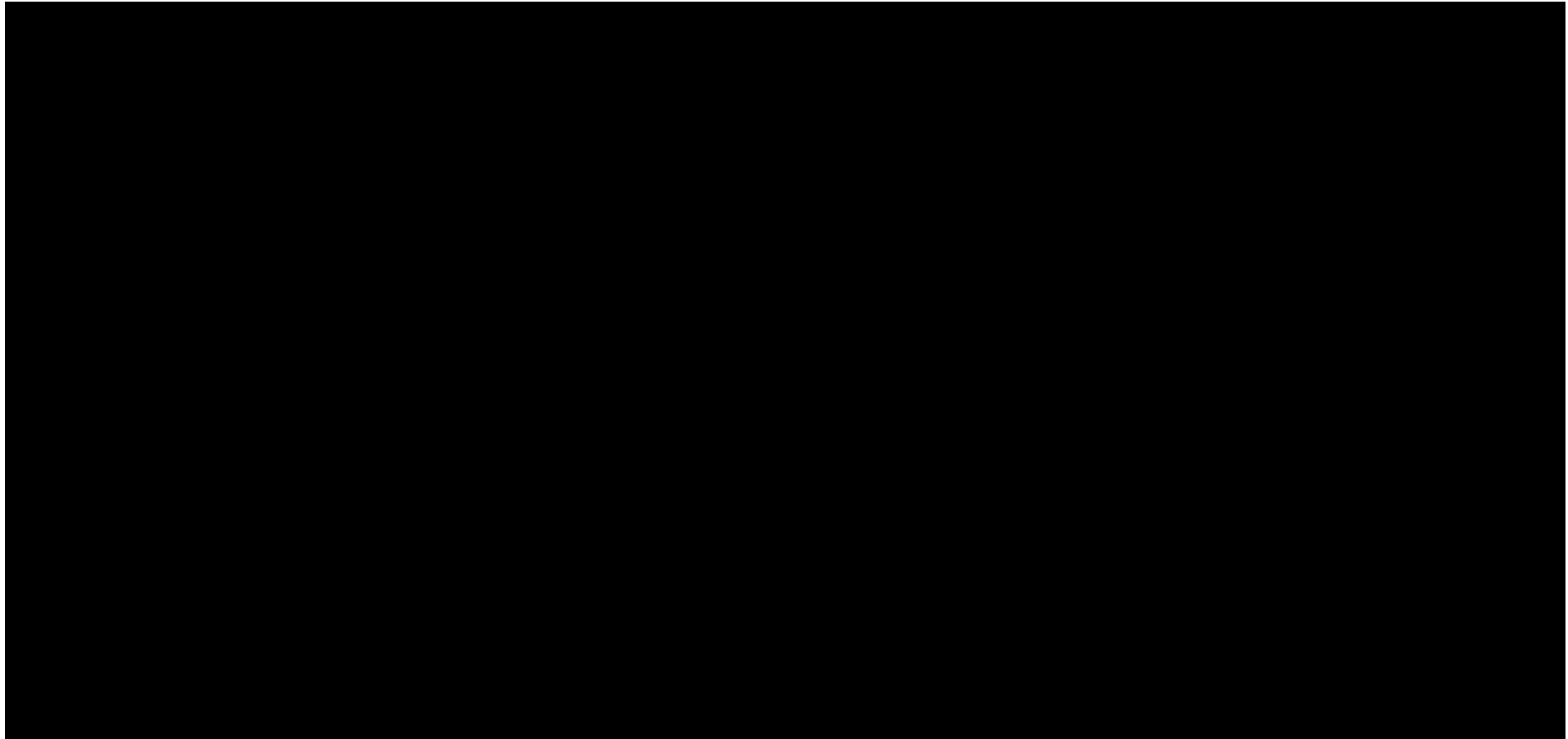


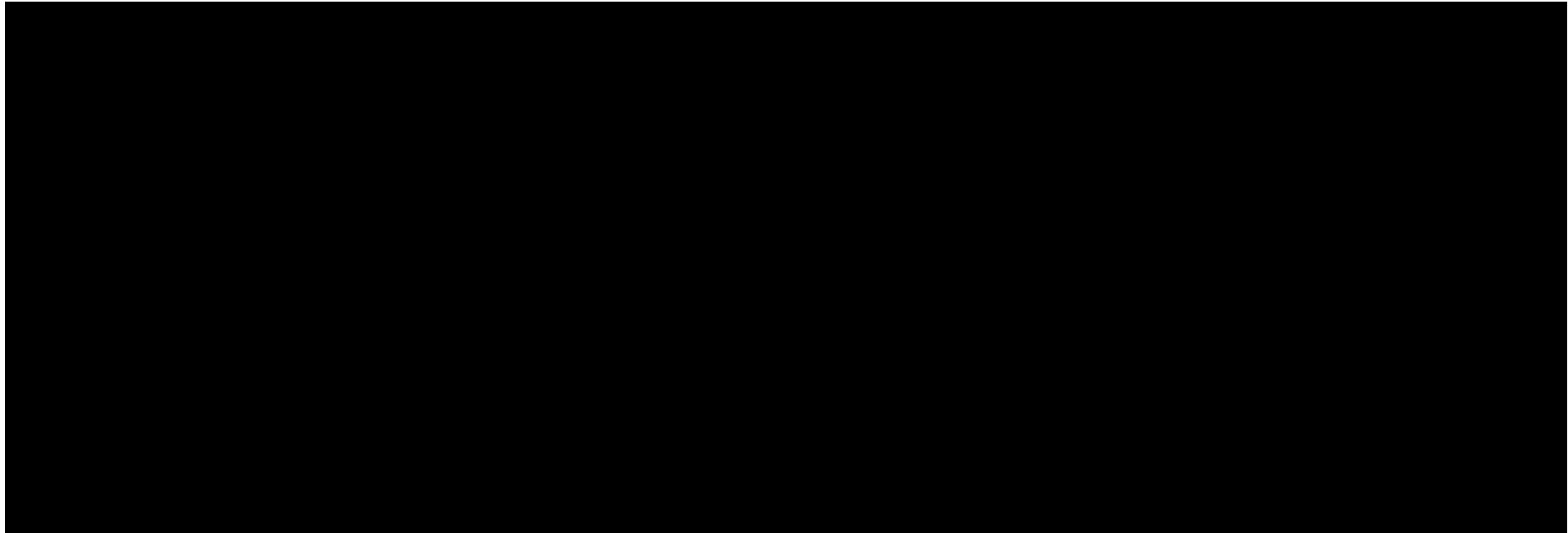


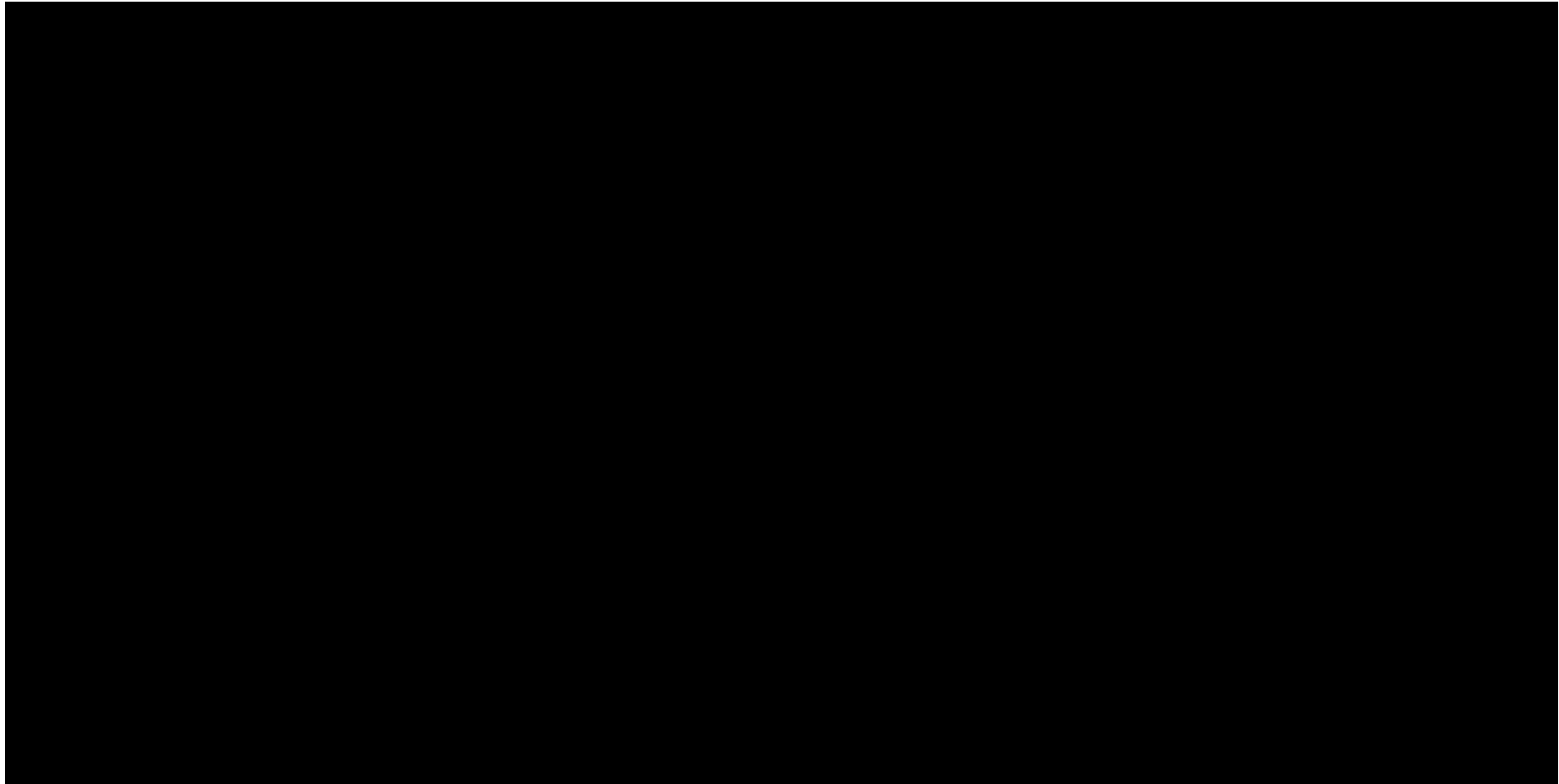


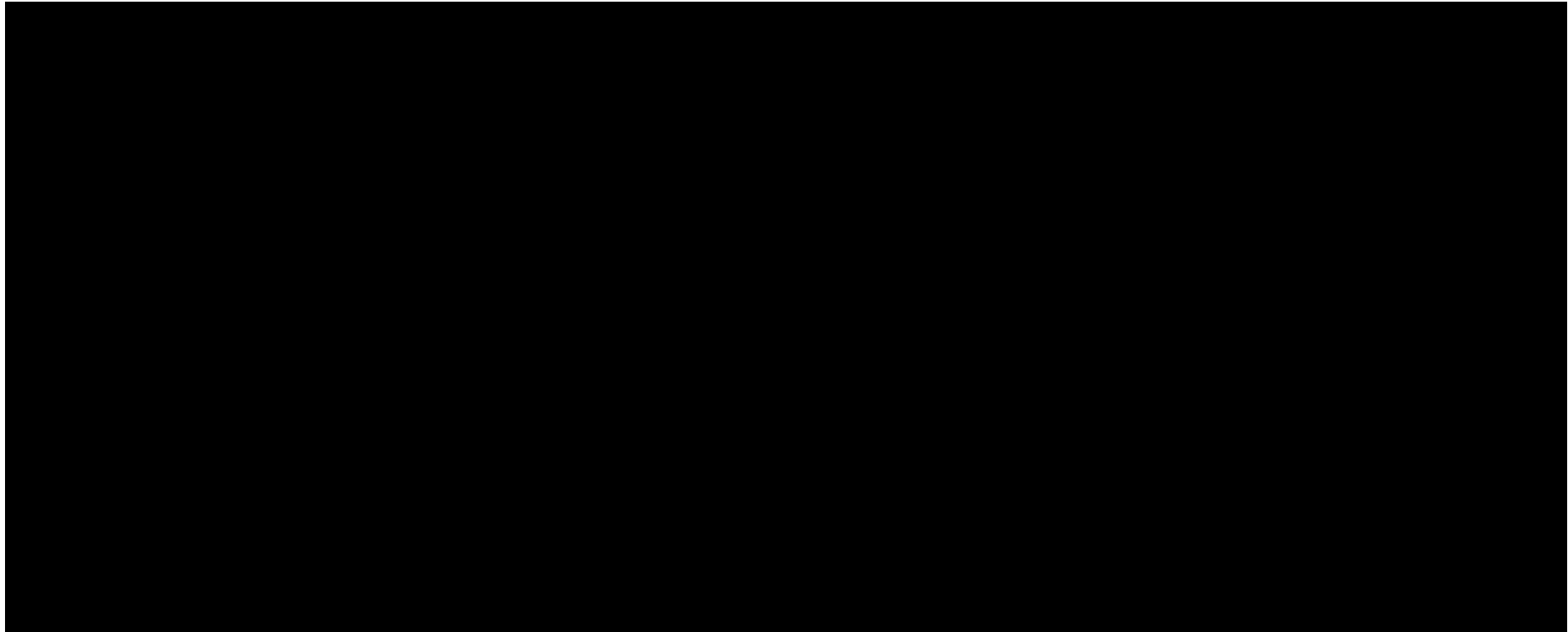


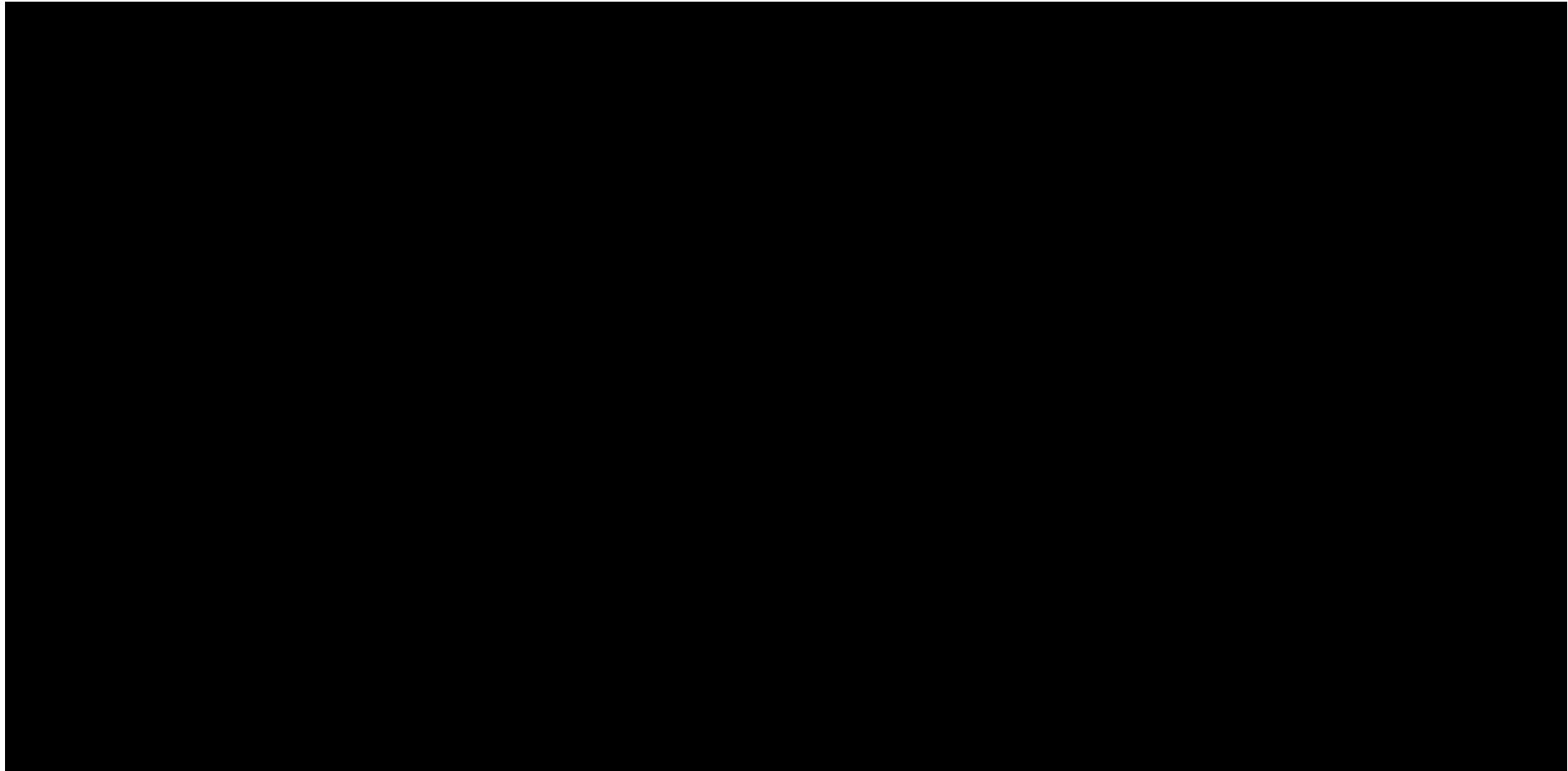


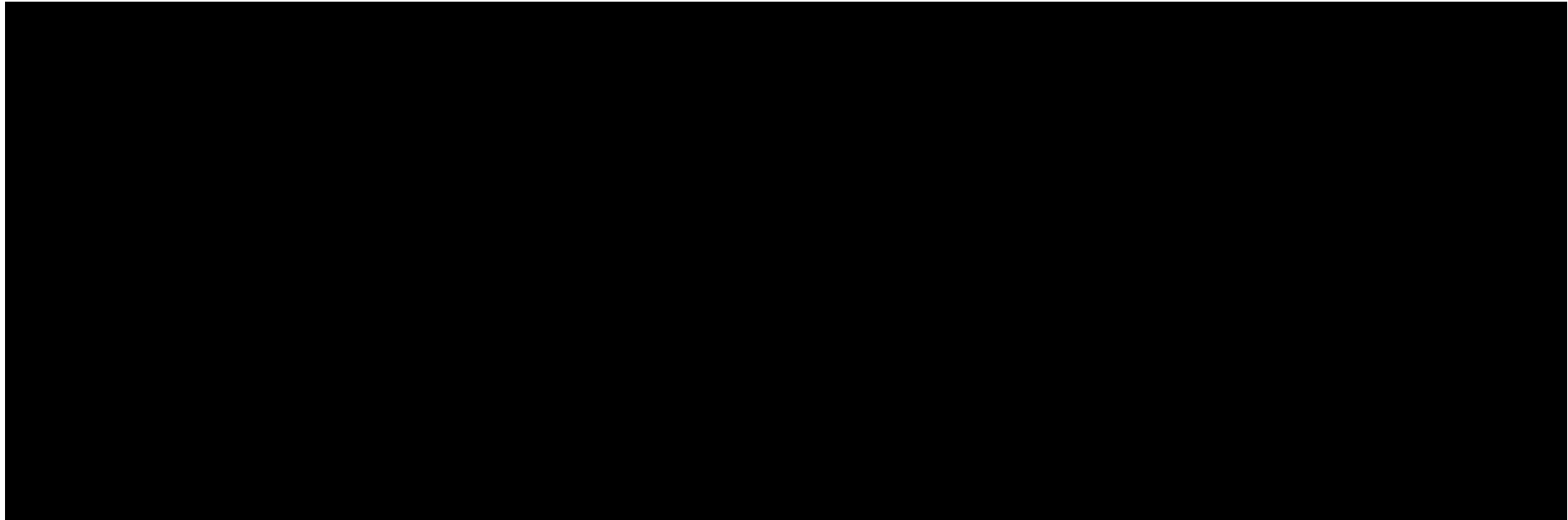


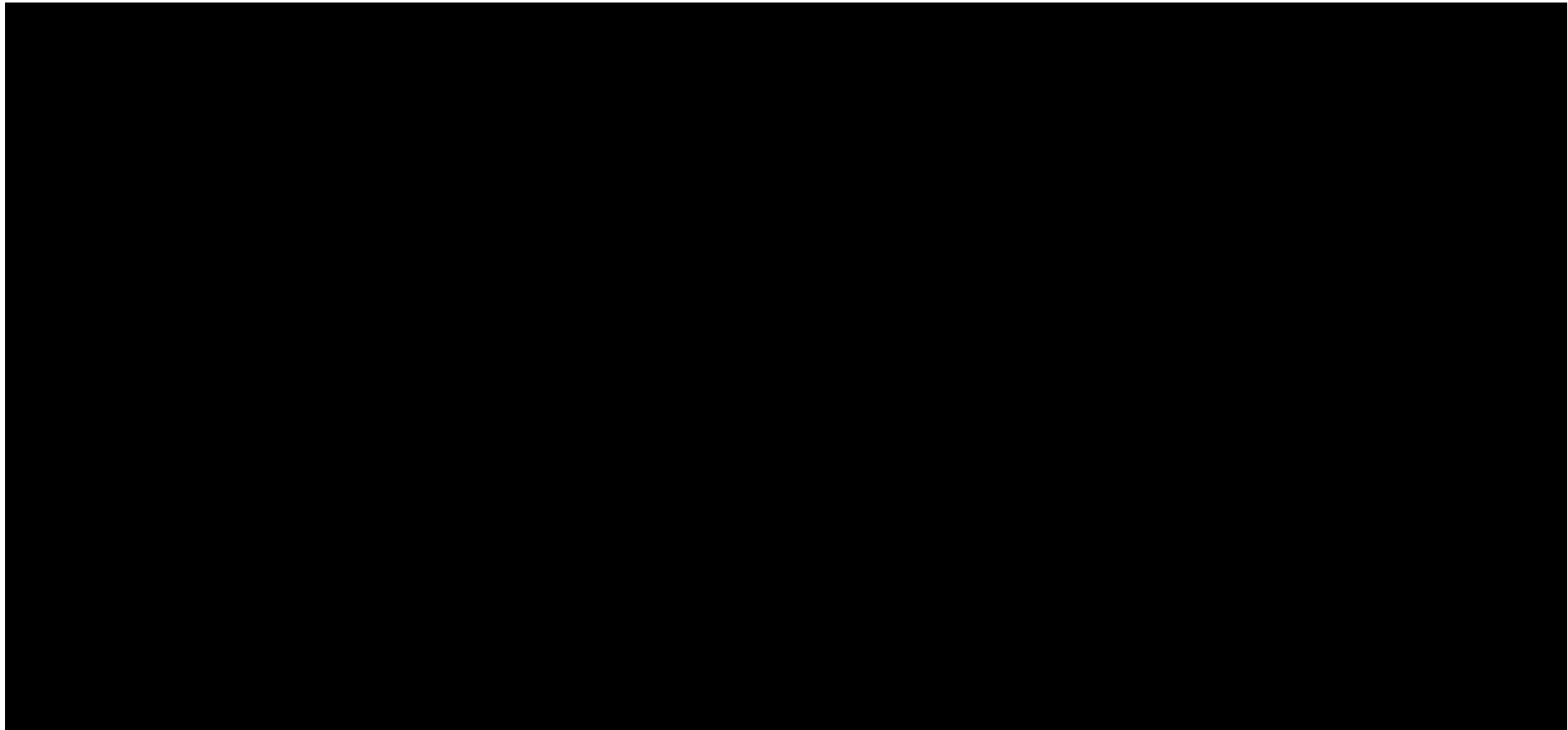




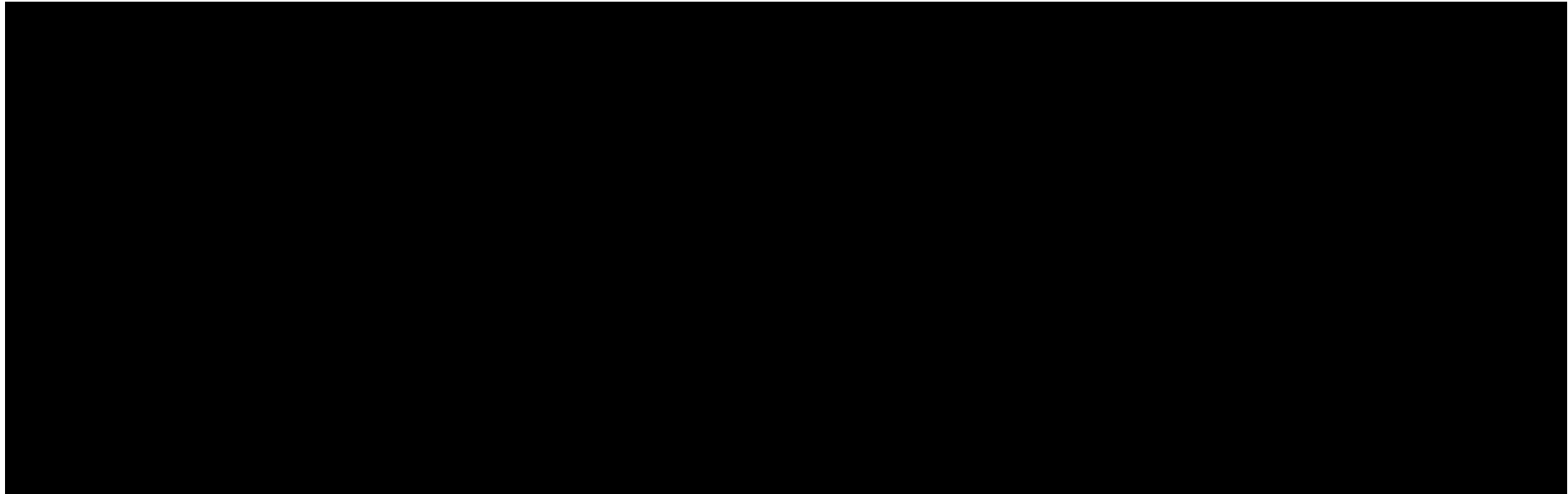


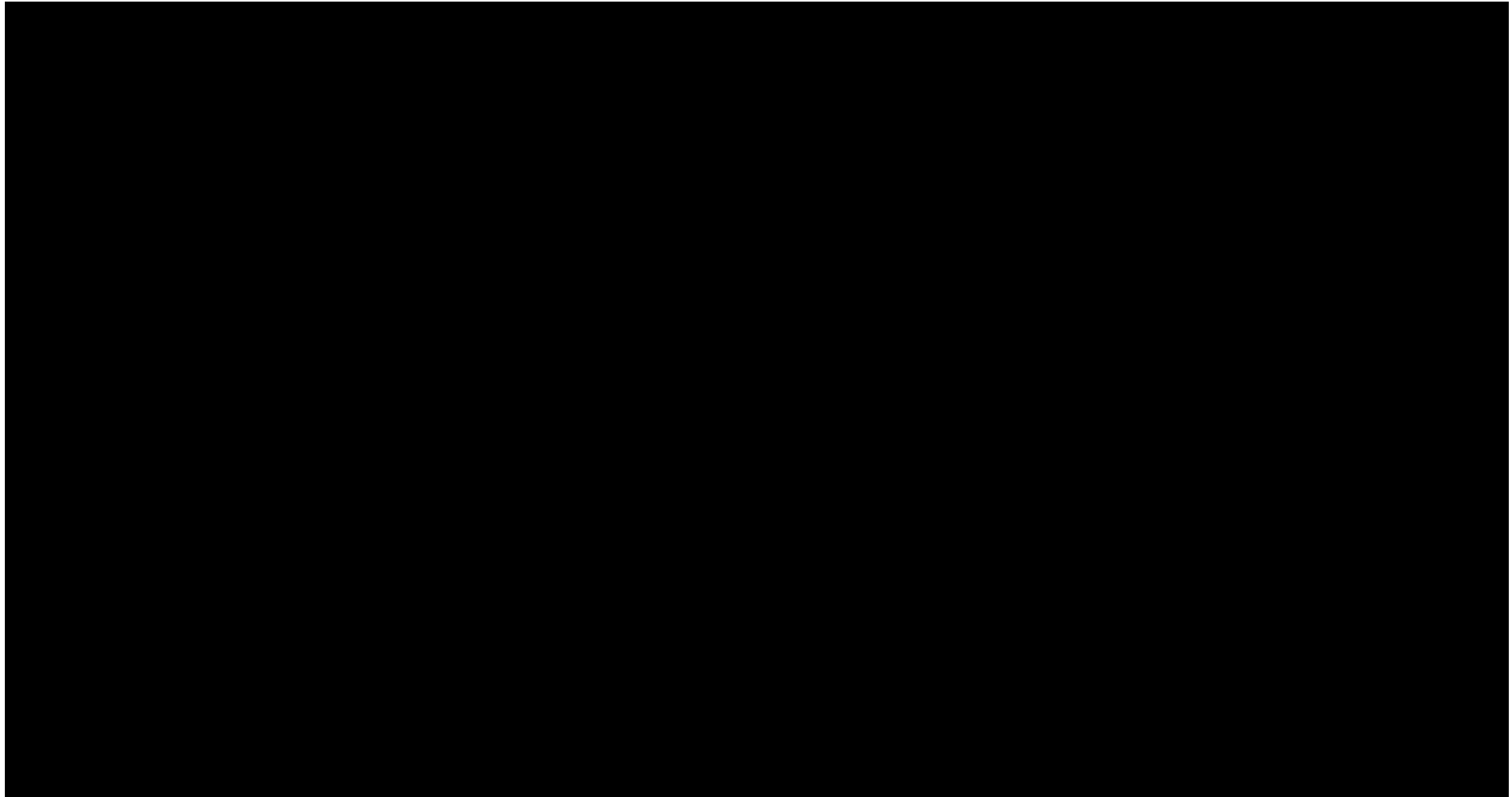












## 9.1. Projekt Programu lekowego

### KARFILZOMIB W LECZENIU CHORYCH NA OPORNEGO LUB NAWROTOWEGO SZPICZAKA MNOGIEGO ICD10 C90.0

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1	2	3
<p><b>1. Kryteria kwalifikacji do leczenia karfilzomibem</b></p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p>	<p><b>1. Dawkowanie</b></p> <p>Karfilzomib w postaci proszku do sporządzania roztworu do infuzji stosowany jest w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem.</p> <p><b>Karfilzomib:</b> Dawkę wylicza się w oparciu o początkowe pole powierzchni ciała pacjenta (pc.). Karfilzomib jest podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 10 minut w dwa kolejne dni tygodnia przez okres trzech tygodni (dzień 1., 2., 8., 9., 15. i 16.), po czym następuje 12-dniowy okres bez leczenia (od 17. do 28. dnia). Każdy okres trwający 28 dni jest uważany za jeden cykl leczenia. Karfilzomib jest podawany w dawce początkowej wynoszącej 20 mg/ m<sup>2</sup> pc. w 1. i 2. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 44 mg). Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę należy zwiększyć do 27 mg/ m<sup>2</sup> pc. w 8. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 60 mg). Począwszy od 13. cyklu leczenia, dawki produktu Kyprolis przewidziane w dniu 8. i 9. należy pominąć.</p> <p><b>Lenalidomid:</b> Zalecana dawka początkowa: 25 mg</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi;</li> <li>2) stężenie potasu w surowicy krwi;</li> <li>3) stężenie wapnia w surowicy krwi;</li> <li>4) AspAT, AlAT;</li> <li>5) stężenie bilirubiny;</li> <li>6) stężenie kreatyniny;</li> <li>7) klirens kreatyniny;</li> <li>8) stężenie białka M;</li> <li>9) RTG kości (do decyzji lekarza);</li> <li>10) EKG</li> <li>11) ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca u pacjentów z chorobami układu krążenia lub w wieku co najmniej 75 lat</li> </ol> <p>Badania winny być wykonane w ciągu nie więcej niż 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia.</p> <p>W dniu kwalifikacji i nie wcześniej niż 7 dni przed wydaniem leku pacjentkom mogącym zająć w ciążę należy wykonać test ciążowy o czułości min. 25mIU/ml.</p> <p><b>2. Monitorowanie leczenia</b></p> <p>Badania kontrolne, w szczególności morfologia krwi, ciśnienie tętnicze krwi i test ciążowy o czułości min. 25mIU/ml u pacjentek mogących zająć w ciążę, powinny być</p>

<p><b>2. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>[REDACTED]</p> <p><b>3. Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) bezwzględna liczba neutrofilii <math>&lt;0,5 \times 10^9/l</math>; liczba płytek krwi <math>&lt;30 \times 10^9/l</math> (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi <math>&lt;75 \times 10^9/l</math> decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Revlimid);</li> <li>2) ciąża i okres karmienia piersią;</li> <li>3) niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn);</li> <li>4) nadwrażliwość na karfilzomib lub którąkolwiek substancję pomocniczą.</li> <li>5) nadwrażliwość na lenalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą.</li> <li>6) niewydolność serca stopnia III i IV wg klasyfikacji NYHA</li> <li>7) zawał mięśnia sercowego przebyty w ciągu ostatnich 4 miesięcy.</li> <li>8) niekontrolowana choroba niedokrwienności serca lub niekontrolowane farmakologicznie nieprawidłowe zmiany przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym</li> </ol>	<p>doustnie raz na dobę w dniach 1-21, w powtarzanych 28-dniowych cyklach.</p> <p>U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa lenalidomidu powinna być zgodna z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p><b>Deksametazon:</b> Zalecana dawka: 40 mg doustnie lub dożylnie w 1., 8., 15. i 22. dniu cyklu trwającego 28 dni.</p> <p>Lekarz powinien ocenić, jaką dawkę deksametazonu zastosować, biorąc pod uwagę stan pacjenta oraz nasilenie choroby (u chorych powyżej 75 r.ż. dawkę należy zmniejszyć do 20 mg). Deksametazon należy podać od 30 minut do 4 godzin przed podaniem karfilzomibu.</p> <p><b>UWAGA:</b></p> <p>Pacjenci, u których pc. jest większa niż 2,2 m<sup>2</sup> powinni otrzymywać dawkę karfilzomibu obliczoną dla pc. wynoszącej 2,2 m<sup>2</sup> a zmiany masy ciała nie większe niż 20% nie wymagają modyfikacji dawki. Przed podaniem karfilzomibu w cyklu 1. konieczne jest odpowiednie nawodnienie pacjenta, które należy kontynuować w następnych cyklach stosownie do potrzeb (zgodnie z informacją zawartą w Charakterystyce Produktu Leczniczego). Nie należy podawać karfilzomibu w bolusie ani mieszać i podawać we wlewie dożylnym z innymi produktami. Dawka 20/27 mg/ m<sup>2</sup> pc. jest podawana przez 10 minut. Dawkowanie karfilzomibu i lenalidomidu kontynuuje się lub modyfikuje (dawkę leków lub rytm podawania w cyklu) na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych zgodnie z zaleceniami zawartymi w odpowiedniej Charakterystyce Produktu Leczniczego. Liczba dni podawania lenalidomidu w cyklu leczniczym wynosi 21,</p>	<p>wykonywane przed każdym cyklem leczenia zgodnie z zaleceniami z Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p>Raz w miesiącu należy kontrolować stężenie potasu w surowicy krwi oraz EKG.</p> <p>Ponadto po 4. cyklu leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) stężenie wapnia w surowicy;</li> <li>2) AspAT, AIAT;</li> <li>3) stężenie bilirubiny;</li> <li>4) stężenie kreatyniny;</li> <li>5) klirens kreatyniny;</li> <li>6) stężenie białka M;</li> <li>7) RTG kości (do decyzji lekarza)</li> </ol> <p><b>3. Monitorowanie programu:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> <li>2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</li> <li>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informację przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</li> </ol>
--	---	--

<p><b>4. Kryteria zakończenia udziału w programie:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) progresja choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia;</li> <li>2) brak remisji częściowej po 4 cyklach leczenia.</li> </ol>	<p>niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka lenalidomidu w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 525 mg.</p>	
--	---	--

## 9.2. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 19.

Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Check-lista zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3.
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6.
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, podrozdział 5

## 10. Spis tabel

<b>Tabela 1. Klasyfikacja nowotworów wywodzących się z komórek plazmatycznych według WHO.....</b>	<b>23</b>
<b>Tabela 2. Klasyfikacja nawrotu szpiczaka mnogiego według IMWG .....</b>	<b>23</b>
<b>Tabela 3. Etapy rozwoju szpiczaka mnogiego.....</b>	<b>25</b>
<b>Tabela 4. Klasyfikacja zaawansowania objawowego szpiczaka mnogiego wg Duriego i Salmona .....</b>	<b>27</b>
<b>Tabela 5. Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna (ISS) w szpiczaku mnogim....</b>	<b>27</b>
<b>Tabela 6. Kryteria objawów narządowych stanowiących podstawę rozpoznania objawowego szpiczaka mnogiego (zmodyfikowany CRAB – tzw. SliMCRAB).....</b>	<b>29</b>
<b>Tabela 7. Niekorzystne czynniki rokownicze w szpiczaku mnogim.....</b>	<b>30</b>
<b>Tabela 8. Klasyfikacja mSMART 2.0 – podział chorych z rozpoznaniem objawowego szpiczaka mnogiego na grupy ryzyka zaproponowany przez badaczy z Mayo Clinic.....</b>	<b>31</b>
<b>Tabela 9. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych chorych na nawracającego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego.....</b>	<b>38</b>
<b>Tabela 10. Charakterystyka produktu leczniczego Kyprolis®.....</b>	<b>55</b>
<b>Tabela 11. Zmiany dawki w trakcie leczenia produktem Kyprolis® .....</b>	<b>57</b>
<b>Tabela 12. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla karfilzomibu w analizowanym wskazaniu wydanych przez zagraniczne organizacje .....</b>	<b>60</b>
<b>Tabela 13. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT .....</b>	<b>64</b>
<b>Tabela 14. Charakterystyka produktu leczniczego Revlimid® oraz Pabi-Dexamethason® .....</b>	<b>75</b>

---

<b>Tabela 15. Zmiany dawki w trakcie leczenia produktem Revlimid® .....</b>	<b>78</b>
<b>Tabela 16. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy .....</b>	<b>80</b>
<b>Tabela 17. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>.....</b>	<b>131</b>

---



## 11. Bibliografia

1. Aaronson N. K., Ahmedzai S., Bergman B. i in., *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology*, Journal of the National Cancer Institute, 1993, 85 (5): 365-376
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wniosek o objęcie refundacją leku 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)". Analiza weryfikacyjna*, 08.06.2016 r.
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2016
4. Binowski G., Książek P., Strachota S., *Kyprolis® (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim w III i IV linii leczenia*, grudzień 2016
5. Chanan-Khan A. A., Giralt S., *Importance of Achieving a Complete Response in Multiple Myeloma, and the Impact of Novel Agents*, Journal of Clinical Oncology 2010, 28: 2612-2624
6. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Kyprolis®*
7. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Pabi-Dexamethason®*
8. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Revlimid®*
9. Cocks K., Cohen D., Wisløff F. i in., *An international field study of the reliability and validity of a disease-specific questionnaire module (the QLQ-MY20) in assessing the quality of life of patients with multiple myeloma*, European Journal of Cancer 2007, 43: 1670-1678
10. Cocks K., King M. T., Velikova G. i in., *Evidence-Based Guidelines for Determination of Sample Size and Interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30*, Journal of Clinical Oncology 2011, 29: 89-96
11. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)
12. Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, Annals of Internal Medicine 1997 Mar 1;126(5):376-80

13. Dmoszyńska A., Walter-Croneck A., Usnarska-Zubkiewicz L. i in., *Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytowego oraz innych dyskracji plazmocytowych na rok 2013*, *Acta Haematologica Polonica* 2013, 44:3-47
14. Durie B G.M., Harousseau J. L., Miguel J. S. i in., *Corrigenda/Erratum, International uniform response criteria for multiple myeloma*, *Leukemia* 2007, 21: 1134-1135
15. Durie B G.M., Harousseau J. L., Miguel J. S. i in., *International uniform response criteria for multiple myeloma*, *Leukemia* 2006, 20, 1467-1473
16. EMA, Kyprolis, [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003790/human\\_med\\_001932.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003790/human_med_001932.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (data dostępu: 1.09.2016 r.)
17. European Medicines Agency (EMA), *Assessment report Kyprolis EMEA/H/C/003790/0000*, 2015
18. European Medicines Agency, *EMA/404277/2016, EMEA/H/C/003790, Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa, Kyprolis karfilzomib*, 2016
19. Fleming T. R., Rothmann M. D., Lu H. L., *Issues in Using Progression Free Survival When Evaluating Oncology Products*, *Journal of Clinical Oncology* 2009, 27 (17): 2874-2880
20. Gadó K., Domján G., *Quality of Life Issues of Patients with Multiple Myeloma*, *Multiple Myeloma - A Quick Reflection on the Fast Progress*, Prof. Roman Hajek (Ed.), InTech, DOI: 10.5772/55625., 2016
21. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org)
22. Jurczyszyn A., Grosicki S., Czerniuk M i in., *Postępowanie w chorobie kostnej związanej ze szpiczakiem mnogim*; *Przegląd Lekarski* 2013, 70 (11): 1-8
23. Kane R. C., Bross P. F., Farrell A. T., Pazdur R., *Velcade®: U.S. FDA Approval for the treatment of multiple myeloma progressing on prior therapy*, *The Oncologist* 2003, 8: 508-513
24. Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://epid.coi.waw.pl/krn/> (data dostępu: 1.09.2016 r.)
25. Moskal W., Instytut Ochrony Zdrowia, *Hematoonkologia w Polsce – Raport Instytutu Ochrony Zdrowia*, 2016

- 
26. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 r.*
27. Ocana A. Tannock F., When Are “Positive” Clinical Trials in Oncology Truly Positive?, *J Natl Cancer Inst* 2011;103:16–20
28. [REDACTED]
29. Pazdur R., Endpoints for Assessing Drug Activity in Clinical Trials, *The Oncologist* 2008, 13 (suppl 2): 19-21
30. Pazdur R., *Response Rates, Survival, and Chemotherapy Trials*, *Journal of the National Cancer Institute* 2000, 92 (19): 1552-1553
31. [REDACTED]
32. Polskie Stowarzyszenia Pomocy Chorym na Szpiczaka, *Poradnik dla pacjentów, ich bliskich i przyjaciół*, [http://szpiczak.org.pl/userfiles/file/szpiczak\\_broszura.pdf](http://szpiczak.org.pl/userfiles/file/szpiczak_broszura.pdf) (data dostępu: 16.04.2015 r.)
33. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
34. Stewart A., Dimopolous M., Masszi T. i in., *Superior Health-Related Quality of Life with Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone versus Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed Multiple Myeloma: Results From the ASPIRE Trial*, 2015 International Myeloma Workshop, September 23–26, 2015; Rome, Italy (poster)
35. Stewart A., Rajkumar S., Dimopolous M. i in., *Carfilzomib, lenalidomid and dexamethasone for relapsed multiple myeloma*; *New England Journal of Medicine* 2015, 372: 142-152
36. Strona internetowa Krajowego Rejestru Nowotworów, *Szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych*, <http://onkologia.org.pl/szpiczak-mnogi-nowotwory-komerek-plazmatycznych/#nm> (data dostępu: 20.10.2016 r.)
-

- 
37. Szczeklik A., *Choroby wewnętrzne 2012*, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2012: 1676-1682
  38. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), *Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints the Approval of Cancer Drugs and Biologics*, May 2007
  39. *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
  40. Zhuang S. H., Xiu L., Elsayed Y. A., *Overall Survival: A Gold Standard in Search of a Surrogate The Value of Progression-Free Survival and Time to Progression as End Points of Drug Efficacy*, *The Cancer Journal* 2009,15: 395-400

### Wytyczne i rekomendacje

#### Wytyczne

41. Alberta Health Services, *Multiple Myeloma*, luty 2015,
42. British Committee for Standards in Haematology, *Guidelines For The Diagnosis And Management Of Multiple Myeloma 2014*
43. Dmoszyńska A., Walter-Croneck A., Pieńkowska-Grela B. i in., *Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytowego oraz innych dyskracji plazmocytowych na rok 2016*, *Acta Haematologica Polonica* 47 (2016) 39-85
44. European Society for Medical Oncology, *Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, *Annals of Oncology* 2013, 24 (Supplement 6): 133-137
45. Jamroziak K., *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych*, *Nowotwory z komórek plazmatycznych*, Polska Unia Onkologii 2013
46. National Comprehensive Cancer Network, *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Multiple Myeloma*, Version 3.2016

#### Rekomendacje

47. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opinia Rady Przejrzystości nr 23/2016 z dnia 25 stycznia 2016 roku w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną dexamethasonum we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego*, 2016
-

- 
48. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opinia Rady Przejrzystości nr 286/2013 z dnia 21 października 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynną deksametazon we wskazaniu: wspomaganie leczenia bólu oraz powikłań radioterapii u chorych na nowotwory, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego*, 2013
  49. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja Prezesa nr 136/2013 z dnia 14 października 2013 r. 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*, 2013
  50. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja Prezesa nr 31/2013 z dnia 25 lutego 2013 r. 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”*, 2013
  51. All Wales Medicines Strategy Group, *Carfilzomib (Kyprolis®) powder for solution for injection Amgen Ltd*, maj 2016
  52. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) Expert Review Committee (pERC), *Final Recommendation for Carfilzomib for Multiple Myeloma*, 2016
  53. Haute Autorité de Santé Commission de la Transparence, *Carfilzomib, KYPROLIS 60 mg, poudre pour solution pour perfusion*, 2016
  54. National Institute For Health And Care Excellence, *Carfilzomib for previously treated multiple myeloma, Appraisal consultation document*, listopad 2016
  55. Scottish Medicines Consortium, *Carfilzomib 60mg powder for solution for infusion (Kyprolis®) SMC No. (1171/16)*, 05.08.2016,
-