



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Darzalex (daratumumab)
we wskazaniu
amyloidoza serca, nerek oraz szpiku

Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

OT.4221.21.2019

Data ukończenia: 13.03.2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018, poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja/AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>ang. European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (<i>ang. Food and Drug Administration</i>)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142 z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekových
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Podsumowanie	6
3. Przedmiot i historia zlecenia	7
4. Problem decyzyjny	8
4.1. Problem zdrowotny	8
4.1.1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego	9
4.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	9
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją	10
6. Skuteczność kliniczna i praktyczna	11
6.1. Opis metodyki	11
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu	11
6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu	11
6.3. Wyniki skuteczności	12
7. Bezpieczeństwo stosowania	13
7.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	13
8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	14
9. Konkurencyjność cenowa	15
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	16
11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	17
12. Opinie ekspertów	18
13. Piśmiennictwo	19
14. Załączniki	20

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (21.01.2019 r.) i znak pisma zlecającego: PLD.46434.1031.2019.1.SK

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka à 400 mg/ml

Wnioskowane wskazanie: amyloidoza serca, nerek oraz szpiku (ICD-10 C90.2¹)

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
 - art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu
-

Wartość netto wnioskowanej terapii:

■ zł - koszt jednej fiołki

■ zł - koszt terapii (30 fiołek; 12 tygodni leczenia)

¹ Kod ICD-10 C90.2 podany we wniosku odnosi się do pozaszpikowej postaci szpiczaka, natomiast amyloidoza to kody E85.

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 21.12.2019 r., znak PLD.46434.1031.2019.1.SK (data wpływu do AOTMiT 21.02.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach (w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych), przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka à 400 mg/ml, we wskazaniu amyloidoza serca, nerek oraz szpiku (ICD-10 C90.2).

Problem zdrowotny

Amyloidoza (skrobiawica) to grupa chorób, których wspólną cechą jest pozakomórkowe gromadzenie się w tkankach i narządach nierozpuszczalnych białek o budowie włóknkowej, zwanych amyloidem. Amyloidozy dzieli się na kilka typów w zależności od gromadzonych białek we włóknach amyloidu oraz obrazu klinicznego.

Nieleczeni chorzy na amyloidozę AL przeżywają do roku od rozpoznania. Rokowanie pogarsza zajęcie serca.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Nie odnaleziono randomizowanych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Darzalex, które spełniały kryteria włączenia do przeglądu. W niniejszym raporcie przedstawiono wyniki z 4 publikacji (1 retrospektywne badanie dot. 25 pacjentów; pozostałe trzy: opisy i serie przypadków) dotyczących stosowania daratumumabu w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, w leczeniu pacjentów z amyloidozą pierwotną.

Wyniki odnalezionych badań wskazują na potencjalną rolę daratumumabu w leczeniu zaawansowanej amyloidozy AL z zajęciem wielonarządowym (w tym np. niewydolnością serca prowadzącą do przeszczepienia serca – Gran 2018). W publikacjach wskazywano na szybkie uzyskiwanie odpowiedzi hematologicznej (w postaci normalizacji stężenia łańcuchów lekkich w surowicy) w odpowiedzi na terapię daratumumabem, z niewieloma towarzyszącymi działaniami niepożądanymi.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z odnalezionymi dowodami, terapia z wykorzystaniem daratumumabu była dobrze tolerowana, nie odnotowano znacznych AEs. W badaniach wskazywano na występowanie reakcji związanych z infuzją (ang. infusion related reactions, IRR) w stopniu 1-2.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej

W wytycznych EMN 2018 zaleca się stosowanie lenalidomidu, pomalidomidu, daratumumabu i bendamustyny u pacjentów opornych na inhibitory proteasomów (bortezomib, karfilzomib, iksazomib). Bortezomib jest refundowany w ramach chemioterapii we wskazaniach opisanych kodami ICD-10 E85.8 (inne amyloidozy) oraz E85.9 (amyloidoza, nieokreślona). Na tej podstawie przyjęto, że w przypadku pacjenta wnoszącego o RDTL wykorzystano już możliwość leczenia bortezomibem. Należy zauważyć, że lenalidomid oraz pomalidomid są obecnie refundowane w leczeniu szpiczaka mnogiego (ICD-10: C90.0), a więc w odmiennym niż wnioskowane wskazaniu. Bendamustyna refundowana jest we wskazaniu ICD-10 C90.2 (pozaszpikowa postać szpiczaka), tj. ujętym w zleceniu MZ, jednak należy zauważyć, że kody opisujące amyloidozę to E75. Przyjmując, że zlecenie dotyczy leczenia amyloidozy, lenalidomid, pomalidomidu, oraz bendamustyna zostały uznane za komparatory dla daratumumabu.

Konkurencyjność cenowa i wpływ na wydatki NFZ

W złożonym wniosku koszt netto jednej fiołki à 400 mg określono na ██████████ zł, a wnioskowanej terapii (30 na 12 tygodni terapii) na ██████████ zł. Koszt brutto jednej fiołki à 400 mg (oszacowanego jako koszt netto + 8% VAT) wynosi ██████████ zł, a wnioskowanej terapii ██████████ zł.

Z perspektywy wspólnej koszt 12 tygodni leczenia pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem wynosi 156 056 zł, bendamustyną w kojarzeniu z deksametazonem od 1 482 do 1 609 zł w zależności od dawkowania, a lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem 55 613 zł.

Brak informacji ilu pacjentów będzie kwalifikować się do leczenia daratumumabem.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 21.12.2019 r., znak PLD.46434.1031.2019.1.SK (data wpływu do AOTMiT 21.02.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach (w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych), przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka à 400 mg/ml, we wskazaniu amyloidoza serca, nerek oraz szpiku (ICD-10 C90.2). Dodatkowo, uwagach do wniosku wskazano na amyloidozę pierwotną.

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Kod ICD-10 E85 – amyloidoza (skrobiawica).

Kod podany we wniosku, opisany jako amyloidoza serca, nerek oraz szpiku: C90.2 – pozaszpikowa postać szpiczaka.

Definicja

Amyloidoza (skrobiawica) to grupa chorób, których wspólną cechą jest pozakomórkowe gromadzenie się w tkankach i narządach nierozpuszczalnych białek o budowie włóknkowej, zwanych amyloidem. Amyloidozy dzieli się na kilka typów w zależności od gromadzonych białek we włóknach amyloidu oraz obrazu klinicznego.

Źródło: raport AOTM.RK.434.20.2013

Najczęstszym typem układowej amyloidozy jest AL (stanowi 4/5 wszystkich przypadków amyloidoz) (...) Układowa AL poprzedza rozwój objawowego SzP (0,4%), występuje w czasie jego trwania (6%), a także współistnieje ze szpiczakiem plazmocytowym (SzP) w 10-15% przypadków i z makroglobulinemią Waldenströma (MW). Amyloidoza zlokalizowana (AZ) stanowi ok. 10% wszystkich typów amyloidoz i nie ulega przemianie w układową AL. W tym typie amyloidozy nie stwierdza się obecności białka monoklonalnego (M) w surowicy i/lub moczu, a odkładanie amyloidu jest zazwyczaj ograniczone do jednego układu. Najczęściej są to drogi oddechowe, układ moczowo-płciowy, przewód pokarmowy i skóra.

Źródło: PGSz 2017

Etiologia i patogenez

Etiologia i patogenez amyloidozy nie są w pełni poznane. W powstawaniu amyloidu biorą udział złożone mechanizmy, takie jak:

- mutacje białek prekursorowych prowadzące do zmian właściwości fizycznych,
- wadliwa proteoliza odpowiedzialna za powstawanie włókien β -strukturalnych,
- powinowactwo tych włókien do szczególnych tkanek i narządów,
- współdziałanie innych białek i cząsteczek w tworzeniu złogów.

Postacie amyloidozy różnią się budową białek tworzących włókna amyloidowe oraz odmiennym obrazem i przebiegiem klinicznym.

Amyloidoza AL (pierwotna) towarzyszy dyskrazji plazmocytów w wyniku powstania klonów tych komórek w szpiku kostnym. Złogi włókien amyloidowych składają się z monoklonalnych łańcuchów lekkich immunoglobulin o masie ≤ 23 kDa, złożonych z fragmentów części zmiennej immunoglobulin. Występuje w przebiegu gammopatii monoklonalnych.

Objawy kliniczne

Początek amyloidozy jest zazwyczaj nieuchwytny.

Amyloidoza AL:

- powiększenie wątroby lub śledziony (często pierwszy objaw),
- obrzęki związane z białkomoczem i hipoalbuminemią oraz niewydolnością serca,
- objawy obwodowej neuropatii czuciowej, zespołu cieśni nadgarstka,
- biegunka lub zaparcie związane z dysfunkcją układu vegetatywnego,
- hipotensja ortostatyczna,
- objawy kardiomiopatii (u 50% chorych),
- powiększony język – objaw patognomiczny (u 10% chorych),
- podbiegnięcia krwawe, zwłaszcza wokół oczu, wywołane absorpcją czynnika x przez włókna amyloidu,
- dystrofia paznokci.

Rokowanie

Nieleczeni chorzy na amyloidozę AL przeżywają do roku od rozpoznania. Rokowanie pogarsza zajęcie serca.

Źródło: raport AOTM.RK.434.20.2013

Epidemiologia

Najczęstszym typem układowej amyloidozy jest AL (stanowi 4/5 wszystkich przypadków amyloidoz). Częstość występowania AL jest określana na ok. 1 nowy przypadek/100 000 osób/rok i jest prawdopodobnie niedoszacowana. Przyjmując, że zachorowalność na AL w Polsce jest porównywalna z obserwowaną w innych krajach europejskich, w ciągu roku należy spodziewać się około 300 nowych zachorowań.

Układowa AL poprzedza rozwój objawowego szpiczaka plazmocytozowego (0,4%), występuje w czasie jego trwania (6%), a także współistnieje ze szpiczakiem plazmocytozowym w 10-15% przypadków i z makroglobulinemią Waldenströma.

Źródło: PGSz 2017

4.1.1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Darzalex, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 1 fiol. 20 ml, kod EAN 05909991275235,
Kod ATC	L01XC24
Substancja czynna	Daratumumab
Wnioskowane wskazanie	Amyloidozę serca, nerek oraz szpiku (ICD-10 C90.2)
Dawkowanie	Tydzień 1-8 – 1200 mg/ tydzień Tydzień 9-12 – 1200 mg/ 2 tygodnie Łącznie 10 podań (każde podanie to 3 fio ki à 400 mg – 1200 mg)
Droga podania	Infuzja
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 miesiące (12 tygodni terapii)
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Daratumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1k, które łączy się z białkiem CD38 prezentowanym w dużej ilości na powierzchni komórek nowotworowych szpiczaka mnogiego, a także na innych rodzajach komórek i tkanek w różnych poziomach. Białko CD38 ma wiele funkcji, takich jak: receptor pośredniczący w adhezji komórek, przenoszenie sygnałów i aktywność enzymatyczna. Daratumumab może indukować lizę komórek nowotworowych za pomocą cytotoksyczności zależnej od układu dopełniacza, cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał i fagocytozy komórek zależnej od przeciwciał w nowotworach z ekspresją CD38. Liza indukowana daratumumabem zmniejszała liczbę komórek supresorowych pochodzenia szpikowego (CD38+MDSCs), regulatorowych komórek T (CD38+Tregs) i komórek B (CD38+Bregs). Komórki T (CD3+, CD4+ i CD8+) także mają ekspresję CD38 zależną od etapu rozwoju i poziomu aktywacji.

Źródło: ChPL Darzalex, zlecenie MZ

4.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 maja 2016 r. nrEU: EU/1/16/1101/002
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Darzalex jest wskazany: <ul style="list-style-type: none"> w skojarzeniu z bortezomibem, melfalanem i prednizonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych; w monoterapii u dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia; w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem

	w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.
Status leku sierocego	Tak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Darzalex

5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją

Wystąpiono z prośbą o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad raportem nie otrzymano opinii eksperckich.

6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania leku Darzalex (daratumumab) w leczeniu amyloidozy serca, nerek i szpiku, dokonano przeszukiwania w następujących bazach:

- MEDLINE (PubMed),
- EMBASE (Embase.com),
- Cochrane Library.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 27.02.2019 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 14. *Załączniki*.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria selekcji publikacji do przeglądu.

Tabela 3. Kryteria selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych do przeglądu systematycznego

Parametr	Kryteria włączenia
Populacja	Pacjenci z amyloidozą (pierwotną)*
Interwencja	Daratumumab (Darzalex)
Komparatory	Nie ograniczono.
Punkty końcowe	Nie ograniczono.
Typ badań	Nie ograniczono.
Inne kryteria	Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim, publikacje pełnotekstowe.

*strategii wyszukiwania nie ograniczono ze względu na rodzaj amyloidozy (pierwotna/ wtórna) czy chorobę towarzyszącą (szpiczak)

6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Nie odnaleziono randomizowanych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Darzalex (daratumumab), które spełniały kryteria włączenia do przeglądu.

Odnaleziono retrospektywne badanie Kaufman 2017 oceniające stosowanie daratumumabu u 25 pacjentów, opis przypadku Arnall 2018, opis dwóch przypadków Gran 2018 oraz opis dwóch przypadków Sher 2016.

Na stronie clinicaltrials.gov odnaleziono informację o 4 badaniach dotyczących stosowania daratumumabu u pacjentów z pierwotną amyloidozą. 1 widnieje jako nadal rekrutujące pacjentów do badania (NCT03283917 – faza I badania; daratumumab w skojarzeniu z iksazomibem i deksametazonem), a 2 z zakończoną rekrutacją, ale bez opublikowanych wyników (badania II fazy; daratumumab w monoterapii) – planowana data zakończenia badania NCT02816476 to 06.2019 r., a badania NCT02841033 – 08.2020 r.). Dodatkowo, badanie nr NCT03201965 (trwa rekrutacja) dotyczy porównania schematu CyBorD (cyklofosamid, bortezomib, deksametazon) + daratumumab vs CyBorD, u pacjentów z nowo zdiagnozowaną amyloidozą.

6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu

Ograniczenia jakości badań:

- Brak wysokiej jakości badań, w których populacja odpowiadałaby analizowanemu problemowi;
- Zgodnie ze zleceniem MZ, wskazanie określono jako amyloidoza serca, nerek oraz szpiku, ICD-10: C90.2 (tj. pozaszpiczkowa postać szpiczaka). W publikacji Sher 2016 opisano przypadki dwóch pacjentów ze szpiczakiem mnogim i amyloidozą układową AL.; podobnie w publikacji Arnall 2018 – opis przypadku 1 pacjentki z amyloidozą łańcuchów lekkich ze współistniejącym szpiczakiem mnogim; w pozostałych publikacjach brak informacji o ewentualnych chorobach współistniejących w postaci szpiczaków;

- Punkty końcowe uwzględnione w badaniach najczęściej ograniczone do odpowiedzi hematologicznej, występowania działań niepożądanych;

6.3. Wyniki skuteczności

Arnall 2018

Opis przypadku 43-letniej pacjentki z amyloidozą łańcuchów lekkich ze współistniejącym szpiczakiem mnogim (z kilkoma długotrwałymi objawami, w tym niewyjaśnioną utratą masy ciała, nawracającymi epizodami rzekomej niedrożności jelit i ciężką niedokrwistością). Po leczeniu początkowym schematem zawierającym cyklofosfamid, bortezomib, oraz deksametazon (5 cykli) przerwano leczenie w związku z brakiem korzyści klinicznych. Schemat leczenia zmieniono na daratumumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem, jako terapię pomostową do wykonania SCT.

Terapia z wykorzystaniem daratumumabu była dobrze tolerowana, nie odnotowano znacznych AEs. Po 4 tygodniach leczenia odnotowano normalizację stężenia łańcuchów lekkich w surowicy (kappa) (poziom wyjściowy: 150 mg/l; po leczeniu ~0 mg/l; dane odczytane z wykresu); leczenie kontynuowano przez kolejnych 5 cykli, a pacjentka utrzymała hematologiczną odpowiedź na leczenie amyloidozy. Odnotowano istotną poprawę jakości życia, poprawę stanu odżywienia i ustąpienie nawrotowej niedrożności jelit; dodatkowo znacznie zmniejszyła się potrzeba rehospitalizacji.

Następnie pacjentka otrzymała melfalan w wysokich dawkach i auto-SCT. Autorzy wskazali, że na czas wydania publikacji pacjentka utrzymała hematologiczną odpowiedź całkowitą.

Gran 2018

Przypadek 1: 43-letnia kobieta chora na amyloidozę łańcuchów lekkich z epilepsją, anemią podczas przyjęcia oraz hepatosplenomegalią. Pacjentka leczona bortezomibem, cyklofosfamidem i deksametazonem (schemat VCD, 5 cykli, osiągnięto czasową odpowiedź częściową), następnie lenalidominem i deksametazonem (6 cykli, progresja choroby), a po progresji powtórnie VCD (2 cykle), po czym wykonano auto-SCT (osiągnięto czasową odpowiedź częściową). 30 miesięcy po przeszczepie stwierdzono krańcową niewydolność nerek i wdrożono hemodializy. Ponadto stwierdzono niewydolność serca (II stopnia zgodnie z klasyfikacją New York Heart Association) z powodu progresji amyloidozy. 52 miesiące od początkowej diagnozy rozpoczęto podawanie daratumumabu w dawce 16 mg/kg raz na tydzień (8 pierwszych podań) skutkujące szybkim spadkiem stężenia łańcuchów lekkich (λ) z 345 do 90 mg/l i IgG λ z 13 do 6 g/l. Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych.

Przypadek 2: 59-letnia kobieta z nadciśnieniem, hipelipidemią, niedoczynnością tarczycy i fibromialgią, oraz z zawałem serca bez przetrwalego uniesienia odcinka ST (NSTEMI). Następnie wystąpił ostry zawał mięśnia sercowego (AMI). Pacjentka leczona schematem VCD ze zmniejszoną intensywnością (cyklofosfamid 50%, 2 cykle, osiągnięto bardzo dobrą odpowiedź częściową, VGPR), następnie samym bortezomibem i deksametazonem (9 cykli), a po 5-miesięcznej przerwie lenalidomidem i deksametazonem. W 22. miesiącu od AMI konieczna była transplantacja serca. Pacjentka otrzymała prednizolon, takrolimus i mykofenolan mofetylu po transplantacji, przerwano natomiast leczenie lenalidomidem i deksametazonem. Z powodu progresji amyloidozy, 5 miesięcy po przeszczepie włączono leczenie daratumumabem w dawce 16 mg/kg co drugi tydzień (3 cykle). Podczas pierwszego podania daratumumabu wystąpiły reakcje związane z infuzją (IRR) w postaci swędzenia błony śluzowej w jamie ustnej oraz desaturacji. Podano salbutamol i ipratropium oraz kontynuowano podawanie daratumumabu ze zmniejszoną częstością (co drugi tydzień). Po trzech podaniach odnotowano częściową odpowiedź z >50% redukcją FLC λ (z 417 do 207 mg/l). Nie odnotowano dalszych zdarzeń niepożądanych.

Kaufman 2017

Retrospektywne badanie, do którego włączono pacjentów z uprzednio leczoną pierwotną układową amyloidozą łańcuchów lekkich AL. W badaniu uczestniczyło 68% mężczyzn, mediana wieku wynosiła 66 lat. Wszyscy pacjenci (25 os.) otrzymali 12 podań daratumumabu (mediana; zakres: 3-35; 16 mg/kg masy ciała raz/tydzień przez 8 pierwszych podań, następnie co 4 tygodnie). Mediana wcześniejszych linii leczenia wynosiła 3 (zakres: 1-5), przy czym wszyscy pacjenci otrzymywali wcześniej bortezomib lub karfilzomib; 18 pacjentów (72%) było uprzednio leczonych zarówno inhibitorami proteasomów, jak i lekami immunomodulującymi, a u 4 (16%) wykonano auto-SCT (+HDM). U 72% pacjentów odnotowano zajęcie serca.

Analizie skuteczności poddano 24/25 pacjentów. Wyniki wskazują na redukcję różnicy stężeń pomiędzy klonalnym łańcuchem w FLC, a łańcuchem nieklonalnym. 19 z 25 pacjentów (76%) uzyskało hematologiczną

odpowieź² na leczenie daratumumabem, z czego 9 os. (36%) uzyskało CR, 6 os. (24%) VGPR (bardzo dobra remisja częściowa; Very Good Partial Remission), a 4 pacjentów uzyskało PR. Należy zauważyć, że nawet wśród 11 pacjentów z <VGPR na wcześniejsze terapie, daratumumab spowodował wystąpienie 3 CR oraz 5 VGPR. Mediana czasu uzyskania głębokiej odpowiedzi hematologicznej wyniosła 1 miesiąc (zakres: 7-188 dni).

U 2 pacjentów wystąpiła hematologiczna progresja choroby (1 pacjent wcześniej uzyskał CR, jednak przerwał terapię daratumumabem z powodu infekcji, a 7 miesięcy później wystąpiła u niego progresja choroby; drugi pacjent uzyskał częściową odpowiedź na leczenie po 4 miesiącach terapii, ale przerwał leczenie po 3 kolejnych miesiącach ze względu na wystąpienie hematologicznej progresji).

Autorzy wskazali, że profil bezpieczeństwa był porównywalny do wyników uzyskanych w badaniach na grupach pacjentów ze szpiczakiem. 15 pacjentów (60%) doświadczyło reakcji związanych z infuzją (IRR) w stopniu 1-2 (nie odnotowano przypadków z wyższym stopniem). Wśród 18 pacjentów z amyloidozą serca, leczenie było dobrze tolerowane, bez konieczności dostosowania dawki diuretyków, nie odnotowano także niewydolności serca wynikającej z IRR.

Odnotowano 1 przypadek anemii oraz 1 przypadek chronicznej niewydolności nerek wymagający transfuzji czerwonych krwinek. 4 pacjentów poddano hospitalizacji z powodu wystąpienia AEs 3-4 stopnia (1 w wyniku samoistnej odmy płucnowej, 1 zdekompensowana niewydolność serca, a 2 pacjentów hospitalizowano z powodu zakażeń).

11 pacjentów (44%) przerwało leczenie po wystąpieniu AEs 3-4 stopnia, wszyscy po otrzymaniu 8-17 dawek, u których odnotowano VGPR lub CR.

Odnotowano 2 zgony, ze względu na powikłania amyloidozy AL, oboje po dyskontynuacji leczenia (przerwanie leczenia: 1. z powodu progresji choroby, 2. z własnego wyboru)

Sher 2016

Opis 2 przypadków pacjentów ze szpiczakiem mnogim i amyloidozą układową AL.

Przypadek 1: Pacjentem był 62-letni mężczyzna, który był poddany wcześniejszemu leczeniu z wykorzystaniem m.in. lenalidomidu, cyklofosfamidu, bortezomibu, oraz deksametazonu; pacjent dodatkowo otrzymał melfalan w zredukowanej dawce i autoSCT a następnie karfilzomib, oraz ponownie cyklofosfamid i deksametazon. Po wystąpieniu progresji choroby i pogorszeniu stanu klinicznego chorego rozpoczęto leczenie daratumumabem, które było dobrze tolerowane. Po 8 tygodniach leczenia odnotowano poprawę jego stanu sprawności, ustąpiło wcześniejsze krwawienie, co doprowadziło do zaprzestania wykonywania transfuzji. Po raz pierwszy od 4 lat występowania choroby, pacjent uzyskał normalizację stężenia FLC w surowicy.

Przypadek 2: Przypadek dotyczył 55-letniego mężczyzny, uprzednio leczonego schematem zawierającym cyklofosfamid, bortezomib, oraz deksametazon, następnie melfalan w wysokich dawkach oraz przeprowadzono SCT. Po odnotowaniu progresji choroby, włączono leczenie daratumumabem. Po 12 tygodniach leczenia odnotowano poprawę jakości życia pacjenta, poprawę funkcji nerek; odnotowano hematologiczną odpowiedź całkowitą. U pacjenta wystąpiła łagodna reakcja związana z infuzją (IRR) (odczucie pieczenia oczu, drapanie w gardle).

7. Bezpieczeństwo stosowania

W rozdziale 6. poza wynikami dotyczącymi skuteczności leczenia daratumumabem, przedstawiono wyniki odnoszące się do bezpieczeństwa stosowania tej substancji czynnej u pacjentów z amyloidozą.

7.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

ChPL

(Dane odzwierciedlają ekspozycję na produkt leczniczy DARZALEX w trzech zbiorczych, otwartych badaniach klinicznych obejmujących 156 pacjentów z nawrotowym i lekoopornym szpiczakiem mnogim, leczonych

² Kryteria odpowiedzi hematologicznej: CR- normalizacja poziomów i proporcji wolnych łańcuchów lekkich, ujemne oznaczenie immunoglobulin w surowicy i moczu; VGPR- różnica stężeń pomiędzy klonalnym łańcuchem w FLC, a łańcuchem nieklonalnym (dFLC) do 40 mg/l; PR- redukcja o ponad 50% dFLC; Brak odpowiedzi – redukcja mniejsza niż w PR

produktem leczniczym DARZALEX w dawce 16 mg/kg. Mediana czasu trwania terapii produktem leczniczym DARZALEX wyniosła 3,3 miesiące, a najdłuższe leczenie trwało 20 miesięcy.)

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były reakcje związane z infuzją (48%); Innymi często zgłaszanymi działaniami ($\geq 20\%$) były zmęczenie (39%), gorączka (21%), kaszel (21%), nudności (27%), ból pleców (23%), zakażenie górnych dróg oddechowych (20%), niedokrwistość (27%), neutropenia (22%) i trombocytopenia (20%).

Reakcje związane z infuzją

Reakcje związane z infuzją obejmowały m.in. działania niepożądane opisywane następującymi terminami: zatkanie nosa, kaszel, dreszcze, alergiczny nieżyt nosa, podrażnienie gardła, duszność, nudności (wszystkie $\geq 5\%$), skurcz oskrzeli (2,6%), nadciśnienie (1,3%) i niedotlenienie (1,3%). Mediana czasu wystąpienia reakcji wyniosła 1,5 godziny (zakres: 0,02 do 9,3 godzin). Mediany czasu trwania infuzji dla pierwszej, drugiej i kolejnych infuzji wyniosły odpowiednio: 7,0; 4,6 i 3,4 godzin.

Hemoliza

Istnieje teoretyczne ryzyko hemolizy. W badaniach klinicznych i obserwacjach postmarketingowych będzie prowadzone ciągłe monitorowanie tego zagrożenia

FDA 2019

W dokumencie FDA, jako najczęściej występujące AEs [występujące ($\geq 20\%$)] wskazano reakcje związane z infuzją, neutropenie, trombocytopenie, zmęczenie, nudności, biegunki, zaparcia, wymioty, skurcze mięśni, bóle stawów, bóle pleców, gorączka, dreszcze, zawroty głowy, bezsenność, kaszel, duszność, obrzęki obwodowe, obwodowa czuciowa neuropatia i zakażenie górnych dróg oddechowych.

8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie rejestracyjne dotyczy leczenia szpiczaka mnogiego, natomiast wskazanie, którego dotyczy wniosek określono jako amyloidoza serca, nerek, szpiku (ICD-10: C90.2, tj. pozaszpikowa postać szpiczaka).

Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

9. Konkurencyjność cenowa

Nie zidentyfikowano leków generycznych.

Poniżej zamieszczono dane o kosztach wnioskowanej technologii (zgodnie z art. 47 e ust. 1 pkt 12 ustawy o świadczeniach), tj. wartość netto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia wskazane we wniosku świadczeniodawcy.

Tabela 4. Koszty technologii wnioskowanej zgodnie ze zleceniem MZ

Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	Koszt netto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia [zł]	Koszt brutto (netto + 8% VAT) wnioskowanej terapii albo cykli leczenia [zł]
12 tygodni	jednej fiołki à 400 mg: ██████ wnioskowanej terapii (30 fiołek): ██████	jednej fiołki à 400 mg: ██████ wnioskowanej terapii (30 fiołek): ██████

W złożonym wniosku koszt netto jednej fiołki à 400 mg określono na ██████ zł, a wnioskowanej terapii (30 fiołek na 12 tygodni terapii) na ██████ zł. Koszt brutto jednej fiołki à 400 mg (oszacowanego jako koszt netto + 8% VAT) wynosi ██████ zł, a wnioskowanej terapii ██████ zł.

Na podstawie europejskich wytycznych klinicznych EMN 2018 za komparator uznano lenalidomid, pomalidomid i bendamustynę. Wszystkie trzy substancje są refundowane w Polsce, jednak w innych wskazaniach niż amyloidoza³. Dawkowanie komparatorów przyjęto na podstawie badań wymienionych w wytycznych EMN 2018, tj. Diaspenzieri 2012, Lentzsch 2015 i Palladini 2012. We wszystkich badaniach komparatory stosowano w skojarzeniu z deksametazonem, który znajduje się na liście leków refundowanych dostępnych w aptece. Koszty substancji czynnych oszacowano na podstawie danych o wielkości refundacji NFZ (ceny za mg ważone udziałem danego opakowania w refundacji) w okresie od czerwca do listopada 2018 r. za Ikar PRO, przy czym w przypadku:

- lenalidomidu wykluczono opakowanie à 25 mg, ponieważ postać farmaceutyczna leku to kapsułki twarde (brak możliwości dzielenia kapsułki i dostosowania dawki);
- pomalidomidu uwzględniono koszt opakowania à 2 mg, ponieważ ceny wszystkich opakowań są takie same, niezależnie od dawki, a wielkości refundacji NFZ pozostaje na znikomym poziomie;
- deksametazonu uwzględniono jedynie opakowania à 20 i 40 mg, ponieważ pozostałe opakowania uznano za niepraktyczne przy rozpatrywanym dawkowaniu.

W tabeli poniżej zaprezentowano koszty 12 tygodni (trzech 28-dniowych cykli) leczenia wybranymi komparatorami z perspektywy wspólnej. Nie uwzględniono kosztów leków stosowanych pomocniczo, np. aspiryny. W przypadku bendamustyny przyjęto, że powierzchnia ciała wynosi 1,7 m².

Tabela 5. Koszty technologii opcjonalnych

Komparator	Dawkowanie	Koszt brutto 12 tygodni terapii technologiami opcjonalnymi [zł]
pomalidomid	pomalidomid 2 mg/d deksametazon 40 mg/t	pomalidomid: 155 711,80 deksametazon: 344,13 SUMA: 156 055,93
bendamustyna 90 mg/m ²	bendamustyna 90 mg/m ² w dniach 1 i 2 deksametazon 40 mg w dniach 1, 8, 15, 22	bendamustyna: 1 138,59 deksametazon: 344,13 SUMA: 1 482,72
bendamustyna 100 mg/m ²	bendamustyna 100 mg/m ² w dniach 1 i 2 deksametazon 40 mg w dniach 1, 8, 15, 22	bendamustyna: 1 265,10 deksametazon: 344,13 SUMA: 1 609,23
lenalidomid	lenalidomid 15 mg/d w dniach 1-21 deksametazon 20 mg w dniach 1, 8, 15, 22	lenalidomid: 55 441,15 deksametazon: 172,07 SUMA: 55 613,22

³ Bendamustyna jest refundowana we wskazaniu ICD-10 C90.2 podanym w zleceniu MZ, natomiast kody opisujące amyloidozę to E85.

Z perspektywy wspólnej koszt 12 tygodni leczenia pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem wynosi 156 056 zł, bendamustyną w kojarzeniu z deksametazonem od 1 482 do 1 609 zł w zależności od dawkowania, a lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem 55 613 zł.

10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

W polskich wytycznych klinicznych PGSz 2017 zapadalność na pierwotną układową amyloidozę łańcuchów lekkich oszacowano na około 300 rocznie. Brak informacji ilu pacjentów będzie kwalifikować się do leczenia daratumumabem.

11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Poniżej zaprezentowano polskie i międzynarodowe wytyczne dot. leczenia amyloidozы pochodzące z raportu OT.4321.5.2019 (data wyszukiwania 28 stycznia 2019 r.). Odnaleziono zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej (PGSz 2017) oraz zalecenia European Myeloma Network (EMN 2018) dotyczące pierwotnej układowej amyloidozы łańcuchów lekkich (AL). W wytycznych EMN 2018 zaleca się stosowanie lenalidomidu, pomalidomidu, daratumumabu i bendamustyny u pacjentów opornych na inhibitory proteasomów (bortezomib, karfilzomib, iksazomib).

Bortezomib jest refundowany w ramach chemioterapii we wskazaniach opisanych kodami ICD-10 E85.8 (inne amyloidozы) oraz E85.9 (amyloidozа, nieokreślona). Na tej podstawie przyjęto, że w przypadku pacjenta wnioskującego o RDTL wykorzystano już możliwość leczenia bortezomibem.

Należy zauważyć, że lenalidomid oraz pomalidomid są obecnie refundowane w leczeniu szpiczaka mnogiego (ICD-10: C90.0), a więc w odmiennym niż wnioskowane wskazaniu. Bendamustyna refundowana jest we wskazaniu ICD-10 C90.2 (pozaszpikowa postać szpiczaka), tj. ujętym w zleceniu MZ, jednak należy zauważyć, że kody opisujące amyloidozę to E75. Przyjmując, że zlecenie dotyczy leczenia amyloidozы, lenalidomid, pomalidomidu, oraz bendamustyna zostały uznane za komparatory dla daratumumabu.

Tabela 6. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dotyczących amyloidozы

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PGSz 2017 (Polska)</p>	<p><u>Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytowego oraz innych dyskrazji plazmocytowych na rok 2017</u></p> <p><u>Zalecenia terapeutyczne dotyczące innych dyskrazji plazmocytowych - pierwotna układowa amyloidozа łańcuchów lekkich (AL)</u></p> <p>(...) Z uwagi na zróżnicowanie objawów klinicznych i zaawansowanie kliniczne w chwili rozpoznania, określenie standardu leczenia AL jest trudne. Podobnie jak w innych chorobach należących do dyskrazji plazmocytowych chorzy dzielą się na grupy w zależności od tego, czy są w stanie znieść leczenie chemioterapią wysokodawkowanym melfalanem (Mel) wspomaganym przeszczepieniem autologicznych komórek macierzystych (autologous stem cell transplantation; auto-HSCT). (...)</p> <p><u>Kwalifikacja do leczenia pierwotnej, układowej amyloidozы łańcuchów lekkich:</u></p> <p>Rozpoznanie AL – chorzy niekwalifikowani do transplantacji: (...) CyBorD (cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon), (...) TCD (talidomid, cyklofosfamid, deksametazon). (...)</p> <p>(...) Skojarzenie TalDex (talidomid z deksametazonem) z cyklofosfamidem (TDC) stosowane w terapii opornej/nawrotowej AL prowadzi do uzyskania HR [remisji hematologicznej - przyp. analityka] u 74% (w tym CR: 21%). (...)</p> <p>W ostatnich latach opublikowano wyniki dwóch badań klinicznych, w których stosowano bortezomib (Bort) w skojarzeniu z cyklofosfamidem i Dex (CyBorD). Biorąc pod uwagę skuteczność tego protokołu leczenia i brak niekorzystnego wpływu na krwiotwórcze komórki macierzyste, może on być stosowany w terapii indukującej remisję przed auto-SCT. (...)</p> <p><u>Skuteczność leczenia pierwotnej układowej amyloidozы łańcuchów lekkich:</u></p> <p>Standardowa chemioterapia:</p> <p>TCD (talidomid, cyklofosfamid, deksametazon): remisje hematologiczne 74%, odpowiedź narządowa 33%, całkowite przeżycie - mediana 3,4 m-ce;</p> <p>CLD (cyklofosfamid, lenalidomid, deksametazon): remisje hematologiczne 60%, odpowiedź narządowa 24%, całkowite przeżycie - mediana 3,1 m-ce;</p> <p>CyBorD (cyklofosfamid, bortezom b, deksametazon): remisje hematologiczne 81%, odpowiedź narządowa – brak danych, całkowite przeżycie – 2 lata u 98% pacjentów</p> <p>(...)</p> <p>W wytycznych w części dotyczącej amyloidozы nie podano siły zaleceń i poziomu dowodów naukowych.</p>
<p>EMN 2018 (Europa)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące diagnozy i leczenia pacjentów z rzadkimi dyskrazjami plazmocytowymi</u></p> <p><u>Pierwotna układowa amyloidozа łańcuchów lekkich (AL)</u></p> <p>U pacjentów z niskim ryzykiem cytogenetycznym, kwalifikujących się do transplantacji (stan wg Mayo Clinic 1-2, PS 0-2, wiek <65 lat, eGFR > 50 ml/min/1,74 m², NYHA <3, EF >45%, sBP >90 mm Hg, DLCO > 50%) można rozważyć indukcję przy pomocy schematu cyklofosfamid/deksametazon/bortezomid, o ile naciekanie szp ku kostnego wynosi >10%, następnie ASCT/HDM (1B). Jeśli nie uzyskano odpowiedzi całkowitej rozważyć zastosowanie bortezom bu po ASCT (1B).</p> <p>U pacjentów z pośrednim ryzykiem cytogenetycznym (pacjenci niekwalifikujący się do transplantacji, stan wg Mayo Clinic 1-3a), rozważyć MDex u pacjentów z neuropatią lub t(11;14), a schemat VCD (bortezom b, cyklofosfamid,</p>

	<p>deksametazon) u pacjentów z delecją 1q21 lub niewydolnością nerek (1B). U pacjentów z wysokim dFLC BMDex wydaje się być najbardziej efektywną opcją leczenia (1B).</p> <p>U pacjentów z wysokim ryzykiem zdecydowanie rekomendowane są schematy oparte na bortezomibie i dostosowywaniu dawki (1B).</p> <p>U pacjentów z nawrotem lub chorobą oporną na leczenie, u których nie stosowano inhibitorów proteasomów, rozważyć bortezom b i icksazomib. U pacjentów z chorobą oporną na inhibitory proteasomów rozważyć lenalidomid, pomalidomid, daratumumab i bendamustynę. U pacjentów, u których nie stosowano leków alkilujących rozważyć MDex lub nawet ASCT, jeśli pacjent się kwalifikuje. Początkowe leczenie może być powtórzone, jeśli było skuteczne.</p> <p>Określenie stosunku korzyści do ryzyka:</p> <p>1 – dowody silnie wskazują na przewagę korzyści nad potencjalnym ryzykiem lub na przewagę ryzyka nad potencjalnymi korzyściami.</p> <p>Poziom dowodów naukowych:</p> <p>B – dowody pochodzące z badań randomizowanych lub obserwacyjnych z istotnymi ograniczeniami metodologicznymi.</p>
--	---

AL – amyloidoza łańcuchów lekkich, **ASCT** – autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych, **BMDex** – bortezomib, melfalan, deksametazon; **Bort** – bortezomid, **CLD** – cyklofosfamid, lenalidomid, deksametazon, **CR** – remisja całkowita, **CyBorD** – cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon, **Dex** – deksametazon, **dFLC** – różnica stężeń wolnych łańcuchów lekkich w surowicy (kappa - lambda lub lambda – kappa; ang. *difference between involved and uninvolved FLCs*), **DLCO** - badanie zdolności dyfuzji gazów w płucach; **EF** – frakcja wyrzucania lewej komory; **eGFR** – wskaźnik przesączania kłębuszkowego; **EMN** - European Myeloma Network, **HDM** – melfalan w wysokich dawkach; **HR** – remisja hematologiczna, **MDex** – melfalan i deksametazon; **Mel** – melfalan; **NYHA** - klasyfikacja niewydolności serca wg New York Heart Association; **PGSz** – Polska Grupa Szpiczakowa, **PS** – stopień sprawności wg WHO; **sBP** – skurczowe ciśnienie tętnicze; **Tal** – talidomid, **TCD** – talidomid, cyklofosfamid, deksametazon, **VCD** – bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon.

12. Opinie ekspertów

Wystąpiono z prośbą o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad raportem nie otrzymano opinii eksperckich.

13. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

- Arnall 2018** Arnall JR, Usmani SZ, Adamu H i in. Daratumumab, pomalidomide, and dexamethasone as a bridging therapy to autologous stem cell transplantation in a case of systemic light-chain amyloidosis with advanced cardiac involvement. *J Oncol Pharm Pract.* 2018 Nov 26;1078155218815305.
- Gran 2018** Gran C, Gahrton G, Alici E. i in. Case Report: Treatment of light-chain amyloidosis with daratumumab monotherapy in two patients. *Eur J Haematol.* 2018 Apr;100(4):386-388.
- Kaufman 2017** Kaufman GP, Schrier SL, Lafayette RA, Daratumumab yields rapid and deep hematologic responses in patients with heavily pretreated AL amyloidosis. *Blood.* 2017 Aug 17;130(7):900-902.
- Sher 2016** Sher T, Fenton B, Akhtar A i in. First report of safety and efficacy of daratumumab in 2 cases of advanced immunoglobulin light chain amyloidosis. *Blood.* 2016 Oct 13;128(15):1987-1989.
- Diaspenzieri 2012** Dispenzieri A, Buadi F i in. Activity of pomalidomide in patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis. *Blood.* 2012;119:5397–404.
- Lentzsch 2015** Lentzsch S, Comenzo RL i in. Updated results of a phase 2 study of bendamustine in combination with dexamethasone (Ben/Dex) in patients with previously-treated systemic light-chain (AL) amyloidosis [abstract]. *Blood.* 2015;126:3041.
- Palladini 2012** Palladini G, Russo P i in. Salvage therapy with lenalidomide and dexamethasone in patients with advanced AL amyloidosis refractory to melphalan, bortezomib, and thalidomide. *Ann Hematol.* 2012;91:89–92.

Rekomendacje kliniczne

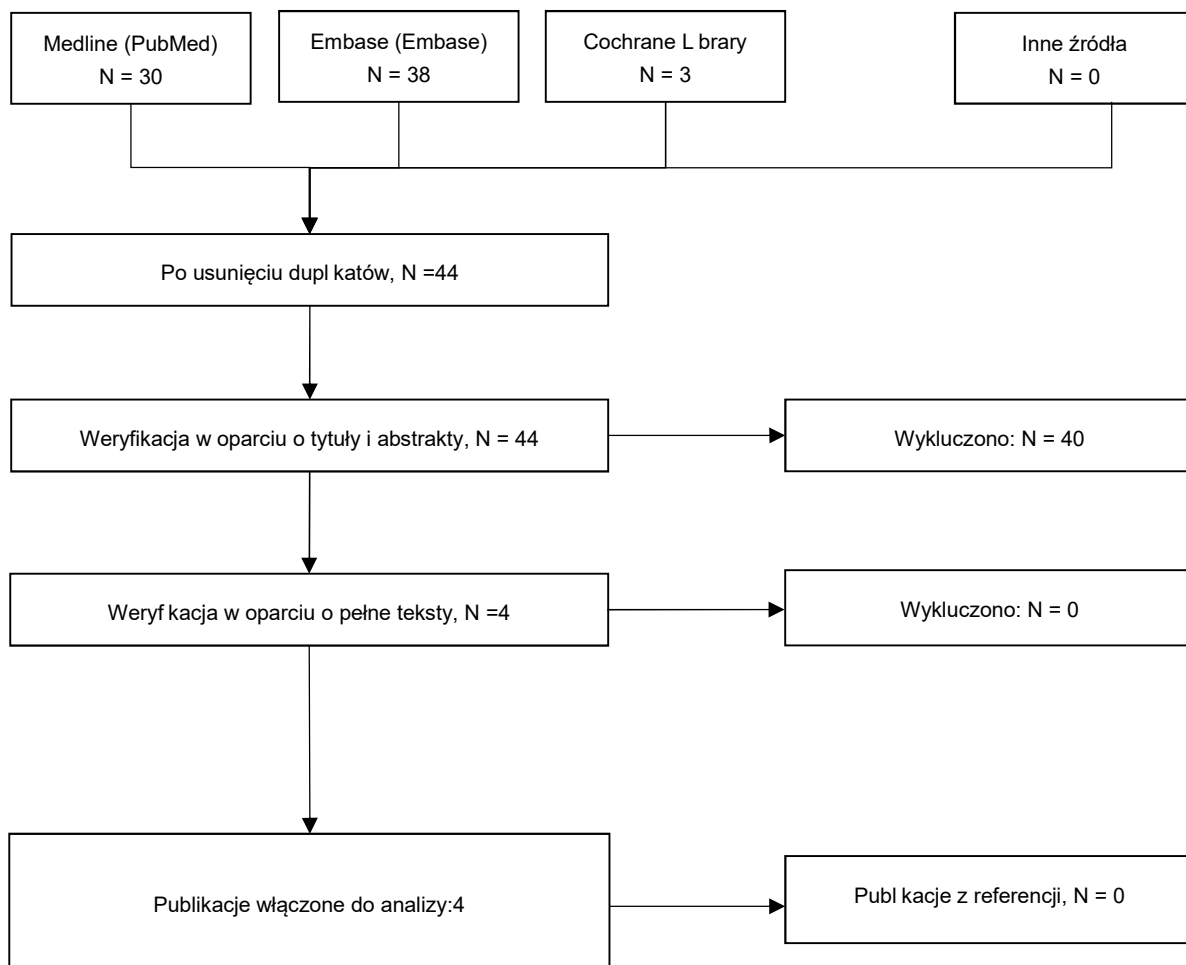
- PGSz 2017** Dmoszyńska A, et al. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozytowego oraz innych dyskrazji plazmocytozytowych na rok 2017. *Acta Haematologica Polonica* 2017, 48(2):55-103
- EMN 2018** Gavriatopoulou M, et al. European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias. *Leukemia* 2018 Sep;32(9):1883-1898

Pozostałe publikacje

- ChPL Darzalex** Charakterystyka Produktu Leczniczego Darzalex (daratumumab) (data aktualizacji: 14.01.2019 r.)

14. Załączniki

Diagram selekcji badań



Strategie wyszukiwania publikacji**Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed (data ostatniego wyszukiwania: 27.02.2019 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
#1	Amyloidosis*[Title/Abstract]	22138
#2	"Amyloidosis"[Mesh]	22829
#3	("Amyloidosis"[Mesh]) OR Amyloidosis*[Title/Abstract]	29104
#4	daratumuma*[Title/Abstract]	355
#5	Darzalex[Title/Abstract]	11
#6	(Darzalex[Title/Abstract]) OR daratumuma*[Title/Abstract]	355
#7	((Darzalex[Title/Abstract]) OR daratumuma*[Title/Abstract]) AND (("Amyloidosis"[Mesh]) OR Amyloidosis*[Title/Abstract])	20

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 27.02.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
#1	amyloidosis.ab,kw,ti.	26077
#2	amyloidoses.ab,kw,ti.	1089
#3	1 or 2	26590
#4	Darzalex.ab,kw,ti.	26
#5	daratumumab.ab,kw,ti.	929
#6	4 or 5	931
#7	3 and 6	38

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 27.02.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
#1	("amyloidoses"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3
#2	("amyloidosis"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	350
#3	#1 or #2	350
#4	MeSH descriptor: [Amyloidosis] explode all trees	125
#5	#3 or #4	368
#6	(Darzalex):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#7	(daratumumab):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	113
#8	#6 or #7	113
#9	#5 and #8	3