Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Darzalex (daratumumab)

we wskazaniu:

nawracający i oporny szpiczak mnogi (ICD-10: C90.0)

Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych

Nr: OT.422.4.2020

Data ukończenia: 5 luty 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).*

***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem 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 2019 r., poz.1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).*

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

***Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: nie dotyczy.*

*Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o., Novartis Poland sp. z o.o. oraz Takeda Pharma sp. z o.o.).*

***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o., Novartis Poland sp. z o.o. oraz Takeda Pharma 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 2019 r., poz.1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 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., Novartis Poland sp. z o.o. oraz Takeda Pharma sp. z o.o.*

*Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.*

***Zakres wyłączenia jawności**: nie dotyczy.*

***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz.1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).*

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

***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: osoba fizyczna.*

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Auto-PBSCT	Przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych uzyskanych z krwi obwodowej.
CAR	Chimeryczny receptor (chimeric antygen receptor)
CBR	korzyści kliniczne z leczenia
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CTD	Cyklofosfamid, talidomid, deksametazon
ECOG	Skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
E-Ld	Elotuzumab, lenalidomid i deksametazon
E-Pd	Elotuzumab, pomalidomid i deksametazon
ESMO	European Society for Medical Oncology
FAS	Pełna analizowana grupa (ang. full analysis set)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IMWG	International Myeloma Working Group
IRC	Niezależna Komisja Rewizyjna (ang. Independent Review Committee)
ISS	Klasyfikacja Prognostyczna (ang. International Staging System)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Ld	Lenalidomid i deksametazon
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2019 poz. 499)
mEBMT	Europejskiej Grupy ds. Transplantacji Szpiku Kostnego (ang. European Bone Marrow Transplant Group)
MR	Minimalna odpowiedź
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
ORR	Odsetka odpowiedzi całkowitej, ogólny wskaźnik odpowiedzi
OS	Przeżycie całkowite
PD	Choroba postępująca
PFS	Czas przeżycia bez progresji (ang. progression-free survival)
PGSz	Polska Grupa Szpiczakowa
PI	Inhibitor proteasomów (ang. proteasome inhibitor)
PomDex	Pomalidomid, deksametazon
PR	Częściowa odpowiedź (ang. partial response)
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowej
RRMM	Oporny, nawrotowy szpiczak mnogi (ang. relapsed, refractory multiple myeloma)
sCR	Ścisła pełna odpowiedź
SCT	Przeszczep komórek macierzystych (ang. stem cell transplant)
SD	Stabilna choroba

Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz.1373. z późn. zm.)
VCD	Bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon
VGPR	Bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. very good partial response)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów **3**
Spis treści **5**
1. Podstawowe informacje o zleceniu **6**
2. Podsumowanie **7**
3. Przedmiot i historia zlecenia **9**
4. Problem decyzyjny **10**
4.1. Problem zdrowotny 10
4.2. Technologia wnioskowana 11
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii 11
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii 12
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją **13**
6. Analiza kliniczna **14**
6.1. Opis metodyki 14
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu 14
6.3. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa 14
7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania **19**
8. Konkurencyjność cenowa **20**
9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców **22**
10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej **23**
11. Piśmiennictwo **34**
12. Załączniki **35**
12.1. Strategie wyszukiwania publikacji 35

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT i znak pisma zlecającego:

13.01.2020 r., znak pisma: PLD.46434.7133.2019.AK

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 20 mg/ml, (5 ml)
  - Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 20 mg/ml, (20 ml)
- Wnioskowane wskazanie:

nawracający i oporny szpiczak mnogi (ICD-10: C90.0)

Typ zlecenia:

- ☑ **art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cykli 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 cykli 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:

Koszt 1 fiolki 20 ml: [redacted]

Koszt 1 fiolki 5 ml: [redacted]

Pełny koszt terapii: [redacted] (3 miesiące)

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem znak PLD.46434.7133.2019.AK (data wpływu do AOTMiT 13.01.2020 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Darzalex (daratumumab) w terapii skojarzonej z deksametazonem, we wskazaniu: nawracający i oporny szpiczak mnogi (ICD-10: C90.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu dotychczasowe leczenie obejmowało:

- CTD – cyklofosfamid, talidomid, deksametazon
- VCD – bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon
- PomDex – pomalidomid, deksametazon
- auto-PBSCT – przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych.

Produkt Darzalex jest aktualnie refundowany (w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem) w ramach programu lekowego B.54. *„Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD10 C90.0).*

Problem zdrowotny

Szpiczak mnogi (szpiczak plazmocytowy) (ICD-10 C90.0) jest nadmiernym i nieprawidłowym mnożeniem się nieprawidłowych plazmocytów najczęściej zlokalizowanym w kościach płaskich. Oporny szpiczak jest określany jako choroba, która nie odpowiada na pierwotną lub kolejne terapie bądź następuje progresja występująca w ciągu 60 dni od ostatniej terapii.

Najczęstszym symptomem jest ból kostny (lędźwiowy odcinek kręgosłupa, miednica, żebra), któremu towarzyszą objawy neurologiczne, hiperkalcemia i jej następstwa, nawracające zakażenia układu oddechowego i moczowego, niewydolność nerek, neuropatia obwodowa. Szpiczak mnogi stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych i ok 14% nowotworów układu krwiotwórczego. Zapadalność roczna w Europie waha się od 4,5/100 000 do 5,8/100 000. W Polsce zarejestrowano: 1 504 w 2013 r. i 1 413 w 2012 r. nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych (wg ICD-10: C90), jednak dane te są najprawdopodobniej zaniżone. W przypadku opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego stosuje się schematy 2- i 3-lekowe, złożone z leków takich jak talidomid, lenalidomid, bortezomib – najczęściej z glikokortykosteroidami i ewentualnie tradycyjnymi lekami cytotoksycznymi. Wybór terapii zależy od wcześniejszego leczenia, czasu utrzymywania się odpowiedzi, wieku, stanu sprawności chorego, chorób współistniejących, dostępności leków oraz od dynamiki choroby.

Technologie alternatywne

Jako nierefundowane w Polsce terapie alternatywne dla daratumumabu (w skojarzeniu z deksametazonem) przyjęto (na podstawie wytycznych klinicznych): elotuzumab, iksazomib oraz panobinostat.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Nie odnaleziono dowodów z wyższych poziomów klasyfikacji, tj. przeglądów systematycznych, badań RCT, lub badań obserwacyjnych dotyczących oceny efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania daratumumabu w skojarzeniu deksametazonem (skojarzenie dwulekowe) w ocenianej populacji.

Odnaleziono badanie Boyle 2019. Jest to otwarte badanie II fazy, w którym przedstawiono wyniki leczenia daratumumabem w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów: z wcześniej leczonym szpiczakiem, po nieskutecznym leczeniu lenalidomidem, pomalidomid i bortezomibem i którzy nie zostali zakwalifikowani do ponownego leczenia tymi lekami.

Boyle 2019

Pacjenci otrzymywali infuzje daratumumabu w połączeniu z cotygodniowym deksametazonem aż do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Pięćdziesięciu siedmiu pacjentów włączono do badania i oceniono odpowiedź na leczenie. Ogólny odsetek odpowiedzi i wskaźnik korzyści klinicznych wyniósł odpowiednio 33% (n = 19) i 48% (n = 27). Pięciu (8 8%) pacjentów uzyskało bardzo dobrą odpowiedź częściową lub lepszą. Mediana czasu do odpowiedzi wyniosła 4 tygodnie. Dla pacjentów odpowiadających mediana przeżycia bez progresji wyniosła 6,6 miesięcy, w porównaniu do 3,7 miesięcy (3,0–5,5) dla osób

z minimalną lub stabilną chorobą. Mediana przeżycia całkowitego (OS) dla wszystkich pacjentów wyniosła 16,7 miesięcy (11,2–24,0). Dla pacjentów odpowiadających mediana OS wynosiła 23,23 miesiące, podczas gdy dla pacjentów z postępującą chorobą wyniosła 2,97 miesięcy. Częstość występowania reakcji niepożądanych związanych z infuzją wynosiła 37%. Zdarzenia niepożądane z nimi związane były łatwo niwelowane za pomocą rutynowych procedur i nie doprowadziły do zmniejszenia dawki ani trwałego przerwania leczenia. Autorzy badania wnioskują, że leczenie daratumumabem i deksametazonem daje znaczącą długoterminową korzyść przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa dla pacjentów z potrójną RRMM.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Koszt 3-miesięcznej terapii 1 pacjenta lekami Darzalex (daratumumab) w skojarzeniu z deksametazonem na podstawie danych ze zlecenia MZ wyniesie ok. [redacted] PLN netto (ok. [redacted] PLN brutto). Przy uwzględnieniu ceny z Obwieszczenia MZ koszt ten wyniesie około 176 tys. PLN netto (ok. 200 tys. PLN brutto).

Natomiast koszt roczny to ok. [redacted] PLN netto (ok. [redacted] PLN brutto) przy wykorzystaniu ceny ze zlecenia MZ oraz ok. 405 tys. PLN netto (ok. 460 tys. PLN brutto) przy wykorzystaniu ceny z Obwieszczenia MZ.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem znak PLD.46434.7133.2019.AK (data wpływu do AOTMiT 13.01.2020 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków:

- Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 20 mg/ml, (5 ml)
- Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 20 mg/ml, (20 ml)

we wskazaniu: nawracający i oporny szpiczak mnogi (ICD-10: C90.0).

Zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem MZ z dnia 20 grudnia 2019 r.[1] produkt leczniczy Darzalex (daratumumab) jest refundowany w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD10 C90.0)". Obecnie dostępne są dwie refundowane prezentacje leku Darzalex, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml: 1 fiol. á 20 ml i 1 fiol. á 5 ml.

Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu dotychczasowe leczenie obejmowało:

- CTD – cyklofosfamid, talidomid, deksametazon
- VCD – bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon
- PomDex – pomalidomid, deksametazon
- auto-PBSCT – przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych uzyskanych z krwi obwodowej.

Produkt leczniczy Darzalex był przedmiotem oceny Agencji w leczeniu szpiczaka plazmocytowego (ICD-10: C90.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych w 2017 r.[2] oraz w ramach programu lekowego (w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem) w 2018 r.[3], a także w leczeniu:

- szpiczaka plazmocytowego u pacjenta ze współistniejącą chorobą Gauchera (w skojarzeniu z inhibitorem proteasomu oraz deksametazonem) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych w 2018 r.[4]
- amyloidozy serca, nerek oraz szpiku (ICD-10: C90.2) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych w 2019 r.[5]
- nowotworu układu krwiotwórczego z blastycznych plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych z zajęciem szpiku, skóry i węzłów chłonnych (ICD-10: C92) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych w 2019 r.[6]
- białaczki plazmatycznokomórkowej (ICD-10: C90.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych w 2019 r.[7]

[1] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2020 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-grudnia-2019-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2020-r

[2] http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5116-116-2017-zlc BIP: 116/2017

[3] http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5512-80-2018-zlc BIP: 80/2018

[4] http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5760-198-2018-zlc BIP: 198/2018

[5] http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5941-44-2019-zlc BIP: 44/2019

[6] http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6373-246-2019-zlc BIP 246/2019

[7] http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6457-287-2019-zlc BIP: 287/2019

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

SZPICZAK MNOGI (ICD-10: C90.0)

Definicja problemu zdrowotnego

Szpiczak mnogi (plazmocytowy) jest niejednorodnym genetycznie, klonalnym rozrostem komórek plazmatycznych, mających najczęściej zdolność do produkowania immunoglobuliny lub jej fragmentów. Jest nowotworem wywodzącym się z komórek B w końcowym etapie różnicowania, po dokonaniu rekombinacji klasy (zmiana izotypu) łańcucha ciężkiego immunoglobuliny, które w przypadkach typowych wydzielają białko monoklonalne, tzw. białko M [PGSz 2015].

Oporny szpiczak jest określany jako choroba, która nie odpowiada na pierwotną lub kolejne terapie bądź następuje progresja występująca w ciągu 60 dni od ostatniej terapii. Choroba nieodpowiadająca to zarówno niepowodzenie, jak i osiągnięcie minimalnej odpowiedzi lub też rozwój progresji choroby podczas terapii. Wyróżnia się dwa rodzaje opornego szpiczaka mnogiego: oporny i nawrotowy oraz pierwotnie oporny. Szpiczak oporny i nawrotowy jest definiowany jako choroba, która nie odpowiada na terapię ratunkową lub postępuje w ciągu 60 dni od ostatniej terapii u pacjentów, którzy osiągnęli minimalną odpowiedź lub lepiej w pewnym momencie wcześniej, a następnie postępuje w ich przebiegu choroby. Szpiczak pierwotnie oporny to choroba nieodpowiadająca u pacjentów, którzy nigdy nie osiągnęli minimalnej odpowiedzi lub lepiej na jakąkolwiek terapię.

Nawrót szpiczaka to wcześniej leczona choroba, która postępuje i wymaga rozpoczęcia leczenia ratunkowego, ale nie spełnia kryteriów pierwotnie opornego szpiczaka ani nawrotowego i opornego szpiczaka [Rajkumar 2011].

Tabela 1. Odpowiedzi na leczenie wg IMWG [Rajkumar 2011]

Odpowiedź	Kryteria wg IMWG
Minimalna odpowiedź	≥25 ale ≤49% redukcja białka M w surowicy i redukcja o 50-89% białka M w moczu podczas 24 h. Oprócz ww. kryterium wymaga się redukcji 25-49% plazmocytoma w tkankach miękkich, jeżeli są obecne w wartościach początkowych. Brak wzrostu w rozmiarze lub liczbie litycznych zmian kostnych (rozwój złamania kompresyjnego nie wyklucza odpowiedzi).
Progresja choroby	Wzrost ≥25% z najniższej wartości odpowiedzi w jednej lub więcej z następujących: • białka M w surowicy i/lub (absolutny wzrost wynosi ≥0,5 g/dl), • białka M w moczu i/lub (absolutny wzrost wynosi ≥200 mg/24 h), • tylko u pacjentów bez mierzalnego białka M w surowicy i moczu; różnica stężeń pomiędzy klonalnym wolnym łańcuchem lekkich a łańcuchem nieklonalnym (absolutny wzrost wynosi > 10 mg/dl), • odsetek plazmocytów w szp ku (absolutny odsetek wynosi ≥10%), • wyraźny rozwój nowych zmian kostnych lub plazmocytoma w tkankach miękkich albo udokumentowane powiększenie istniejących zmian kostnych lub plazmocytoma w tkankach miękkich, • rozwój hiperkalcemii (skorygowany wapń w surowicy >11,5 mg/dl lub 2,65 mmol/l) jednoznacznie związanej z proliferacją.
Nawrót	Kliniczny nawrót wymaga jednego lub więcej z następujących bezpośrednich wskaźników postępu choroby i/lub dysfunkcji końcowej narządów (cechy CRAB), które uważane są za związane z proliferacyjnym zaburzeniami plazmocytów: • rozwój nowych plazmocytoma w tkankach miękkich lub zmiany kostne w przeglądzie kostnym, obrazie rezonansu magnetycznego lub innym obrazie, • wyraźny wzrost rozmiaru istniejących plazmocytoma lub zmian kostnych. Udokumentowany wzrost jest definiowany jako 50% (ale min. o 1 cm) zwiększenie mierzonych kolejno sum produktów wzdłuż średnicy mierzalnych zmian chorobowych, • hiperkalcemia (>11,5 mg/dl lub 2,65 mmol/l), • spadek hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol) lub o mniej niż 10 g/dl, • wzrost kreatyniny w surowicy o ≥2 mg/dl (≥177 mmol/l), • lepkość krwi (*hyperviscosity*).

Epidemiologia

Szpiczak mnogi stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych i ok 14% nowotworów układu krwiotwórczego. Zapadalność roczna w Europie waha się od 4,5/100 000 do 5,8/100 000. Występuje nieco częściej u mężczyzn, szczyt zachorowań przypada na 7. dekadę życia (mediana wieku 70 lat). Około 5% chorych jest w wieku < 60 lat, a 2% przed 40 r.ż. [Szczeklik 2015].

W Polsce zarejestrowano: 1 504 w 2013 r. i 1 413 w 2012 r. nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych (wg ICD-10: C90), jednak dane te są najprawdopodobniej

zaniżone z powodu niedorejestrowania, na co wskazuje niski wskaźnik zachorowania/zgony (odpowiednio: 1,3 i 1,2) [PGSz 2015, KRN]. Brak jest danych epidemiologicznych dla nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego.

Obraz kliniczny

Objawy są powodowane przez rozrost komórek nowotworowych i wydzielane przez nie białka i cytokiny. Najczęstszym symptomem jest ból kostny (lędźwiowy odcinek kręgosłupa, miednica, żebra), któremu towarzyszą objawy neurologiczne (niedowłady i porażenia kończyn), hiperkalcemia i jej następstwa, nawracające zakażenia układu oddechowego i moczowego, niewydolność nerek (u ok. 30% w chwili rozpoznania), neuropatia obwodowa (zwykle ruchowo-czuciowa), zespół nadmiernej lepkości (u <10%), powiększenie wątroby, rzadko obwodowych węzłów chłonnych i śledziony, a także żółtaki na dłoniach i podeszwach stóp [Szczeklik 2015].

Charakterystyczne jest wystąpienie triady objawów: zwiększonego odsetka plazmocytów w szpiku, obecność białka M (monoklonalnego) w surowicy lub moczu i zmian osteolitycznych w kościach. Rzadko, w tzw. postaci niewydzielającej, szpiczak przebiega bez obecności białka M w surowicy i moczu [Szczeklik 2015].

Rokowanie i przebieg naturalny

Szpiczak mnogi pozostaje nieuleczalną chorobą, w której ok. 1/3 pacjentów nie odpowiada na I linię leczenia a ewentualny nawrót choroby występuje u praktycznie wszystkich pacjentów, którzy uzyskali wstępną odpowiedź [MSAG 2015]. Nawrót szpiczaka może rozwijać się powoli bez klinicznych oznak i objawów lub szybko z lub bez klinicznych komplikacji [IMWG 2013].

Mediana czasu przeżycia chorych z objawową postępującą postacią choroby nie przekraczała dawniej 3-4 lat, ale ostatnio dzięki wprowadzeniu nowych leków wydłużyła się do 5-6 lat, zwłaszcza w grupie chorych młodszych [Szczeklik 2015]. Mediana czasu przeżycia u pacjentów z nawrotem choroby wynosi tylko 1,5 roku, a przebieg kliniczny charakteryzuje się skróceniem trwania odpowiedzi wraz ze wzrostem liczby schematów terapii ratunkowych [Cornell 2016].

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie	Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 20 mg/ml, (5 ml) Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 20 mg/ml, (20 ml)
Kod ATC	L01XC24
Substancja czynna	Daratumumab
Wnioskowane wskazanie	Nawracający i oporny szpiczak mnogi (ICD-10: C90.0)
Dawkowanie (zgodnie ze zleceniem MZ)	16 mg/kg m.c.
Droga podania	Dożylna
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 miesiące
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Daratumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1κ, 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 szp kowego (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

4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego w Polsce

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 maja 2016 r. nr EU: EU/1/16/1101/001-003
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Darzalex jest wskazany: • w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub z bortezomibem, melfalanem i prednizonem, w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalif kują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych, • w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych, • w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem, w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię, • 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.
Status leku sierocego	Tak, we wskazaniu szpiczak plazmocytowy (od 17.07.2013 r.)[8]
Warunki dopuszczenia do obrotu	*Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic Safety Update Reports PSUR)* Wymagania do przedłożenia PSUR 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: EMA https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/darzalex

[8] https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3131153

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

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano odpowiedzi od ankietowanych ekspertów klinicznych.

6. Analiza kliniczna

6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania daratumumabu w skojarzeniu z deksametazonem we wnioskowanym wskazaniu, przeszukano medyczne bazy danych: Medline, Embase oraz Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 20.01.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 12.1. Przegląd prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu (100% zgodności).

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania.

Populacja: pacjenci z nawracającym i opornym szpiczakiem mnogim.

Interwencja: daratumumab stosowany w skojarzeniu z deksametazonem (skojarzenie dwulekowe).

Komparator: nie ograniczono.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwenci w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne; serie przypadków i opisy przypadków. W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania o najwyżej jakości. Do analizy nie włączano publikacji w postaci abstraktów konferencyjnych.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji, badania z dostępnymi wynikami.

6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Nie odnaleziono dowodów z wyższych poziomów klasyfikacji, tj. przeglądów systematycznych, badań RCT, dotyczących oceny efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania daratumumabu w skojarzeniu deksametazonem (skojarzenie dwulekowe) w ocenianej populacji.

Odnaleziono badanie Boyle 2019. Jest to otwarte badanie II fazy, w którym przedstawiono wyniki leczenia daratumumabem w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów: z wcześniej leczonym szpiczakiem, po nieskutecznym leczeniu lenalidomidem, pomalidomid i bortezomibem, którzy nie zostali zakwalifikowani do ponownego leczenia tymi lekami.

Poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę badania Boyle 2019.

6.3. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono charakterystykę i wyniki badania włączonego do analizy.

Tabela 4. Charakterystyka dodatkowego badania opisowego włączonego do analizy klinicznej

Badanie	Metodyka	Charakterystyka populacji	Wyniki
Boyle 2019 Źródło finansowania: *Brak informacji*	**Typ badania:** otwarte badanie II fazy **Interwencja**: Pacjenci otrzymywali daratumumab (16 mg / kg) w postaci dożylnej infuzji w cyklu 28-dniowym. Daratumumab podawano co tydzień podczas pierwszych dwóch 28-dniowych cykli, co drugi tydzień podczas cykli 3–6 i co miesiąc od cyklu 7 do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Deksametazon był podawany w dawce 40 mg tygodniowo w przypadku pacjentów	Badani pacjenci mieli co najmniej 18 lat, rozpoznany nawracający i oporny szpiczak mnogi i oczekiwaną długością życia większą niż 6 miesięcy. **Kryteria włączenia:** - Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) <3, - stężenie aminotransferazy asparaginianowej lub aminotransferazy alaninowej w surowicy ≤3 wyższe razy niż górna granica normy,	**I rzędowe punkty końcowe** - ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR) na daratumumab i deksametazon [w tym odpowiedź całkowita (CR), VGPR i PR]. **II rzędowe punkty końcowe** - czas do progresji podczas leczenia, - czas trwania odpowiedzi, - PFS - OS, - bezpieczeństwo,

Badanie	Metodyka	Charakterystyka populacji	Wyniki
	<70 r. życia i 20 mg tygodniowo pacjentom w wieku ≥ 70 lat. **Okres obserwacji:** mediana czasu obserwacji w momencie analizy wyniosła 22,8 miesięcy (95% CI 20–27,8).	-stężenie bilirubiny w surowicy ≤34,2 µmol / l, - mierzony lub obliczony klirens kreatyniny> 30 ml / min, -liczba płytek ≥ 50 x 10^9 / l, - stężenie hemoglobiny co najmniej 85 g / l, - bezwzględna liczba neutrofili ≥ 1 x 10^9 / l. - wynik testu ciążowego negatywny **Kryteria wyłączenia:** Nie podano.	- wskaźniki korzyści klinicznych - jakość życia. Odpowiedzi oceniono zgodnie z kryteriami Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (IMWG) oraz Europejskiej Grupy ds. Transplantacji Krwi i Szpiku (EBMT).

VGPR – bardzo dobra odpowiedź częściowa, **PR** – częściowa odpowiedz

Metodyka badania

Od grudnia 2015 r. do września 2016 r. 76 pacjentów zakwalifikowano do 30 ośrodków, z których 57 (89%) włączono do badania. Mediana wieku wynosiła 67 lat (zakres 30–80), a 52% stanowili mężczyźni. Mediana czasu od wstępnej diagnozy wyniosła 6,6 lat (0,82–22 lata). Większość pacjentów (88%) miała szpiczaka IgG lub IgA, a 25% miało PS ECOG 2. Spośród 57 pacjentów, których można było ocenić, mediana liczby wcześniejszych terapii wyniosła sześć (zakres 3–10), 63% pacjentów otrzymało co najmniej jeden autologiczny przeszczep komórek macierzystych. Wszyscy pacjenci byli oporni na lenalidomid, pomalidomid i bortezomib, a 10% pacjentów miało progresję po karfilzomibie.

Skuteczność

1) Otrzymane leczenie

Mediana liczby cykli daratumumabu przed progresją wynosiła cztery (zakres 1–31). Sześćdziesiąt procent pacjentów ukończyło co najmniej cztery cykle terapii, a 26% otrzymało co najmniej osiem cykli. Spośród 57 ocenianych pacjentów 49 (86%) zaprzestało leczenia z powodu postępującej choroby, a czterech (7%) zaprzestało wcześniejszego leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, z których 75% nie miało odpowiedzi na daratumumab.

2) Odpowiedzi na daratumumab i deksametazon

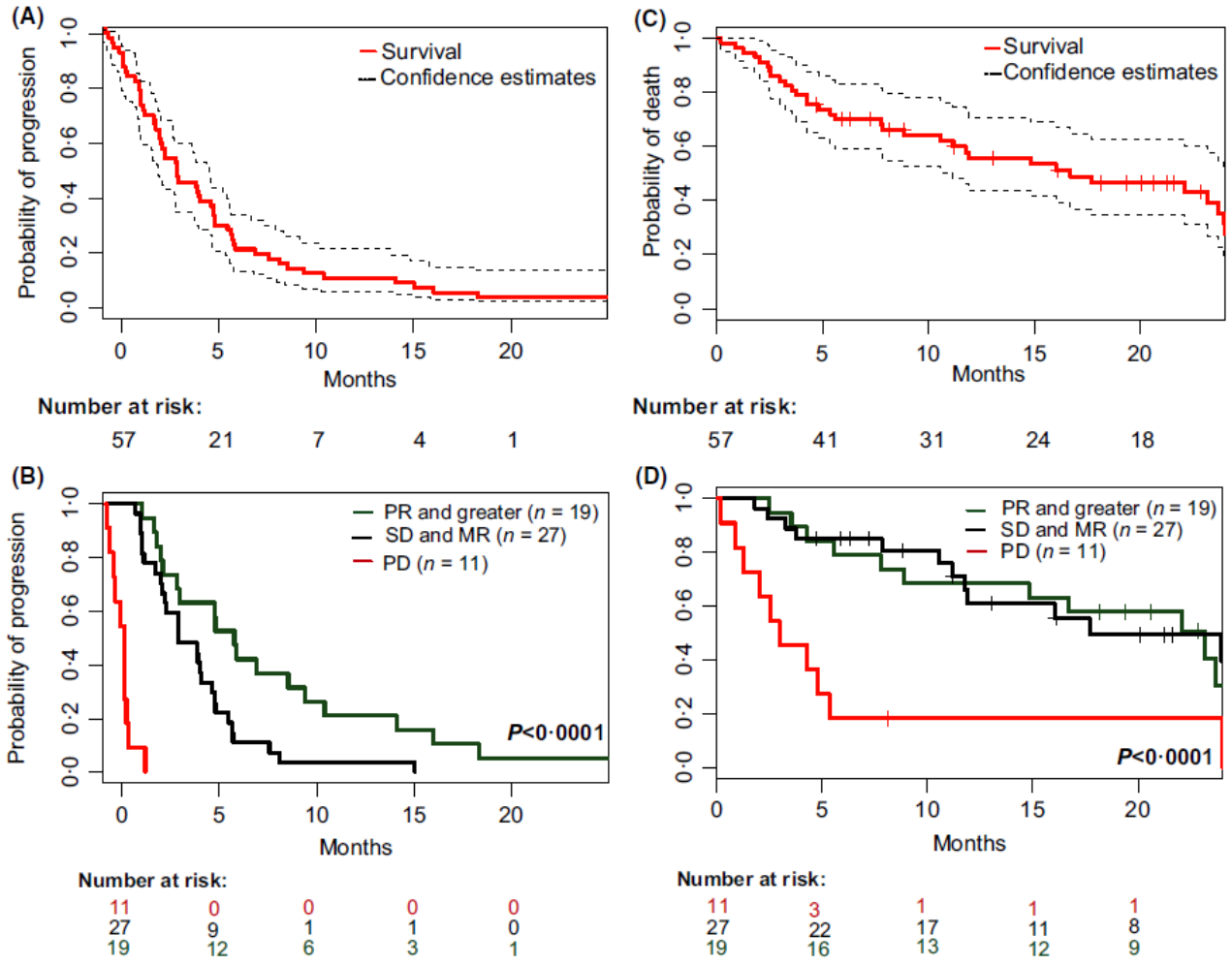
Wśród 57 ocenianych pacjentów ogólny odsetek odpowiedzi wyniósł 33%. U jednego (1,8%), czterech (7%) i 14 (25%) wystąpiły odpowiednio CR, VGPR i PR. Kolejnych ośmiu (14%) pacjentów miało minimalną odpowiedź (MR) na daratumumab. Leczenie daratumumabem prowadzi do stabilnej choroby (SD) u dodatkowych 33% pacjentów. Mediana czasu do odpowiedzi wyniosła cztery tygodnie (zakres: 4–12), a mediana czasu do najlepszej odpowiedzi wyniosła osiem tygodni (zakres: 4–48). Mediana PFS wyniosła 4,17 miesiąca. Mediana PFS wśród 19 pacjentów z odpowiedzią (CR + VGPR + PR) wyniosła 6,6 miesiąca (95% CI 3,7–14). Pacjenci z SD lub MR mieli PFS wynoszący 3,7 miesiąca (95% CI 3,0–5,5).

Mediana OS wśród 57 pacjentów wyniosła 16,7 miesiąca (95% CI: 11,2–24,0). Przyczyna śmierci była bezpośrednio związana z postępującą chorobą w 83% zgonów. Inne przyczyny obejmowały infekcje 5 stopnia (9,7%), krwotok śródczaszkowy (5%) i inne przyczyny (7,3%). Mediana OS wśród 19 pacjentów co najmniej z osiągniętą PR wyniosła 23,7 miesiąca (95%CI: 14,8 - nie osiągnięto), wśród 27 pacjentów, którzy osiągnęli SD lub MR, wynosiła 17,7 (95% CI 11,7 - nie osiągnięto) i 2,97 miesięcy (95% CI 2,03 - nie osiągnięto) wśród tych, u których postępowała choroba.

Wśród pacjentów którzy osiągnęli co najmniej PR 84% miało maksymalny wzrost hemoglobiny co najmniej o 10 g / l, a 53% miało maksymalny wzrost hemoglobiny co najmniej o 20 g/l. Ponadto zaprzestano podawania erytropoetyny (EPO) i osiągnięto niezależność od transfuzji u pięciu pacjentów odpowiadających na leczenie, a dawkę EPO zmniejszono u dodatkowego pacjenta, co wskazuje na poprawę hematopoezy. U 58% pacjentów zwiększył się PS ECOG status.

Tabela 5. Skuteczność leczenia daratumumabu z deksametazonem (n = 57)

Odpowiedz		Liczba pacjentów N (%)
ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR)	ścisła pełna odpowiedź (sCR)	1 (1,75)
	bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR)	4 (7,02)
	częściowa odpowiedź (PR)	14 (25)
korzyści kliniczne z leczenia (CBR)	minimalna odpowiedź (MR)	8 (14)
stabilna choroba (SD)		19 (33,3)
choroba postępująca (PD)		11 (19)



Rysunek 1. Analiza przeżycia. (A) Przeżycie wolne od progresji; (B) przeżycie wolne od progresji zgodnie z odpowiedzią; (C) całkowite przeżycie; (D) całkowite przeżycie zgodnie z odpowiedzią.

MR – minimalna odpowiedź; **PD** – choroba postępująca; **PR** – częściowa odpowiedź; **SD** – stabilna choroba

Bezpieczeństwo

Sześćdziesięciu czterech pacjentów poddano ocenie pod kątem analizy bezpieczeństwa. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi (AE) były cytopenia i osłabienie. Objawy związane z infuzją wystąpiły w 35% przypadków, z których 91% wystąpiło w trakcie pierwszej infuzji i zwykle były łagodne do umiarkowanych. Infuzje były przerwane, ale nie zaprzestano ich kontynuowania, a zdarzenia niepożądane z nimi związane były łatwo niwelowane za pomocą rutynowych procedur. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi III stopnia były niedokrwistość, występująca u 33% pacjentów, neutropenia (26%), trombocytopenia (17%) i nadciśnienie (5%). Działania niepożądane klasy IV wystąpiły u 33% pacjentów i obejmowały małopłytkowość (14%) i neutropenię (7 8%). Wszystkie inne zdarzenia niepożądane klasy IV wystąpiły u ≤2% pacjentów.

Ogółem 18,5% pacjentów doświadczyło zakażenia stopnia 3 lub wyższego stopnia pomimo zastosowania profilaktyki przeciwko zapaleniu płuc wywołanego przez Pneumocystis carinii (77% pacjentów) i profilaktyki

wirusa ospy wietrznej i półpaśca (86%), 24% otrzymało profilaktyczne antybiotyki, a 16% otrzymało dożylnie lub podskórnie immunoglobuliny. Zdarzenia niepożądane związane z lekami nie doprowadziły do przerwania leczenia daratumumabem. Ogólnie żaden pacjent nie wymagał zmniejszenia dawki daratumumabu; zmniejszenie dawki deksametazonu obserwowano u 36% pacjentów po AE. Trzynastu pacjentów (20%) zmarło w ciągu 30 dni po ostatniej dawce daratumumabu, większość z przyczyn związanych z postępującą chorobą. Z wyjątkiem infekcji, nie stwierdzono bezpośrednio żadnych zgonów jako potencjalnie związanych z leczeniem daratumumabem lub deksametazonem.

Kwestionariusze QLQ-C30, QLQ-My20 i EQ5Q zostały wykorzystane do oszacowania różnych aspektów jakości życia wśród pacjentów otrzymujących leczenie. Nie stwierdzono oznak sugerujących, że związane z leczeniem zdarzenia niepożądane wpływają na jakość życia, ale biorąc pod uwagę liczbę brakujących kwestionariuszy, dane te należy interpretować ostrożnie.

Wnioski autorów

Połączenie daratumumabu i deksametazonu indukuje klinicznie znaczące odpowiedzi z możliwymi do opanowania działaniami niepożądanymi u pacjentów z RRMM, dla których do tej pory nie było zatwierdzonej innej opcji leczenia. Wyniki tego badania i innych randomizowanych wieloośrodkowych badań fazy III powinny dostarczyć wskazówek klinicznych dotyczących stosowania tego leku we wczesnym stadium choroby.

DODATKOWE INFORMACJE DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA

Informacje na podstawie ChPL Darzalex

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (≥ 20%) były: reakcje związane z infuzją, zmęczenie, nudności, biegunka, zaparcia, gorączka, duszność, kaszel, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, obrzęki obwodowe, astenia, czuciowa neuropatia obwodowa i zakażenie górnych dróg oddechowych. Ciężkimi działaniami niepożądanymi były: zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych, obrzęk płuc, grypa, gorączka, odwodnienie, biegunka i migotanie przedsionków.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela poniżej przedstawia działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Darzalex. Dane odzwierciedlają ekspozycję na produkt leczniczy Darzalex (16 mg/kg mc.) u 2066 pacjentów ze szpiczakiem mnogim, w tym u 1910 pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy Darzalex w skojarzeniu ze schematami podstawowymi i 156 pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy Darzalex w monoterapii. Uwzględniono także działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Kategorie częstości występowania działań niepożądanych definiowano następująco: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000) i bardzo rzadko (<1/10 000). Działania niepożądane w każdej kategorii częstości uporządkowano zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

Tabela 6. Działania niepożądane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, leczonych produktem leczniczym Darzalex 16 mg/kg mc.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości	Częstość (%)	
			Wszystkie stopnie	Stopień 3-4
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zapalenie płuc	bardzo często	16	10
	zapalenie oskrzeli		17	2
	zakażenie górnych dróg oddechowych		41	3
	zakażenie dróg moczowych	często	8	1
	grypa		5	1*
	reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B	niezbyt często	-	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	neutropenia	bardzo często	45	39
	trombocytopenia		31	19
	niedokrwistość		27	12
	limfopenia		14	11

	leukopenia		12	6
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcja anafilaktyczna	rzadko	-	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszony apetyt	bardzo często	12	1
	hiperglikemia	często	7	3
	hipokalcemia		6	1
	odwodnienie		3	1*
Zaburzenia układu nerwowego	obwodowa czuciowa neuropatia	bardzo często	32	3
	parestezje		11	< 1
	ból głowy	bardzo często	12	< 1*
Zaburzenia serca	migotanie przedsionków	często	4	1
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie tętnicze	bardzo często	10	5
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel	bardzo często	25	< 1*
	duszność		21	3
	obrzęk płuc	często	1	<1
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka	bardzo często	32	4
	zaparcia		33	1
	nudności		26	2*
	wymioty		16	1*
	zapalenie trzustki	często	1	1
Zaburzenia mięśniowoszkieletowe i tkanki łącznej	ból pleców	bardzo często	19	2
	skurcze mięśni		14	< 1*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie	bardzo często	26	4
	obrzęki obwodowe		26	1
	gorączka		23	2
	astenia		21	2
	dreszcze	często	9	< 1*
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	reakcje związane z infuzją	bardzo często	40	4

* Brak stopnia 4.

7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazania rejestracyjne dla leku Darzalex obejmują:

- w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub z bortezomibem, melfalanem i prednizonem, w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych,
- w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych,
- w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem, w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię,
- 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.

Ocena relacji korzyści do ryzyka przeprowadzona przez EMA we wskazaniach rejestracyjnych częściowo znajduje zastosowanie w rozpatrywanym wskazaniu (tj. leczenie nawrotowego / opornego na leczenie szpiczaka mnogiego daratumumabem podanym w skojarzeniu z deksametazonem).

8. Konkurencyjność cenowa

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 20 grudnia 2019 r. produkt leczniczy Darzalex (daratumumab) jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD10 C90.0)" w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem. Obecnie dostępne są dwie refundowane prezentacje leku Darzalex, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml: 1 fiol. á 20 ml lub 1 fiol. á 5 ml.

Tabela 7. Ceny i koszty produktów leczniczych Darzalex

Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania	Cena netto* leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Cena brutto** leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3-miesięcznej terapii^ [PLN]	Źródła danych
Darzalex 20 mg/ml (5 ml)	[redacted]	[redacted]	[redacted] (netto)	wniosek dołączony do zlecenia MZ
Darzalex 20 mg/ml (20 ml)	[redacted]	[redacted]		
Darzalex 20 mg/ml (5 ml)	1 756,90	1 992,32	175 690,00 (netto)	Obwieszczenie MZ z dnia 20 grudnia 2019 r.[9]
Darzalex 20 mg/ml (20 ml)	7 027,60	7 969,30		

* rozumiana jako cena zbytu netto

** z uwzględnieniem VAT (8%) i marży hurtowej (5%)

^ zgodnie ze zleceniem MZ: 20 fiolek á 5ml i 20 fiolek á 20 ml

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej (20 fiolek à 5 ml i 20 fiolek à 20 ml) terapii lekiem Darzalex wyniesie [redacted] PLN netto. Zgodnie z wnioskiem lek ma być stosowany w skojarzeniu z deksametazonem. Dawkowanie deksametazonu przyjęto zgodnie z badaniem Boyle 2019[10]. Koszt trzech 28-dniowych cykli deksametazonu (łącznie 12 podań po 40 mg) wyniesie 279,00 PLN netto z perspektywy NFZ[11]. Koszt łączny 3-miesięcznej terapii skojarzonej daratumumabu z deksametazonem wyniesie [redacted] PLN netto.

Koszt terapii alternatywnych

Na podstawie przeglądu wytycznych klinicznych, jako komparatory dla wnioskowanej terapii przyjęto stosowanie elotuzumabu (Empliciti), panobinostatu (Farydak) i iksazomibu (Ninlaro) w terapii skojarzonej.

Koszty leku Farydak przyjęto na podstawie AWA OT.4351.24.2016, koszty leku Ninlaro na podstawie AWA OT.4331.33.2019. Dane kosztowe dot. leku Empliciti przyjęto na podstawie informacji odnalezionych na stronie wnioskodawcy[12]. Koszty lenalidomidu i bortezomibu przyjęto na podstawie Obwieszczenia MZ. Dawkowanie na podstawie przyjęto na podstawie odpowiednich ChPL, a do obliczeń przyjęto, że powierzchnia ciała wynosi 1,7 m^2 [13].

Tabela 8. Koszty technologii alternatywnych

3-miesięczna terapia		Dawkowanie	Koszt [PLN]	Źródło
OCENIANA TECHNOLOGIA				
DARZALEX 3 cykle po 28 dni**	Daratumumab	10 podań po 1000 mg*	[redacted] (netto)	Zlecenie MZ
	Deksametazon[14]	12 podań po 40 mg**	279,00 (netto)	Obwieszczenie MZ
	SUMA		[redacted] (netto)	

[9] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2020 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-grudnia-2019-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2020-r

[10] Pacjenci poniżej 70 roku życia przyjmowali deksametazon 40 mg w 1, 8, 15 i 22 dniu (28-dniowego cyklu leczenia).

[11] Na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2019 r.

[12] EMPLICITI (elotuzumab). © 2019 Bristol-Myers Squibb Company. https://www.empliciti.com/pricing-information

[13] Na podstawie danych NFZ z analizy weryfikacyjnej Agencji dot. stosowania panobinostatu w leczeniu szpiczaka mnogiego (AWA OT.4351.24.2016) oraz AWA dot. stosowania daratumumabu w skojarzeniu z bortezom bem i deksametazonem w leczeniu szpiczaka mnogiego (AWA OT.4331.12.2018).

[14] Do obliczeń przyjęto koszt jedynego dostępnego opakowania deksametazonu 40 mg, tj. Dexamethasone Krka.

TECHNOLOGIE ALTERNATYWNE				
NINLARO **3 cykle po 28 dni**	Iksazomib	9 podań po 4 mg	[redacted] (netto)#	AWA OT.4331.33.2019
	Lenalidomid	63 podania po 25 mg	46 013,22 (netto)	Obwieszczenie MZ
	Deksametazon	12 podań po 40 mg	279,00 (netto)	
	SUMA		[redacted] (netto)	
FARYDAK **4 cykle po 21 dni**	Panobinostat	24 podania po 20 mg	[redacted] (netto)#	AWA OT.4351.24.2016
			158 272,96 (netto)^^	Dane ze strony drugs.com
	Bortezom b[15]	16 podań 1,3 mg/m^2 (2,21 mg)^	3 200,00 (netto)	Obwieszczenie MZ
	Deksametazon[16]	32 podania po 20 mg	374,19 (netto)	
	SUMA		[redacted] (netto)	AWA OT.4351.24.2016
			161 847,15 (netto)	Dane ze strony drugs.com
EMPLICITI **3 cykle po 28 dni**	Elotuzumab ##		113 024,40 (netto)##	Dane ze strony empliciti.com
	Pomalidomid ##			
	Deksametazon ##			
	SUMA		**113 024,40** (netto)##	

* 10 podań po maksymalnie 1000 mg – zgodnie ze zleceniem MZ i dawkowaniem z badania Boyle 2019 (odpowiadającym dawkowaniu z ChPL Darzalex dotyczącym stosowania w innych schematach)

** dawkowanie na podstawie badania Boyle 2019; zakładając wiek pacjenta <70 roku życia (w przypadku pacjentów ≥70 lat dawka deksametazonu ulega zmniejszeniu do 20 mg)

przyjęto cenę z wniosku (bez RSS)

^ przyjęta do obliczeń pow. ciała 1,7 m^2

zgodnie z informacjami odnalezionymi na stronie https://www.empliciti.com/pricing-information koszt 1 cyklu miesięcznej terapii skojarzonej: elotuzumab + pomalidomid + deksametazon wynosi 9 710 USD (37 674,80 PLN, kurs dolara NBP 3,88 z dnia 05.02.2020 r.). W związku z powyższym koszt 3 miesięcznej terapii 1 pacjenta (trzy 28-dniowe cykle) wynosi 113 024,40 PLN.

Komentarz Agencji #1: na stronie empliciti.com nie jest jednoznacznie sprecyzowane czy podany koszt jest kosztem terapii 3-lekowej (elotuzumab + pomalidomid + deksametazon) czy jest to koszt tylko elotuzumabu.

Komentarz Agencji #2: zgodnie z ChPL Empliciti elotuzumab jest podawany na kg masy ciała (nieznana jest przyjęta na stronie empliciti.com masa ciała wzięta do wyliczeń kosztu).

^^ Zgodnie z informacjami odnalezionymi na stronie https://www.drugs.com/price-guide/farydak koszt 1 opakowania panobinostatu (Farydak) zawierającego 6 kapsułek 20 mg wynosi 10 198 USD (39 568,24 PLN, kurs NBP 3,88PLN/1USD z dnia 05.2.2020 r.). W trakcie ~3 miesięcy (4 cykle po 21 dni) leczenia panobinostat zostanie podany 24 razy (4 całe opakowania 6 x 20 mg).

Koszt 3-miesięcznej terapii daratumumabem w skojarzeniu z deksametazonem (3 cykle po 28 dni) dla 1 pacjenta przy zakładanym dawkowaniu wg zlecenia MZ wyniesie ok. [redacted] PLN netto ([redacted] PLN brutto). Natomiast koszt ~3-miesięcznej terapii skojarzonej opartej na:

- iksazomibie (Ninlaro) wyniesie ok. [redacted] PLN netto (ok. [redacted] PLN brutto),
- panobinostacie (Farydak) wyniesie ok. [redacted]-162 tys. PLN netto (ok. [redacted]-184 tys. PLN brutto),
- elotuzumab (Empliciti) wyniesie ok. 113 tys. PLN netto (ok. 128 tys. PLN brutto).

[15] Do obliczeń przyjęto koszt najtańszego opakowania bortezomibu 3,5 mg, tj. Bortezom b Zentiva.

[16] Do obliczeń przyjęto koszt najtańszego opakowania deksametazonu 20 mg, tj. Dexamethasone Krka.

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

Do momentu zakończenia prac nad opracowaniem nie otrzymano opinii eksperckich wskazujących potencjalną liczebność populacji docelowej.

Ze względu na brak informacji odnoszących się do liczby pacjentów, u których można byłoby zastosować ocenianą technologię lekową, wyliczenia kosztów terapii daratumumabem w skojarzeniu z deksametazonem przedstawiono na jednego pacjenta.

Tabela 9. Wyniki oszacowania wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Kategoria kosztów	Daratumumab w skojarzeniu z deksametazonem [PLN]	
	Wg zlecenia MZ	Wg Obwieszczenia MZ
Koszt na 1 pacjenta		
Koszt 3-miesięcznej terapii	[redacted] (netto)	175 969,00 (netto)
Koszt rocznej terapii*	[redacted] (netto)	405 296,00 (netto)

* dawkowanie zgodnie z badaniem Boyle 2019: **daratumumab** podawany w 28-dniowych cyklach – przez pierwsze 2 cykle: 4 podania na cykl, w cyklach 3-6: po 2 podania na cykl, od 7 cyklu: 1 podanie na cykl; **deksametazon** podawany w 28-dniowych cyklach – 4 razy na cykl.

W obliczeniach wykorzystano ceny z aktualnego Obwieszczenia MZ oraz ceny ze zlecenia MZ. Schemat dawkowania daratumumabu i deksametazonu oparto o badanie Boyle 2019.

Przy założeniu, że pacjenci z populacji docelowej będą leczeni przez 12 miesięcy, **roczny koszt terapii (dla 1 pacjenta) daratumumabem w skojarzeniu z deksametazonem wyniesie dla płatnika publicznego odpowiednio:**

- **ok. [redacted] netto (ok. [redacted] PLN brutto) przy uwzględnieniu cen ze zlecenia MZ** oraz
- ok. 405 tys. PLN netto (ok. 460 tys. PLN brutto) przy uwzględnieniu cen z Obwieszczenia MZ.

10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej

W dniu 22.01.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej w wytycznych praktyki klinicznej. Poszukiwano najbardziej aktualnych wytycznych polskich, europejskich i międzynarodowych.

W ramach wyszukiwania odnaleziono następujące wytyczne praktyki klinicznej:

- Polskiej Grupy Szpiczakowej (PGSz) z 2018/2019 r.,
- European Society for Medical Oncology (ESMO) z 2017 r.,
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) z 2019 r.

Najważniejsze informacje zawarte w powyższych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PGSz 2018/2019 (Polska) Konflikt interesów: brak informacji	Leczenie nawrotowych i opornych postaci szpiczaka Zazwyczaj nowe leki stosowane są w różnych kombinacjach z tradycyjnymi lekami cytotoksycznymi, co pozwala na uzyskanie odpowiedzi i wydłużenie PFS u większości pacjentów z nawrotowym/ opornym szpiczakiem. Stosując kombinacje 2-lekowe (talidomid, lenalidomid, bortezomib, pomalidomid + deksametazon albo cytostatyk), można oczekiwać całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR) rzędu 41-61%. W przypadku kombinacji 3- i 4-lekowych (inh bitor proteasomów +/- lek immunomodulujący +/- deksametazon +/- cytostatyk) wyniki wielu badań wskazują na większą skuteczność, gdzie co najmniej PR uzyskało 57-87 % chorych. **Przełomem w leczeniu chorych opornych/ nawrotowych jest wprowadzenie przeciwciał monoklonalnych elotuzumabu oraz daratumumabu. Daratumumab w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem wykazuje nieopisywaną dotychczas skuteczność, z odsetkami odpowiedzi > 90% i redukcją ryzyka progresji wobec schematu Ld o 63%.** **Obecny stan wiedzy nie pozwala jednoznacznie wskazać najlepszego układu chemioterapii ratunkowej. Podstawą doboru leczenia jest zasada stosowania co najmniej 1 leku nowej generacji, w połączeniu z kortykosteroidem i/lub cytostatykiem** w układzie, na który nie rozwinęła się oporność i który nie spowoduje nieakceptowalnej toksyczności. Część chorych nie odpowiada na nowe leki, a ci, którzy odpowiedzieli na to leczenie, ponownie mają nawrót choroby albo z czasem stają się oporni na nowe leki. O ile odpowiedź na leczenie pierwszoliniowe u większości chorych nie przekracza 3 lat, to 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. Potencjalną alternatywą są **karfilzomib, elotuzumab, daratumumab i iksazomib** zarejestrowane przez EMA w latach 2015-16 **w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem do leczenia chorych, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia**, **a także pomalidomid** zarejestrowany przez EMA w 2013 r. do stosowania **w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów z nawrotowym i opornym SzP, u których stosowano uprzednio, co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib**, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby. W tej grupie chorych może być również stosowany **panobinostat zarejestrowany w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem**. **Innym nowym lekiem zarejestrowanym do leczenia chorych opornych/nawrotowych w połączeniu z Vd jest daratumumab**. Możliwe jest również stosowanie schematu dwulekowego karfilzom b z deksametazonem. Schemat Kd ulega obecnie modyf kacji na wygodne podawanie karfilzomibu raz w tygodniu, co zostało zatwierdzone przez FDA w 2018 r. na podstawie wyników badania ARROW. U chorych otrzymujących, **co najmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący możliwe jest stosowanie pomalidomidu w połączeniu z deksametazonem (PomDex),** który od 1 listopada 2018 roku dostępny jest dla polskich pacjentów w ramach programu lekowego. Uzyskiwane odsetki odpowiedzi na schemat PomDex wynosiły ok 30-40%. Znacznie lepsze efekty można uzyskać, dodając do schematu **PomDex trzeci lek, np. bortezomib lub cyklofosfamid**. Najlepsze efekty uzyskano w badaniach oceniających **schematy trójlekowe w oparciu o PomDex z wykorzystaniem nowych przeciwciał monoklonalnych (zarówno skierowanych przeciwko CD38, jak i SLAMF7) lub nowych leków takich jak np.: karfilzomib, iksazomib**. **Chorzy po co najmniej trzech liniach leczenia** zawierającego inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący lub u chorych podwójnie opornych na inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący **mogą być leczeni daratumumabem, przeciwciałem monoklonalnym anty-CD38** zarejestrowanym przez FDA w 2015, a przez EMA w 2016 roku. Wiele prowadzonych obecnie badań w grupie chorych z oporną, nawrotową postacią szpiczaka (relapsed, refractory multiple myeloma – RRMM) skupia się na terapiach komórkowych, zwłaszcza na leczeniu genetycznie zmodyf kowanymi limfocytami T z chimerycznym receptorem (chimeric antygen receptor – CAR). Komórki CART skierowane mogą być przeciwko antygenom obecnym na komórkach szpiczaka jak np. BCMA (ang. B cell maturation antigen) czy CD138.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ESMO 2017 Konflikt interesów: Część autorów zadeklarowało potencjalny konflikt interesów	Oporny/nawrotowy szpiczak mnogi Wybór terapii zależny jest od ki ku czynników takich jak wiek; stan pacjenta; choroby współistniejące; rodzaj, skuteczność i tolerancja poprzedniego leczenia; liczba wcześniejszych linii leczenia; dostępność pozostałych opcji terapeutycznych; odstęp czasu od poprzedniego leczenia oraz rodzaj nawrotu (kliniczny lub biochemiczny). Zaleca się następujące schematy terapeutyczne: • Karfilzomib + lenalidomid + deksametazon – u pacjentów leczonych wcześniej co najmniej jednym schematem terapeutycznym [II, A]; • Bortezomib + deksametazon + panobinostat – u pacjentów leczonych wcześniej co najmniej dwoma schematami terapeutycznymi zawierającymi bortezomib i lek immunomodulujący [II, C]; • Karfilzomib + deksametazon – u pacjentów leczonych wcześniej co najmniej jednym schematem terapeutycznym [II, A]; • Lenalidomid + deksametazon + elotuzumab – u pacjentów leczonych wcześniej co najmniej jednym schematem terapeutycznym [II, B]; • **Daratumumab + deksametazon + lenalidomid/bortezomib** – u pacjentów leczonych wcześniej inhibitorem proteasomów i lekiem immunomodulującym, i u których stan zdrowia się pogorszył po leczeniu z ich wykorzystaniem [II, A]; • Iksazomib + lenalidomid + deksametazon – u pacjentów leczonych wcześniej co najmniej jednym schematem terapeutycznym [II, A]; • Pomalidomid + deksametazon – u pacjentów leczonych wcześniej co najmniej dwoma schematami terapeutycznymi zawierającymi zarówno bortezomib, jak i lenalidomid, i u których doszło do progresji po leczeniu z ich wykorzystaniem [II, A].
Poziom dowodów: ***II** – małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z wysokim ryzykiem bias lub metaanalizy z takich badań lub z badań wykazujących heterogeniczność* *Siła zaleceń:* ***A** – silne dowody naukowe potwierdzające skuteczność terapii z istotną korzyścią zdrowotną, silnie zalecana terapia* ***B** – silne lub umiarkowane dowody naukowe potwierdzające skuteczność terapii, lecz z ograniczoną korzyścią zdrowotną, terapia generalnie zalecana* ***C** – niewystarczające dowody naukowe potwierdzające skuteczność terapii lub korzyści nie przewyższają ryzyka stosowania, terapia zalecana jako opcjonalna*	
NICE 2019 Konflikt interesów: brak informacji	Leczenie szpiczaka nawrotowego 1) I nawrót Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jest zalecany jako opcja leczenia nawrotowego szpiczaka mnogiego u osób, które były wcześniej leczone. Karfilzom b w połączeniu z deksametazonem jest zalecany w leczeniu szpiczaka mnogiego u dorosłych, ty ko jeśli mieli wcześniej 1 terapię, która nie obejmowała bortezomibu, Bortezomib w monoterapii jest rekomendowany jako opcja leczenia w postępującym szpiczaku plazmocytowym, u pacjentów którzy mają nawrót po wcześniejszej terapii i nie kwalifikują się do przeszczepu komórek krwiotwórczych, spełniając następujące kryteria: odpowiedź na bortezomib jest mierzona za pomocą obecności białka M w surowicy po maksymalnie czterech cyklach leczenia, a leczenie jest kontynuowane tylko u osób, które mają pełną lub częściową odpowiedź (to znaczy zmniejszenie białka M w surowicy o 50% lub więcej lub, gdy pomiar obecności M białko w surowica nie jest możliwy do ocenienia, należy zastosować odpowiednią alternatywę w postaci biochemicznej miary odpowiedzi). 2) Kolejne nawroty **Iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem** jest zalecany do stosowania jako opcja leczenia szpiczaka mnogiego u dorosłych ty ko wtedy, gdy: pacjent miał już 2 lub 3 wcześniejsze linie leczenia **Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem** jest zalecany w ramach jego zarejestrowanego wskazania, jako opcja leczenia szpiczaka mnogiego tylko u osób, które otrzymały 2 lub więcej wcześniejszych terapii. **Panobinostat w schemacie z bortezomibem i deksametazonem** jest zalecany jako opcja leczenia szpiczaka mnogiego dorosłych pacjentów z nawrotem i / lub opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze schematy leczenia w tym bortezomib i „środek immunomodulujący ”. **Daratumumab w monoterapii** jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano poprzednią terapię obejmującą inhibitor proteasomu i leki immunomodulujący. **Pomalidomid w połączeniu z deksametazonem** w niskiej dawce jest zalecany jako opcja leczenie szpiczaka mnogiego u dorosłych pacjentów przy trzecim lub kolejnym nawrocie; to znaczy po 3 poprzednich terapiach obejmujących zarówno lenalidomid, jak i bortezom b.
Siła rekomendacji: brak informacji	

Ld – terapia skojarzona lenalidomid plus deksametazon, **RRMM** – oporny, nawrotowy szpiczak mnogi, **PomDex** – pomalidomid + deksametazon, **SzP** – szpiczak plazmocytowy, **Kd** – karfilzomib

Wszystkie odnalezione wytyczne zalecają zastosowanie daratumumab w monoterapii (NICE) bądź w skojarzeniu (PGSz, ESMO) u pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim.

W polskich wytycznych dotyczących leczenia szpiczaka mnogiego zaznaczono, iż nowe leki stosowane są w różnych kombinacjach z tradycyjnymi lekami cytotoksycznymi, co pozwala na uzyskanie odpowiedzi i wydłużenie PFS u większości pacjentów z nawrotowym/ opornym szpiczakiem. Nadmieniono także, iż obecny stan wiedzy nie pozwala jednoznacznie wskazać najlepszego układu chemioterapii ratunkowej. Podstawą doboru leczenia jest zasada stosowania co najmniej 1 leku nowej generacji, w połączeniu z kortykosteroidem i/lub cytostatykiem. Wytyczne podkreślają, że przełomem w leczeniu chorych opornych/ nawrotowych jest wprowadzenie przeciwciał monoklonalnych elotuzumabu oraz daratumumabu. Daratumumab w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem wykazuje nieopisywaną dotychczas skuteczność, z odsetkami odpowiedzi > 90% i redukcją ryzyka progresji. Potencjalną alternatywą są karfilzomib, elotuzumab, daratumumab i iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem do leczenia chorych, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia, a także pomalidomid do stosowania w skojarzeniu z deksametazonem, u których stosowano uprzednio, co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby. W tej grupie chorych może być również stosowany panobinostat zarejestrowany w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem. U chorych otrzymujących, co najmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący możliwe jest stosowanie pomalidomidu w połączeniu z deksametazonem (PomDex).

Wytyczne ESMO 2017 wymieniają możliwość stosowania terapii skojarzonej daratumumab plus deksametazon w połączeniu z lenalidomidem/bortezomibem – u pacjentów leczonych wcześniej inhibitorem proteasomów i lekiem immunomodulującym, i u których stan zdrowia się pogorszył po leczeniu z ich wykorzystaniem. Natomiast wytyczne NICE 2019 u pacjentów z kolejnymi nawrotami, u których zastosowano uprzednio terapię obejmującą inhibitor proteasomu i leki immunomodulujący zalecają zastosowanie daratumumabu w monoterapii jako opcji terapeutycznej.

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

Wybór komparatorów został dokonany na podstawie wytycznych klinicznych przedstawionych powyżej.

Polskie wytyczne wskazują, że w leczeniu nawrotowych i opornych postaci szpiczaka stosuje się kombinacje 2-lekowe (talidomid, lenalidomid, bortezomib, pomalidomid + deksametazon albo cytostatyk) oraz kombinacje 3- i 4-lekowe (inhibitor proteasomów +/- lek immunomodulujący +/- deksametazon +/- cytostatyk). Chorzy po co najmniej trzech liniach leczenia zawierającego inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący lub u chorych podwójnie opornych na inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący mogą być leczeni **daratumumabem**. Wytyczne jako alternatywę wymieniają: **karfilzomib, elotuzumab i iksazomib** (zarejestrowane do leczenia chorych, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia), a także **pomalidomid i panobinostat** (zarejestrowane do stosowania u pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio, co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby).

U pacjenta objętego zleceniem MZ stosowano schematy oparte o bortezomib, pomalidomid a także talidomid. Z leków wymienianych w wytycznych (tj. karfilzomib, elotuzumab, iksazomib, pomalidomid i panobinostat) karfilzomib jest aktualnie refundowany w Polsce i dostępny w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD10 C90.0)", co wyklucza go z puli potencjalnych komparatorów. Pacjent przyjmował już pomalidomid co powoduje jego wykluczenie jako komparatora. **Ostatecznie jako nierefundowane w Polsce terapie alternatywne dla daratumumabu (w skojarzeniu z deksametazonem) wybrano leczenie skojarzone oparte o elotuzumab, iksazomib i panobinostat.**

Do czasu zakończenia prac nad raportem nie uzyskano opinii eksperckich.

Skuteczność technologii alternatywnych

- **Skuteczność iksazomibu na podstawie ChPL Ninlaro**

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania iksazomibu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem oceniono w międzynarodowym, wieloośrodkowym, randomizowanym, badaniu III fazy prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo (NCT01564537[17]),

[17] A Phase 3 Study Comparing Oral Ixazom b Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus Placebo Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01564537

u pacjentów z nawrotowym i (lub) opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których uprzednio zastosowano co najmniej jeden schemat leczenia. U wszystkich 722 uczestników badania (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem, ITT) randomizowanych do grup leczonych w stosunku 1:1 porównywano schemat leczenia skojarzonego iksazomibem, lenalidomidem i deksametazonem (N = 360; schemat iksazomib) ze schematem leczenia skojarzonego placebo, lenalidomidem i deksametazonem (N = 362; schemat placebo) do progresji choroby lub wystąpienia ciężkich objawów toksyczności. Do badania włączono pacjentów z opornym na leczenie, w tym pierwotnie opornym na leczenie, szpiczakiem mnogim, u których doszło do nawrotu choroby po wcześniejszym leczeniu, lub u których doszło do nawrotu choroby i była ona oporna na jakiekolwiek wcześniejsze leczenie. Do badania włączono także pacjentów, którzy zmienili schemat leczenia przed progresją choroby, jak również pacjentów z kontrolowanymi schorzeniami układu krążenia. Z badania III fazy wyłączono pacjentów opornych na leczenie lenalidomidem lub inhibitorami proteasomów oraz pacjentów, u których wcześniej zastosowano więcej niż trzy schematy leczenia. Dla celów niniejszego badania „oporność na leczenie" oznacza postęp choroby mimo leczenia lub postęp choroby w okresie 60 dni po przyjęciu ostatniej dawki lenalidomidu lub inhibitora proteasomów.

Pacjentom podawano iksazomib w dawce 4 mg lub placebo w 1., 8. i 15. dniu oraz lenalidomid (25 mg) w dniach od 1. do 2., a także deksametazon (40 mg) w 1., 8., 15. i 22. dniu 28-dniowego cyklu leczenia. Pacjentom z zaburzeniami czynności nerek podawano lenalidomid w dawce początkowej określonej w ChPL. Leczenie kontynuowano do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia ciężkich objawów toksyczności.

Podstawowe dane demograficzne i charakterystykę choroby wyważono w sposób umożliwiający porównanie między dwoma schematami leczenia. Mediana wieku wynosiła 66 lat, zaś przedział wiekowy pacjentów wynosił 38-91 lat; 58% pacjentów przekroczyło wiek 65 lat. Mężczyźni stanowili 57% pacjentów. Osiemdziesiąt pięć % populacji stanowili pacjenci rasy białej, 9% azjatyckiej i 2% czarnej. Stopień sprawności 93% procent pacjentów oceniono na 0 lub 1 w skali ECOG, zaś u 12% pacjentów stwierdzono III stadium choroby według ISS (N = 90).

Pacjenci otrzymali jeden z trzech wcześniejszych schematów leczenia (mediana = 1), w tym wcześniejsze leczenie bortezomibem (69%), karfilzomibem (< 1%), talidomidem (45%), lenalidomidem (12%), melfalanem (81%). U 57% pacjentów wykonano wcześniej przeszczepienie komórek macierzystych. U 77% procent pacjentów doszło do nawrotu choroby po wcześniejszym leczeniu, zaś 11% pacjentów było opornych na wcześniejsze leczenie. U 6% pacjentów stwierdzono pierwotnie oporną na leczenie chorobę definiowaną jako najlepsza odpowiedź na wszystkie wcześniejsze schematy leczenia w okresie stabilnego przebiegu choroby lub postępu choroby.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu był czas przeżycia bez progresji (ang. progression-free survival, PFS) zgodnie z uzgodnionymi jednolitymi kryteriami odpowiedzi (2011 International Myeloma Working Group [IMWG] Consensus Uniform Response Criteria) ocenionymi przez niezależną komisję w oparciu o wyniki z laboratorium centralnego. Odpowiedź oceniano co 4 tygodnie do stwierdzenia progresji choroby. W ramach podstawowej analizy (mediana czasu obserwacji wyniosła 14,7 miesięcy, a mediana liczby cykli wyniosła 13) wyniki dotyczące PFS wykazywały istotne statystycznie różnice między schematami leczenia. Wyniki dotyczące PFS podsumowano w tabeli poniżej. Wydłużeniu PFS u pacjentów leczonych iksazomibem towarzyszyło zwiększenie odsetka odpowiedzi całkowitej (ORR).

Tabela 11. Czas przeżycia bez progresji (PFS) i wyniki dotyczące odpowiedzi u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych iksazomibem lub otrzymujących placebo w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (ITT).

		Iksazomib + lenalidomid i deksametazon (N = 360)	Placebo + lenalidomid i deksametazon (N = 362)
Czas przeżycia bez progresji (PFS)			
Zdarzenia, n (%)		129 (36)	157 (43)
Mediana (miesiące)		20,6	14,7
Wartość p*		0,012	
Współczynnik ryzyka† (95% CI)		0,74 (0,59; 0,94)	
Całkowity odsetek odpowiedzi‡, n (%)		282 (78,3)	259 (71,5)
Kategoria odpowiedzi, n (%)	**Remisja całkowita**	42 (11,7)	24 (6,6)
	Bardzo dobra remisja częściowa	131 (36,4)	117 (32,3)
	Remisja częściowa	109 (30,3)	118 (32,6)
Czas odpowiedzi, miesiące	**Mediana**	1,1	1,9
Czas trwania odpowiedzi§, miesiące	**Mediana**	20,5	15,0

*Wartość p obliczono na podstawie stratyfikowanego testu log rank.

†Współczynnik ryzyka obliczono na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnych zagrożeń Coxa. Współczynnik ryzyka na poziomie poniżej 1 wskazuje na przewagę korzyści w schemacie leczenia iksazomibem.

‡Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) = odsetek remisji całkowitej (CR) + bardzo dobra częściowa remisja (VGPR) + odsetek remisji częściowej (PR).

§Na podstawie odpowiedzi w populacji z możliwymi do oceny odpowiedziami.

W ramach końcowej analizy czasu przeżycia (OS) przeprowadzono zaplanowaną pośrednią analizę czasu przeżycia (OS) na poziomie 35% wymaganej liczby zgonów dla średniego czasu obserwacji wynoszącego 23 miesiące w populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT); w grupie pacjentów leczonych iksazomibem stwierdzono 81 przypadków zgonu, zaś w grupie pacjentów otrzymujących placebo stwierdzono 90 przypadków zgonu. W żadnym ze schematów leczenia nie osiągnięto mediany ogólnego czasu przeżycia. Na etapie tej analizy szacowana mediana PFS wyniosła 20 miesięcy u pacjentów leczonych iksazomibem i 15,9 miesięcy u pacjentów otrzymujących placebo (HW = 0,82 [95% CI (0,67; 1,0)]) w populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT).

Randomizowane badanie fazy III, prowadzone metodą podwójnej ślepej próby z grupą kontrolną placebo z zastosowaniem podobnej metodyki badania i podobnych kryteriów udziału przeprowadzono w Chinach (n = 115). Wielu pacjentów uczestniczących w badaniu miało III stadium zaawansowania choroby według klasyfikacji Duriego-Salmona (69%) w rozpoznaniu wstępnym, oporność na leczenie talidomidem (63%) i otrzymało uprzednio co najmniej 2 schematy leczenia (60%). W pierwotnej analizie (w której mediana czasu obserwacji wynosiła 8 miesięcy, a mediana liczby podanych cykli leczenia wynosiła 6) mediana czasu przeżycia bez progresji choroby wynosiła 6,7 miesiąca u pacjentów leczonych iksazomibem i 4 miesiące u pacjentów otrzymujących placebo (wartość p = 0,035; HW = 0,60). W analizie końcowej czasu przeżycia (OS), w której mediana czasu obserwacji wynosiła 19,8 miesiąca, czas przeżycia poprawił się u pacjentów leczonych iksazomibem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (wartość p = 0,0014; HW = 0,42 [95% CI: 0,242; 0,726]).

W badaniu III fazy (C16010) uczestniczyło 10 pacjentów (po 5 w każdym schemacie leczenia) z ciężkimi zaburzeniami nerek w ocenie początkowej. U jednego z 5 pacjentów leczonych iksazomibem uzyskano potwierdzoną remisję częściową, a u 3 uzyskano potwierdzoną stabilizację choroby (niemniej u 2 pacjentów uzyskano niepotwierdzoną remisję częściową, a u 1 niepotwierdzoną bardzo dobrą remisję częściową). W grupie 5 pacjentów otrzymujących placebo u 2 pacjentów uzyskano potwierdzoną bardzo dobrą remisję częściową. Jakość życia oceniania według globalnej skali zdrowia (EORTC QLQ-C30 i MY-20) utrzymywała się w trakcie leczenia na tym samym poziomie i była podobna w obu grupach pacjentów w badaniu III fazy (C16010).

- **Skuteczność elotuzumabu na podstawie ChPL Empliciti**

Empliciti w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem (CA204004)

Badanie CA204004 jest randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa produktu Empliciti stosowanego w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem (E-Ld) u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej jedną do trzech terapii. U wszystkich pacjentów udokumentowano progresję choroby po zastosowaniu ostatniej terapii. Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów z chorobą oporną na leczenie lenalidomidem, a 6% pacjentów leczonych było wcześniej lenalidomidem. Pacjenci musieli zakończyć okres rekonwalescencji po przeszczepie trwający minimalnie 12 tygodni w przypadku autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (ang. stem cell transplant, SCT) i 16 tygodni w przypadku alogenicznego SCT. Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów z amyloidozą w obrębie serca lub z białaczką plazmocytową.

Kwalifikujących się do oceny pacjentów zrandomizowano w stosunku 1:1 do otrzymywania produktu Empliciti w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub terapii lenalidomidem i deksametazonem (Ld). Leczenie podawano w 4-tygodniowych cyklach do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Elotuzumab w dawce 10 mg/kg mc. podawano dożylnie co tydzień przez pierwsze 2 cykle, a następnie co 2 tygodnie. Przed podaniem wlewu produktu Empliciti podawano deksametazon w dawce podzielonej: 28 mg doustnie i 8 mg dożylnie. W grupie kontrolnej i w tygodniach, w które nie stosowano produktu Empliciti, podawano deksametazon w pojedynczej dawce doustnej wynoszącej 40 mg raz w tygodniu. Lenalidomid w dawce 25 mg podawano doustnie raz na dobę przez pierwsze 3 tygodnie każdego cyklu. Ocenę odpowiedzi guza na leczenie przeprowadzano co 4 tygodnie.

Łącznie zrandomizowano do leczenia 646 pacjentów: 321 pacjentów do stosowania produktu Empliciti w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem oraz 325 pacjentów do stosowania lenalidomidu i deksametazonu.

Grupy terapeutyczne były dobrze zrównoważone pod względem demograficznym oraz charakterystyki wyjściowej. Mediana wieku wynosiła 66 lat (zakres od 37 do 91); 57% pacjentów było w wieku powyżej 65. roku życia, 60% pacjentów stanowili mężczyźni, 84% badanej populacji było rasy białej, 10% azjatyckiej, a 4% czarnej. Według Międzynarodowego Systemu Stopniowania (ang. International Staging System, ISS) szpiczak w stadium I występował u 43% pacjentów, w stadium II u 32% pacjentów i w stadium III u 21% pacjentów. Kategorie wysokiego ryzyka cytogenetycznego: del17p i t(4;14) stwierdzono odpowiednio u 32% i 9% pacjentów. Mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 2. U trzydziestu pięciu procent (35%) pacjentów stwierdzono oporność na leczenie (progresja w trakcie ostatnio stosowanego leczenia lub w ciągu 60 dni po jego zakończeniu), a u 65% nastąpił nawrót choroby (progresja po 60 dniach od ostatnio stosowanego leczenia). Wcześniejsze terapie obejmowały: przeszczepienie komórek macierzystych (55%), leczenie bortezomibem (70%), melfalanem (65%), talidomidem (48%) i lenalidomidem (6%).

Pierwszorzędowe punkty końcowe tego badania: czas przeżycia bez progresji (ang. progression-free survival, PFS), oceniane na podstawie ryzyka względnego, oraz całkowity odsetek odpowiedzi (ang. overall response rate, ORR) określono na podstawie ocen przeprowadzonych przez nieznającą przydziału do grup terapeutycznych Niezależną Komisję Rewizyjną (ang. Independent Review Committee - IRC). W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności. Mediana liczby cykli leczenia wynosiła 19 w grupie stosującej produkt Empliciti i 14 w grupie stosującej leczenie porównawcze.

Przeżycie całkowite (ang. overall survival - OS) było drugorzędowym punktem końcowym w uprzednio zaplanowanej analizie końcowej wartości OS, po wystąpieniu co najmniej 427 zgonów.

Tabela 12. Wyniki skuteczności w badaniu CA204004

	E-Ld N = 321	**Ld N = 325**
PFS (ITT)		
Współczynnik ryzyka [97,61% CI]	0,68 [0,55; 0,85]	
wartość p w oparciu o stratyfikowany test log-rank[a]	0,0001	
1-roczny współczynnik PFS (%) [95% CI]	68 [63; 73]	56 [50; 61]
2-letni współczynnik PFS (%) [95% CI]	39 [34; 45]	26 [21; 31]
3-letni współczynnik PFS[b] (%) [95% CI]	23 [18; 28]	15 [10; 20]
Mediana PFS w miesiącach [95% CI]	18,5 [16,5; 21,4]	14,3 [12,0; 16,0]
Odpowiedź		
Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) n (%) [95% CI]	252 (78,5) [73,6; 82,9]	213 (65,5) [60,1; 70,7]
wartość p	0,0002	
Odpowiedź całkowita (CR + sCR) n (%)	14 (4,4)	24 (7,4)
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR) n (%)	91 (28,3)	67 (20,6)
Odpowiedź częściowa (RR/PR) n (%)	147 (45,8)	122 (37,5)
Odpowiedź łączna (CR+sCR+VGPR) n (%)	105 (32,7)	91 (28,0)
Całkowite przeżycie		
Współczynnik ryzyka [95,4% CI]	0,82 [0,68; 1,00]	
wartość p w oparciu o stratyfikowany test log-rank	0,0408	
Mediana OS in miesiącach [95% CI]	48,30 [40,34; 51,94]	39,62 [33,25; 45,27]

Obserwowane poprawy w zakresie PFS były podobne we wszystkich podgrupach, niezależnie od wieku (< 65 lat w porównaniu z ≥ 65 lat), statusu ryzyka, występowania lub braku kategorii cytogenetycznych del17p lub t(4;14), stadium szpiczaka w klasyfikacji ISS, liczby wcześniejszych terapii, wcześniejszej ekspozycji na leczenie immunomodulacyjne, wcześniejszej ekspozycji na bortezomib, nawrotowej lub opornej postaci choroby bądź czynności nerek.

Tabela 13. Wyniki skuteczności dla podgrup w badaniu CA204004 – ze względu na liczbę wcześniejszych terapii

Opis podgrupy	**Mediana PFS (miesiące) [95% CI]**		**HR [95% CI]**
Wcześniejsze terapie	**E-Ld N = 321**	**Ld N = 325**	
Linie wcześniejszej terapii = 1	18,5 [15,8; 20,7]	14,5 [10,9; 17,5]	0,71 [0,54; 0,94]

Linie wcześniejszej terapii = 2 lub 3	18,5 [15,9; 23,9]	14,0 [11,1; 15,7]	0,65 [0,50; 0,85]
Wcześniejsza ekspozycja na talidomid	18,4 [14,1; 23,1]	12,3 [9,3; 14,9]	0,61 [0,46; 0,80]
Brak wcześniejszej ekspozycji na leczenie immunomodulujące	18,9 [15,8; 22,2]	17,5 [13,0; 20,0]	0,78 [0,59; 1,04]
Wcześniejsza ekspozycja na bortezomib	17,8 [15,8; 20,3]	12,3 [10,2; 14,9]	0,67 [0,53; 0,84]
Brak wcześniejszej ekspozycji na bortezomib	21,4 [16,6; NE]	17,5 [13,1; 21,3]	0,70 [0,48; 1,00]

Wskaźniki 1-, 2-, 3-, 4- i 5-letniego przeżycia całkowitego w przypadku leczenia produktem Empliciti w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem wynosiły odpowiednio 91%, 73%, 60%, 50% i 40%, w porównaniu z 83%, 69%, 53%, 43% i 33% w grupie leczonej lenalidomidem i deksametazonem.

Uprzednio zaplanowaną analizę końcową wartości OS przeprowadzono po wystąpieniu 212 zgonów w ramieniu E-Ld i 225 zgonów w ramieniu Ld. Minimalny czas obserwacji wynosił 70,6 miesiąca. Istotną statystycznie korzyść dla wartości OS obserwowano u pacjentów w ramieniu E-Ld w porównaniu do pacjentów w ramieniu Ld. Mediana wartości OS w ramieniu E-Ld wynosiła 48,30 miesiąca w porównaniu do 39,62 miesiąca w ramieniu Ld. U pacjentów w ramieniu E-Ld ryzyko zgonu było zmniejszone o 18% w porównaniu z pacjentami w ramieniu Ld (HR = 0,82; 95,4% CI: 0,68; 1,00; wartość p = 0,0408).

Empliciti w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (CA204125)

Badanie CA204125 jest randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniem służącym ocenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Empliciti w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (E-Pd) u pacjentów z opornym na leczenie lub nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie linie terapii, w tym lenalidomid i inhibitor proteasomów (ang. proteasome inhibitor - PI) i u których stwierdzono progresję w trakcie ostatnio stosowanego leczenia lub w ciągu 60 dni po jego zakończeniu. Pacjenci byli oporni na leczenie, jeśli progresja wystąpiła w trakcie leczenia lenalidomidem w skojarzeniu z PI lub w ciągu 60 dni po jego zakończeniu, lub progresja wystąpiła w trakcie ostatnio stosowanego leczenia lub w ciągu 60 dni po jego zakończeniu, lub mieli nawrót i byli oporni na leczenie, jeśli uzyskali co najmniej częściową odpowiedź na wcześniejsze leczenie lenalidomidem w skojarzeniu z PI, ale wystąpiła u nich progresja w ciągu 6 miesięcy lub u których stwierdzono progresję w trakcie ostatnio stosowanego leczenia lub w ciągu 60 dni po jego zakończeniu. Pacjenci z neuropatią obwodową stopnia 2. lub wyższego byli wykluczeni z badań klinicznych z zastosowaniem E-Pd.

Łącznie zrandomizowano do leczenia 117 pacjentów w proporcji 1:1: 60 pacjentów do stosowania elotuzumabu w połączeniu z pomalidomidem i deksametazonem (E-Pd) oraz 57 pacjentów do stosowania pomalidomidu i deksametazonu (Pd). Leczenie podawano w 4-tygodniowych cyklach (28-dniowy cykl) do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Elotuzumab w dawce 10 mg/kg mc. podawano dożylnie co tydzień przez pierwsze 2 cykle, a następnie w dawce 20 mg/kg mc. co 4 tygodnie.

Deksametazon podawany był w dniu 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu. W tygodniach, w których wykonywano wlew Empliciti, deksametazon podawany był przed Empliciti w dawce podzielonej: pacjenci w wieku ≤ 75 lat otrzymywali 28 mg doustnie oraz 8 mg dożylnie, natomiast pacjenci w wieku > 75 lat otrzymywali 8 mg doustnie i 8 mg dożylnie. W tygodniach bez wlewu Empliciti oraz w grupie kontrolnej deksametazon podawano pacjentom w wieku ≤ 75 lat, doustnie w dawce 40 mg, a pacjentom w wieku > 75 lat, doustnie w dawce 20 mg. Ocenę odpowiedzi guza na leczenie przeprowadzano co 4 tygodnie.

Grupy terapeutyczne były zrównoważone pod względem demograficznym oraz charakterystyki wyjściowej. Mediana wieku wynosiła 67 lat (zakres od 36 do 81); 62% pacjentów było w wieku powyżej 65. roku życia, 57% pacjentów stanowili mężczyźni, 77% badanej populacji było rasy białej, 21% azjatyckiej, a 1% czarnej. Według Międzynarodowego Systemu Stopniowania (ang. International Staging System, ISS) szpiczak w stadium I występował u 50% pacjentów, w stadium II u 38% pacjentów i w stadium III u 12% pacjentów. Jedenastu (9,4%) pacjentów miało szpiczaka obarczonego wysokim ryzykiem. Mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 3. Osiemdziesiąt siedem procent (87%) pacjentów wykazywało oporność na leczenie lenalidomidem, 80% na leczenie PI, a u 70% nieskuteczne były leczenia jednym i drugim lekiem. Wcześniejsze terapie obejmowały: przeszczepienie komórek macierzystych (55%), leczenie bortezomibem (100%), lenalidomidem (99%), cyclofosfamidem (66%), melfalanem (63%), carfilzomibem (21%), iksazomibem (6%) i daratumumabem (3%).

Mediana liczby cykli leczenia wynosiła 9 w grupie E-Pd i 5 w grupie Pd. Pierwszorzędowym punktem końcowym było PFS oceniane przez badacza według zmodyfikowanych kryteriów International Myeloma Working Group (IMWG). Mediana PFS w populacji ITT wyniosła 10,25 miesiąca (95% CI: 5,59; N.o.) w ramieniu E-Pd wobec 4,67 miesiąca (95% CI: 2,83; 7,16) w ramieniu Pd. Wyniki PFS i ORR zostały ocenione również przez IRC.

Wyniki PFS według oceny badacza oraz IRC przedstawia tabela poniżej (minimalny czas obserwacji: 9,1 miesiąca).

Tabela 14. Wyniki skuteczności w badaniu CA204125

	Ocena badacza		Ocena IRC[f]	
	E-Pd N = 60	Pd N = 57	E-Pd N = 60	Pd N = 57
PFS (ITT)				
Współczynnik ryzyka [95% CI]	0,54 [0,34; 0,86]		0,51 [0,32; 0,82]	
Wartość p w oparciu o stratyfikowany test log-rank[a]	0,0078		0,0043	
Mediana PFS w miesiącach [95% CI]	10,25 [5,59; NE]	4,67 [2,83; 7,16]	10,25 [6,54; NE]	4,70 [2,83; 7,62]
Odpowiedź				
Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR)[b] n (%) [95% CI]	32 (53,3) [40,0; 66,3]	15 (26,3) [15,5; 39,7]	35 (58,3) [44,9; 70,9]	14 (24,6) [14,1; 37,8]
Wartość p[c]	0,0029		0,0002	
Odpowiedź całkowita (CR + sCR)[d] n (%)	5 (8,3)[e]	1 (1,8)	0 (0,0)[e]	0 (0,0)
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR) n (%)	7 (11,7)	4 (7,0)	9 (15,0)	5 (8,8)
Odpowiedź częściowa (RR/PR) n (%)	20 (33,3)	10 (17,5)	26 (43,3)	9 (15,8)
Odpowiedź łączna (CR+sCR+VGPR) n (%)	12 (20,0)	5 (8.8)	9 (15.0)	5 (8.8)

[a] wartość p na podstawie testu log-rank ze stratyf kacją względem stopnia zaawansowania choroby nowotworowej w momencie włączenia do badania (ISS I-II wobec III) oraz liczby przebytych linii terapii (2-3 wobec ≥ 4) w momencie randomizacji.
[b] zmodyf kowane kryteria International Myeloma Working Group (IMWG).
[c] wartość p na podstawie testu chi-kwadrat Cochrana-Mantela-Haenszela ze stratyf kacją względem stopnia zaawansowania choroby nowotworowej w momencie włączenia do badania (ISS I-II wobec III) oraz liczby przebytych linii terapii (2-3 wobec ≥ 4) w momencie randomizacji.
[d] Odpowiedź całkowita (CR) + rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR).
[e] Wskaźniki remisji całkowitej w grupie leczonej produktem Empliciti mogą być niedoszacowane z powodu zafałszowania wyników testu immunofiksacji i elektroferezy białek surowicy przez elotuzumab będący przeciwciałem monoklonalnym.
[f] Ocena przez IRC była oceną post hoc.

Ocena PFS ITT według badacza obejmowała kilka podgrup, w tym wyróżnionych na podstawie wieku (< 65 lat wobec ≥ 65 lat), rasy, stopnia zaawansowania wg ISS, przebytych terapii, przeszczepienia, kategorii ryzyka, sprawności w skali ECOG, klirensu kreatyniny oraz aberracji cytogenetycznych. We wszystkich ocenianych podgrupach PFS był zgodny z wynikiem dla populacji ITT w grupach leczenia. Wyniki należy jednak traktować ostrożnie, gdyż ocenę zgodności efektu między podgrupami utrudniała bardzo mała liczba pacjentów w poszczególnych podgrupach.

Przeżycie całkowite (OS) stanowiło główny drugorzędowy punkt końcowy badania. Dane dotyczące OS pochodzące z analizy eksploracyjnej były niepełne w momencie ucięcia danych (29 listopada 2019 r.), a minimalny czas obserwacji wynosił 18,3 miesiąca. Przy życiu pozostawało łącznie 40 (67%) pacjentów w ramieniu E-Pd oraz 29 (51%) w ramieniu Pd. Mediany OS nie osiągnięto w grupie leczenia E-Pd. Współczynnik ryzyka i 95% przedział ufności wynosił 0,54 (0,30; 0,96).

- **Skuteczność panobinostatu na podstawie ChPL Farydak**

Skuteczność kliniczna u pacjentów z nawrotowym lub nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (mnogim) (Badanie D2308 – Panorama 1)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania panobinostatu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oceniano w randomizowanym, podwójnie ślepym, wieloośrodkowym badaniu III fazy kontrolowanym placebo u pacjentów z nawrotowym lub nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali 1-3 linii leczenia. Pacjenci otrzymywali panobinostat (w dawce 20 mg doustnie raz na dobę, trzy razy w tygodniu, wg schematu dawkowania z 2 tygodniami leczenia i 1 tygodniem przerwy), w skojarzeniu z bortezomibem (w dawce 1,3 mg/m^2 pc. we wstrzyknięciu dożylnym) i deksametazonem (w dawce 20 mg). Leczenie podawano przez maksymalnie 16 cykli. Pacjentów w łącznej liczbie 768 zrandomizowano w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej panobinostat + bortezomib + deksametazon (n=387) lub do grupy otrzymującej placebo + bortezomib + deksametazon (n=381), ze stratyfikacją według wcześniejszego stosowania bortezomibu [Tak (n=336 (43,8%)), Nie (n=432 (56,3%))] i liczby wcześniej stosowanych linii leczenia przeciwszpiczakowego [1 linia leczenia (n=352 (45,8%)), 2 do 3 linii leczenia (n=416 (54,2%))].

Mediana wieku wyniosła 63 lata, zakres 28-84; 42,1% pacjentów było w wieku ponad 65lat. Mediana liczby wcześniej stosowanych linii leczenia wyniosła 1,0. U ponad połowy pacjentów (57 ,2%) przeprowadzono wcześniej przeszczepienie komórek macierzystych, a 62 ,8% pacjentów doświadczyło nawrotu choroby po wcześniejszym zastosowaniu terapii przeciwnowotworowych (np. melfalanem u 79,6%, deksametazonem u 81,1%, talidomidem u 51,2%, cyklofosfamidem u 45,3%, bortezomibem u 4 3,0%, bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem u 37,8%, lenalidomidem u 20,4%). U ponad jednej trzeciej (35,8%) pacjentów stwierdzono nawrót i oporność choroby na wcześniejsze leczenie. Mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 28,75 miesiąca grupie otrzymującej panobinostat + bortezomib + deksametazon oraz 29,04 miesiąca w grupie otrzymującej placebo + bortezomib + deksametazon.

Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie bez progresji choroby (PFS) według zmodyfikowanych kryteriów Europejskiej Grupy ds. Transplantacji Szpiku Kostnego (ang. European Bone Marrow Transplant Group, mEBMT) i wg oceny badacza. W całkowitej populacji pacjentów PFS w oparciu o pełną analizowaną grupę (ang. full analysis set, FAS) było statystycznie znamiennie różne w obu grupach leczenia (wartość p<0,0001 w stratyfikowanym logarytmicznym teście log-rang, przy szacunkowej 37% redukcji ryzyka w grupie otrzymującej panobinostat + bortezomib + deksametazon w porównaniu z grupą otrzymującą placebo + bortezomib + deksametazon [współczynnik ryzyka HR : 0 ,63 (95% CI: 0,52; 0,76)]. Mediana PFS (95% CI) wyniosła odpowiednio 12,0 miesięcy (10,3;12,9) oraz 8,1 miesięcy (7,6; 9,2).

Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS). Przeżycie całkowite nie było statystycznie znamienne między obiema grupami leczenia. Mediana OS wyniosła: 40,3 miesiąca w grupie leczonej panobinostatem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oraz 35,8 miesięcy w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem [HR: 0,94 (95% Cl: 0,78; 1,14)].

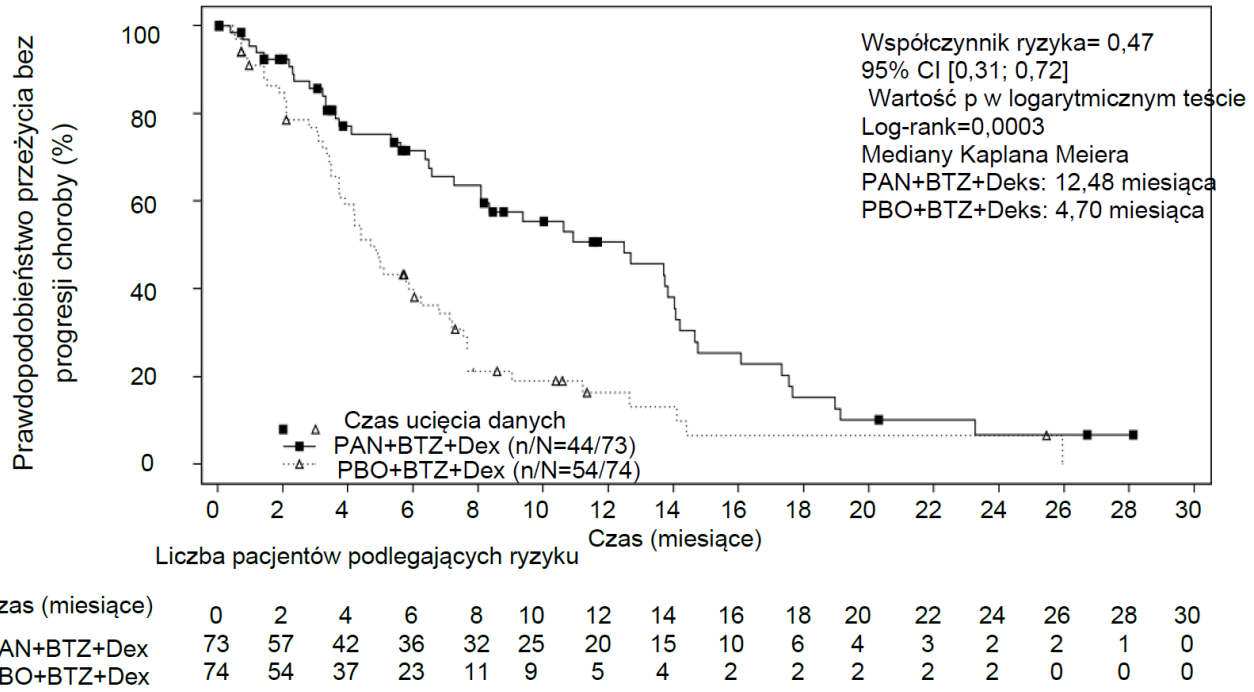
W predefiniowanej podgrupie pacjentów, którzy wcześniej otrzymali leczenie bortezomibem i lekiem immunomodulującym (n=193), 76% pacjentów otrzymało wcześniej przynajmniej dwa schematy leczenia. W tej podgrupie pacjentów (n=147) mediana czasu trwania leczenia wyniosła 4,5 miesiąca w grupie otrzymującej panobinostat + bortezomib + deksametazon oraz 4,8 miesiąca w grupie otrzymującej placebo + bortezomib +deksametazon. Mediana PFS (95% CI) wyniosła 12,5 miesiąca (7,26;14,03) w grupie leczonej panobinostatem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oraz 4,7 miesiąca (3,71; 6,05) w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem [HR: 0,47 (0,31; 0,72)]. U tych pacjentów mediana stosowanych wcześniej terapii wyniosła 3.

Wyniki dotyczące skuteczności zostały podsumowane w tabeli poniżej.

Tabela 15. Przeżycie bez progresji choroby u pacjentów, którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący

	Farydak **bortezomib i deksametazon n=73**	**Placebo** **bortezomib i deksametazon n=74**
Przeżycie bez progresji choroby		
Mediana, miesiące [95% CI]	12,5 [7,26; 14,03]	4,7 [3,71; 6,05]
Współczynn k ryzyka [95% CI][1]	0,47 (0,31; 0,72)	

[1]Współczynn k ryzyka obliczono na podstawie stratyfikowanego modelu Coxa



PAN – panobinostat, **PBO** – placebo, **BTZ** – bortezomib, **Dex** – deksametazon

Rysunek 2. Wykres Kaplana-Meiera dotyczący przeżycia bez progresji choroby u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący

W podgrupie pacjentów, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący (n=147) całkowity wskaźnik odpowiedzi (ORR – overall response rate) według zmodyfikowanych kryteriów EBMT wyniósł 59% w grupie leczonej panobinostatem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oraz 39% w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem. Wskaźniki odpowiedzi podano w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wskaźniki odpowiedzi u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący

	Farydak **bortezomib i deksametazon n=73**	**Placebo** **bortezomib i deksametazon n=74**
Całkowity wskaźnik odpowiedzi (ORR) [95% CI]	43 (59%) (46,8; 70,3)	29 (39%) (28; 51,2)
Odpowiedź całkowita (CR – complete response)	6 (8%)	0
Prawie całkowita odpowiedź (nCR – near complete response)	10 (14%)	6 (8%)
Odpowiedź częściowa	27 (37%)	23 (31%)

Skuteczność kliniczna u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim) opornym na leczenie bortezomibem (Badanie DUS71 – Panorama 2)

Badanie DUS71 było dwuetapowym, otwartym, wieloośrodkowym badaniem II fazy z jedną grupą leczenia, w którym doustny panobinostat (20 mg) w skojarzeniu z bortezomibem (1,3 mg/m^2 pc.) i deksametazonem (20 mg) podawano 55 pacjentom z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), u których stwierdzono oporność na leczenie bortezomibem i którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwie linie leczenia. Warunkiem koniecznym udziału w badaniu była wcześniejsza ekspozycja na lek immunomodulujący (lenalidomid lub talidomid). Oporność na bortezomib definiowano jako progresję choroby w czasie leczenia bortezomibem lub w ciągu 60 dni od ostatniej linii leczenia zawierającej bortezomib.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była ocena całkowitego wskaźnika odpowiedzi (ORR) po 8 cyklach leczenia, z zastosowaniem kryteriów mEBMT. Pacjenci byli wcześniej intensywnie leczeni i otrzymali wiele linii leczenia (mediana: 4; zakres: 2–11). Bortezomib był wcześniej stosowany u wszystkich

55 pacjentów, a także przyjmowali oni wcześniej co najmniej jeden lek immunomodulujący (lenalidomid: 98,2%, talidomid: 69,1%). U większości pacjentów wykonano wcześniej transplantację (63,6%).

Mediana czasu trwania ekspozycji na badane leczenie wyniosła 4,6 miesięcy (zakres: 0,1–24,1 miesiąca). Pacjenci uzyskali ORR [≥PR (odpowiedź częściowa)] wynoszący 34,5% i 52,7% [≥ MR (odpowiedź minimalna)]. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wyniosła 1,4 miesiąca, a mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 6,0 miesięcy. Mediana OS wyniosła 17,5 miesiąca.

11. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
Boyle 2019	Boyle EM, Leleu X, Petillon MO, Karlin L, Doyen C, Demarquette H, Royer B, Macro M, Moreau P, Fostier K, Marie-Lorraine C, Zarnitsky C, Perrot A, Herbaux C, Poulain S, Manier S, Beauvais D, Walker BA, Wardell CP, Vincent L, Frenzel L, Caillon H, Susanna S, Dejoie T, Avet-Loiseau H, Mohty M, Facon T; IFM2014-04 investigators. Daratumumab and dexamethasone is safe and effective for triple refractory myeloma patients: final results of the IFM 2014-04 (Etoile du Nord) trial. Br J Haematol. 2019 Nov;187(3):319-327. doi: 10.1111/bjh.16059. Epub 2019 Jun 19.
Rekomendacje kliniczne	
PGSz 2018/2019	Giannopoulos, Krzysztof, et al. "Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytowego oraz innych dyskrazji plazmocytowych na rok 2018/2019." Acta Haematologica Polonica 49.4 (2018): 157-206. https://hematoonkologia.pl/aktualnosci/news/id/3315-zalecenia-polskiej-grupy-szpiczakowej-dotyczace-rozpoznawania-i-leczenia-szpiczaka-plazmocytowego-oraz-innych-dyskrazji-plazmocytowych-na-rok-2018-2019
ESMO 2017	Moreau P., San Miguel J., SonneveldP., et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2017; 0:1-11.
NICE 2019	Managing relapse of myeloma, NICE Pathways, September 2019. https://pathways.nice.org.uk/pathways/myeloma
Problem zdrowotny	
PGSz 2015	Dmoszyńska A., et al., Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytowego oraz innych dyskrazji plazmocytowych na rok 2015. Acta Hematologica Polonica 46 (2015) 159 – 211
Rajkumar 2011	Rajkumar SV, et al. International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Blood. 2011. 5;117(18):4691-5.
Szczeklik 2015	Szczekl k A., Choroby wewnętrzne 2012, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2015
MSAG 2015	Quach H., Prince M. (coordinated on behalf of the MSAG), Multiple myeloma, Clinical Practice Guideline. V.3 Updated August 2015
Cornell 2016	Cornell RF., Kassim AA., Evolving paradigms in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: increased options and increased complexity. Bone Marrow Transplantation (2016) 51, 479–491
Pozostałe publikacje	
ChPL Darzalex	Charakterystyka Produktu Leczniczego Darzalex (daratumumab) https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/darzalex Last updated: 23/01/2020
ChPL Empliciti	Charakterystyka Produktu Leczniczego Empliciti https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/empliciti Last updated: 14/11/2019
ChPL Ninlaro	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ninlaro https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ninlaro Last updated: 10/10/2019
ChPL Farydak	Charakterystyka Produktu Leczniczego Farydak https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/farydak Last updated: 02/12/2019
AWA Ninlaro	Analiza weryf kacyjna Agencji dla leku Ninlaro (iksazom b) w ramach programu lekowego „Iksazom b w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C.90)”, nr OT.4331.33.2019
AWA Farydak	Analiza weryf kacyjna Agencji dla leku Farydak (panobinostat) w ramach programu lekowego „Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (mnogiego) (ICD-10 C90.0)”, nr OT.4351.24.2016

12. Załączniki

12.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania 20.01.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"Multiple Myeloma"[Mesh]	40 204
#2	multiplex myeloma OR multiple myeloma OR plasma cell myeloma OR myelomatosis OR myelomatoses OR kahler's disease	52 005
#3	#1 OR #2	52 005
#4	"daratumumab" [Supplementary Concept]	240
#5	daratumumab OR Darzalex	528
#6	#4 OR #5	528
#7	dexamethason or dexamethasone	70 466
#8	dexamethasone [mesh]	50 709
#9	#7 OR #8	70 466
#10	#3 AND #6 AND #9	109

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania 20.01.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp multiple myeloma/	67 775
#2	multiplex myeloma.ab,kw,ti.	2
#3	multiple myeloma.ab,kw,ti.	57 900
#4	plasma cell myeloma.ab,kw,ti.	990
#5	myelomatosis.ab,kw,ti.	213
#6	kahler's disease.ab,kw,ti.	30
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	74 176
#8	exp daratumumab/	2 087
#9	darzalex.ab,kw,ti.	36
#10	daratumumab.ab,kw,ti.	1 519
#11	#8 OR #9 OR #10	2 180
#12	dexamethason.ab,kw,ti.	383
#13	dexamethasone.ab,kw,ti.	66 632
#14	exp dexamethasone/	127 950
#15	#12 OR #13 OR #14	136 758
#16	#7 AND #11 AND #15	892
#17	16 and "human" [Subjects]	875
#18	pretreated.ab,kw,ti.	65 895
#19	rescue therapy.ab,kw,ti.	5 486

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#20	last line.ab,kw,ti.	1 001
#21	salvage therapy.ab,kw,ti.	10 050
#22	salvage treatment.ab,kw,ti.	5 572
#23	exp salvage therapy/	30 844
#24	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	108 136
#25	#17 AND #24	128

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania 20.01.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees	1402
#2	(multiple myeloma or multiplex myeloma or plasma cell myeloma or myelomatosis or kahler's disease):ti,ab,kw	4 884
#3	#1 OR #2	4 884
#4	(daratumumab or darzalex):ti,ab,kw	223
#5	MeSH descriptor: [Dexamethasone] explode all trees	4 107
#6	(Dexamethason or Dexamethasone):ti,ab,kw	10 923
#7	#5 OR #6	10 924
#8	#3 AND #4 ND #7	139