

Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C 90.0)

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa
marzec 2020

Autorzy raportu:

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

Adres do korespondencji:

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

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez [REDACTED]

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

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

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

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

Cytowanie: [REDACTED] Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C 90.0). Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, marzec 2020.

Streszczenie

Szpiczak mnogi (ICD 10 - C90.0) nazywany również szpiczakiem plazmocytowym lub plasmocytomą (łac. *myeloma plasmocyticum*, *myeloma multiplex*; ang. *plasma cell myeloma*, *multiple myeloma*, MM) jest wieloetapowo przebiegającą chorobą nowotworową charakteryzującą się proliferacją i gromadzeniem monoclonalnych plazmocytoów wytwarzających monoclonalną immunoglobuliną bądź jej fragmenty.¹

Na całym świecie szpiczak mnogi stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych, ok. 14% nowotworów układu krwiotwórczego^{1,6} i jest drugim najczęstszym nowotworem krwi po chłoniakach niezziarnicznych.^{8,9} Zachorowalność na szpiczaka wynosi średnio 4-6 na 100 tys. osób.⁶

Populację wnioskowaną ograniczono do chorych spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, tj. dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek

- **Brak ciężkiej niewydolności nerek określono klientem kreatyniny na poziomie co najmniej 30 ml/min.**

Wybrane mutacje zostały zdefiniowane przez autorów badania klinicznego jako odpowiadające chorym z wysokim ryzykiem cytogenetycznym (*high-risk cytogenetic profile*).

W *Analizie klinicznej* wykazano mniejszą korzyść ze stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem u chorych ze niekorzystnymi cechami prognostycznymi takimi jak obecność mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) lub ciężka niewydolność nerek. Ograniczenie populacji wnioskowanej do dorosłych chorych bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek wydaje się zatem stanowić ograniczenie do populacji chorych, którzy mogą odnieść największe korzyści z leczenia.

W oparciu o dane uzyskane od 9 ekspertów klinicznych liczba dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (C90) kwalifikujących się do jakiegokolwiek aktywnego leczenia (tj. po wykluczeniu postaci bezobjawowej) wynosi [REDACTED]

Populację wnioskowaną ograniczono do chorych spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, tj. dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez

ciężkiej niewydolności nerek. Roczna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku wynosi [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

Autorzy polskich i międzynarodowych wytycznych, dotyczących leczenia chorych wcześniej nieleczonych ze szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, zalecają przede wszystkim schematy **VMP (bortezomib, melfalan, prednizon)** i **MPT (melfalan, prednizon, talidomid)**.

Zgodnie z opiniami ekspertów najczęściej stosowanymi w warunkach polskich schematami terapeutycznymi leczenia dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek są schematy [REDACTED]

Jako komparatory dla lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w analizowanej populacji wybrano schematy VMP (bortezomib, melfalan, prednizon; komparator główny) oraz VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon) i MPT (melfalan, prednizon, talidomid; komparatory dodatkowe). Wybór komparatorów podyktowany był praktyką kliniczną w Polsce, a także zaleceniami i rekomendacjami towarzystw naukowych.

Za **główny komparator** dla lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w analizowanej populacji uznano najczęściej stosowany w praktyce klinicznej w Polsce **schemat leczenia oparty na bortezomibie, melfalanie i prednizonie (VMP)**. Za komparatory dodatkowe uznano schematy oparte na bortezomibie, talidomidzie i deksametazonie (VTD) oraz melfalanie, prednizonie i talidomidzie (MPT).

Leczenie lenalidomidem nie jest obecnie finansowane w Polsce w analizowanym wskazaniu. Lenalidomid jest dostępny w ramach programów lekowych:

- w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (B.54);
- w leczeniu pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q (B.84).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań refundacyjnych (poprzez utworzenie nowego programu lekowego) dla lenalidomidu finansowanego w ramach grupy limitowej 1120.0, Lenalidomid w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego.

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu (Revlimid®, Celgene) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, bez obecności mutacji del(17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek
Interwencja (I)	lenalidomid (Revlimid®, Celgene) w skojarzeniu z deksametazonem*
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> • schemat VMP** • schemat MPT***,^ • schemat VTD^,^,†
Efekty zdrowotne (O)	<p>ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS), • przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS), • czas do progresji choroby (ang. <i>time to progression</i>, TTP), • czas do niepowodzenia leczenia (ang. <i>time to treatment failure</i>, TTF), • czas do II i kolejnych linii leczenia, • chorzy wymagający stosowania II i kolejnych linii leczenia, • przeżycie wolne od progresji choroby podczas stosowania II linii leczenia, • odpowiedź na leczenie, • czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, • czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>, DOR), • ocena jakości życia, <p>ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane łącznie, • zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 łącznie, • zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 związane z leczeniem, • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, • zdarzenia niepożądane powodujące redukcję dawki, • zdarzenia niepożądane powodujące czasowe przerwanie leczenia, • poszczególne hematologiczne zdarzenia niepożądane, • poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane, • drugie pierwotne nowotwory.

* lenalidomid w dawce 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 powtarzanych 28-dniowych cyklach w skojarzeniu z deksametazonem w dawce 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1, 8, 15 i 22 powtarzanych 28-dniowych cyklach, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (pacjenci mogą kontynuować leczenie lenalidomidem i deksametazonem do progresji choroby lub nietolerancji);

** bortezomib podawany dożylnie w dawce 1,3 mg/m²/d w dniach 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 i 32 w cyklach 1-4 oraz w dniach 1, 8, 22 i 29 w cyklach 5-9, w skojarzeniu ze stosowanymi doustnie melfalanem i prednizonem (melfalan w dawce 9 mg/m²/d w dniach 1-4 każdego 42-dniowego cyklu, prednizon w dawce 60 mg/m²/d w dniach 1-4);

*** talidomid w dawce 100-200 mg na dobę w dniach 1-42 każdego 42-dniowego cyklu, w skojarzeniu z melfalanem w dawce 0,10-0,25 mg/kg oraz prednizonem w dawce 2 mg/kg raz na dobę w dniach od 1. do 4. każdego 42-dniowego cyklu (maksymalnie 12 6-tygodniowych cyklach);

[^] na potrzeby przeprowadzenia porównania pośredniego do analizy włączono badania dla schematu MPT niezależnie od dawkowania, stosowanego przez maksymalnie 72 tygodnie (w tym włączano badania, w których melfalan i prednizon stosowane są w dniach 1-4 każdego 28-dniowego cyklu);

^{^^} bortezomib 1,3 mg/m², dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1, 4, 8 i 11, w 28 dniowym cyklu leczenia, deksametazon 40 mg w dniach 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 i 11, cyklu, talidomid 50 mg na dobę w dniach 1-14 (jeśli dawka jest tolerowana zwiększa się ją następnie do 100 mg na dobę w dniach 15-28, a następnie do 200 mg na dobę od cyklu 2; podaje się 4-6 cykli leczenia skojarzonego);

[†] do analizy włączono badania, w których analizowano stosowanie schematu VTD niezależnie od dawkowania.

Spis treści

Streszczenie	3
Spis treści	7
Skróty i akronimy	10
1 Cel analizy	13
2 Populacja	15
2.1 Definicja jednostki chorobowej.....	15
2.2 Klasyfikacja.....	15
2.3 Etiologia i patogenezę.....	17
2.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	18
2.5 Przebieg naturalny i rokowanie.....	24
2.6 Objawy.....	28
2.7 Rozpoznanie i diagnostyka.....	29
2.8 Aktualne postępowanie medyczne	33
2.9 Rekomendacje i zalecenia kliniczne	37
2.9.1 Polskie wytyczne dotyczące leczenia szpiczaka plazmocytozy.....	37
2.9.1.1 Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz 2018).....	37
2.9.1.2 Szczeklik 2019.....	40
2.9.1.3 Polska Unia Onkologii (PUO 2013).....	40
2.9.1.4 Instytut Hematologii i Transfuzjologii (IHIT).....	43
2.9.2 National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2020).....	44
2.9.3 British Committee for Standards in Haematology oraz UK Myeloma Forum (BCSH i UKMF 2014).....	44
2.9.4 Grupa ekspertów <i>European Myeloma Network</i> , Europa (2014).....	45
2.9.5 Medical Scientific Advisory Group (aktualizacja MSAG 2017).....	47
2.9.6 National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2018).....	48
2.9.7 European Society for Medical Oncology (ESMO 2017).....	48
2.9.8 National Cancer Institute (NCI 2019)	49
2.9.9 International Myeloma Working Group (IMWG 2014).....	49
2.9.10 American Society of Clinical Oncology oraz Cancer Care Ontario (ASCO/CCO 2019).....	50

2.9.11 Podsumowanie.....	51
2.10Wybór populacji docelowej	53
2.10.1 Liczebność populacji docelowej.....	53
3 Interwencja - lenalidomid	59
3.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	59
3.1.1 Dane produktu	59
3.1.2 Mechanizm działania.....	60
3.1.3 Zarejestrowane wskazania.....	60
3.1.4 Dawkowanie i sposób podania	61
3.1.5 Przeciwwskazania	65
3.1.6 Przedawkowanie.....	65
3.1.7 Działania niepożądane.....	66
3.2 Status refundacyjny w Polsce i w innych krajach.....	75
3.2.1 Warunki refundacji	76
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	76
3.2.3 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach.....	79
3.2.4 Refundowane technologie medyczne	81
4 Komparatory	83
4.1 Uzasadnienie wyboru.....	83
4.2 Bortezomib.....	88
4.2.1 Dane produktu	88
4.2.2 Mechanizm działania.....	88
4.2.3 Zarejestrowane wskazania.....	89
4.2.4 Dawkowanie i sposób podania	90
4.2.5 Przeciwwskazania	92
4.2.6 Przedawkowanie.....	92
4.2.7 Działania niepożądane.....	93
4.3 Talidomid.....	101
4.3.1 Dane produktu	101
4.3.2 Mechanizm działania.....	101

4.3.3	Zarejestrowane wskazania.....	101
4.3.4	Dawkowanie i sposób podania	102
4.3.5	Przeciwwskazania	104
4.3.6	Przedawkowanie.....	105
4.3.7	Działania niepożądane.....	105
5	Dotychczasowa ocena Rady Konsultacyjnej/Rady Przejrzystości AOTMiT....	110
6	Efekty zdrowotne.....	141
7	Rodzaj i jakość dowodów.....	143
8	Dotychczasowe finansowanie	144
9	Problem decyzyjny wg PICO	153
	Spis tabel.....	155
	Spis rysunków.....	157
	Piśmiennictwo	158

Skróty i akronimy

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ANC	liczba bezwzględna neutrofilii (ang. <i>Absolute Neutrophil Count</i>)
allo-HSCT	allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i>)
auto-HSCT	autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>autologous hematopoietic stem cell transplantation</i>)
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BCSH	British Committee for Standards in Haematology
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete response</i>)
CyBorD	cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon
DLT	toksyczność ograniczająca dawkę (ang. <i>Dose Limiting Toxicity</i>)
DOR	czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>)
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
G-CSF	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i>)
Hb	hemoglobina
Ig	immunoglobulina
IMWG	International Myeloma Working Group
ISS	International Staging System
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MGUS	gammopatia monoklonalna o nie określonym znaczeniu (ang. <i>Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance</i>)
MM	szpiczak mnogi (ang. <i>multiple myeloma</i>)
MP	melfalan/prednizon
MPR	melfalan/prednizon/lenalidomid
MPT	melfalan/prednizon/talidomid
MSAG	Medical Scientific Advisory Group
MSS	przeżycie specyficzne dla chorych ze szpiczakiem mnogim (ang. <i>myeloma-specific survival</i>)

NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI CCC	National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PBSCT	autologiczna transplantacja komórek macierzystych krwi obwodowej (ang. <i>peripheral blood stem cell transplantation</i>)
PFS	przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PR	częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>partial response</i>)
R	lenalidomid (Revlimid®)
R-ISS	Revised International Staging System
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
Rd	lenalidomid/ deksametazon w niskiej dawce
■	■
SMM	bezobjawowy/tłący szpiczak mnogi (ang. <i>smouldering multiple myeloma</i>)
T	talidomid
TNT	czas do następnego leczenia (ang. <i>time to next treatment</i>)
TTP	czas do progresji choroby (ang. <i>time to progression</i>)
UKMF	UK Myeloma Forum
V	bortezomib (Velcade®)
VGPR	bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>very good partial response</i>)
VMP	melfalan/prednizon/bortezomib

Słowa kluczowe

lenalidomid, szpiczak mnogoci, analiza problemu decyzyjnego

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych lenalidomidu (Revlimid®, Celgene) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.

Populację wnioskowaną ograniczono do chorych spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, tj. dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, bez obecności mutacji del(17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek.

- Brak ciężkiej niewydolności nerek określono klinicznie kreatyniną na poziomie co najmniej 30 ml/min.

Wybrane mutacje zostały zdefiniowane przez autorów badania klinicznego jako odpowiadające chorem z wysokim ryzykiem cytogenetycznym (*high-risk cytogenetic profile*).

Definiowanie problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w docelowej populacji chorych:

- populację, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencję (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O)
- rodzaj badań klinicznych (S).

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

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego wraz z uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w odnalezionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacja analizowanego preparatu;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany preparat w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;

- prezentacja efektów zdrowotnych dotyczących jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych substancji leczniczych będących przedmiotem opracowania;
- schematycznie ujęto opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO (S).

2 Populacja

2.1 Definicja jednostki chorobowej

Szpiczak mnogi (ICD 10 - C90.0) nazywany również szpiczakiem plazmocytowym lub plasmocytomą (łac. *myeloma plasmocyticum*, *myeloma multiplex*; ang. *plasma cell myeloma*, *multiple myeloma*, MM) jest wieloetapowo przebiegającą chorobą nowotworową charakteryzującą się proliferacją i gromadzeniem monoklonalnych plazmocytów wytwarzających monoklonalną immunoglobuliną bądź jej fragmenty.¹

Populację wnioskowaną ograniczono do chorych spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, tj. dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek.

- Brak ciężkiej niewydolności nerek określono klientem kreatyniny na poziomie co najmniej 30 ml/min.

Uzasadnienie wyboru populacji docelowej

Zgodnie z Zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2018 roku uszkodzenie nerek jest jednym z najważniejszych czynników ryzyka determinujących krótszy czas przeżycia w tej chorobie.²

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego lenalidomid jest wydalany głównie przez nerki, zaś u pacjentów z cięższym zaburzeniem czynności nerek może wystąpić obniżona tolerancja na leczenie.³

Podobnie, spośród wielu anomalii cytogenetycznych translokacje t(4;14), t(14;16) i del(17p) odgrywają największą rolę w ocenie rokowania i związane są z krótkim czasem przeżycia chorych ze szpiczakiem plazmocytowym.⁴

W *Analizie klinicznej*⁵ wykazano mniejszą korzyść ze stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem u chorych z niekorzystnymi cechami prognostycznymi takimi jak obecność mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) lub ciężka niewydolność nerek. Ograniczenie populacji wnioskowanej do dorosłych chorych bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek wydaje się zatem stanowić ograniczenie do populacji chorych, którzy mogą odnieść największe korzyści z leczenia.

2.2 Klasyfikacja

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

Tab. 2. Klasyfikacja stopnia zaawansowania objawowego szpiczaka mnogiego wg Duriego i Salmona.⁶

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

Hb - hemoglobina.

Klasyfikacja wg Duriego i Salmona jest coraz rzadziej stosowana, będąc zastępowaną przez wprowadzoną w 2005 roku klasyfikację Greippa i wsp. znaną jako Międzynarodowa Klasyfikacja Progностyczna (ang. *International Staging System*; ISS), a obecnie zastępowaną przez zmodyfikowaną Międzynarodową Klasyfikację Progностyczną (ang. *Revised International Staging System*; R-ISS).²

Do odmian szpiczaka plazmocytopowego zaliczamy:

1. **Szpiczak bezobjawowy (tłący)** - stanowi 10-15% wszystkich przypadków szpiczaka plazmocytopowego i cechuje go na ogół bezobjawowy lub skąpoobjawowy przebieg. Ryzyko progresji do postaci objawowej wynosi ok. 10%/rok w ciągu pierwszych 5 lat, 3%/rok w następnych 5 latach, a w kolejnych 1%/rok. Obecnie nie zaleca się leczenia chorych na szpiczak bezobjawowego. Należy ich jedynie ściśle monitorować pod kątem progresji choroby. Próby wczesnej interwencji terapeutycznej (w ramach badań klinicznych) mogą być uzasadnione w grupie chorych o dużym ryzyku progresji.
2. **Guz plazmocytowy odosobniony** - występuje jako pojedynczy guz w kości i stanowi <5% wszystkich nowotworów plazmocytopowych. U części chorych (1-2%) guz może lokalizować się poza układem kostnym.

3. **Białaczkę plazmocytową** - stanowi najbardziej zaawansowane stadium szpiczaka, a kryterium rozpoznania jest liczba nowotworowych plazmocytów we krwi $>2000/\mu\text{l}$ lub $>20\%$ krążących leukocytów. Wyróżnia się białaczkę plazmocytową pierwotną (*de novo*) i wtórną, która występuje jako schyłkowe stadium szpiczaka plazmocytozy. Obie postaci przebiegają agresywnie i w obu obserwuje się inaktywację *TP53* (strażnik genomu) przez mutację kodującą lub delecję 17p13, co się wiąże ze złym rokowaniem i krótkim czasem przeżycia. Większość chorych przeżywa tylko kilka miesięcy od rozpoznania.
4. **Zespół POEMS** - bardzo rzadka (1-2%) odmiana szpiczaka, charakteryzująca się polineuropatią, powiększeniem wątroby, śledziony lub węzłów chłonnych, endokrynopatią (najczęściej hipogonadyzm), obecnością białka M i zmianami skórnymi. Mediana przeżycia wynosi ok. 14 lat.¹

2.3 Etiologia i patogeneza

Szpiczak plazmocytowy powstaje wskutek proliferacji klonalnej patologicznych plazmocytów (będących komórkami końcowego stadium różnicowania limfocytów B) zdolnych do produkcji nadmiernych ilości nieprawidłowych, monoklonalnych (jednej klasy i typu) immunoglobulin lub ich fragmentów.⁷

Etiologia choroby jest nieznana. Pewną rolę przypisuje się czynnikom genetycznym i długotrwałej stymulacji antygenowej w przebiegu zakażeń bakteryjnych lub wirusowych. Znaczenie może mieć długotrwała ekspozycja na promieniowanie jonizujące, benzen, azbest, środki ochrony roślin i inne substancje toksyczne stosowane w przemyśle chemicznym.¹

Rozwój szpiczaka jest kilkietapowy. W następstwie translokacji chromosomowych w obrębie genów łańcucha ciężkiego immunoglobulin, powstających w czasie przełączania klasy i somatycznych hipermutacji, dochodzi do zestawienia sekwencji wzmacniających geny kodujące immunoglobuliny z onkogenami, co prowadzi do unieśmiertelnienia komórki i pojawienia się ograniczonej liczby monoklonalnych plazmocytów (MGUS). Komórka, w której dochodzi do zmian zapoczątkowujących proces nowotworowy, to najprawdopodobniej limfocyt B pamięci immunologicznej. Przejściu MGUS w szpiczaka plazmocytozy sprzyjają niestabilność kariotypu i dodatkowe aberracje genetyczne obejmujące geny *MYC*, *BRAF* i *RAS* (*KRAS*, *NRAS*). Badania genomu wykazały znaczną różnorodność subklonalną w szpiczaku, co się wiąże z opornością na leczenie i szybkim nawrotem choroby. Nowotworowe komórki plazmatyczne szpiczaka wytwarzają poza immunoglobulinami wiele cytokin i same podlegają ich wpływowi, co stymuluje ich proliferację - jest to charakterystyczna cecha tych komórek. Komórki szpiczakowe ponadto wchodzi w liczne interakcje z komórkami podścieliska szpiku, w czym pośredniczą różne cząsteczki, m.in. VCAM-1 i integryna VLA-4. W wyniku tej

interakcji zwiększa się wydzielanie IL-6 i VEGF, które, stymulując angiogenezę, promują wzrost szpiczaka.¹

Najbardziej typową cechą szpiczaka jest obecność zmian osteolitycznych w kościach, spowodowanych m.in. nadmiernym pobudzeniem osteoklastów. Uważa się, że aktywacja osteoklastów jest wynikiem zaburzenia równowagi między nasilonym wytwarzaniem liganda aktywatora receptora jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF- κ B (RANKL), a zmniejszonym wytwarzaniem osteoprotegeryny (OPG). Aktywowane przez komórki podścieliska osteoklasty, wydzielając osteopontynę, nasilają angiogenezę, przez co promują wzrost szpiczaka. Zwiększonej aktywności osteoklastów towarzyszy zmniejszona aktywność osteoblastów wskutek wytwarzanego przez komórki szpiczaka homologu DKK1 (dickkopf1). Komórki szpiczaka, hamując również kluczowy czynnik transkrypcyjny osteoblastów PUNX2, hamują ich dojrzewanie.¹

2.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Na całym świecie szpiczak plazmocytowy stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych, ok. 14% nowotworów układu krwiotwórczego^{1,6} i jest drugim najczęstszym nowotworem krwi po chłoniakach nieziarnicznych.^{8,9} Występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet (ok. 1,5),⁶ szczyt zachorowań przypada na 7. dekadę życia, ale może wystąpić w każdym okresie: ok. 5% chorych jest w wieku <60. r.ż., a <2% przed 40. r.ż.¹ Zachorowalność na szpiczaka wynosi średnio 4-6 na 100 tys. osób⁶ i jest związana z rasą: 1 nowy przypadek na 100 tys. osób pochodzenia azjatyckiego, 4 na 100 tys. osób rasy kaukaskiej, 8-10 na 100 tys. osób pochodzenia afrykańskiego.⁸

Na całym świecie rocznie odnotowuje się 86 tys. nowych przypadków zachorowań na szpiczaka plazmocyтового (47 tys. mężczyzn i 39 tys. kobiet), co stanowi ok. 0,8% nowych przypadków zachorowań na wszystkie nowotwory. Rocznie z powodu MM umierają 63 tys. chorych (33 tys. mężczyzn i 30 tys. kobiet), co stanowi ok. 0,9% wszystkich zgonów z powodu raka. Współczynniki zachorowalności standaryzowane na wiek dla mężczyzn i kobiet wynoszą odpowiednio 1,7 i 1,2, natomiast umieralności 1,2 i 0,9 na 100 tys. osób. Największa zapadalność na szpiczaka obserwowana jest w uprzemysłowionych regionach Australii/Nowej Zelandii, Europy i Ameryki Północnej, natomiast najniższa w zachodniej Afryce, Melanezji i wschodniej Azji. Porównania pomiędzy grupami etnicznymi w Stanach Zjednoczonych wykazały prawie dwukrotnie większą zapadalność na MM u przedstawicieli rasy czarnej w porównaniu z rasą białą, natomiast mieszkańcy pochodzenia azjatyckiego, zwłaszcza Chińczycy i Japończycy, charakteryzują się znacznie niższą częstością występowania MM.¹⁰ Ponadto, w innych badaniach wykazano, że szpiczak plazmocytowy częściej występuje w afro-karaibskich grupach etnicznych w porównaniu z rasą kaukaską.¹¹ Współczynniki zachorowalności i umieralności w krajach azjatyckich utrzymują się na tym samym poziomie, natomiast rosną powoli wśród przedstawicieli rasy białej w krajach zachodnich i rasy czarnej w USA. Przyczyny przedstawionych różnic pomiędzy rasami, jak również wzrost

zachorowalności wśród przedstawicieli rasy białej w krajach zachodnich nie są znane. Stałe udoskonalanie technik diagnostycznych i bardziej zaawansowany przeciętny wiek populacji ogólnej mogą częściowo wyjaśniać rosnący w ciągu ostatnich kilku dekad wskaźnik zapadalności.¹⁰ W ostatniej dekadzie zaobserwowano znaczną poprawę wskaźników przeżycia dla całej populacji najprawdopodobniej ze względu na dostęp do skutecznych opcji terapeutycznych zaczynając od autologicznego przeszczepu komórek macierzystych.⁹

W Stanach Zjednoczonych rocznie na szpiczaka plazmocytozowego zapada średnio 20 tys. osób, a umiera 10 tys. osób.¹² Dane *The American Cancer Society* wskazują, że w 2019 roku w USA odnotowano 32 110 nowych przypadków zachorowań oraz 12 960 zgonów. Szpiczak plazmocytozowy jest najczęściej rozpoznawany u osób w wieku 65-74 lat (mediana wieku chorych w momencie rozpoznania szpiczaka wynosi 69 lat).¹³ W badaniu, którego celem było wykazanie różnic zachorowalności i umieralności na szpiczaka plazmocytozowego w zależności od grupy etnicznej przeprowadzonym na populacji amerykańskiej wykazano, że Latynosi charakteryzują się najniższym średnim wiekiem, w którym choroba jest rozpoznawana (65 lat), podczas gdy przedstawiciele rasy białej najwyższym (71 lat).¹²

Częstość występowania szpiczaka plazmocytozowego w Europie wynosi 4,5-6,0 na 100 tys. osób rocznie, natomiast śmiertelność 4,1 na 100 tys. osób rocznie. Rozpoznanie następuje średnio w wieku 63-70 lat.¹⁴ Współczynniki zachorowalności standaryzowane na wiek dla mężczyzn i kobiet wynoszą odpowiednio 4,0 i 2,6 w Północnej Europie, 4,0 i 2,5 w Zachodniej Europie, 3,5 i 2,0 w Południowej Europie, natomiast w Centralnej i Wschodniej Europie - 1,6 i 1,0. Współczynniki umieralności standaryzowane na wiek dla mężczyzn i kobiet wynoszą odpowiednio 2,9 i 1,9 w Północnej Europie, 2,7 i 1,9 w Zachodniej Europie, 2,5 i 1,6 w Południowej Europie, natomiast w Centralnej i Wschodniej Europie - 1,3 i 0,8.¹⁰

Roczna zapadalność na szpiczaka plazmocytozowego w Wielkiej Brytanii wynosi 60-70 chorych na 1 mln osób, a ogólna liczba chorych rośnie prawdopodobnie na skutek większej przeżywalności. Choroba najczęściej diagnozowana jest w wieku ok. 70 lat, tylko 15% chorych ma mniej niż 60 lat.¹¹

Na podstawie Krajowej Bazy Danych Nowotworowych prowadzonej przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie, zapadalność na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w Polsce stanowi ok. 0,97% zapadalności na wszystkie nowotwory i w 2017 roku wyniosła 1 600 nowych zachorowań, w tym 821 nowych zachorowań u kobiet i 779 nowych zachorowań u mężczyzn, co stanowi odpowiednio 1,00% i 0,94% spośród wszystkich zachorowań na nowotwory. Surowy współczynnik zachorowalności dla kobiet i mężczyzn wyniósł odpowiednio 4,14 i 4,19, natomiast standaryzowany współczynnik zachorowalności - 1,82 i 2,35 (patrz Tabela 3).¹⁵ Liczbę nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego

i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2017 w Polsce zgodnie z Krajową Bazą Danych Nowotworowych przedstawiono w tabelach poniżej.

Zgodnie z danymi Krajowej Bazy Danych Nowotworowych rejestrowana śmiertelność z powodu szpiczaka mnogiego i nowotworów z komórek plazmatycznych w Polsce to 1 407 zgonów w roku 2017 (1,41% zgonów z powodu wszystkich nowotworów), w tym 736 zgonów kobiet i 671 zgonów mężczyzn, co stanowi odpowiednio 1,63% i 1,23% spośród wszystkich zgonów nowotworowych. Surowy współczynnik umieralności dla kobiet i mężczyzn wyniósł odpowiednio 3,71 i 3,61, natomiast standaryzowany współczynnik umieralności – 1,45 i 1,92 (patrz Tabela 3).¹⁵ W poniższej tabeli przedstawiono liczbę zachorowań oraz liczbę zgonów z powodu szpiczaka mnogiego i nowotworów z komórek plazmatycznych w latach 1999-2017.¹⁵

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

Tab. 3. Liczba zachorowań i liczba zgonów na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2017 w Polsce.¹⁵

Rok	Liczba zachorowań	Liczba zgonów
1999	829	762
2000	863	875
2001	893	899
2002	969	984
2003	1006	975
2004	1122	1090
2005	1205	1084
2006	1135	1130
2007	1120	1132
2008	1172	1092
2009	1132	1169
2010	1247	1123
2011	1306	1146
2012	1413	1223
2013	1504	1164
2014	1498	1282
2015	1541	1327
2016	1452	1332
2017	1600	1407

Tab. 4. Dane epidemiologiczne w odniesieniu do zachorowań i zgonów na szpiczaka mnogiego i nowotworów komórek plazmatycznych w latach 1999-2017 w Polsce w podziale na płeć chorych.¹⁵

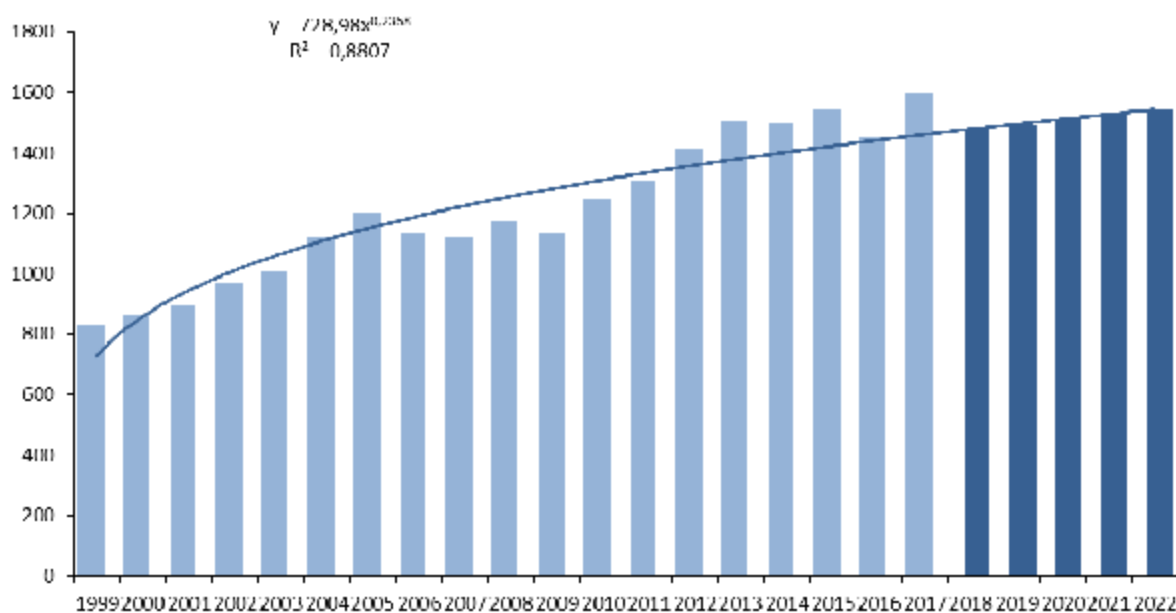
Rok	Liczba zachorowań	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W*)	Ryzyko skumulowane	Liczba zgonów	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W*)	Ryzyko skumulowane
mężczyźni								
1999	373	1,99	1,58	0,20	356	1,89	1,51	0,20
2000	408	2,17	1,70	0,21	429	2,28	1,78	0,23
2001	409	2,18	1,71	0,22	430	2,29	1,80	0,23
2002	431	2,33	1,74	0,21	427	2,31	1,71	0,22
2003	466	2,52	1,88	0,23	455	2,46	1,81	0,21
2004	529	2,86	2,05	0,26	516	2,79	1,97	0,25
2005	601	3,26	2,34	0,28	520	2,82	2,01	0,24
2006	533	2,89	2,01	0,26	525	2,85	1,93	0,24
2007	513	2,79	1,88	0,23	550	2,99	1,97	0,24
2008	559	3,04	2,06	0,25	529	2,87	1,86	0,22
2009	503	2,73	1,81	0,23	532	2,89	1,87	0,22
2010	570	3,06	1,97	0,24	512	2,75	1,75	0,21
2011	654	3,51	2,24	0,28	546	2,93	1,78	0,20
2012	648	3,47	2,17	0,26	562	3,01	1,80	0,21
2013	708	3,80	2,32	0,29	552	2,96	1,73	0,20
2014	727	3,90	2,36	0,28	606	3,25	1,85	0,22
2015	729	3,92	2,25	0,27	665	3,57	1,98	0,22
2016	712	3,83	2,19	0,26	632	3,40	1,82	0,22
2017	779	4,19	2,35	0,29	671	3,61	1,92	0,22
kobiety								
1999	456	2,30	1,42	0,19	406	2,04	1,22	0,16
2000	455	2,29	1,34	0,17	446	2,24	1,26	0,17
2001	484	2,44	1,40	0,18	469	2,36	1,32	0,17
2002	538	2,73	1,54	0,19	557	2,83	1,47	0,19
2003	540	2,74	1,50	0,19	520	2,64	1,35	0,17
2004	593	3,01	1,61	0,20	574	2,91	1,40	0,17
2005	604	3,07	1,66	0,21	564	2,86	1,43	0,19
2006	602	3,06	1,64	0,21	605	3,07	1,47	0,18
2007	607	3,08	1,60	0,20	582	2,95	1,41	0,17
2008	613	3,11	1,62	0,20	563	2,86	1,30	0,16
2009	629	3,19	1,64	0,21	637	3,23	1,49	0,18

Rok	Liczba zachorowań	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W*)	Ryzyko skumulowane	Liczba zgonów	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W*)	Ryzyko skumulowane
2010	677	3,41	1,70	0,21	611	3,08	1,33	0,17
2011	652	3,28	1,62	0,20	600	3,02	1,31	0,16
2012	765	3,85	1,82	0,23	661	3,32	1,39	0,17
2013	796	4,01	1,95	0,24	612	3,08	1,25	0,14
2014	771	3,88	1,82	0,23	676	3,40	1,35	0,16
2015	812	4,09	1,91	0,25	662	3,34	1,32	0,16
2016	740	3,73	1,76	0,23	700	3,53	1,35	0,16
2017	821	4,14	1,82	0,23	736	3,71	1,45	0,18

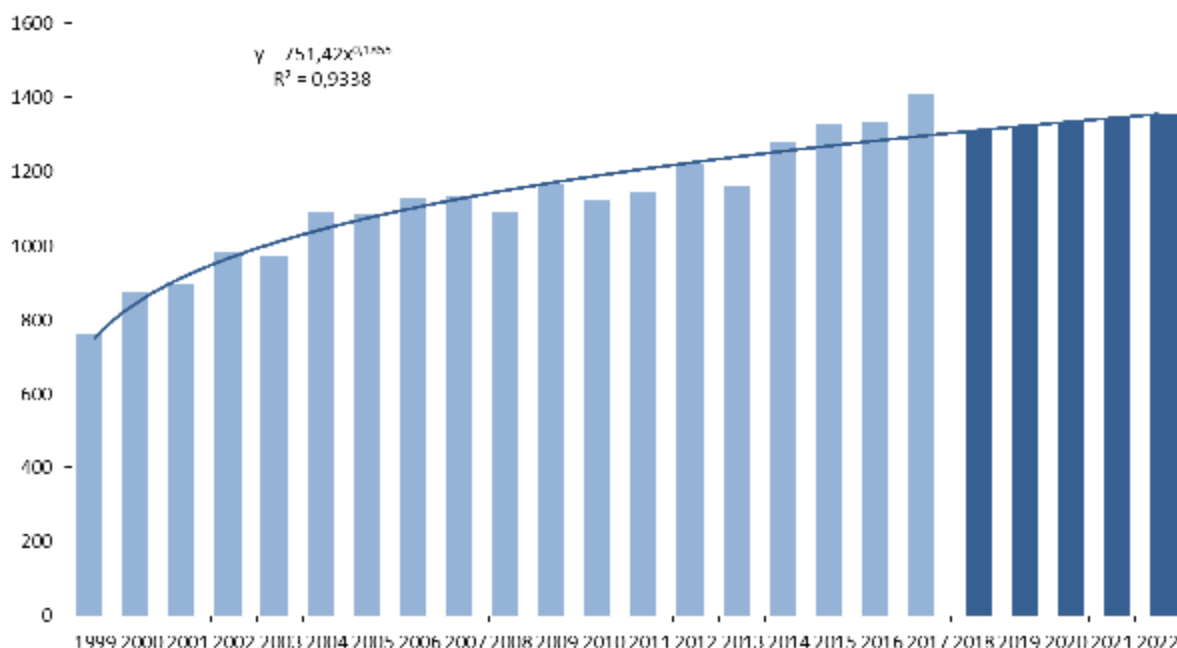
* populacja świata.

Zgodnie z liczbą zachorowań na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych oraz liczbą zgonów z powodu szpiczaka mnogiego i nowotworów z komórek plazmatycznych w latach 1999-2017 w Polsce oraz przewidywaną liczbą chorych i zgonów w latach 2018-2022 - patrz poniższe rysunki, zachorowalność i umieralność na szpiczaka mnogiego wzrasta.¹⁵ W latach 1990-2010 trend zachorowalności na szpiczaka mnogiego wśród osób w średnim wieku (45-64 lat) charakteryzuje się niewielkim wzrostem - patrz Rysunek 3. Umieralność z powodu szpiczaka mnogiego wśród osób w średnim wieku (45.-64. r.ż.) utrzymywała się na stałym poziomie u obu płci (patrz Rysunek 4). W najstarszej grupie wiekowej (powyżej 65. r.ż.) u obu płci obserwuje się wzrost zachorowalności i umieralności.¹⁶

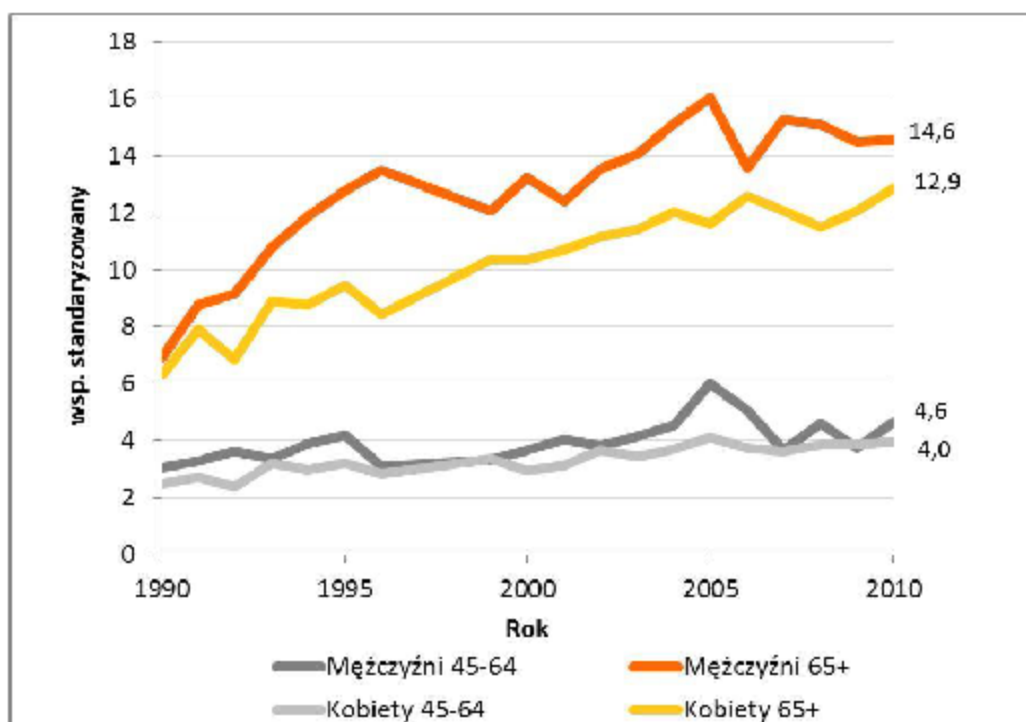
Rys. 1. Liczba zachorowań na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2017 oraz przewidywana liczba chorych w latach 2018-2022 w Polsce.



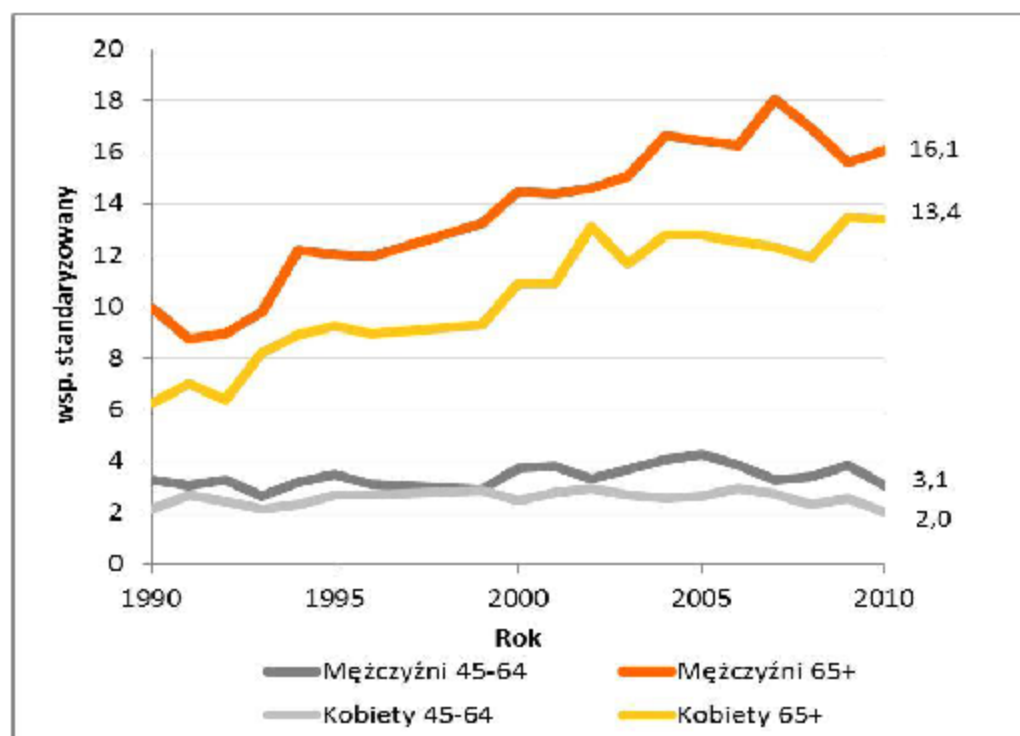
Rys. 2. Liczba zgonów z powodu szpiczaka mnogiego i nowotworów z komórek plazmatycznych w latach 1999-2017 oraz przewidywana liczba zgonów w latach 2018-2022 w Polsce.



Rys. 3. Trendy zachorowalności na szpiczaka w Polsce w latach 1990-2010 w wybranych grupach wieku.¹⁶



Rys. 4. Trendy umieralności na szpiczaka w Polsce w latach 1990-2010 w wybranych grupach wieku.¹⁶



Chorzy na szpiczaka plazmocytozowego wymagają ścisłej współpracy wielodyscyplinarnej. Pacjenci objęci opieką paliatywną nadal, w większości przypadków, są długotrwale leczeni hematologicznie, co wiąże się z częstymi hospitalizacjami oraz koniecznością współpracy hematologa, specjalisty medycyny paliatywnej oraz specjalistów z innych dziedzin (np. ortopeda - złamania kostne, nefrolog - niewydolność nerek, neurolog - niedowład, porażenia).¹⁷

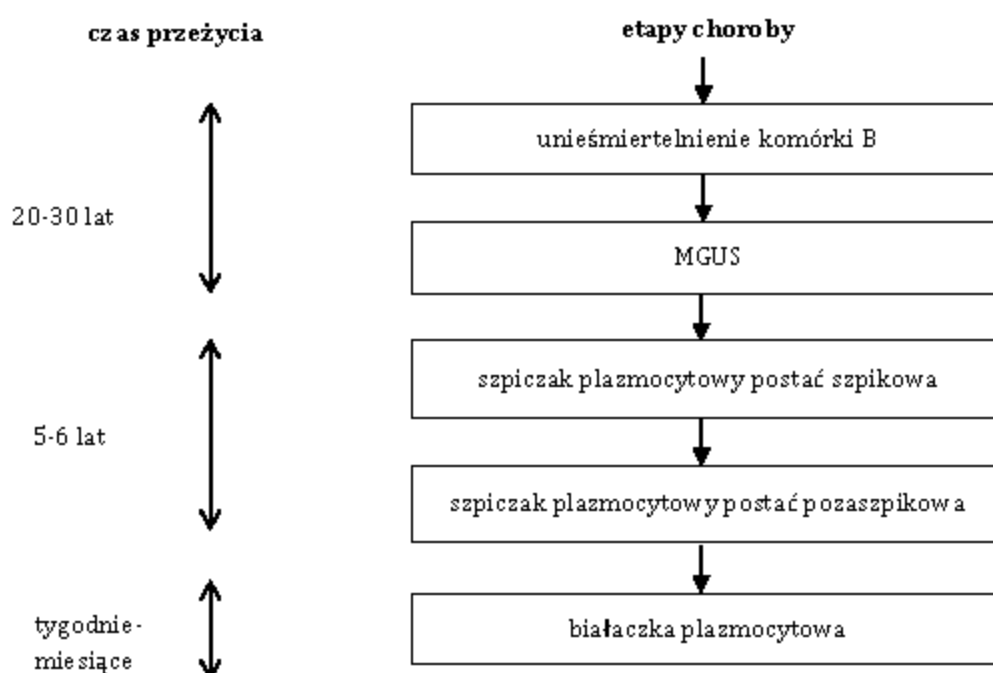
Pacjenci ze szpiczakiem plazmocytozowym stanowią spore wyzwanie w opiece zdrowotnej z powodu bardzo zmiennego przebiegu klinicznego, powtarzających się nawrotów i remisji. Liczne i często wtórne objawy towarzyszące chorobie wymagają ciągłej kontroli, odpowiedniego leczenia oraz wskazują na to, że niezbędna jest jednoczesna opieka wielospecjalistyczna, oparta na współpracy lekarzy różnych specjalności oraz współpracy na linii szpital-opieka domowa. Pacjenci ze szpiczakiem plazmocytozowym wymagają ciągłej terapii uzależnionej od stadium zaawansowania choroby. Należy zwracać baczną uwagę na funkcję nerek, niedokrwistość wymagającą transfuzji krwi oraz częste infekcje, przy których niejednokrotnie konieczna jest antybiotykoterapia. Stosowanie bisfosfonianów może redukować występowanie incydentów hiperkalcemii i jednocześnie wspomagać leczenie najczęstszego objawu, jakim jest ból kostny.¹⁷

2.5 Przebieg naturalny i rokowanie

Szpiczak plazmocytozowy pozostaje nadal nawrotową i nieuleczalną chorobą.² Rozwój szpiczaka jest kilkietapowy - etapy rozwoju choroby przedstawiono na poniższej rycinie.

Czas między pojawieniem się pierwszych zmian genetycznych i unieśmiertelnieniem komórki B centrum rozrodczego grudki chłonnej a wystąpieniem pełnoobjawowej choroby wynosi 20-30 lat, a nawet dłużej. U około 8% chorych choroba przebiega łagodnie i często nie wymaga leczenia (tzw. postać bezobjawowa/tłąca, ang. *smouldering multiple myeloma*, SMM). Ryzyko progresji do postaci objawowej wynosi 10% rocznie w ciągu pierwszych 5 lat od rozpoznania i następnie maleje. Mediana czasu przeżycia chorych z objawową postępującą postacią choroby nie przekraczała dawniej 3-4 lat, ale ostatnio dzięki wprowadzeniu nowych leków wydłużyła się do 5-6 lat, zwłaszcza w grupie młodszych chorych.^{1,6}

Rys. 5. Etapy rozwoju szpiczaka plazmocytozego.¹



MGUS - gammopatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu.

W 2005 r. opublikowano prosty system klasyfikacji stadiów zaawansowania MM - *International Staging System (ISS)*, oparty na stężeniach w surowicy β_2 -mikroglobuliny i albuminy. U osób w I stadium choroby (β_2 -mikroglobulina $<3,5$ mg/l i albumina >35 g/l) mediana przeżycia wynosi 62 miesiące, jednak w przypadku grupy o najgorszym rokowaniu (III stadium; β_2 -mikroglobulina $>5,5$ mg/l) mediana przeżycia wynosi jedynie 29 miesięcy (patrz tabela poniżej).^{1B}

Tab. 5. Stopnie z aaw ansowania szpiczaka plazmocyto w ego w g ISS.^{18,1}

Stopień	Kryteria		Mediana czasu przeżycia (m-ce)
	β_2 -mikroglobulina w surowicy (mg/l)	Albumina w surowicy (g/dl)	
1	<3,5	$\geq 3,5$	62
2	<3,5	<3,5	45
	3,5-5,5	Niezależnie	
3	>5,5	Niezależnie	29

Odsetek przeżycia 5-letniego zgodnie ze zmodyfikowaną klasyfikacją ISS (R-ISS) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 6. Zmodyfikowana międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocyto w ego (R-ISS).²

Stadium	Parametr	Odsetek przeżycia 5-letniego
1	b2-M < 3,5 mg/l albumina > 3,5 g/dl brak aberracji wysokiego ryzyka (patrz R-ISS 3) stężenie LDH w normie	82%
2	nie spełniający kryteriów R-ISS 1 lub R-ISS 3	62%
3	b2-M > 5,5 mg/l i del(17p) i/lub t(4;14) i/lub t(14;16)] lub/i LDH powyżej normy	40%

b2-M - β_2 -mikroglobulina.

Delecja chromosomu 13. (del 13) wykryta w standardowym badaniu cytogenetycznym również wiąże się ze zdecydowanie krótszym czasem przeżycia.¹⁹

Na całym świecie średnie 5-letnie przeżycie wynosi 15-20%, jednak rozwój technik diagnostycznych oraz zastosowanie nowych leków spowodowały wzrost średniej długości życia nawet do 10 lat lub więcej.¹⁰ Według innych doniesień, przeprowadzone badania populacyjne wykazały wydłużenie względnego przeżycia 5-letniego i 10-letniego w latach 2002-2004 do odpowiednio 35% i 17% dla chorych w każdym wieku oraz do odpowiednio 57% i 41% u chorych poniżej 50. roku życia.²⁰

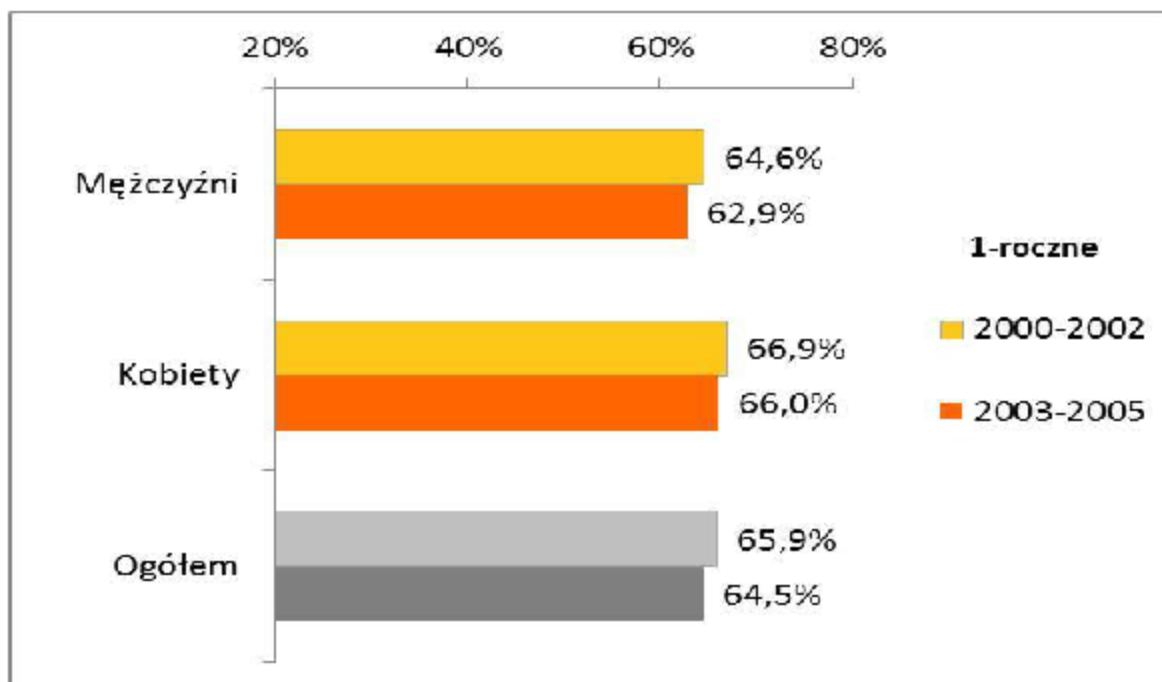
W badaniu przeprowadzonym na danych pochodzących od ponad 40 tys. Amerykanów z MM zdiagnozowanym w latach 1973-2003 wykazano, że średni wiek rozpoznania choroby wynosi 68,3 roku, średnia przeżywalność - 30 miesięcy, a mediana przeżywalności - 19 miesięcy. Analiza danych wykazała zwiększone przeżycie całkowite

(ang. *overall survival*, OS) u chorych zamieszkujących wyspy Pacyfiku, natomiast zmniejszone u Indian i chorych pochodzących z Alaski.²¹ Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do OS dla chorych rasy czarnej i białej,²¹ pomimo że inne analizy wskazują na wyższą częstość występowania szpiczaka mnogiego i wyższą przeżywalność Afroamerykanów w porównaniu z przedstawicielami rasy białej.¹² Na przeżywalność wpływ ma również wiek: chorzy <65. rż. charakteryzują się większą przeżywalnością w porównaniu z chorymi w wieku 65.-75. rż. i znacznie większą w porównaniu z chorymi w wieku >75. rż.²¹

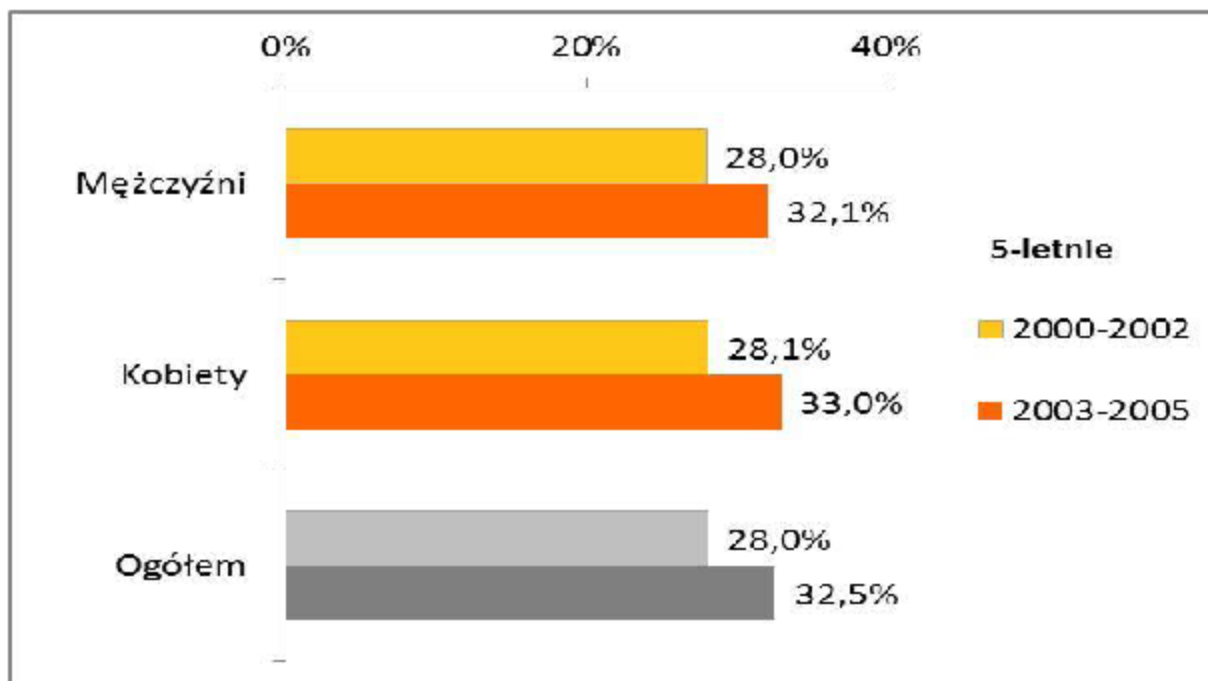
W badaniu, którego celem było wykazanie różnic zachorowalności i umieralności na szpiczaka plazmocytoowego w zależności od grupy etnicznej przeprowadzonym na populacji amerykańskiej wykazano, że Azjaci wyróżniają się najlepszym średnim OS (2,7 roku) i przeżyciem specyficznym dla chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (MSS, ang. *myeloma-specific survival*; 4,1 roku), natomiast Latynosi najgorszym OS (2,4 roku). Obserwowane tendencje były bardziej widoczne u chorych powyżej 75 rż. Ogólna przeżywalność w ciągu kolejnych lat była najwyższa wśród przedstawicieli rasy białej (1,3 roku) i najniższa wśród Azjatów (0,5 roku). Ponadto, w badaniu wykazano, że kobiety charakteryzują się wyższym OS i MSS niż mężczyźni. Warto zauważyć, że podane rozbieżności pomiędzy rasami mogą być wieloczynnikowe i wymagają dalszych badań.¹²

W Polsce wśród pacjentów, u których zdiagnozowano szpiczaka plazmocytoowego w latach 2000-2002 1-roczone wskaźniki przeżyć wynosiły 64,6% u mężczyzn i 66,9% u kobiet. Wśród mężczyzn zdiagnozowanych w latach 2003-2005 wskaźnik przeżyć 1-roczych wynosił 62,9%, wśród kobiet 66,0% (patrz Rysunek 6). Przeżycia 5-letnie wśród pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym w ciągu pierwszej dekady XXI nieznacznie wzrosły: u mężczyzn z 28,0% do 32,1%, natomiast u kobiet z 28,1% do 33,0% (patrz Rysunek 7).¹⁶

Rys. 6. Wskaźniki 1-roczych przeżyć względnych u chorych na szpiczaka w Polsce.¹⁵



Rys. 7. Wskaźniki 5-letnich przeżyć względnych u chorych na szpiczaka w Polsce.¹⁵



2.6 Objawy

Najczęstszym objawem szpiczaka plazmocytoowego są bóle kostne o lokalizacji zależnej od umiejscowienia ognisk choroby, obecne u około 70% chorych w czasie rozpoznania. Spośród innych objawów najczęściej występują: niedokrwistość (u ok. 60% chorych), niewydolność nerek (ok. 20-30% pacjentów), hiperkalcemia (ok. 13% chorych) oraz

nawrotowe zakażenia bakteryjne i wirusowe (nawet do 10 razy częściej niż w populacji kontrolnej). Niespecyficzność tych objawów jest przyczyną częstych rozpoznań szpiczaka plazmocytozowego w bardzo zaawansowanym stadium.⁶

Bóle kostne zwykle dotyczą kręgosłupa lędźwiowego, miednicy, żeber, rzadziej czaszki i kości długich. Bóle kostne wywołane są przez zmiany osteolityczne oraz złamania patologiczne, m.in. kompresyjne złamania kręgow. Wskutek ucisku lub uszkodzenia rdzenia kręgowego, korzeni nerwów rdzeniowych lub nerwów czaszkowych czy też przez złamania patologiczne lub bezpośrednio przez guz nowotworowy może dochodzić do rozwoju zaburzeń neurologicznych - niedowładów i porażeń kończyn, nietrzymania moczu i stolca.¹

U ok. 10-20% chorych stwierdza się objawy hiperkalcemii i jej następstw.¹

U niektórych chorych mogą rozwijać się objawy polineuropatii obwodowej czuciowej lub czuciowo-ruchowej, symetrycznej i dystalnej (rzadko przy rozpoznaniu choroby [$<10\%$], znacznie częściej [do 75%] u chorych leczonych lekami neurotoksycznymi [talidomid, bortezomib]).¹

Zmniejszenie ilości prawidłowych immunoglobulin oraz zaburzenia w subpopulacjach limfocytów T prowadzą do zwiększonej zapadalności na infekcje układu oddechowego i moczowego.¹ Infekcje stanowią jedną z głównych przyczyn zgonów chorych ze szpiczakiem mnogim.²²

Objawy niewydolności nerek (u ok. 20-30% chorych w chwili rozpoznania szpiczaka) występują wskutek dużych ilości łańcuchów lekkich immunoglobulin w moczu, co prowadzi do powstania wałeczków wewnątrz cewek i rozwoju cewkowo-śródmięzszowego zapalenia nerek (łańcuchy lekkie mają właściwości nefrotoksyczne; nefropatia wałeczkowa - najczęstsza postać choroby nerek w przebiegu szpiczaka). Przyczyną niewydolności nerek może być także hiperkalcemia i hiperkalciuria z następczą hipowolemią prowadzącą do przednerkowej niewydolności nerek. Ponadto w cewkach nerkowych odkładają się złogi wapnia, co prowadzi do śródmięzszowego zapalenia nerek. Do niewydolności nerek prowadzić może także amyloidoza AL lub choroby złogów łańcuchów lekkich oraz hiperurykemia.¹

U chorych stwierdza się także hepatomegalię, powiększenie obwodowych węzłów chłonnych i śledziony (rzadko), guzy plazmocytozowe pozaszpikowe (związane z naciekami plazmocytozowymi) oraz żółtaczki dłoni i podeszwowej części stóp (rzadki zespół paranowotworowy).¹

2.7 Rozpoznanie i diagnostyka

Warunkiem rozpoznania szpiczaka plazmocytozowego jest wykazanie obecności klonalnych plazmocytozów za pomocą badania immunohistochemicznego trepanobiopsji lub badania immunofenotypowego szpiku bądź biopsji tkankowej pozaszpikowego guza

plazmocytoowego. Biopsja aspiracyjna jest badaniem pomocniczym i nie może stanowić podstawy rozpoznania szpiczaka. Obecność białka monoklonalnego nie jest niezbędna do rozpoznania szpiczaka plazmocytoowego.²

Szpiczaka plazmocytoowego rozpoznaje się w przypadku stwierdzenia obecności co najmniej jednego z objawów SLiM CRAB (patrz tabela poniżej), który jest skutkiem klonalnego rozrostu plazmocytów i tym samym nie może być tłumaczony innym zaburzeniem lub chorobą towarzyszącą.²

Szpiczaka odosobnionego (*plasmocytoma*) rozpoznaje się poprzez stwierdzenie klonalnego nacieku plazmocytów w biopsji tkankowej pojedynczego guza (kości lub tkanki miękkiej), przy braku innych zmian naciekowych stwierdzanych w badaniach obrazowych oraz narządowego uszkodzenia wynikającego z klonalnego rozrostu plazmocytów (SLiM CRAB; patrz tabela poniżej).²

Tab. 7. Zmodyfikowane kryteria narządowego uszkodzenia związanego ze szpiczakiem plazmocytoowym (SLiM CRAB).²

Objaw	Opis
C (<i>Calcium</i>) - wapń	Skorygowane stężenie wapnia w surowicy >0,25 mmol/l (>1 mg/dl) powyżej górnej granicy wartości referencyjnej lub >2,75 mmol/l (>11 mg/dl)
R (<i>Renal Insufficiency</i>) - niewydolność nerek	Stężenie kreatyniny w surowicy >177 mmol/l (>2 mg/dl) lub klirens kreatyniny <40 ml/min (mierzony lub wyliczony)
A (<i>Anemia</i>) - niedokrwistość	Stężenie hemoglobiny 2 g/dl poniżej dolnej wartości referencyjnej lub <10 g/dl
B (<i>Bones</i>) - kości	Jedno lub więcej ognisko osteolityczne w klasycznym badaniu radiologicznym, tomografii komputerowej (CT) lub badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej (PET-CT)
S (<i>Sixty</i>) - 60	Odsetek klonalnych plazmocytów w szpiku lub biopsji tkankowej co najmniej 60%
Li (<i>Light Chains</i>) - łańcuchylekkie	Stosunek stężenia klonalnych do nieklonalnych (<i>involved/uninvolved</i>) wolnych łańcuchów lekkich w surowicy ocenianego przy pomocy metody opartej o przeciwciała poliklonalne (<i>Binding Site, UK</i>) co najmniej 100, przy czym stężenie łańcucha klonalnego w surowicy (<i>involved</i>) wynosi co najmniej 100 mg/l

Kryteria rozpoznania gammopatii monoklonalnej o nieokreślonym znaczeniu (MGUS) oraz szpiczaka bezobjawowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 8. Zmodyfikowane kryteria narządowego uszkodzenia związanego ze szpiczakiem plazmocytoowym (SLiM CRAB).²

MGUS (nie-IgM)	MGUS (IgM)	MGUS (kappa lub lambda)	Szpiczak bezobjawowy
Białko monoklonalne w surowicy	Białko monoklonalne w surowicy (IgM)	Nieprawidłowy stosunek stężeń wolnych łańcuchów lekkich w surowicy	Białko monoklonalne

MGUS (nie-IgM)	MGUS (IgM)	MGUS (kappa lub lambda)	Szpiczak bezobjawowy
(IgG lub IgA) <30 g/l	<30 g/l	(kappa/lambda) (FLCr; free light chain concentration ratio) (<0,26 lub >1,65) oraz wzrost stężenia klonalnych łańcuchów lekkich (ang.involvd) w surowicy przy nieprawidłowym FLCr oraz brak gammapatii łańcucha ciężkiego w immunofiksacji oraz białko monoklonalne w dobowej zbiórce moczu <500 mg/24 h	w surowicy (IgG lub IgA) ≥ 30 g/l lub białko monoklonalne w dobowej zbiórce moczu 1500 mg/24 h
oraz odsetek klonalnych plazmocytów w szpiku < 10%	oraz odsetek klonalnych limfoplazmocytów w w szpiku < 10%	oraz odsetek klonalnych plazmocytów w szpiku < 10%	oraz odsetek klonalnych plazmocytów w szpiku 10-60%
oraz brak SLiMCRAB oraz amyloidozy	oraz brak objawów niedokrwistości, limfadenopatii oraz innych objawów wynikających z obecności choroby limfoproliferacyjnej	oraz brak SLiMCRAB oraz amyloidozy	oraz brak SLiMCRAB oraz amyloidozy

Badania pomocnicze

- Morfologia krwi obwodowej
 - niedokrwistość normocytowa, normochromiczna (u ok. 70% chorych w chwili rozpoznania szpiczaka, u >90% w trakcie choroby), rzadziej makrocytoza (u ok. 9%);
 - rulonizacja erytrocytów (u ok. 50%);
 - w białaczce plazmocytovej zwiększona liczna plazmocytów >2000/μl (u 1,5%);
 - leukopenia (u ok. 20%);
 - małopłytkowość (u ok. 5%).
- Morfologia szpiku i immunofenotyp

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

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

3. Badania cytogenetyczne i molekularne

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

4. Inne badania laboratoryjne

- OB > 40 mm po 1 h (u 84%), często 3-cyfrowe;
- zaburzenia białek w surowicy i moczu spowodowane obecnością białka monoklonalnego (białka M) będącego całą cząsteczką immunoglobuliny (IgG u ok. 60%, IgA u ok. 20%, rzadko IgD, IgE, IgM lub jednocześnie ≥ 2 klasy) składającą się z 2 łańcuchów ciężkich tej samej klasy (γ dla IgG, α dla IgA) i z 2 łańcuchów lekkich tego samego rodzaju (κ lub λ) lub będącego łańcuchem lekkim immunoglobuliny (Ig) tego samego rodzaju (κ lub λ).
- krioglobulinemia (u ok. 5%) – typi I lub II;
- hiperkalcemia (u ok. 30% chorych w chwili rozpoznania);
- zwiększone stężenie β_2 -mikroglobuliny w surowicy;
- zwiększone stężenie białka C-reaktywnego (odzwierciedla aktywność IL-6);
- zwiększona aktywność LDH w surowicy.

5. Badania obrazowe

RTG kości ujawniają zmiany (u 60-80% chorych w chwili rozpoznania): ogniska osteolityczne, głównie w kościach płaskich i długich, osteopenię i osteoporozę, złamania patologiczne, np. złamania kompresyjne kręgow. Radiogramy powinny obejmować czaszkę, kości ramienne, kości udowe, miednicę, kręgosłup oraz okolice bolesne. Jeśli obrazy radiologiczne obszarów związanych z dolegliwościami bólowymi nie wykazują zmian patologicznych, należy wykonać badania dokładniejsze: tomografię komputerową i/lub rezonans magnetyczny lub

pozytonową tomografię emisyjną (wykrywają zmiany kostne u 80-90% chorych z objawowym szpiczakiem plazmocytowym).

Rozpoznanie różnicowe:

- inne gammopatie monoklonalne (przede wszystkim MGUS);
- reaktywna plazmocytoza poliklonalna (odczyn plazmocytowy) w przebiegu zakażeń;
- hipergammaglobulinemia;
- nowotwory dające przerzuty do kości (np. rak nerki, rak piersi, rak niedrobnokomórkowy płuca, rak stercza).¹

2.8 Aktualne postępowanie medyczne

Szpiczak plazmocytowy nadal pozostaje chorobą nieuleczalną. Celem terapii jest wydłużenie przeżycia, uzyskanie kontroli nad aktywnością choroby, regresja objawów oraz uzyskanie możliwie najlepszej jakości życia.²

Bezobjawowy szpiczak plazmocytowy nie jest obecnie wskazaniem do rozpoczęcia terapii.⁶ Chorzy na szpiczaka o powolnym przebiegu („tłącego”) wymagają tylko obserwacji.¹

Leczenie I rzutu

Chorych z odosobnionym guzem plazmocytowym można leczyć operacyjnie lub napromienianiem (40 Gy).¹

Standardowym postępowaniem u chorych w wieku <70. rż. jest chemioterapia wysokodawkowa wspomagana autologicznym przeszczepianiem komórek macierzystych z krwi obwodowej (auto-PBSCT). Leczenie to można też stosować u chorych ≥70. rż. nieobciążonych chorobami współistniejącymi. Leczenie rozpoczyna się od protokołów 3-lekowych zawierających bortezomib (inhibitor proteasomu): VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon), VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon), rzadziej PAD (bortezomib, doksorubicyna, deksametazon). Można również stosować CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon) lub schematy z lenalidomidem (nr. VRd [bortezomib, lenalidomid, deksametazon], wskazanie pozarejestacyjne, nierefundowane w Polsce). Po podaniu 3-4 cykli, niezależnie od uzyskanej odpowiedzi, przeprowadza się mobilizację komórek krwiotwórczych z użyciem czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów (ang. *granulocyte colony-stimulating factor*; G-CSF) lub chemioterapii (cyklofosfamid) z G-CSF. Następnie po separacji krwiotwórczych komórek macierzystych ($\geq 5 \times 10^6$ komórek CD34+/kg m.c. na 2 auto-PBSCT) podaje się najczęściej melfalan w dużej dawce (140 lub 200 mg/m²), po czym wykonuje wlew wcześniej zebranych komórek krwiotwórczych. Czasami stosuje się leczenie konsolidujące po auto-PBSCT, polegające na podaniu 2-3 cykli protokołu zastosowanego przed auto-PBSCT.¹

U chorych, u których nie uzyskano remisji całkowitej po leczeniu indukującym lub auto-PBSCT można rozważyć zastosowanie leczenia podtrzymującego remisję: talidomidu, bortezomibu, prednizonu, interferonu α , lenalidomidu.¹

U chorych powyżej 70. rż. oraz młodszych niekwalifikujących się do przeszczepu stosuje się m.in.: **melfalan w skojarzeniu z prednizonem i talidomidem (MPT)** oraz **bortezomib w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (VMP)**.¹ Obecnie odchodzi się od stosowania schematu MPT ze względu na jego toksyczność. Standardem stały się schematy oparte na bortezomibie, np. VMP i VTD (**bortezomib, talidomid, deksametazon**).^{23,34}

Nie zidentyfikowano definicji jednoznacznie określającej chorych niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej z transplantacją komórek macierzystych. Najnowsze opracowania wskazują, że czynnikami wpływającymi na decyzję o braku kwalifikacji do przeszczepu jest wiek (>65. rż.), niski stopień sprawności, ciężkie zaburzenia czynności narządów tj. serce, płuca, nerki, wątroba. Kryteria, jakie należy spełnić, aby zostać kandydatem do przeszczepu są różne w poszczególnych publikacjach, a ostateczną decyzję o przeszczepie podejmuje lekarz oraz pacjent.

Leczenie postaci opornych i nawrotowych

Pojęcie nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytozy odnosi się do nawrotu choroby u pacjentów leczonych do momentu maksymalnej odpowiedzi na leczenie, u których następnie występuje progresja choroby oceniana na podstawie obiektywnych kryteriów laboratoryjnych i radiologicznych (patrz tabela poniżej).²⁴

W leczeniu szpiczaka opornego lub nawrotu choroby stosuje się kombinacje 2- i 3-lekowe, złożone z leków takich jak talidomid, lenalidomid, bortezomib - najczęściej z glikokortykosteroidem i ewentualnie tradycyjnymi lekami cytotoksycznymi (doksorubicyna, melfalan, bendamustyna). Wybór terapii zależy od wcześniejszego leczenia, jego skuteczności i toksyczności, czasu utrzymywania się odpowiedzi, wieku, chorób współistniejących, dostępności leków oraz od tego czy nawrót jest powolny, czy agresywny. Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT, ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) nie jest standardową metodą leczniczą z uwagi na dość dużą (15-30%) śmiertelność okołoprzeszczepową.¹

Lepsze zrozumienie choroby doprowadziło do rozwoju nowych i skutecznych leków. Mogą one być stosowane w przypadku oporności na standardowe terapie, co wiąże się z możliwością wydłużenia przeżycia pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozy. Wśród nowych leków przeciwko szpiczakowi mnogiemu aktywność wykazały leki immunomodulujące nowej generacji - pomalidomid (obecnie refundowany w Polsce w skojarzeniu z deksametazonem), inhibitory proteasomu (karfilzomib i iksazomib), ale również związki o różnych mechanizmach działania, np. inhibitory deacetylazy histonowej.²⁴

Szpiczak plazmocytowy pozostaje nawrotową i nieuleczalną chorobą. Przebyta terapia usuwając kłony lekowrażliwe, zwalnia zasoby niszy szpikowej dla klonów agresywnych, czemu towarzyszy kumulacja aberracji wywołana niestabilnością genomu, co z kolei implikuje konieczność wczesnego stosowania wielolekowych terapii o możliwie najwyższej skuteczności wobec różnorodnych klonów szpiczaka.²

Ocenę porównawczą skuteczności poszczególnych programów leczenia utrudnia zróżnicowanie badanych grup chorych, podawanie przeżycia dla różnych punktów czasowych, a przede wszystkim brak w randomizowanych badaniach bezpośrednich porównań układów leczenia opartych na nowych lekach z różnych klas. Obecny stan wiedzy nie pozwala więc jednoznacznie wskazać najlepszego układu chemioterapii ratunkowej. Podstawą doboru leczenia jest zasada stosowania co najmniej 1 leku nowej generacji, w połączeniu z kortykosteroidem i/lub cytostatykiem w układzie, na który nie rozwinęła się oporność i który nie spowoduje nieakceptowalnej toksyczności. Część chorych nie odpowiada na nowe leki, a ci, którzy odpowiedzieli na to leczenie, ponownie mają nawrót choroby albo z czasem stają się oporni na nowe leki. O ile odpowiedź na leczenie pierwszoliniowe u większości chorych nie przekracza 3 lat, o tyle czas jej trwania skraca się po każdym kolejnym nawrocie. Najgorsze rokowanie mają chorzy z nawrotem opornym na lenalidomid i bortezomib, u których mediany przeżycia bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) i przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) wynoszą odpowiednio tylko 5 i 9 miesięcy.²

Obecnie nie ma badań porównawczych pozwalających uznać wyższości jednego leczenia nad innym w przypadku postaci nawrotowych i opornych szpiczaka plazmocytoowego. Wobec tego nie można sformułować jednolitego standardu postępowania w nawrocie szpiczaka i zaleca się zindywidualizowane podejście do chorego w oparciu o ogólne wytyczne.²

Leczenie nawrotu należy rozpocząć dopiero wtedy, gdy zostaną spełnione kryteria progresji choroby (tabela poniżej), a w praktyce, gdy wystąpi nawrót kliniczny, czyli ponownie objawy szpiczaka plazmocytoowego.⁶

Tab. 9. Kryteria odpowiedzi na leczenie objawowego szpiczaka plazmocytoowego według *International Myeloma Working Group*.⁶

Stan	Opis
Remisja całkowita (ang. <i>complete remission</i> , CR)	Ujemna immunofiksacja w surowicy i moczu (2 ×). Mniej niż 5% plazmocytów w szpiku. Całkowite zniknięcie guzów plazmocytoma w tkankach miękkich.
Rygorystyczna remisja całkowita (ang. <i>stringent CR</i> , sCR)	Jak w CR + oba poniższe warunki: prawidłowy współczynnik FLC; nieobecność klonalnych komórek w szpiku badana immunofluorescencją lub immunohistochemicznie (klonalność: proporcja komórek kappa[+]/lambda[+] >4:1 albo < 1:2, ocena min. 100 plazmocytów).
Bardzo dobra remisja	Białko M wykrywalne w surowicy i moczu immunofiksacją, ale niewidoczne w

Stan	Opis
częściowa (ang. <i>very good partial remission</i> , VGPR)	elektroforezie lub > 90% redukcji białka M w surowicy. Białko M w moczu < 100 mg/d.
Remisja częściowa (ang. <i>partial remission</i> , PR)	50% redukcji białka M w surowicy. Ponad 90-proc. redukcja białka M w 24-godz. zbiorce moczu lub < 200 mg/d. Jeżeli przy rozpoznaniu były obecne guzy plasmocytoma w tkankach miękkich, dodatkowo do wymienionych kryteriów wymaga się >50% redukcję ich rozmiaru.
Stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i> , SD)	Nie spełnione kryteria CR, VGPR, PR lub progresji choroby (PD).
Progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i> , PD)	Wymagany przynajmniej jeden z poniższych warunków (w stosunku do najlepszej odpowiedzi): 25% wzrostu białka M w surowicy, pod warunkiem że absolutny wzrost wynosi $\geq 0,5$ g/dl; jeżeli białko M nie spadło < 5 g/dl, PD definiuje wzrost o > 1 g/dl; > 25% wzrostu białka M w moczu dobowym, pod warunkiem, że absolutny wzrost wynosi powyżej > 200 mg/d; gdy brak mierzalnego białka M w surowicy i moczu: > 25% wzrostu różnicy stężeń pomiędzy klonalnym łańcuchem w FLC a łańcuchem nieklonalnym (wartość absolutna wzrostu o ≥ 10 mg/dl); > 25% wzrostu odsetka plasmocytów w szpiku (absolutny % wzrostu > 10%); nowe zmiany kostne lub plasmocytoma w tkankach miękkich albo udokumentowane powiększenie rozmiaru zmian kostnych lub nacieków tkanek miękkich; hiperkalcemia (skorygowany Ca^{2+} w surowicy > 11,5 mg/dl lub 2,65 mmol/l) je dnoznacznie związana z proliferacją.

FLC - wolne łańcuchy lekkie.

Terapia wspomagająca

Leczenie wspomagające obejmuje:

- zapobieganie niewydolności nerek - plazmafereza zmniejszająca stężenie wolnych łańcuchów lekkich, nawadnianie chorych w celu zapewnienia ≥ 2 -2,5 l moczu dobowe, uwzględnienie w pierwszym cyklu leczenia bortezomibu i deksametazonu w dużych dawkach, unikanie leków nefrotoksycznych (aminoglikozydów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych) oraz radiologicznych środków cieniujących, leczenie hiperurykemii (allopurynol), dostosowanie dawek niektórych leków (lenalidomidu, kwasu zoledronowego, heparyny) do klirensu kreatyniny, leczenie nerkozastępcze;
- przeciwdziałanie osteolizie - zastosowanie znajdują przede wszystkim bisfosfoniany (pamidronian, kłodronian, kwas zoledronowy);
- leczenie hiperkalcemii i przełomu hiperkalcemicznego;
- leczenie zespołu nadmiernej lepkości;

- leczenie niedokrwistości;
- leczenie bólu kostnego;
- zapobieganie zakażeniom - szczepienie przeciwko pneumokokom, przeciwko *H. influenzae* oraz coroczne szczepienie przeciw grypie, substytucja dożylna lub podskórna immunoglobuliny u chorych z nawracającymi ciężkimi zakażeniami, u chorych leczonych inhibitorem proteasomu (bortezomib, karfilzomib) profilaktyka reaktywacji zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca (acyklowir lub walacyklowir), profilaktyka antybiotykowa do rozważenia w trakcie pierwszych 3-4 mies. leczenia, stosowanie G-CSF w wybranych sytuacjach;
- profilaktyka przeciwzakrzepowa - aspiryna, heparyna drobnocząsteczkowa lub warfaryna (u chorych leczonych talidomidem lub lenalidomidem);
- leczenie polineuropatii polekowej;
- leczenie zespołu ucisku rdzenia kręgowego.¹

2.9 Rekomendacje i zalecenia kliniczne

W wytycznych i zaleceniach przedstawionych poniżej uwzględniono informacje dotyczące leczenia dorosłych chorych wcześniej nieleczonych ze szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.

2.9.1 Polskie wytyczne dotyczące leczenia szpiczaka plazmocytoowego

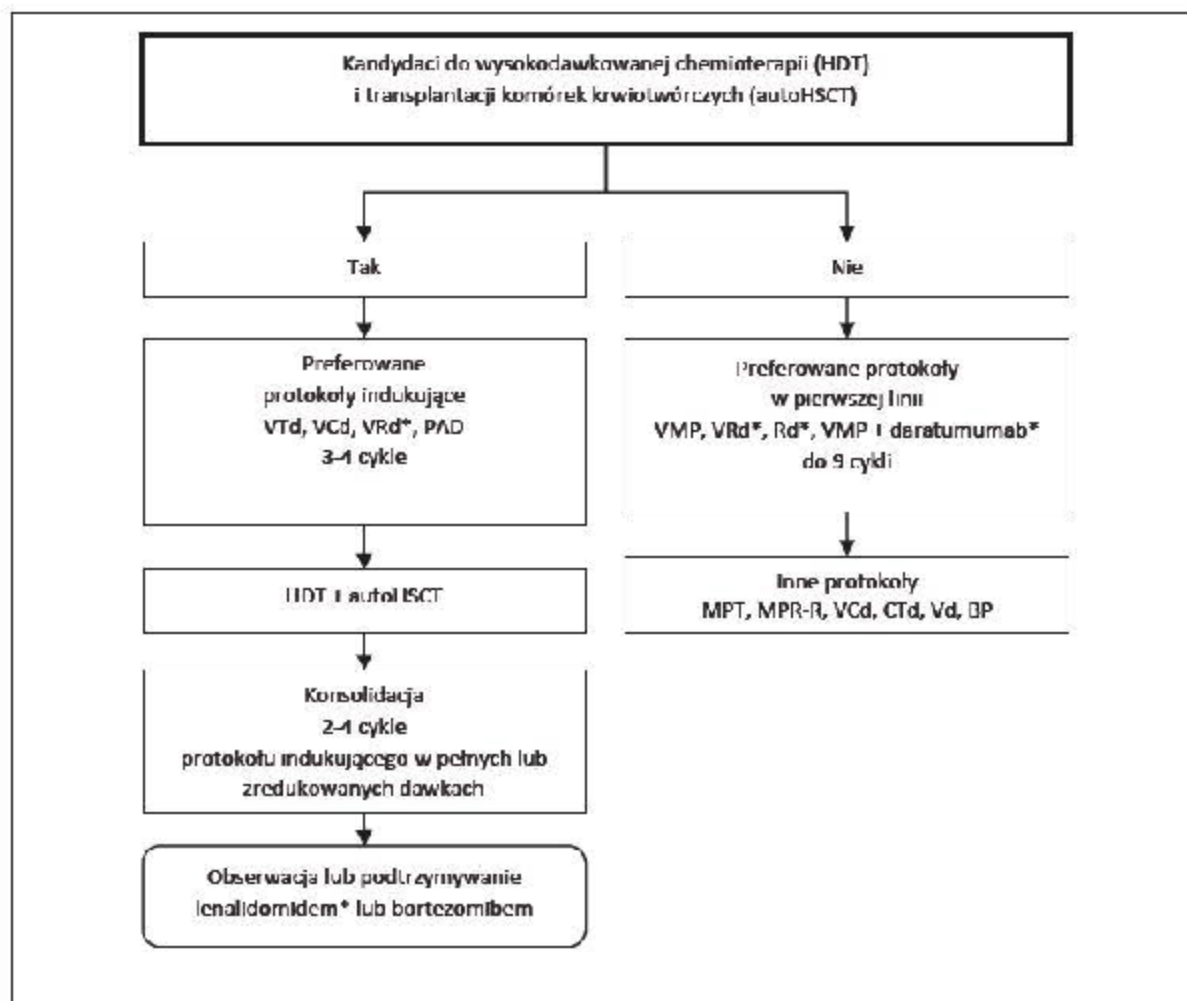
2.9.1.1 Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz 2018)

Leczenie pierwszego rzutu

U wszystkich chorych z rozpoznaniem na podstawie kryteriów SLiM CRAB, objawowym szpiczakiem plazmocytowym powinno się rozpocząć leczenie. W leczeniu nowo rozpoznanego szpiczaka można wyróżnić kilka etapów i zależy ono od wstępnej kwalifikacji do procedury przeszczepienia szpiku. Pierwszy etap to leczenie indukujące remisję, które kategoryzuje chorych w zależności od wieku i stanu ogólnego. Pierwsza grupa to młodszy chorzy, poniżej ok. 70. roku życia bez współistniejących innych chorób, które wpływają na stan ogólny pacjenta. Tych chorych klasyfikuje się do leczenia mieloablacyjnego (*high dose therapy* - HDT) wspomaganego przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych (*autohematopoietic stem cell transplantation* - auto-HSCT).

Na poniższym schemacie przedstawiono algorytm postępowania leczniczego u chorych z noworozpoznanym szpiczakiem.

Rys. 8. Algorytm postępowania leczniczego u chorych z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytowym.²



VTd – bortezomib, talidomid, deksametazon; Vcd – bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon; VRd* – bortezomib, lenalidomid, deksametazon; PAD – bortezomib, antracyklina, deksametazon; VMP – bortezomib, melfalan, prednizon; Rd – lenalidomid, deksametazon; MPT – melfalan, prednizon, talidomid; MPR-R – melfalan, prednizon, lenalidomid; Vd – bortezomib, deksametazon; BP – bendamustyna, prednizon; CTd – cyklofosfamid, talidomid, deksametazon

* obecnie brak finansowania w Polsce

Leczenie grupy **chorych niekwalifikujących się do procedury autoHSCT** bazuje na protokołach opartych na melfalanie w małych dawkach z dodatkiem nowszych leków tj.: bortezomibu, talidomidu i lenalidomidu. Protokoły te to: **VMP (bortezomib, melfalan, prednizon)** i **MPT (melfalan, prednizon, talidomid)** oraz **Rd (lenalidomid, deksametazon)** lub **MPR-R (melfalan, prednizon, lenalidomid)**. Leczenie z wykorzystaniem lenalidomidu w pierwszej linii leczenia nie jest refundowane w Polsce. W praktyce klinicznej, w tej grupie chorych używane są też schematy VCD lub VCD-Lite, a niekiedy VTD z redukcją dawek cyklofosfamidu, talidomidu i bortezomibu zależnie od wieku i stanu sprawności ogólnej.

W poniższej tabeli przedstawiono schematy leczenia osób niekwalifikujących się do transplantacji zgodnie z zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej 2018.²

Tab. 10. Schematy leczenia osób niekwalifikujących się do transplantacji.²

Lek	Dawka	Droga podania	Dzień stosowania	Uwagi
VMP				
Melfalan	9 mg/m ²	p.o.	1-4	Cykle 42-dniowe (9 cykli)
Prednizon	60 mg/m ²	p.o.	1-4	
Bortezomib**	1,3 mg/m ²	s.c.	1., 4., 8., 11., 22., 25., 29., 32. (w cyklach 1-4 lub w cyklu 1) 1., 8., 22., 29. (w cyklach 5-9 lub w cyklach 2-8)	
MPT				
Melfalan	4 mg/m ²	p.o.	1-7	Cykle powtarzane co 4 tygodnie (6-12 cykli)
Prednizon	40 mg/m ²	p.o.	1-7	
Talidomid*	100 mg/d	p.o.	à la longue	
Rd				
Lenalidomid*	25 mg/d	p.o.	1-21	Cykle 28-dniowe W pierwszych 4 cyklach (w zależności od tolerancji i aktywności choroby) W pozostałych cyklach
Deksametazon	40 mg/d	p.o.	1-4; 9-12; 17-20	
Deksametazon	40 mg/d	p.o.	1-4 lub 1, 8, 15, 22	
MPR				
Melfalan	0,18 mg/kg	p.o.	1-4	Cykle 28-dniowe (9 cykli)
Prednizon	2 mg/kg	p.o.	1-4	
Lenalidomid*	10 mg	p.o.	1-21	
* po cyklu 9. podtrzymywanie do progresji				
* zaleca się stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej: ASA w dawce 75-150 mg/d p.o. lub drobnocząsteczkowej heparyny w dawce profilaktycznej s.c.				
** aktualne rekomendacje ESMO wskazują na możliwość stosowania bortezomibu 1 × tydzień we wszystkich schematach indukujących, preferencyjną drogą podania bortezomibu jest forma s.c., dożylnie może być stosowany jedynie w wyjątkowych sytuacjach				

Chorzy kwalifikujący się do auto-HSCT powinni otrzymać leczenie indukujące wg protokołów VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon), VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon), VRD (bortezomib, lenalidomid, deksametazon) lub PAD (bortezomib, doksorubicyna, deksametazon) (Tab. XIV). Do procedury autoHSCT kwalifikuje się chorych w wieku < 70. r.ż. w dobrym stanie biologicznym. Obecnie uznaje się, że procedura pobierania komórek krwiotwórczych (mobilizacja), jak również

przeszczepienie powinny być wykonywane wcześniej, tj. po 3-4 cyklach terapii indukującej.

Stosowane schematy terapeutyczne umożliwiają uzyskanie odpowiedzi u dużego odsetka na wczesnym etapie leczenia. Przeświadczenie, że materiał przeszczepowy pobrany wcześniej przed uzyskaniem głębszych odpowiedzi będzie w większym stopniu zanieczyszczony komórkami szpiczakowymi, wywodzi się z ery przed wprowadzeniem nowych skutecznych schematów terapeutycznych i nie znajduje potwierdzenia w aktualnie prowadzonych badaniach. Zgodnie z rekomendacjami europejskimi i amerykańskimi wszyscy kwalifikujący się do procedury auto-HSCT powinni po terapii indukującej otrzymać konsolidację leczenia w postaci melfalanu w dużych dawkach (HDT) i auto-HSCT, niezależnie od uzyskanej odpowiedzi po (3*) 4-6 cyklach leczenia indukującego (* wskazania Mayo Clinic przy użyciu schematu RVD [lenalidomid, bortezomib, deksametazon]).

2.9.1.2 Szczeklik 2019

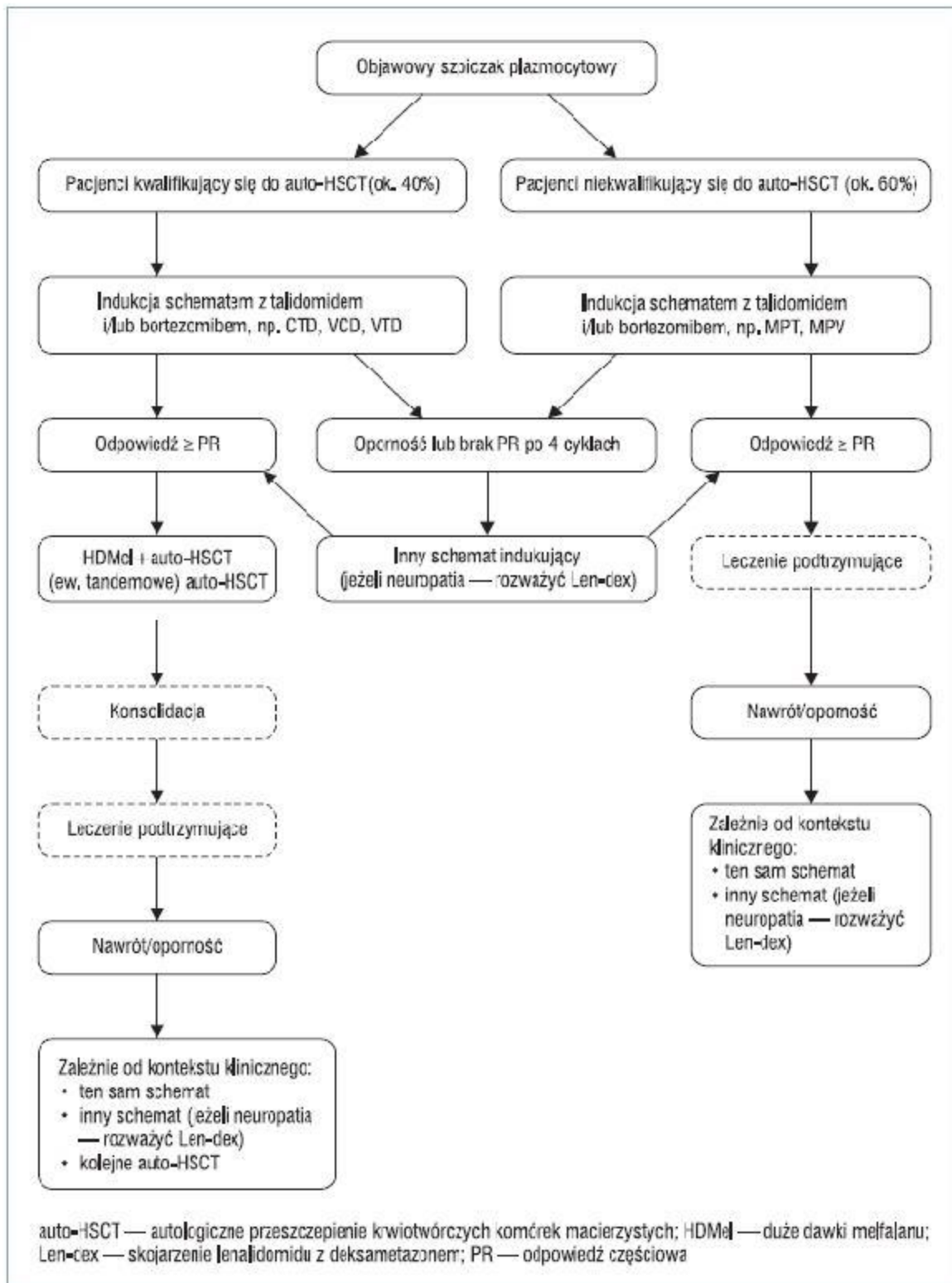
U chorych po 70 r.ż. lub młodszych, ale niekwalifikujących się do auto-HSCT, obecnie najczęściej stosowanymi schematami są (uwzględniającymi bortezomib, lenalidomid [wskazanie nierefundowane w Polsce], glikokortykosteroidy, leki alkilujące): VMP (bortezomib, melfalan, prednizon, VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon), VD (bortezomib, deksametazon), **Rd (lenalidomid, deksametazon)**, RVd (lenalidomid, bortezomib, deksametazon). Wczesna odpowiedź na chemioterapię – zmniejszenie stężenia białka M o $\geq 50\%$ po upływie 4-6 tyg. leczenia – jest niezależnym, korzystnym czynnikiem rokowniczym. Chorzy w wieku 65-75 lat, w bardzo dobrym stanie sprawności, niekwalifikujący się do leczenia melfalanem w dużych dawkach, mogą odnieść korzyść z zastosowania zredukowanej dawki melfalanu (100 mg/m²) i auto-HSCT.²⁵

2.9.1.3 Polska Unia Onkologii (PUO 2013)

Zgodnie z zalecaniami Polskiej Unii Onkologii z 2013 roku⁶ leczenie należy niezwłocznie rozpocząć u wszystkich pacjentów z objawowym szpiczakiem plazmocytowym. Algorytm postępowania terapeutycznego przedstawiono na poniższym rysunku. Podstawową decyzją, jaką należy podjąć przed rozpoczęciem leczenia, jest klasyfikacja chorego do grupy kandydatów do auto-HSCT lub osób niekwalifikujących się do tej procedury. Do kategorii kandydatów do auto-HSCT zalicza się chorych w wieku poniżej 65 lat (w przypadku dobrego stanu biologicznego można rozważyć niektórych chorych w wieku 65-70 lat) oraz bez poważnych schorzeń towarzyszących, które mogłyby wpłynąć na bezpieczeństwo tej procedury lub spowodować wczesny zgon chorego z innych przyczyn (np. zaawansowany drugi nowotwór). Następnie przeprowadza się terapię indukującą remisję i w kolejnej fazie leczenie dużymi dawkami melfalanu wspomaganie auto-HSCT u kandydatów do tej procedury. Inną opcją jest przeprowadzenie „opóźnionego” leczenia

dużymi dawkami melfalanu i auto-HSCT w pierwszym nawrocie choroby, co wydaje się równie skuteczne, jednak także w tym przypadku należy zabezpieczyć komórki macierzyste na początku leczenia. Ponadto we współczesnej terapii szpiczaka mnogiego dominuje tendencja do ciągłego leczenia, obejmującego dodatkowo fazy leczenia konsolidującego (tandemowe auto-HSCT lub dodatkowe cykle chemioterapii po pojedynczym auto-HSCT) i/lub leczenia podtrzymującego. Należy jednak podkreślić, że ze względu na brak wystarczających danych powinny być one traktowane jako możliwa opcja terapii. Następnie, po wystąpieniu kolejnych nawrotów choroby, stosuje się leczenie za pomocą chemioterapii alternatywnych, a także rozważa się przeprowadzenie kolejnego leczenia dużymi dawkami melfalanu i auto-HSCT, a w wybranych przypadkach allo-HSCT. Pacjenci z odosobnionym plasmocytoma kostnym są leczeni radioterapią, natomiast u chorych z odosobnionym plasmocytoma pozakostnym należy rozważyć radioterapię lub chirurgiczną resekcję guza, w zależności od jego wielkości i umiejscowienia.

Rys. 9. Zasady postępowania terapeutycznego u chorych z objawowym szpiczakiem plazmocytowym. Etapy zaznaczone linią przerywaną (konsolidacja i podtrzymywanie) są opcjonalne.⁶



Leczenie indukujące u pacjentów niekwalifikujących się do terapii dużymi dawkami melfalanu i auto-HSCT

W leczeniu pierwszego rzutu w tej grupie pacjentów należy uwzględnić schematy dwu- lub trójlekowe zawierające lek immunomodulujący albo inhibitor proteasomu. Dotychczasowe wyniki badań randomizowanych III fazy najbardziej przemawiają za wyborem schematu **VMP (bortezomib, melfalan, prednizon), a w drugiej kolejności MPT (melfalan, prednizon, talidomid)**. Leczenie należy prowadzić przez okres co najmniej 12-18 miesięcy. W przypadku osiągnięcia remisji całkowitej terapię można zakończyć wcześniej, ale po podaniu 2 dodatkowych cykli jako konsolidacji odpowiedzi. Następnie można prowadzić obserwację lub rozważyć leczenie podtrzymujące, jednak za tym ostatnim przemawia mniej danych niż w przypadku chorych kwalifikujących się do terapii dużymi dawkami melfalanu i auto-HSCT.

Zasadniczo u pacjentów po 65. roku życia w dobrym stanie nie należy ograniczać intensywności terapii, bo może to obniżyć jej skuteczność. Jednak wyjątkiem jest dość liczna grupa chorych po 75. roku życia oraz w wieku 65-75 lat, ale obciążonych licznymi chorobami towarzyszącymi. W tej grupie chorych toksyczność standardowo dawkowanej terapii może przeważać nad jej potencjalną skutecznością. Z tego względu zaleca się modyfikację dawkowania leków.⁶

2.9.1.4 Instytut Hematologii i Transfuzjologii (IHIT)

Chemioterapia indukująca remisję

Według autorów rekomendacji opublikowanych przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii (IHIT) w pierwszym rzucie powinien być stosowany schemat zawierający talidomid. Chorzy do 65 roku życia, bez dodatkowych obciążeń, powinni otrzymać 4-6 cykli CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon) celem uzyskania CR/PR. Nie należy kontynuować leczenia dłużej niż 6 cykli, o ile nie doszło do przerwania jego ciągłości na okres dłuższy niż 2-3 miesiące (26-28). Wszyscy pacjenci leczeni talidomidem powinni otrzymywać profilaktykę przeciwzakrzepową. Leczenie powinno zakończyć się mobilizacją komórek progenitorowych, a następnie, podaniem wysokodawkowanego melfalanu połączonego z auto-HSCT. Chorzy, którzy w wyniku leczenia pierwszego rzutu nie uzyskali nawet PR powinni otrzymać leczenie alternatywne z włączeniem bortezomibu.

Chorzy nie będący kandydatami do leczenia za pomocą auto-HSCT powinni otrzymywać w pierwszym rzucie schemat lekowy zawierający talidomid: CTD lub MPT (melfalan, prednizon, talidomid). W tej grupie chorych preferowane jest stosowanie łagodniejszej formy CTD - CTDa (attenuated). Nie należy kontynuować leczenia dłużej niż 6-8 cykli (29-31). Wszyscy chorzy otrzymujący talidomid powinni otrzymywać profilaktykę zakrzepową.²⁶

2.9.2 National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2020)

Zalecenia w odniesieniu do terapii pierwszego rzutu chorych niekwalifikujących się do procedury auto-HCT, zgodnie z najnowszą aktualizacją wytycznych *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN, wersja 3.2020) dotyczących leczenia szpiczaka plazmocytowego, przedstawiono w poniższej tabeli.¹³

W wytycznych NCCN dotyczących leczenia pierwszego rzutu chorych niekwalifikujących się do procedury auto-HCT jako terapie preferowane wskazano: bortezomib/lenalidomid/deksametazon, daratumumab/lenalidomid/deksametazon, **lenalidomid/deksametazon w niskich dawkach** oraz bortezomib/cyklofosfamid/deksametazon.

Tab. 11. Wytyczne NCCN dotyczące leczenia pierwszego rzutu chorych niekwalifikujących się do transplantacji.

Terapia zalecana
bortezomib/lenalidomid/deksametazon (kat. 1) [^]
daratumumab ^{^^} /lenalidomid/deksametazon (kat. 1)
lenalidomid/deksametazon w niskich dawkach (kat. 1) ^{***}
bortezomib/cyklofosfamid/deksametazon (kat. 2A) [†]
Terapia alternatywna
karfilzomib/lenalidomid/deksametazon (kat. 2A)
iksazomib/lenalidomid/deksametazon (kat. 2A)
daratumumab ^{^^} /bortezomib/melfalan/prednizon (kat. 1)
Stosowane w niektórych przypadkach
bortezomib/deksametazon (kat. 2A) [*]
cyklofosfamid/lenalidomid/deksametazon (kat. 2A)
karfilzomib/cyklofosfamid/deksametazon (kat. 2A) ^{††}

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

[^] jedyny schemat leczenia, dla którego wykazano korzyść w zakresie przeżycia całkowitego;

^{^^} może zakłócać badania serologiczne i powodować fałszywie dodatni pośredni test Coombsa;

^{*} schematy trójlekowe powinny stanowić standardową terapię dla chorych ze szpiczakiem, jednak u chorych starszych i w złym stanie ogólnym można stosować schematy dwulekowe;

^{**} stosowanie ciągłe do progresji choroby;

[†] schemat preferowany jako leczenie I linii u chorych z ostrą niewydolnością nerek lub niemających dostępu do terapii schematem bortezomib/lenalidomid/deksametazon. Należy rozważyć zmianę na terapię schematem bortezomib/lenalidomid/deksametazon w przypadku polepszenia funkcji nerek;

^{††} opcja terapeutyczna u chorych z niewydolnością nerek i/lub neuropatią obwodową.

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

Wytyczne *British Committee for Standards in Haematology* (BCSH) i *UK Myeloma Forum* (UKMF) opublikowano w lutym 2014 roku.¹¹

Leczenie pierwszej linii w przypadku, kiedy stosowanie melfalanu w dużych dawkach nie jest planowane dotyczy zwykle chorych w podeszłym wieku z gorszym stanem zdrowia. Celem leczenia jest osiągnięcie jak najdłużej trwającej odpowiedzi na leczenie przy jak najmniejszej toksyczności związanej z leczeniem. Leczenie może wymagać modyfikacji u chorych z gorszym stanem sprawności.

Schematy oparte na talidomidzie

W dużej metaanalizie wykazano, że doustne stosowanie melfalanu w skojarzeniu z prednizolonem ma zbliżoną skuteczność jak stosowanie leków podawanych dożylnie. Wykazano także zbliżoną skuteczność melfalanu i cyklofosfamidu. Leki te, najczęściej w połączeniu z prednizolonem, stanowią zatem główny filar schematów terapeutycznych stosowanych w analizowanej grupie pacjentów.

W badaniu porównującym talidomid/deksametazon z deksametazonem wykazano przewagę terapii dwulekowej w zakresie odpowiedzi na leczenie i czasu do progresji choroby. W jednym badaniu porównywano talidomid/deksametazon z melfalanem/prednizolonem i wykazano wyższość schematu opartego na talidomidzie w zakresie odpowiedzi na leczenie oraz porównywalne przeżycie wolne od progresji choroby i czas do progresji choroby. Przeżycie całkowite było istotnie mniejsze u chorych leczonych talidomidem/deksametazonem i przypuszcza się, że chorzy w bardzo podeszłym wieku (60% chorych w wieku 70-79 lat) nie tolerują wysokich dawek talidomidu i deksametazonu.

W badaniach porównujących melfalan/prednizolon/talidomid z melfalanem/prednizolonem wykazano wyższość schematu trójlekowego w zakresie odpowiedzi na leczenie i przeżycia wolnego od progresji choroby oraz dodatkowo w dwóch badaniach w zakresie przeżycia całkowitego.

Biorąc pod uwagę równoważność cyklofosfamidu i melfalanu alternatywnym schematem terapeutycznym do melfalan/prednizolon/talidomid jest cyklofosfamid/talidomid/deksametazon (CTD).

Schematy oparte na bortezomibie i lenalidomidzie

Zgodnie z wytycznymi BCSH i UKMF bortezomib i **lenalidomid** są również skuteczne w przypadku stosowania z kortykosteroidem +/- lekiem alkilującym.

2.9.4 Grupa ekspertów *European Myeloma Network*, Europa (2014)

Zgodnie z aktualizacją wytycznych uwzględniających najnowsze dane i opinie ekspertów, dotyczących standardów postępowania w przypadku szpiczaka mnogiego w Europie (pokrywają one m.in. zakres wytycznych *European Myeloma Network*),^{27,28,29} melfalan, prednizon i talidomid (MPT) oraz bortezomib, melfalan i prednizon (VMP) stanowią dwa najczęściej stosowane schematy terapeutyczne u chorych wcześniej nieleczonych niekwalifikujących się do transplantacji.

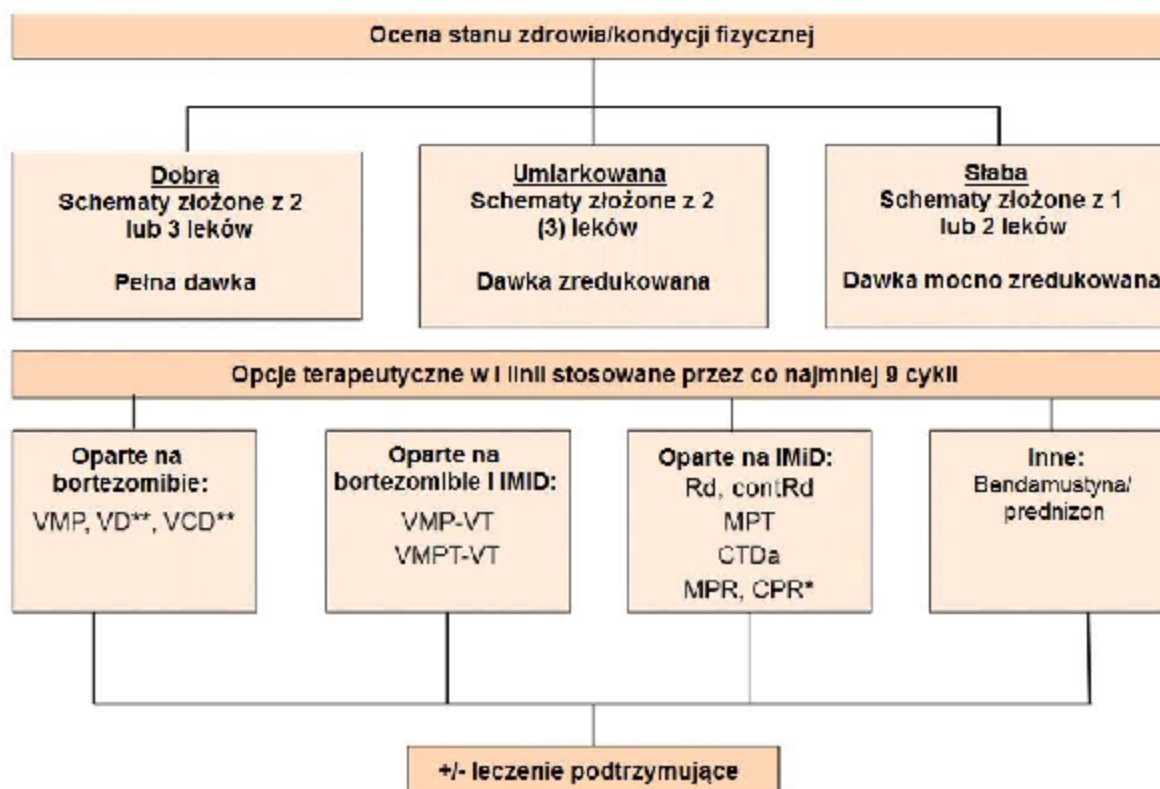
Zgodnie z wnioskami autorów istnieje szereg opcji terapeutycznych dostępnych w leczeniu chorych wcześniej nieleczonych niekwalifikujących się do transplantacji. Wykazano wyższość schematów MPT (melfalan, prednizon i talidomid), VMP (bortezomib, melfalan i prednizon) i lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem nad komparatorami stosowanymi w dużych, prospektywnych, randomizowanych badaniach klinicznych (poziom dowodów 1A, zalecenie stopnia A).

Ponadto najnowsze badania wskazują, że dwu- lub trzylekowe kombinacje zarówno z bortezomibem, jak i z lenalidomidem wykazują aktywność zbliżoną do schematu VMP lub MPR (melfalan, prednizon, lenalidomid) u chorych w podeszłym wieku (poziom dowodów 1B, zalecenie stopnia A).

Część schematów terapeutycznych, w tym lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem, nie zostało jeszcze zaakceptowanych do stosowania w pierwszej linii leczenia w Europie. Leczenie pierwszej linii należy podawać przez co najmniej 9 cykli.

Poniżej przedstawiono schemat postępowania terapeutycznego u chorych niekwalifikujących się do transplantacji.

Rys. 10. Schemat postępowania terapeutycznego u chorych niekwalifikujących się do transplantacji.²⁷



* Rd i CPR wykazują zbliżoną aktywność u chorych w bardzo podeszłym wieku; ** VD i VCD wykazują zbliżoną aktywność do VMP; Te schematy nie zostały zatwierdzone przez *European Medicines Agency* w leczeniu chorych niekwalifikujących się do transplantacji;

contRD - lenalidomid, deksametazon w niskich dawkach do progresji choroby; CPR - cyklofosfamid, prednizon, lenalidomid; CTDa - cyklofosfamid w niższych dawkach, talidomid, deksametazon; MPR - melfalan, prednizon, lenalidomid; MPT - melfalan, prednizon, talidomid; Rd - lenalidomid, deksametazon w niskich dawkach; VCD - bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon; VD - bortezomib, deksametazon; VMP - bortezomib, melfalan, prednizon.

2.9.5 Medical Scientific Advisory Group (aktualizacja MSAG 2017)

Rekomendacje *Medical Scientific Advisory Group* (MSAG) dotyczące oceny predyspozycji pacjentów w podeszłym wieku dla intensywności leczenia:

- Na podstawie czynników takich jak wiek i choroby współistniejące należy zaklasyfikować chorych w podeszłym wieku do grup „very fit”, „fit” lub „unfit” do odpowiedniego leczenia.
- U chorych z grupy „very fit” w wieku 65-75 lat można rozważyć terapię indukcyjną pełnymi dawkami leków immunomodulujących lub inhibitorów proteasomu, a następnie użycie melfalanu w dużych dawkach i auto-HSCT. Można rozważyć redukcję dawki (melfalan 100-140 mg/m²; zalecenie stopnia B, poziom dowodów 2A)
- U chorych z grupy „fit” w podeszłym wieku, którzy zostali uznani za niekwalifikujących się do terapii melfalanem w dużych dawkach i auto-HSCT powinno stosować się terapię indukcyjną pełnymi dawkami leków immunomodulujących lub inhibitorów proteasomu (zalecenie stopnia A, poziom dowodów 1A).
- U chorych z grupy „unfit” w podeszłym wieku, w gorszym stanie zdrowotnym zaleca się stosowanie zredukowanych dawek leków (zalecenie stopnia B, poziom dowodów 2A).
- U chorych niekwalifikujących się do jakiegokolwiek leczenia zaleca się jak najszybsze rozpoczęcie terapii paliatywnej.

Rekomendacje MSAG dotyczące leczenia chorych wcześniej nieleczonych niekwalifikujących się do transplantacji:

- Obecnie przyjęty standard leczenia chorych wcześniej nieleczonych niekwalifikujących się do przeszczepu obejmuje:
 - **Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Rd)** (zalecenie stopnia A, poziom dowodów 1B);
 - Bortezomib, melfalan, prednizon (VMP) (zalecenie stopnia A, poziom dowodów 1A):
 - Cyklofosfamid może być stosowany w miejscu melfalanu;
 - W przypadku chorych niekwalifikujących się do leczenia należy rozważyć zastosowanie bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem (Vd) (zalecenie stopnia B, poziom dowodów 1B).
- Wykazano mniejszą skuteczność schematu talidomid, melfalan, prednizon (MPT) w porównaniu do Rd, a zatem powinien on być stosowany jedynie w przypadku

przeciwwskazań do stosowania schematów opartych na lenalidomidzie lub bortezomibie (zalecenie stopnia A).

- Cyklofosfamid jest terapeutycznym odpowiednikiem melfalanu i może być lepiej tolerowany. Może on być stosowany w miejscu melfalanu w schematach zawierających leki immunomodulujące lub inhibitory proteasomu (CTD - cyklofosfamid/talidomid/deksametazon, VCD - bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon) (zalecenie stopnia B, poziom dowodów 1B).
- W przypadku bortezomibu zaleca się stosowanie tygodniowe.³⁰

2.9.6 National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2018)

Leczenie pierwszej linii nowozdiagnozowanego szpiczaka plazmocytowego u chorych niekwalifikujących się do przeszczepu

Talidomid w skojarzeniu z lekiem alkilującym i kortykosteroidem jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w pierwszej linii leczenia chorych ze szpiczakiem mnogim, niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z przeszczepieniem komórek macierzystych.

Bortezomib w skojarzeniu z lekiem alkilującym i kortykosteroidem jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w pierwszej linii leczenia chorych ze szpiczakiem mnogim jeśli:

- chorzy nie kwalifikują się do stosowania melfalanu w wysokich dawkach z przeszczepieniem komórek macierzystych oraz
- w przypadku braku tolerancji lub przeciwwskazań do stosowania talidomidu.³¹

Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem zalecany jest jako opcja terapeutyczna u dorosłych chorych z w wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu jedynie w przypadku, gdy:

- stosowanie talidomidu jest przeciwwskazane (w tym występowanie wcześniej istniejących schorzeń, które mogą się nasilić) lub
- chory nie toleruje stosowania talidomidu, oraz
- lenalidomid zostaje dostarczony zgodnie z ustaleniami komercyjnymi.³²

2.9.7 European Society for Medical Oncology (ESMO 2017)

Zgodnie z wytycznymi *European Society for Medical Oncology* (ESMO) opublikowanymi w 2017 roku u pacjentów niekwalifikujących się do transplantacji w ramach pierwszej linii leczenia rekomenduje się stosowanie schematów bortezomib/melfalan/prednizon (VMP), **lenalidomid/deksametazon w niskiej dawce (Rd)** oraz bortezomib/lenalidomid/deksametazon (VRd), na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych fazy III [I, A]. Schematy VMP i Rd zostały zaakceptowane do stosowania w tym wskazaniu przez *European Medicines Agency* (EMA). Wskazanie rejestracyjne lenalidomidu uwzględnia stosowanie leku do progresji choroby. W analizowanym wskazaniu zarejestrowany jest także schemat melfalan/prednizon/talidomid (MPT), jednak w badaniu FIRST³³ wykazano jego mniejszą

skuteczność w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego w porównaniu z lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem. Dodanie bortezomibu do schematu Rd (schemat VRd) związane jest z istotną poprawą przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego.

W ramach drugiej linii leczenia zaleca się stosowanie schematów melfalan/prednizon/talidomid (MPT) i bortezomib/cyklofosfamid/deksametazon (VCD). Inne opcje terapeutyczne stanowią cyklofosfamid/talidomid/deksametazon (CTD), melfalzn/prednizon (MP), bendamustyna i prednizon.

Schemat melfalan/prednizon/lenalidomid (MPR) został zaakceptowany do stosowania przez EMA, ale nie jest powszechnie stosowany, a zatem nie stanowi standardowej terapii.³⁴

2.9.8 National Cancer Institute (NCI 2019)

Zgodnie z wytycznymi *National Cancer Institute* (NCI) z 2019 roku chematy trójlekowe, takie jak lenalidomid, bortezomib, deksametazon (VRd) i cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon (CyBorD) można stosować u pacjentów w dobrym stanie ogólnym, u których współistniejące choroby są minimalne. W przypadku wystąpienia trudności w zastosowaniu podanych schematów trójlekowych można zastosować schematy dwulekowe, takie jak VD (bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem) lub **Rd (lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem)**, a nawet schemat trójlekowy taki jak VMP (bortezomib, melfalan, prednizon). Daratumumab w skojarzeniu z wyżej wymienionymi schematami dwulekowymi i trójlekowymi był badany w badaniach klinicznych II i III fazy.³⁵

2.9.9 International Myeloma Working Group (IMWG 2014)

Wytyczne *International Myeloma Working Group* (IMWG) z 2014 roku dotyczące chorych z nieleczonym szpiczakiem mnogim niekwalifikujących się do przeszczepu przedstawiono poniżej.

U chorych niekwalifikujących się do przeszczepu z grupy „fit”:

- Wszyscy chorzy powinno otrzymywać leczenie w pełnej dawce. Schematy MPT, VMP, **Rd**, VMPT-VT oraz MPR-R stanowią odpowiednie opcje terapeutyczne (stopień A/Ib - co najmniej jedno randomizowane badanie kliniczne dobrej jakości).
- Schemat MPT może być preferowany ze względu na podanie doustne i niższy koszt (stopień C/IV - raport komisji ekspertów i/lub doświadczenia kliniczne ekspertów).
- Schematy VMP i VMPT-VT lub VCD i VRd mogą być preferowane u chorych potrzebujących szybkiej i znacznej cytoredukcji. Należy rozważyć stosowanie bortezomibu raz w tygodniu ze względu na mniejszą częstość występowania

zdarzeń niepożądanych (stopień C/IV – raport komisji ekspertów i/lub doświadczenia kliniczne ekspertów).

- Schematy Rd lub MPR-R mogą być preferowane gdy główne znaczenie ma podanie doustne i brak neuropatii obwodowej (stopień C/IV – raport komisji ekspertów i/lub doświadczenia kliniczne ekspertów).

II chorych niekwalifikujących się do przeszczepu z grupy „unfit”:

- Zaleca się stosowanie zmniejszonej dawki MPT lub VMP lub schematy dwulekowe w bortezomibem lub **lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem** w niskich dawkach (Vd lub Rd) (stopień C/IV – raport komisji ekspertów i/lub doświadczenia kliniczne ekspertów).³⁶

2.9.10 American Society of Clinical Oncology oraz Cancer Care Ontario (ASCO/CCO 2019)

Poniżej przedstawiono rekomendacje American Society of Clinical Oncology oraz Cancer Care Ontario (ASCO/CCO) z 2019 roku dotyczące leczenia chorych ze szpiczakiem mnogim niekwalifikujących się do przeszczepu:

- Rekomendacje dotyczące leczenia początkowego chorych ze szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu powinny być zindywidualizowane na podstawie wspólnej decyzji lekarza i pacjenta. Należy wziąć pod uwagę wiele czynników takich jak: stadium choroby, ryzyko cytogenetyczne, wiek, choroby towarzyszące, stan sprawności, stan kruchości (*frailty status*) i preferencje pacjenta (typ rekomendacji: *evidence base*; jakość: pośrednia, korzyści przewyższają ryzyko stosowania; rekomendacja: silna).
- Rekomendacje dotyczące leczenia początkowego chorych ze szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu powinny uwzględniać co najmniej nowy lek (immunomodulujący lub inhibitor proteasomu) i steroid, jeśli jest to możliwe (typ rekomendacji: *evidence base*; jakość: wysoka, korzyści przewyższają ryzyko stosowania; rekomendacja: silna).
- W leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu należy rozważyć schematy trójlekowe zawierające bortezomib, lenalidomid, deksametazon. Można rozważyć również daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, melfalanem i prednizonem (typ rekomendacji: *evidence base*; jakość: wysoka, korzyści przewyższają ryzyko stosowania; rekomendacja: silna).
- Lekarze i pacjenci powinni równoważyć potencjalną poprawę odpowiedzi i kontrolę choroby z możliwym wzrostem toksyczności. Początkowe dawkowanie należy zindywidualizować na podstawie wieku pacjenta, czynności nerek, chorób współistniejących, stanu funkcjonalnego i stanu kruchości. Kolejne dawkowanie może być dostosowane do początkowej odpowiedzi i tolerancji (typ rekomendacji:

evidence base; jakość: pośrednia, korzyści przewyższają ryzyko stosowania; rekomendacja: umiarkowana).

- Podczas rozpoczynania leczenia immunomodulującego lub schematu opartego na inhibitorze proteasomu należy zapewnić ciągłą terapię w trakcie leczenia o ustalonym czasie trwania (typ rekomendacji: *evidence base*; jakość: wysoka, korzyści przewyższają ryzyko stosowania; rekomendacja: silna).
- Celem terapii początkowej u pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu powinno być osiągnięcie najlepszej jakości i poziomu remisji (typ rekomendacji: *evidence base*; jakość: pośrednia, korzyści przewyższają ryzyko stosowania; rekomendacja: umiarkowana).
- Poziom odpowiedzi na leczenie należy ocenić zgodnie z kryteriami IMGW niezależnie od kwalifikowalności do przeszczepu (typ rekomendacji: *evidence base*; jakość: wysoka, korzyści przewyższają ryzyko stosowania; rekomendacja: umiarkowana).
- Nie ma wystarczających dowodów potwierdzających zmianę rodzaju i długości terapii w oparciu o poziom odpowiedzi na leczenie mierzony konwencjonalnymi metodami IMWG lub MRD (*minimal residual disease*) (typ rekomendacji: nieformalny konsensus; jakość: niska, ryzyko stosowania przewyższa korzyści; rekomendacja: umiarkowana).
- Po rozpoczęciu terapii należy określić specyficzne dla pacjenta cele terapii. Ocena jakości życia (w tym kontrola objawów i tolerancja leczenia) powinna być oceniana podczas każdej wizyty w celu ustalenia czy cele terapii są utrzymane/spełnione, co powinno wpłynąć na intensywność i czas trwania leczenia. Zaleca się ponowne zdefiniowanie celów w oparciu o reakcję, objawy i jakość życia (typ rekomendacji: nieformalny konsensus; jakość: niska, korzyści przewyższają ryzyko stosowania; rekomendacja: umiarkowana).
- Zaleca się ściśle monitorowanie pacjentów z uwzględnieniem modyfikacji dawki w oparciu o poziomy toksyczności, neutropenię, gorączkę/infekcje, tolerancję działań niepożądanych, stan sprawności, czynność wątroby i nerek oraz zgodnie z celami leczenia (typ rekomendacji: nieformalny konsensus; jakość: niska, korzyści przewyższają ryzyko stosowania; rekomendacja: umiarkowana).³⁷

2.9.11 Podsumowanie

Zgodnie z przedstawionymi wytycznymi klinicznymi celem leczenia pierwszej linii jest uzyskanie remisji i wydłużenie przeżycia wolnego od choroby oraz całkowitego przeżycia chorych.

W większości wytycznych jako najczęściej stosowane schematy terapeutyczne w leczeniu grupy nieleczonych wcześniej chorych niekwalifikujących się do procedury auto-HSCT wymieniono schematy MPT (melfalan, prednizon, talidomid) i VMP (bortezomib, melfalan, prednizon).

Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem w niskich dawkach jest zalecany w wytycznych zarówno polskich (wytyczne Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2018 roku,² Szczeklik 2019²⁵), jak i zagranicznych (wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* z 2020 roku,¹³ wytyczne *European Society for Medical Oncology* z 2017 roku,³⁴ wytyczne europejskie z 2014 roku,²⁹ wytyczne *Medical Scientific Advisory Group* z 2017 roku,³⁰ wytyczne *National Institute for Health and Care Excellence* z 2018 roku,³² wytyczne *National Cancer Institute* z 2019 roku,³⁵ wytyczne *International Myeloma Working Group* z 2014 roku³⁶).

Lenalidomid jest lekiem, który uzyskał zezwolenie na dopuszczenie do obrotu w analizowanym wskazaniu przez EMA w grudniu 2014 roku,³⁸ przy czym część wytycznych praktyki klinicznej dotyczy wcześniejszego okresu - dlatego np. w wytycznych Polskiej Unii Onkologii z 2013 roku nie uwzględniono lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem.⁶

2.10 Wybór populacji docelowej

Populację docelową stanowią dorośli chorzy z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.

Populację wnioskowaną ograniczono do chorych spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, tj. dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek.

- Brak ciężkiej niewydolności nerek określono klientem kreatyniny na poziomie co najmniej 30 ml/min.

Uzasadnienie wyboru populacji docelowej

Zgodnie z Zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2018 roku uszkodzenie nerek jest jednym z najważniejszych czynników ryzyka determinujących krótszy czas przeżycia w tej chorobie.²

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego lenalidomid jest wydalany głównie przez nerki, zaś u pacjentów z cięższym zaburzeniem czynności nerek może wystąpić obniżona tolerancja na leczenie.³

Podobnie, spośród wielu anomalii cytogenetycznych translokacje t(4;14), t(14;16) i del(17p) odgrywają największą rolę w ocenie rokowania i związane są z krótkim czasem przeżycia chorych ze szpiczakiem mnogim.⁴

W *Analizie klinicznej*⁵ wykazano mniejszą korzyść ze stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem u chorych z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi takimi jak obecność mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) lub ciężka niewydolność nerek. Ograniczenie populacji wnioskowanej do dorosłych chorych bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek wydaje się zatem stanowić ograniczenie do populacji chorych, którzy mogą odnieść największe korzyści z leczenia.

2.10.1 Liczebność populacji docelowej

W ramach *Analizy wpływu na system ochrony zdrowia* szacowano wielkość populacji chorych kwalifikujących się do leczenia lenalidomidem w latach 2021-2022.³⁹

W oszacowaniu liczby chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu wykorzystano dane na temat zachorowalności na szpiczaka mnogiego (ICD-10: C90) w latach 1999-2017 rejestrowane w Krajowym Rejestrze Nowotworów (KRN) przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie.¹⁵

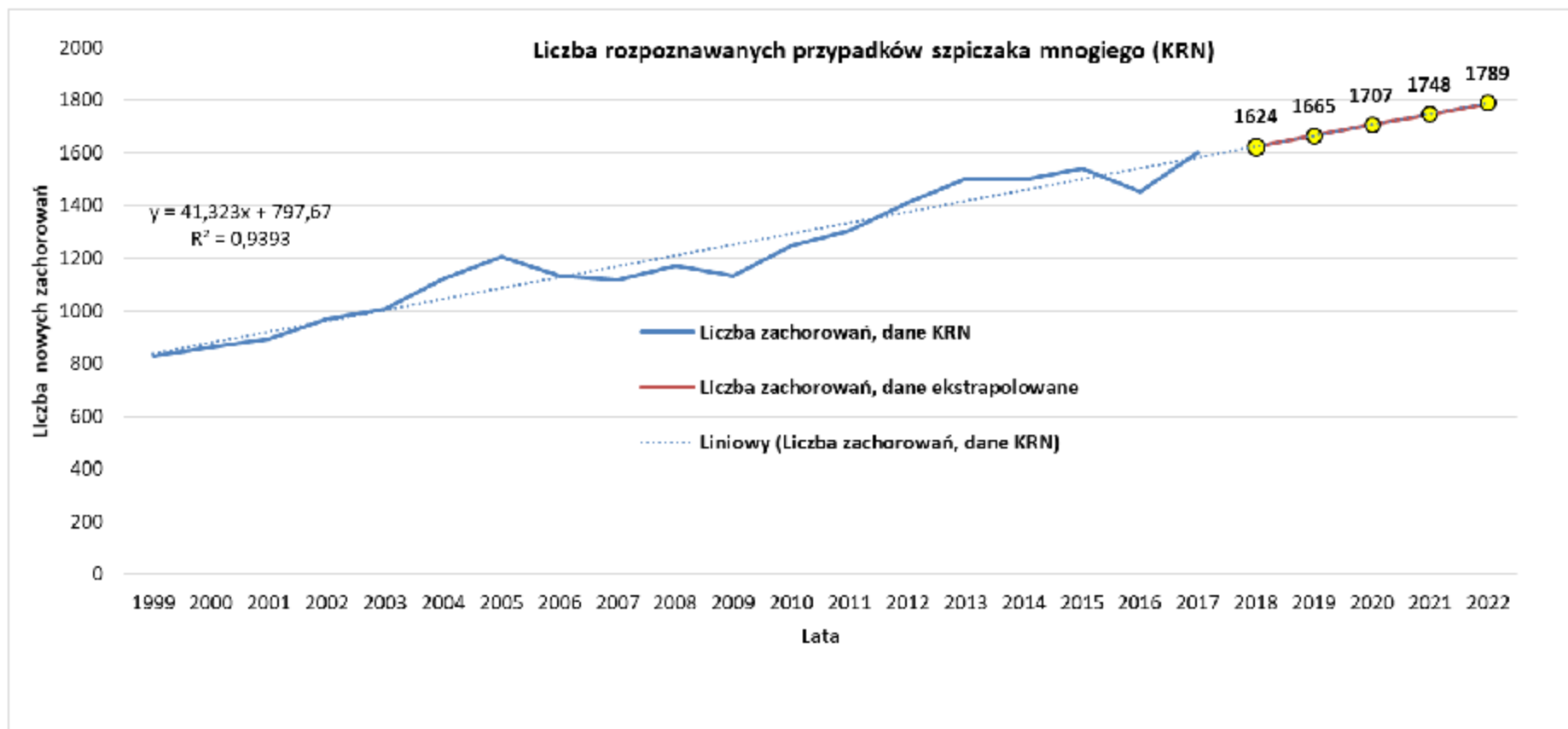
Prognozowaną liczbę chorych w kolejnych latach oszacowano zakładając liniowy trend wzrostowy.

Za pierwszy rok analizy (tj. moment rozpoczęcia finansowania) przyjęto rok 2021.

Tab. 12. Oszacowania liczby chorych ze szpiczakiem mnogim (ICD-10: C90) w kolejnych latach - wyniki modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje z okresu 1999-2017.

Obserwacje	Liczba chorych	Prognoza
1999	829	839
2000	863	880
2001	893	922
2002	969	963
2003	1006	1004
2004	1122	1046
2005	1205	1087
2006	1135	1128
2007	1120	1170
2008	1172	1211
2009	1132	1252
2010	1247	1294
2011	1306	1335
2012	1413	1376
2013	1504	1418
2014	1498	1459
2015	1541	1500
2016	1452	1541
2017	1600	1583
2018		1624
2019		1665
2020		1707
2021		1748
2022		1789

Rys. 11. Liczba chorych ze szpiczakiem złośliwym (ICD-10: C90) w latach 1999-2017 w Polsce oraz przewidywana liczba chorych w latach 2018-2022.



W oparciu o dane uzyskane od 9 ekspertów klinicznych liczba dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (C90) kwalifikujących się do jakiegokolwiek aktywnego leczenia (tj. po wykluczeniu postaci bezobjawowej) wynosi [REDACTED]

Zgodnie z odsetkiem chorych wskazanych przez ekspertów jako niekwalifikujących się do przeszczepu [REDACTED] patrz *Analiza wpływu na system ochrony zdrowia*³⁹) prognozowaną liczbę dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych oszacowano na [REDACTED] odpowiednio w pierwszym i drugim roku analizy - patrz poniżej.

Tab. 13. Liczba chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.

Parametr	I rok	II rok
Liczba dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim (C90) kwalifikujących się do jakiegokolwiek aktywnego leczenia (tj. po wykluczeniu postaci bezobjawowej)	[REDACTED]	[REDACTED]
Odsetek chorych niekwalifikujących się do przeszczepu	[REDACTED]	
Liczba chorych kwalifikujących się do leczenia lenalidomidem	[REDACTED]	[REDACTED]

* zgodnie z opiniami ekspertów (wartość maksymalna), po uwzględnieniu wzrostu na podstawie KRN; ** zgodnie z opiniami ekspertów.

Populację wnioskowaną ograniczono do chorych spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, tj. dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek.

Tab. 14. Liczba chorych ze szpiczakiem plazmocytowym niekwalifikujących się do przeszczepu, bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek (dane na podstawie opinii ekspertów).

Parametr	I rok	II rok
Liczba dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim kwalifikujących się do jakiegokolwiek aktywnego leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr	I rok	II rok
% chorych niekwalifikujących się do przeszczepu		
Liczba chorych niekwalifikujących się do przeszczepu		
% chorych z mutacjami del (17p), t(4;14), t(14;16)		
Liczba chorych bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16)		
% chorych z ciężką niewydolnością nerek		
Liczba chorych bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) bez ciężkiej niewydolności nerek		

Roczna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku wynosi [redacted] pacjentów odpowiednio w I i II roku analizy (analiza podstawowa).

W ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego testowano łącznie odsetki dorosłych chorych niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, z mutacjami del (17p), t(4;14), t(14;16) oraz z ciężką niewydolnością nerek wskazane przez ekspertów przy wykluczeniu odstających wartości (po jednej skrajnej z danej kategorii) oraz założeniu:

- w scenariuszu minimalnym przyjęto wartości odpowiednio: [redacted]
- w scenariuszu maksymalnym przyjęto wartości odpowiednio: [redacted] - parametry zestawiono w poniższej tabeli.

W scenariuszu minimalnym roczna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku wynosi [redacted] odpowiednio w I i II roku analizy, natomiast w scenariuszu maksymalnym - odpowiednio [redacted].

Tab. 15. Parametry analizy wrażliwości dla populacji docelowej w wskazanej we wniosku.

Parametr	Konsensus ekspertów (analiza podstawowa)	Opinia eksperta (wariant max)	Opinia eksperta (wariant min)
% chorych niekwalifikujących się do przeszczepu			
% chorych z mutacjami del (17p), t(4;14), t(14;16)			
% chorych z ciężką niewydolnością nerek			

Tab. 16. Roczna liczebność populacji docelowej w wskazanej we wniosku.

Parametr	I rok	II rok
analiza podstawowa		

Parametr	I rok	II rok
scenariusz minimalny	■	■
scenariusz maksymalny	■	■

3 Interwencja - lenalidomid

Analizowaną interwencją jest lenalidomid (Revlimid®, Celgene) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek.

Szczegółowe dane dotyczące lenalidomidu przedstawiono poniżej.

3.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

3.1.1 Dane produktu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące lenalidomidu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA).³

Tab. 17. Zestawienie danych dotyczących analizowanej interwencji.

Nazwa międzynarodowa	Lenalidomide
Nazwa handlowa	Revlimid®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Inne leki o działaniu immunosupresyjnym (L04AX04)
Postać	Kapsułka twarda: 2,5, 5, 7,5, 10, 15, 20 i 25 mg
Skład jakościowy i ilościowy	2,5, 5, 7,5, 10, 15, 20 i 25 mg lenalidomidu
Data dopuszczenia do obrotu	14 czerwca 2007
Data przedłużenia pozwolenia	16 lutego 2017
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/07/391/001-014
Podmiot odpowiedzialny	Celgene Europe B.V. Winthontlaan 6 N, 3526 KV Utrecht Holandia
Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania

Inne warunki i wymagania dotyczące dopuszczenia do obrotu

Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii

Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania:

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków

Leczenie lenalidomidem powinno być nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych

3.1.2 Mechanizm działania

Lenalidomid wiąże się bezpośrednio do cereblonu, który jest częścią składową kompleksu ligazy E3 kulina RING ubikwityna, który zawiera białko DDB1 (ang. *deoxyribonucleic acid damage-binding protein 1*), kulinę 4 (CUL4) oraz białko regulatorowe kuliny 1 (Roc1). W komórkach hematopoetycznych lenalidomid, wiążąc się z cereblonem, rekrutuje białka substratowe Aiolos i Ikaros, które są czynnikami transkrypcyjnymi w komórkach limfatycznych. Prowadzi to do ich ubikwitynacji i następnie degradacji, co skutkuje bezpośrednią cytotoksycznością i działaniem immunomodulacyjnym.

W szczególności lenalidomid hamuje proliferację i indukuje apoptozę niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym nowotworowych komórek plazmatycznych szpiczaka mnogiego, komórek nowotworowych chłoniaka grudkowego oraz tych z delecjami w obrębie chromosomu 5), zwiększa odporność zależną od komórek T i komórek typu Natural Killer (NK) oraz zwiększa liczbę komórek NK, T i NKT. W MDS z delecją 5q lenalidomid wybiórczo hamuje aktywność nieprawidłowego klonu, nasilając apoptozę komórek z delecją 5q.

Skojarzenie lenalidomidu i rytuksymabu zwiększa cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał (ang. *ADCC – antibody-dependent cell cytotoxicity*) w przypadku komórek nowotworowych chłoniaka grudkowego.

Mechanizm działania lenalidomidu obejmuje także inne rodzaje aktywności, takie jak właściwości antyangiogenne i proerytropoetyczne. Lenalidomid hamuje angiogenezę przez hamowanie migracji i adhezji komórek śródbłonna i tworzenia mikronaczyń, zwiększa wytwarzanie hemoglobiny płodowej przez hematopoetyczne komórki macierzyste CD34+ oraz hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. TNF- α i IL-6) przez monocyty.

3.1.3 Zarejestrowane wskazania

Szpiczak mnogi

Lenalidomid monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych.

Lenalidomid w terapii skojarzonej z deksametazonem, z bortezomibem i deksametazonem lub z melfalanem i prednizonem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu.

Lenalidomid skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia.

Zespoły mielodysplastyczne

Lenalidomid w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe.

Chłoniak z komórek płaszczka

Lenalidomid w monoterapii wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka.

Chłoniak grudkowy

Lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem (przeciwciałem anti-CD20) jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio leczonym chłoniakiem grudkowym (ang. FL - follicular lymphoma) (stopnia 1-3a).

3.1.4 Dawkowanie i sposób podania

Leczenie lenalidomidem powinno być nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych.

We wszystkich wskazaniach:

- Dawkowanie modyfikuje się na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych.
- Dostosowania dawki, w trakcie leczenia i przy wznowianiu leczenia, zalecane są w przypadku wystąpienia neutropenii lub trombocytopenii 3. lub 4. stopnia, lub innych działań toksycznych 3. lub 4. stopnia uznanych za związane z leczeniem lenalidomidem.
- W przypadku wystąpienia neutropenii, w postępowaniu terapeutycznym należy rozważyć zastosowanie czynników wzrostu.

- Jeśli od wyznaczonej godziny przyjęcia pominiętej dawki leku upłynęło mniej niż 12 godzin, pacjent może zażyć tę dawkę. Jeśli od wyznaczonej godziny przyjęcia pominiętej dawki upłynęło ponad 12 godzin, pacjent nie powinien zażyć tej dawki, ale powinien przyjąć kolejną dawkę o zaplanowanej porze następnego dnia.

Noworozpoznany szpiczak mnogi

Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem, podawany do progresji choroby u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu.

Dawkowanie

Nie wolno rozpoczynać leczenia lenalidomidem, jeśli liczba bezwzględna neutrofilii (ang. ANC - *Absolute Neutrophil Count*) wynosi $< 1,0 \times 10^9/l$ i (lub) liczba płytek krwi wynosi $< 50 \times 10^9/l$.

Zalecana dawka

Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 powtarzanych 28-dniowych cykli.

Zalecana dawka deksametazonu wynosi 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1, 8, 15 i 22 powtarzanych 28-dniowych cykli. Pacjenci mogą kontynuować leczenie lenalidomidem i deksametazonem do progresji choroby lub nietolerancji.

Tab. 18. Etapy zmniejszenia dawki.

	Lenalidomid	Deksametazon
Dawka początkowa	25 mg	40 mg
Poziom dawki -1	20 mg	20 mg
Poziom dawki -2	15 mg	12 mg
Poziom dawki -3	10 mg	8 mg
Poziom dawki -4	5 mg	4 mg
Poziom dawki -5	2,5 mg	NA

Tab. 19. Trombocytopenia.

Jeśli liczba płytek krwi	Zalecane postępowanie
Zmniejszy się do $< 25 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem do końca cyklu*
Powróć do $\geq 50 \times 10^9/l$	Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce o 1 poziom mniejszej przy następnym cyklu leczenia

* Jeżeli toksyczność ograniczająca dawkę (ang. DLT - *Dose Limiting Toxicity*) wystąpi > 15 . dnia cyklu, podawanie lenalidomidu zostanie przerwane przynajmniej do końca danego 28-dniowego cyklu.

Tab. 20. Neutropenia.

Jeśli liczba neutrofilii	Zalecane postępowanie
Najpierw zmniejszy się do $<0,5 \times 10^9/l$ Powróci do $\geq 0,5 \times 10^9/l$ i neutropenia jest jedynym obserwowanym działaniem toksycznym	Przerwanie leczenia lenalidomidem Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce początkowej raz na dobę
Powróci do $\geq 0,5 \times 10^9/l$ i występują toksyczności hematologiczne zależne od dawki inne niż neutropenia	Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na poziomie -1 raz na dobę
Ponownie zmniejszy się do $<0,5 \times 10^9/l$ Powróci do $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie raz na dobę

W przypadku toksyczności hematologicznej, dawkę lenalidomidu można przywrócić do kolejnego wyższego poziomu (dawka nie może przekroczyć dawki początkowej) w zależności od poprawy czynności szpiku kostnego (brak toksyczności hematologicznej przez przynajmniej 2 kolejne cykle: liczba bezwzględna neutrofilii (ang. ANC - *Absolute Neutrophil Count*) $\geq 1,5 \times 10^9/l$, liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$ na początku nowego cyklu).

Przy wystąpieniu działań toksycznych 3. lub 4. stopnia, których wystąpienie zostało uznane za związane ze stosowaniem lenalidomidu, należy przerwać leczenie i ponownie je rozpocząć w mniejszej dawce po ustąpieniu objawów toksyczności do poziomu ≤ 2 , według uznania lekarza.

Przy wystąpieniu wysypki skórnej 2. lub 3. stopnia należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie stosowania lenalidomidu. Stosowanie lenalidomidu należy przerwać w przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego, wysypki 4. stopnia, wysypki związanej ze złuszczeniem się skóry, wysypki związanej z powstawaniem pęcherzy, lub w przypadku podejrzenia zespołu Stevensa-Johnsona (ang. *SJS - Stevens-Johnson Syndrome*), toksycznej rozplywnej martwicy naskórka (ang. *TEN - Toxic Epidermal Necrolysis*) lub wysypki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (ang. *DRESS - Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*). Jeżeli leczenie zostało przerwane z powodu wystąpienia tych objawów, nie należy go wznowiać po ich ustąpieniu.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Lenalidomidu nie należy stosować u dzieci w wieku od 0 do 18 lat, ze względu na bezpieczeństwo stosowania.

Oso by w podeszłym wieku

Lenalidomid był stosowany w badaniach klinicznych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim w wieku do 91 lat, u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi w wieku do 95 lat oraz u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczą w wieku do 88 lat.

Ze względu na większe prawdopodobieństwo wystąpienia zmniejszonej rezerwy czynnościowej nerek u pacjentów w podeszłym wieku, należy zachować ostrożność podczas doboru dawki oraz kontrolować czynność nerek.

Noworozpoznany szpiczak mnogi: pacjenci niekwalifikujący się do przeszczepu

Pacjentów z noworozpoznanym szpiczakiem mnogim w wieku 75 lat i starszych należy dokładnie zbadać przed decyzją o wdrożeniu leczenia.

U pacjentów w wieku powyżej 75 lat leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem, dawka początkowa deksametazonu to 20 mg/dobę w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego 28-dniowego cyklu.

U pacjentów w wieku powyżej 75 lat leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem, nie jest konieczne dostosowanie dawki.

U pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim w wieku 75 lat i starszych, którzy otrzymywali lenalidomid, częściej występowały ciężkie działania niepożądane oraz działania niepożądane, które prowadziły do przerwania leczenia.

Leczenie skojarzone lenalidomidem było gorzej tolerowane u pacjentów z noworozpoznanym szpiczakiem mnogim w wieku powyżej 75 lat, niż u pacjentów młodszych. W grupie tej większy odsetek pacjentów przerwał leczenie w związku z nietolerancją (działanie niepożądane 3. lub 4. stopnia oraz ciężkie działania niepożądane), w porównaniu do pacjentów w wieku <75 lat.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Lenalidomid jest wydalany głównie przez nerki. U pacjentów z cięższym zaburzeniem czynności nerek może wystąpić obniżona tolerancja na leczenie. Należy zachować ostrożność podczas doboru dawki i wskazane jest kontrolowanie czynności nerek.

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek i szpiczakiem mnogim nie jest wymagane dostosowanie dawki. U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub krańcowym stadium niewydolności nerek, w początkowym okresie leczenia oraz w czasie leczenia zaleca się dostosowanie dawki zgodnie z poniższą tabelą.

Nie ma doświadczenia z pacjentami w krańcowym stadium niewydolności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min, konieczna dializa) z III fazy badań klinicznych.

Tab. 21. Dostosowanie dawki u chorych z zaburzeniami czynności nerek.

Czynność nerek (Cl_{cr})	Dostosowanie dawki (w dniach 1-21 powtarzanych 28-dniowych cykli)
Umiarkowane zaburzenie czynności nerek ($30 \leq Cl_{cr} < 50$ ml/min.)	10 mg raz na dobę*
Ciężkie zaburzenie czynności nerek ($Cl_{cr} < 30$ ml/min., bez konieczności dializowania)	7,5 mg raz na dobę** 15 mg co drugi dzień
Krańcowe stadium niewydolności nerek (ESRD) ($Cl_{cr} < 30$ ml/min., konieczność dializowania)	5 mg raz na dobę. W dniach dializowania dawkę należy podawać po dializie.

* Dawkę można zwiększyć po 2 cyklach do 15 mg raz na dobę przy braku odpowiedzi na leczenie i przy dobrej tolerancji leczenia ze strony pacjenta.

** W krajach, w których dostępny jest produkt w kapsułkach o mocy 7,5 mg.

Po rozpoczęciu leczenia lenalidomidem, dalsza modyfikacja dawki lenalidomidu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek powinna być oparta na indywidualnej tolerancji pacjenta na leczenie, w sposób opisany powyżej.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Lenalidomid nie był oficjalnie badany u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby i nie ma szczególnych zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Podanie doustne

Lenalidomid w kapsułkach należy zażywać doustnie, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, w którym zaplanowane zostało podanie produktu. Kapsułek nie wolno otwierać, łamać ani rozgryzać. Kapsułki należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą; można je przyjmować z posiłkiem lub bez.

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

3.1.5 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Kobiety ciężarne.
- Kobiety mogące zajść w ciążę, jeśli nie zostały spełnione wszystkie warunki programu zapobiegania ciąży.

3.1.6 Przedawkowanie

Brak jest specyficznych doświadczeń w leczeniu przedawkowania lenalidomidu u pacjentów, chociaż w badaniach z różnymi dawkami niektórzy pacjenci otrzymywali dawkę do 150 mg, natomiast w badaniach z pojedynczą dawką niektórzy pacjenci

otrzymali dawkę do 400 mg. Działania toksyczne ograniczające dawkę w tych badaniach miały głównie charakter hematologiczny. W przypadku przedawkowania zaleca się leczenie wspomagające.

3.1.7 Działania niepożądane

Streszczenie profilu bezpieczeństwa

Noworozpoznany szpiczak mnogim: pacjenci leczeni lenalidomidem w skojarzeniu z niskimi dawkami deksametazonu, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu

Ciężkie działania niepożądane obserwowano częściej ($\geq 5\%$) podczas stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z małymi dawkami deksametazonu (Rd oraz Rd18), niż przy stosowaniu melfalanu, prednizonu i talidomidu (MPT). Należały do nich:

- Zapalenie płuc (9,8%)
- Niewydolność nerek (włączając postać ostrą) (6,3%)

Do działań niepożądanych obserwowanych częściej w grupach Rd lub Rd18, niż w grupie MPT, należały: biegunka (45,5%), zmęczenie (32,8%), ból pleców (32,0%), astenia (28,2%), zaburzenia snu (27,6%), wysypka (24,3%), osłabione łykanie (23,1%), kaszel (22,7%), gorączka (21,4%) oraz skurcze mięśni (20,5%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych lenalidomidem zostały wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów i częstości występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością. Częstości zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W poniższej tabeli działania niepożądane zostały włączone do odpowiednich kategorii zgodnie z największą częstością występowania w którymkolwiek z głównych badań klinicznych.

Informacje zamieszczone w poniższej tabeli opierają się o dane uzyskane podczas badań klinicznych z udziałem pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Dane nie zostały skorygowane o dłuższy czas leczenia w grupach otrzymujących lenalidomid do progresji choroby, w porównaniu do komparatora w kluczowych badaniach dotyczących szpiczaka mnogiego.

Tab. 22. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, deksametazonem, lub z melfalanem i prednizonem.

Klasy układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często Zapalenie płuc ^{^^^} , zakażenie górnych dróg oddechowych [^] , zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne) [^] , zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie gardła, zapalenie oskrzeli [^] , zapalenie błony śluzowej nosa Często Posocznica, zapalenie zatok	Często Zapalenie płuc ^{^^^} , zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne) [^] , zapalenie tkanki łącznej [^] , posocznica ^{^^^} , zakażenie płuc ^{^^} , zapalenie oskrzeli [^] , zakażenie układu oddechowego ^{^^} , zakażenie układu moczowego ^{^^} , zakażenie zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (włączając torbiele i polipy)	Niezbyt często Rak podstawnokomórkowy [^] Rak płaskonabłonkowy ^{^^*}	Często Ostra białaczka szpikowa [^] , zespół Mielodysplastyczny [^] , rak płaskokomórkowy skóry ^{^^**} Niezbyt często Ostra białaczka limfoblastyczna z komórek T [^] , rak podstawnokomórkowy [^] , zespół rozpadu guza
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często Neutropenia ^{^^^} , trombocytopenia ^{^^^} , niedokrwistość [^] , zaburzenia krwotoczne, leukopenia, limfopenia Często Gorączka neutropeniczna [^] , pancytopenia [^] Niezbyt często Hemoliza, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość hemolityczna	Bardzo często Neutropenia ^{^^^} , trombocytopenia ^{^^^} , niedokrwistość [^] , leukopenia, limfopenia Często Gorączka neutropeniczna [^] , Pancytopenia [^] , niedokrwistość hemolityczna Niezbyt często Nadkrzepliwość, koagulopatia
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często Reakcja nadwrażliwości	
Zaburzenia endokrynologiczne	Często Nie doczynność tarczycy	

Klasy układów i narządów /Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane/ Częstość występowania	Działania niepożądane 3.-4. stopnia/ Częstość występowania
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<p>Bardzo często</p> <p>Hipokaliemia^{^^^}, hiperglikemia, hipoglikemia, hipokalcemia[^], hiponatremia[^], odwodnienie^{^^}, zmniejszone łaknienie^{^^}, zmniejszenie masy ciała</p> <p>Często</p> <p>Hipomagnezemia, hiperurykemia, Hiperkalcemia</p>	<p>Często</p> <p>Hipokaliemia^{^^^}, hiperglikemia, hipokalcemia[^], cukrzyca[^], hipofosfatemia, hiponatremia[^], hiperurykemia, dna moczanowa, odwodnienie^{^^}, zmniejszone łaknienie^{^^}, zmniejszenie masy ciała</p>
Zaburzenia psychiczne	<p>Bardzo często</p> <p>Depresja, bezsenność</p> <p>Niezbyt często</p> <p>Utrata popędu płciowego</p>	<p>Często</p> <p>Depresja, bezsenność</p>
Zaburzenia układu nerwowego	<p>Bardzo często</p> <p>Neuropatie obwodowe^{^^}, parestezja, zawroty głowy^{^^}, drżenie, zaburzenia smaku, ból głowy</p> <p>Często</p> <p>Ataksja, zaburzenia równowagi, omdlenia^{^^}, neuralgia, dyzestezja</p>	<p>Bardzo często</p> <p>Neuropatie obwodowe^{^^}</p> <p>Często</p> <p>Epizody mózgowo-naczyniowe[^], zawroty głowy^{^^}, omdlenia^{^^}, neuralgia</p> <p>Niezbyt często</p> <p>Krwotok wewnątrzczaszkowy, przemijający napad niedokrwienny, udar niedokrwienny</p>
Zaburzenia oka	<p>Bardzo często</p> <p>Zaćmy, niewyraźne widzenie</p> <p>Często</p> <p>Zmniejszona ostrość widzenia</p>	<p>Często</p> <p>Zaćma</p> <p>Niezbyt często</p> <p>Ślepotą</p>
Zaburzenia ucha i błędnika	<p>Często</p> <p>Głuchota (włączając niedosłuch), szumy uszne</p>	
Zaburzenia serca	<p>Często</p> <p>Migotanie przedsionków^{^^^}, bradykardia</p> <p>Niezbyt często</p> <p>Zaburzenia rytmu, wydłużenie odstępu QT, trzepotanie przedsionków, dodatkowe skurcze komorowe</p>	<p>Często</p> <p>Zawał mięśnia sercowego (włączając ostre przypadki)[^], migotanie przedsionków^{^^^}, zastoinowa niewydolność serca[^], tachykardia, niewydolność serca^{^^^}, choroba niedokrwienna serca[^]</p>

Klasy układów i narządów /Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane/ Częstość występowania	Działania niepożądane 3.-4. stopnia/ Częstość występowania
Zaburzenia naczyniowe	<p>Bardzo często</p> <p>Epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej[^], głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej^{^^}</p> <p>Często</p> <p>Nadciśnienie tętnicze, Wybroczyny[^]</p>	<p>Bardzo często</p> <p>Epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej[^], głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej^{^^}</p> <p>Często</p> <p>Zapalenie naczyń, niedociśnienie tętnicze^{^^}, nadciśnienie tętnicze</p> <p>Niezbyt często</p> <p>Niedokrwienie, niedokrwienie obwodowe, wewnątrzczaszkowe, zakrzepowe zapalenie zatok żylnych czaszki</p>
Zaburzenie układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<p>Bardzo często</p> <p>Duszność^{^^}, krwawienie z nosa[^], kaszel</p> <p>Często</p> <p>Zaburzenia głosu</p>	<p>Często</p> <p>Ostre wyczerpanie oddechowe[^], duszność^{^^}, ból opłucnowy^{^^}, hipoksja^{^^}</p>
Zaburzenia żołądka i jelit	<p>Bardzo często</p> <p>Biegunka^{^^}, zaparcie[^], ból brzucha^{^^}, nudności, wymioty^{^^}, niestrawność, suchość w jamie ustnej, zapalenie jamy ustnej</p> <p>Często</p> <p>Krwawienie z przewodu pokarmowego (włączając w to: krwawienie z odbytnicy, krwawienie z guzków krwawniczych, krwawienie z wrzodów żołądka, krwawienie dziąseł)^{^^}, utrudnione połykanie</p> <p>Niezbyt często</p> <p>Zapalenie okrężnicy, zapalenie Kątnicy</p>	<p>Często</p> <p>Krwawienie z przewodu pokarmowego^{^^}, niedrożność jelita cienkiego^{^^}, biegunka^{^^}, ból brzucha^{^^}, zaparcie[^], nudności, wymioty^{^^}</p>

Klasy układów i narządów /Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane/ Częstość występowania	Działania niepożądane 3.-4. stopnia/ Częstość występowania
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<p>Bardzo często</p> <p>Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej</p> <p>Często</p> <p>Uszkodzenie komórek wątroby^{^^}, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby[^], hiperbilirubinemia</p> <p>Nie zbyt często</p> <p>Niewydolność wątroby</p>	<p>Często</p> <p>Zastój żółci[^], hepatotoksyczność, uszkodzenie komórek wątroby^{^^}, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby[^]</p> <p>Nie zbyt często</p> <p>Niewydolność wątroby</p>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<p>Bardzo często</p> <p>Wysypki^{^^}, świąd</p> <p>Często</p> <p>Pokrzywka, nadmierna potliwość, sucha skóra, nadmierna pigmentacja skóry, egzema, rumień</p> <p>Nie zbyt często</p> <p>Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi^{^^}, odbarwienie skóry, nadwrażliwość na światło</p>	<p>Często</p> <p>Wysypki^{^^}</p> <p>Nie zbyt często</p> <p>Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi^{^^}</p>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<p>Bardzo często</p> <p>Osłabienie mięśni^{^^}, kurcze mięśni, ból kości[^], ból i uczucie dyskomfortu związane z tkanką mięśniowo-szkieletową oraz łącną (włączając ból pleców^{^^^}), ból kończyny, ból mięśni, ból stawów[^]</p> <p>Często</p> <p>Obrzęki stawów</p>	<p>Często</p> <p>Osłabienie mięśni^{^^}, ból kości[^], bóle i uczucie dyskomfortu związane z tkanką mięśniowo-szkieletową oraz łącną (włączając ból pleców^{^^^})</p> <p>Nie zbyt często</p> <p>Obrzęk stawów</p>
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<p>Bardzo często</p> <p>Niewydolność nerek (włączając ostre przypadki)^{^^^}</p> <p>Często</p> <p>Krwimocz, zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu</p> <p>Nie zbyt często</p> <p>Nabyty zespół Fanconiego</p>	<p>Nie zbyt często</p> <p>Martwica kanalików nerkowych</p>
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	<p>Często</p> <p>Zaburzenia w zwodu</p>	

Klasy układów i narządów /Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane/ Częstość występowania	Działania niepożądane 3.-4. stopnia/ Częstość występowania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często Zmęczenie ^{^^} , obrzęk (włączając w to obrzęk obwodowy), gorączka ^{^^} , astenia, objawy grypopodobne (włączając gorączkę, kaszel, ból mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, ból głowy, dreszcze) Często Ból w klatce piersiowej ^{^^} , letarg	Bardzo często Zmęczenie ^{^^} Często Obrzęk obwodowy, gorączka ^{^^} , astenia
Badania diagnostyczne	Bardzo często Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi Często Zwiększone stężenie białka C-reaktywnego	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często Upadki, stłuczenie	

^{^^} Działania niepożądane zgłaszane jako ciężkie w badaniach klinicznych u pacjentów z NDMM, którzy otrzymywali lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;

[^] Działania niepożądane zgłaszane jako ciężkie w badaniach klinicznych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem, lub z melfalanem i prednizonem;

+ Dotyczy wyłącznie ciężkich działań niepożądanych leku;

* W badaniach klinicznych zgłaszano występowanie raka płaskokomórkowego skóry u pacjentów ze szpiczakiem uprzednio leczonych lenalidomidem/ deksametazonem, w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej;

** W badaniach klinicznych zgłaszano występowanie raka płaskokomórkowego skóry u pacjentów z noworozpoznanym szpiczakiem leczonych lenalidomidem/ deksametazonem, w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu

Dodatkowo, poza działaniami niepożądanymi zgłoszonymi w kluczowych badaniach klinicznych, w poniższej tabeli opisane zostały działania zgłoszone po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Tab. 23. Działania niepożądane zgłoszone w okresie po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów leczonych lenali domidem.

Klasy układów i narządów /Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane/ Częstość występowania	Działania niepożądane 3.-4. stopnia/ Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Nieznana Zakażenia wirusowe, w tym reaktywacja zakażenia wirusem półpaśca oraz zapalenia wątroby typu B	Nieznana Zakażenia wirusowe, w tym reaktywacja zakażenia wirusem półpaśca oraz zapalenia wątroby typu B
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (włączając torbiele i polipy)		Rzadko Zespół rozpadu guza
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Nieznana Hemofilia nabyta	
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana Odrzucenie przeszczepu narządu mięsznego	
Zaburzenia endokrynologiczne	Często Nadczynność tarczycy	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Nieznana Śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych
Zaburzenie żołądka i jelit		Nieznana Zapalenie trzustki, perforacja przewodu pokarmowego (obejmuje perforacje wyrostka robaczkowego, jelita cienkiego i grubego)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieznana Ostra niewydolność wątroby, toksyczne zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby, cholestatyczne zapalenie wątroby, mieszane cytolityczne/cholestatyczne zapalenie wątroby	Nieznana Ostra niewydolność wątroby, toksyczne zapalenie wątroby

Klasy układów i narządów /Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane/ Częstość występowania	Działania niepożądane 3.-4. stopnia/ Częstość występowania
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Niezbyt często Obrzęk naczynioruchowy Rzadko Zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna rozplywna martwica naskórka Nieznana Leuko cytoklastyczne zapalenie Naczyń, wysypka polekowa w eozynofilią i objawami układowymi

Opis wybranych działań niepożądanych

Teratogenność

Lenalidomid ma budowę zbliżoną do talidomidu. Talidomid jest substancją czynną o znanym działaniu teratogennym u ludzi, która powoduje ciężkie, zagrażające życiu wady wrodzone.

Lenalidomid wywoływał u małą wady wrodzone, podobne do tych opisanych po talidomidzie. W przypadku stosowania lenalidomidu w trakcie ciąży można oczekiwać wystąpienia działania teratogennego lenalidomidu u ludzi.

Neutropenia i trombocytopenia

Noworozpoznany szpiczak mnogim: pacjenci leczeni lenalidomidem w skojarzeniu z małymi dawkami deksametazonu, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu

Skojarzone leczenie lenalidomidem i małymi dawkami deksametazonu u pacjentów z noworozpoznany szpiczakiem mnogim jest związane z mniejszą częstością występowania neutropenii 4. stopnia (8,5% w grupach Rd i Rd18), w porównaniu do grupy MPT (15%). Gorączkę neutropeniczną 4. stopnia obserwowano rzadko (0,6% w grupach Rd i Rd18 w porównaniu do 0,7% w grupie MPT).

Skojarzone leczenie lenalidomidem i małymi dawkami deksametazonu u pacjentów z noworozpoznany szpiczakiem mnogim jest związane z mniejszą częstością występowania trombocytopenii 3. i 4. stopnia (8,1% w grupach Rd i Rd18), w porównaniu do grupy MPT (11%).

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim i w mniejszym stopniu leczenie lenalidomidem w skojarzeniu z melfalanem

i prednizonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, zespołami mielodysplastycznymi i z chłoniakiem z komórek płaszczą, są związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej.

Jednoczesne podawanie czynników wpływających na erytropoezę lub występujące w wywiadzie epizody zakrzepicy żył głębokich mogą również zwiększać ryzyko zakrzepicy u tych pacjentów.

Zawał mięśnia sercowego

U pacjentów przyjmujących lenalidomid odnotowano zawał mięśnia sercowego, w szczególności u tych ze znanymi czynnikami ryzyka.

Zaburzenia krwotoczne

Zaburzenia krwotoczne wymienione są w kilku jednostkach klasyfikacji układów i narządów: zaburzenia krwi i układu chłonnego; zaburzenia układu nerwowego (krwotok wewnątrzczaszkowy); zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (krwawienie z nosa); zaburzenia żołądka i jelit (krwawienie dziąseł, krwawienie z guzków krwawniczych, krwawienie z odbytu); zaburzenia nerek i dróg moczowych (krwiomocz); urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (stłuczenie); oraz zaburzenia naczyniowe (wybroczyny).

Reakcje alergiczne

Odnotowano przypadki wystąpienia reakcji alergicznej/nadwrażliwości. W literaturze odnotowano przypadki wystąpienia reakcji krzyżowej pomiędzy lenalidomidem i talidomidem.

Ciężkie reakcje skórne

W związku ze stosowaniem lenalidomidu odnotowano występowanie ciężkich reakcji skórnych, w tym SJS, TEN oraz DRESS. Pacjenci, u których w przeszłości wystąpiła ciężka wysypka w związku z leczeniem talidomidem, nie powinni otrzymywać lenalidomidu.

Drugie pierwotne nowotwory

W badaniach klinicznych pacjentów ze szpiczakiem, leczonych uprzednio lenalidomidem i deksametazonem, w porównaniu do grup kontrolnych, obejmujące głównie podstawnokomórkowe lub płaskonabłonkowe raki skóry.

Ostra białaczka szpikowa

W badaniach klinicznych obserwowano przypadki ostrej białaczki szpikowej u pacjentów z noworozpoznanym szpiczakiem mnogim otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z melfalanem lub bezpośrednio po podaniu dużych dawek melfalanu i autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (ASCT). Podobnego zwiększenia częstości nie obserwowano w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z noworozpoznanym szpiczakiem mnogim, którzy, przyjmowali lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem,

w porównaniu do pacjentów przyjmujących talidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem.

Zaburzenia wątroby

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane (częstość nieznana): ostra niewydolność wątroby i cholestaza (oba zaburzenia potencjalnie śmiertelne), toksyczne zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby oraz mieszane cytolityczne/cholestatyczne zapalenie wątroby.

Rabdomioliza

Obserwowano rzadkie przypadki rabdomiolizy, niektóre z nich wówczas, gdy lenalidomid podawano jednocześnie ze statyną.

Zaburzenia czynności tarczycy

Opisano przypadki niedoczynności i nadczynności tarczycy.

Reakcja typu „tumour flare” i zespół rozpadu guza

W badaniu MCL-002 TFR wystąpiła u około 10% pacjentów leczonych lenalidomidem, w porównaniu do 0% w grupie kontrolnej. Większość zdarzeń miała miejsce w 1 cyklu, wszystkie oceniono jako związane z leczeniem, i większości zdarzeń była 1. lub 2. stopnia. Pacjenci z wysokim wskaźnikiem MIPI w chwili rozpoznania oraz pacjenci z masywną chorobą (przynajmniej jedna zmiana o największej średnicy ≥ 7 cm) przed rozpoczęciem leczenia mogą znajdować się w grupie ryzyka wystąpienia TFR. W badaniu MCL-002 zgłoszono po jednym przypadku TLS w każdej z dwóch grup badanych. W badaniu uzupełniającym MCL-001 TFR wystąpiła u około 10% pacjentów. Wszystkie zgłoszenia dotyczyły zdarzeń 1. lub 2. stopnia i wszystkie oceniono jako związane z leczeniem. Większość zdarzeń miała miejsce w 1. cyklu leczenia. W badaniu MCL-001 nie zgłoszono żadnego przypadku TLS.

Zaburzenia żołądka i jelit

Podczas leczenia lenalidomidem zgłaszano przypadki perforacji przewodu pokarmowego. Perforacja przewodu pokarmowego może prowadzić do powikłań septycznych, które mogą prowadzić do zgonu.

3.2 Status refundacyjny w Polsce i w innych krajach

Leczenie lenalidomidem nie jest obecnie finansowane w Polsce w analizowanym wskazaniu (w leczeniu I linii szpiczaka plazmocytoowego u dorosłych chorych niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek).

Lenalidomid jest obecnie dostępny w ramach programów lekowych:

- w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (B.54);
- w leczeniu pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q (B.84).⁴⁰

3.2.1 Warunki refundacji

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań refundacyjnych (poprzez utworzenie nowego programu lekowego) dla lenalidomidu finansowanego w ramach grupy limitowej 1120,0, Lenalidomid w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego.

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN.⁴¹

W związku z powyższym, lenalidomid kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.”⁴¹

Dla analizowanego problemu decyzyjnego zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższość lenalidomidu nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu (schemat MPT, patrz. *Analiza kliniczna*⁵), tym samym nie zachodzą powyższe okoliczności.

Wnioskowaną urzędową cenę zbytu lenalidomidu (Revlimid®, kaps. twarde) dla opakowania zawierającego 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg i 25 mg leku przyjęto zgodnie z [REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

Należy zaznaczyć, że [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

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

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

3.2.3 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla lenalidomidu w leczeniu dorosłych chorych z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia - <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>;
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au/>;
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Kanada - <http://www.cadth.ca/>;
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>;
- Norwegia - <https://www.fhi.no/en/>.

Rekomendacje AOTMiT przedstawiono w rozdz. 5.

Tab. 26. Rekomendacje refundacyjne dla lenalidomidu w analizowanym wskazaniu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2019 ³²	Leczenie dorosłych chorych z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu	Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem zalecany jest jako opcja terapeutyczna u dorosłych chorych z wcześniej nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu jedynie w przypadku, gdy: <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie talidomidu jest przeciwwskazane (w tym występowanie wcześniej istniejących schorzeń, które mogą się nasilić) lub • chory nie toleruje stosowania talidomidu, oraz • lenalidomid zostaje dostarczony zgodnie z ustaleniami komercyjnymi.
SMC 2015 ⁴²	Leczenie dorosłych chorych z wcześniej nieleczonym	Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem został zaakceptowany do ograniczonego stosowania w ramach NHS Scotland w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu	nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym, niekwalifikujących się do transplantacji, którzy nie mogą być leczeni schematami zawierającymi talidomid. Stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem związane jest z istotną poprawą przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu do stosowania leczenia skojarzonego melfalanem, prednizolonem i talidomidem. Dodatkowo analiza pośrednia (interim analyses) wskazuje na korzyść w zakresie przeżycia całkowitego dla stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem.
AWMSG 2016 ⁴³	Leczenie dorosłych chorych z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu	AWMSG rekomenduje stosowanie lenalidomidu jako opcji terapeutycznej do ograniczonego stosowania w ramach NHS Wales. Stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w niskich dawkach powinno być ograniczone do wskazania restrykcyjnego, a więc do leczenia dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytowym w wcześniej nieleczonych i niekwalifikujących się do transplantacji, którzy nie mogą być leczeni schematami zawierającymi talidomid
NCPE 2018 ⁴⁴	Leczenie dorosłych chorych z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu	Lenalidomid został zaakceptowany do stosowania po poufnych negocjacjach cenowych we wszystkich zarejestrowanych w skazaniach.
HAS 2017 ⁴⁵	Leczenie dorosłych chorych z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu	HAS rekomenduje umieszczenie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem na liście leków refundowanych w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do transplantacji. Leczenie powinno być stosowane do progresji choroby.
NHCI	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
G-BA	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
IQWiG	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
Australian Government Department of Health	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
PBAC 2016 ⁴⁶	Leczenie dorosłych chorych z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu	PBAC rekomenduje umieszczenie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem na liście leków refundowanych w pierwszej linii leczenia chorych z nowo zdiagnozowanym objawowym szpiczakiem plazmocytowym, niekwalifikujących się do transplantacji, na podstawie akceptowalnej efektywności kosztowej w porównaniu ze stosowaniem leczenia skojarzonego talidomidem, melfalanem i prednizolonem (prednizolonem; schemat MPT).
PBAC 2019 ⁴⁷	Leczenie dorosłych	PBAC nie rekomenduje w prowadzenia zmian dotyczących

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	chorych z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu	poziomu ograniczenia istniejącego poziomu dostępności lenalidomidu w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego. Lenalidomid jest obecnie dostępny w leczeniu chorych z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu oraz w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego.
PHARMAc 2017 ⁴⁸	Leczenie dorosłych chorych z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i> rekomenduje finansowanie lenalidomidu w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu, pod warunkiem osiągnięcia neutralności kosztowej w porównaniu ze schematami opartymi na bortezomibie, w tym w szczególności CyBorD i VMP w leczeniu I linii.
PHARMAc 2018 ⁴⁹	Leczenie dorosłych chorych z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu	Subkomisja <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i> rekomenduje finansowanie lenalidomidu w leczeniu dorosłych chorych z wcześniej nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu, pod warunkiem osiągnięcia neutralności kosztowej w porównaniu ze schematami opartymi na bortezomibie.
CADTH 2015 ⁵⁰	Leczenie dorosłych chorych z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu	<i>Pan-Canadian Oncology Drug Review</i> (pCORD) rekomenduje finansowanie lenalidomidu jako terapii pierwszej linii u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym niekwalifikujących się do transplantacji pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu. Lenalidomid powinno się stosować w skojarzeniu z deksametazonem u chorych ze stanem sprawności w skali <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) ≤2 oraz do czasu progresji choroby
SBU	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
FHI	-	Nie odnaleziono rekomendacji.

3.2.4 Refundowane technologie medyczne

W ramach katalogu C (Leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym) w leczeniu szpiczaka mnogiego (ICD-10: C90) refundowane są następujące substancje czynne:

- bleomycyna;
- karboplatyna;
- cisplatyna;
- cyklofosfamid;
- cytarabina;
- dakarbazyna;

- doksorubicyna;
- epirubicyna;
- etopozyd;
- ifosfamid;
- melfalan;
- winkrystyna;
- bendamustyna;
- pleryksafor;
- bortezomib.

W ramach katalogu B (Leki dostępne w ramach programu lekowego) dostępne jest leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy przy pomocy następujących schematów:

- lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem,
- pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem,
- daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem,
- karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem.⁴⁰

Talidomid jest finansowany w ramach chemioterapii (katalog świadczeń dodatkowych), jako substancja czynna sprowadzana z zagranicy w trybie importu docelowego dla ratowania życia lub zdrowia pacjentów.⁵¹

4 Komparatory

4.1 Uzasadnienie wyboru

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

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

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

Lenalidomid uzyskał dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej 14 czerwca 2007 roku.

Autorzy polskich i międzynarodowych wytycznych przedstawionych w rozdziale 2.9, dotyczących leczenia dorosłych chorych z wcześniej nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych zalecają przede wszystkim schematy **MPT (melfalan, prednizon, talidomid)** i **VMP (bortezomib, melfalan, prednizon)**.

Na zastosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w populacji dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych wskazują wytyczne zarówno polskie (wytyczne Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2018 roku,² Szczeklik 2019²⁵), jak i zagranicznych (wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* z 2020 roku,¹³ wytyczne *European Society for Medical Oncology* z 2017 roku,³⁴ wytyczne europejskie z 2014 roku,²⁹ wytyczne *Medical Scientific Advisory Group* z 2017 roku,³⁰ wytyczne *National Institute for Health and Care Excellence* z 2018 roku,³² wytyczne *National Cancer Institute* z 2019 roku,³⁵ wytyczne *International Myeloma Working Group* z 2014 roku³⁶).

Zgodnie z raportem NFZ z 2019 roku spośród 2,6 tys. rozpoznanych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym w 2016 r. ok. 1,5 tys. (60%) było leczonych w latach 2016–

2018 chemioterapią dedykowaną szpiczakowi. W leczeniu pacjentów najczęściej wykorzystywano schematy **VTD (32%), VCD (21%), CTD (18%), VD (15%) i VMP (14%)**.⁵²

W poniższej tabeli przedstawiono częstości stosowania poszczególnych terapii w leczeniu chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu, bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek, zgodnie z opiniami 9 ekspertów klinicznych (dane ekspertów w osobnym dokumencie).

Tab. 27. Terapie stosowane w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu, bez obecności mutacji del(17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek – udział (%).

Terapia	Opinia 1	Opinia 2	Opinia 3	Opinia 4	Opinia 5	Opinia 6	Opinia 7	Opinia 8	Opinia 9	Średnia
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zgodnie z opiniami ekspertów najczęściej stosowanymi w warunkach polskich schematami terapeutycznymi leczenia dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu, bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek są schematy [REDACTED]

Bortezomib finansowany jest w ramach wykazu C (leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym) m.in. we wskazaniu szpiczak plazmocytowy. Wskazanie dla bortezomibu ograniczono do aktualnych zaleceń Polskiej Grupy Szpiczakowej,⁴⁰ a więc również w leczeniu chorych niekwalifikujących się do przeszczepu.²

Melfalan finansowany jest w ramach wykazu C (leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym) oraz w ramach wykazu A1 (leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym) we wskazaniu nowotwory złośliwe.⁴⁰

Prednizon finansowany jest w ramach wykazu A1 (leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym) we wskazaniu nowotwory złośliwe oraz we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.⁴⁰

Talidomid jest finansowany w ramach chemioterapii (katalog świadczeń dodatkowych), jako substancja czynna sprowadzana z zagranicy w trybie importu docelowego dla ratowania życia lub zdrowia pacjentów.⁵¹

Wskazanie rejestracyjne talidomidu dotyczy połączenia z melfalanem i prednizonem w leczeniu pierwszego rzutu nielezonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku ≥ 65 lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej.⁵³ Ponadto Rada Przejrzystości i Prezes AOTMiT uważają za zasadne finansowanie talidomidu zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, czyli w I linii leczenia szpiczaka plazmocytoowego.^{54,55}

Deksametazon finansowany jest w ramach wykazu A1 (leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.⁴⁰

Jako komparator dla lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, bez obecności mutacji del (17p),

t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek przyjęto najczęściej stosowane w warunkach polskich terapie refundowane, a więc: schematy VMP (bortezomib, melfalan, prednizon), VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon) i MPT (melfalan, prednizon, talidomid).

4.2 Bortezomib

4.2.1 Dane produktu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące bortezomibu. Dane dotyczące analizowanego leku opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA).⁵⁶

Tab. 28. Zestawienie danych dotyczących bortezomibu.

Nazwa międzynarodowa	Bortezomib
Nazwa handlowa	Velcade
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe (L01XX32)
Postać	Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Skład jakościowy i ilościowy	3,5 mg i 1,0 mg bortezomibu
Data dopuszczenia do obrotu	26.04.2004
Data przedłużenia pozwolenia	10.01.2014
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/04/274/001-2
Podmiot odpowiedzialny	JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgia

4.2.2 Mechanizm działania

Bortezomib jest inhibitorem proteasomu. Został specjalnie zaprojektowany tak, by hamować podobną do chymotrypsyny czynność proteasomu 26S w komórkach ssaków. Proteasom 26S jest dużym kompleksem białkowym degradującym białka „wyznaczone” do degradacji przez ubikwitynę. Droga ubikwityna-proteasom odgrywa zasadniczą rolę w regulacji obrotu specyficznych białek, tym samym podtrzymując homeostazę wewnątrzkomórkową. Hamowanie proteasomu 26S zapobiega tej zaplanowanej proteolizie i wpływa na wielorakie kaskady przekazywania wiadomości wewnątrz komórki rakowej, prowadząc w końcu do jej śmierci.

Bortezomib jest wysoce selektywnym związkiem dla proteasomu. W stężeniach 10 μmoli bortezomib nie hamuje żadnego z wielu różnych receptorów i badanych proteaz. Jest jednocześnie ponad 1500 razy bardziej selektywny w stosunku do proteasomu w porównaniu do następnego preferowanego enzymu. Kinetykę hamowania proteasomu badano *in vitro*. Wykazano, że bortezomib rozłącza się z połączenia z proteasomem w czasie okresu półtrwania $t_{1/2}$ wynoszącym 20 minut. Dowodzi to, że hamowanie proteasomu przez bortezomib jest odwracalne.

Hamowanie proteasomu przez bortezomib wpływa wielorako na komórki nowotworowe, w tym (lecz nie tylko) poprzez zmianę białek regulatorowych kontrolujących progresję cyklu komórkowego i aktywację czynnika jądrowego kappa B [ang. *nuclear factor kappa B* (NF- κ B)]. Zahamowanie proteasomu powoduje zatrzymanie cyklu komórkowego i apoptozę. NF- κ B jest czynnikiem odpowiedzialnym za transkrypcję, którego aktywacja jest niezbędnym warunkiem wielu aspektów rozwoju nowotworu. Wpływa na wzrost i przeżycie komórki, rozwój naczyń, wzajemne oddziaływania między komórkami i przerzuty nowotworu. Wszpiczaku bortezomib wpływa na zdolność komórek szpiczaka do wzajemnego oddziaływania z mikrośrodowiskiem szpiku.

Z doświadczeń wynika, że bortezomib działa cytotoksycznie na wiele różnych typów komórek nowotworowych. Ponadto, komórki nowotworowe są bardziej wrażliwe na prowadzące do apoptozy działanie spowodowane hamowaniem proteasomu niż komórki zdrowe. Bortezomib *in vivo* powoduje spowolnienie wzrostu nowotworu w licznych nieklinicznych modelach nowotworów, w tym w szpiczaku mnogim.

Dane dotyczące bortezomibu pochodzące z badań *in vitro* i *ex vivo* oraz modeli zwierzęcych sugerują, że zwiększa on różnicowanie i czynność osteoblastów oraz hamuje czynność osteoklastów. Efekty te stwierdzano u pacjentów ze szpiczakiem mnogim z zaawansowaną chorobą osteolityczną i leczonych bortezomibem.

4.2.3 Zarejestrowane wskazania

Bortezomib jest wskazany w monoterapii lub w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną lub deksametazonem u dorosłych pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden inny program leczenia oraz u których zastosowano już przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych lub osób, które nie kwalifikują się do niego.

Bortezomib w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych.

Bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem, lub deksametazonem i talidomidem wskazany jest w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych.

Bortezomib w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczą, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.

4.2.4 Dawkowanie i sposób podania

Leczenie musi być prowadzone pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z nowotworem, jednakże bortezomib może być podawany przez fachowy personel medyczny z doświadczeniem w stosowaniu chemioterapeutyków. Bortezomib musi być przygotowany do użycia przez fachowy personel medyczny.

Dawkowanie u wcześniej nieleczonych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych

Terapia skojarzona z melfalanem i prednizonem

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o mocy 1 mg bortezomibu jest podawany we wstrzyknięciu dożylnym w skojarzeniu ze stosowanymi doustnie melfalanem i prednizonem, według zaleceń zawartych w poniższej tabeli. Sześciotygodniowy okres jest uważany za jeden cykl leczenia.

W trakcie cykli 1-4 produkt bortezomib podaje się dwa razy w tygodniu (w dniach: 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. i 32.). W trakcie cykli 5-9 bortezomib podaje się raz w tygodniu (w dniach: 1., 8., 22. i 29.).

Pomiędzy podaniem kolejnych dawek bortezomibu powinny upłynąć co najmniej 72 godziny.

Zarówno melfalan, jak i prednizon powinny być podane doustnie w dniach 1., 2., 3. i 4. pierwszego tygodnia w każdym cyklu bortezomibu.

Podaje się dziewięć cykli leczenia skojarzonego.

Tab. 29. Zalecane dawkowanie bortezomibu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem.

Tydzień	1	2	3	4	5	6
Bortezomib podawany raz w tygodniu (cykle 1-4)						
V (1,3 mg/m ² pc.)	Dzień 1. Dzień 4.	Dzień 8. Dzień 11.	Przerwa w stosowaniu	Dzień 22. Dzień 25.	Dzień 29. Dzień 32.	Przerwa w stosowaniu
M (9 mg/m ² pc.)	Dzień 1. Dzień 2.		Przerwa w stosowaniu			Przerwa w stosowaniu
P (60 mg/m ² pc.)	Dzień 3. Dzień 4.					
Bortezomib podawany raz w tygodniu (cykle 5-9)						
V (1,3 mg/m ² pc.)	Dzień 1.	Dzień 8.	Przerwa w stosowaniu	Dzień 22.	Dzień 29.	Przerwa w stosowaniu

Tydzień	1	2	3	4	5	6
M (9 mg/m ² pc.)	Dzień 1. Dzień 2.					
P (60 mg/m ² pc.)	Dzień 3. Dzień 4.		Przerwa w stosowaniu			Przerwa w stosowaniu

V - bortezomib; M - melfalan; P - prednizon.

Dostosowanie dawki podczas terapii oraz powtórne rozpoczęcie terapii skojarzonej z melfalanem i prednizonem

Przed rozpoczęciem nowego cyklu terapeutycznego:

- Liczba płytek krwi powinna wynosić $\geq 70 \times 10^9/l$, a bezwzględna liczba neutrofilii powinna wynosić $\geq 1,0 \times 10^9/l$.
- Toksyczność niehematologiczna nie powinna przekraczać stopnia 1. lub powinna osiągnąć stopień wyjściowy.

Tab. 30. Modyfikacje dawkowania podczas kolejnych cykli terapii bortezomibem w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem.

Toksyczność	Modyfikacja lub opóźnione dawkowanie leku
Toksyczność hematologiczna w trakcie cyklu	
Jeżeli w poprzednim cyklu obserwowano wydłużoną w czasie neutropenię stopnia 4., małopłytkowość lub małopłytkowość, której towarzyszyło krwawienie	W kolejnym cyklu należy rozważyć zmniejszenie dawki melfalanu o 25%
Jeżeli liczba płytek krwi w badaniu morfologicznym wynosi $\leq 30 \times 10^9/l$ lub bezwzględna liczba neutrofilii wynosi $\leq 0,75 \times 10^9/l$ w dniu podania dawki bortezomibu (innym niż dzień 1.)	Należy wstrzymać terapię bortezomibem
Jeżeli kilka dawek bortezomibu w cyklu zostanie wstrzymanych (≥ 3 dawek przy schemacie stosowania leku dwa razy w tygodniu lub ≥ 2 dawki przy schemacie stosowania leku raz w tygodniu)	Dawkę bortezomibu należy zmniejszyć o 1 poziom dawkowania (z 1,3 mg/m ² na 1 mg/m ² lub z 1 mg/m ² na 0,7 mg/m ²)
Toksyczność niehematologiczna	

Toksyčność	Modyfikacja lub opóźnione dawkowanie leku
Stopień toksyczności niehematologicznej ≥ 3	Terapię bortezomibem należy wstrzymać do czasu, aż objawy toksyczności osłabną do stopnia 1. lub osiągną stopień wyjściowy. Następnie bortezomib można ponownie zacząć podawać ze zmniejszeniem dawki o jeden poziom dawkowania (z 1,3 mg/m ² na 1 mg/m ² lub z 1 mg/m ² na 0,7 mg/m ²). W przypadku bólów neuropatycznych i (lub) neuropatii obwodowej związanej/związanych z podawaniem bortezomibu należy utrzymać i (lub) zmodyfikować dawkowanie bortezomibu według schematu przedstawionego w tabeli powyżej

Sposób podawania

Proszek o mocy 1 mg bortezomibu jest dostępny do sporządzania wyłącznie roztworu do wstrzykiwań dożylnych.

Proszek o mocy 3,5 mg bortezomibu jest dostępny do sporządzania roztworu do wstrzykiwań dożylnych lub podskórnych.

Bortezomibu nie należy podawać inną drogą. Podanie dooponowe skutkowało zgonem.

Wstrzyknięcie dożylne

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o mocy 1 mg bortezomibu podaje się wyłącznie dożylnie. Rozcieńczony roztwór należy podawać w postaci dożylnego wstrzyknięcia w formie bolusa, trwającego od 3 do 5 sekund, do żył obwodowych lub przez centralny dostęp żylny, po którym wkłucie powinno zostać przepłukane roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Między kolejnymi dawkami bortezomibu powinny upłynąć co najmniej 72 godziny.

Gdy bortezomib podaje się w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, należy zapoznać się z zaleceniami podawania w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych.

4.2.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, boron lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Ostra rozlana naciekowa choroba płuc i osierdzia.

W przypadku stosowania bortezomibu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, należy sprawdzić przeciwwskazania wymienione w ChPL tych produktów.

4.2.6 Przedawkowanie

U pacjentów przedawkowanie z zastosowaniem dawki ponad dwukrotnie większej niż zalecana wiązało się z nagłym wystąpieniem objawowego niedociśnienia i małopłytkowości oraz zgonem.

Wyniki badań nieklinicznych dotyczących farmakologii bezpieczeństwa w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego przedstawiono w ChPL.

Nie jest znane żadne specyficzne antidotum na przedawkowanie bortezomibu. W przypadku przedawkowania należy uważnie monitorować objawy życiowe u pacjentów oraz należy zastosować właściwe leczenie podtrzymujące w celu utrzymania ciśnienia tętniczego krwi [podaż płynów, produktów presyjnych i (lub) leków o działaniu inotropowym] oraz zapewnienia prawidłowej temperatury ciała.

4.2.7 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ciężkie działania niepożądane zgłaszane niezbyt często podczas terapii bortezomibem obejmowały niewydolność serca, zespół rozpadu guza, nadciśnienie płucne, zespół tylnej odwracalnej encefalopatii, ostre rozlane naciekowe choroby płuc oraz rzadko neuropatię autonomiczną.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas terapii bortezomibem były nudności, biegunka, zaparcia, wymioty, zmęczenie, gorączka, trombocytopenia, niedokrwistość, neutropenia, obwodowa neuropatia (w tym czuciowa), ból głowy, parestezje, zmniejszenie apetytu, duszność, wysypka, półpasiec i ból mięśni.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Szpiczak mnogi

Wymienione w poniższej tabeli działania niepożądane miały w opinii badaczy co najmniej możliwy lub prawdopodobny związek przyczynowy ze stosowaniem bortezomibu.

Zawarte w poniższej tabeli działania niepożądane pochodzą ze zintegrowanego zestawu danych od 5 476 pacjentów, z których 3 996 było leczonych bortezomibem w dawce 1,3 mg/m² pc.

W sumie bortezomib w leczeniu szpiczaka mnogiego otrzymywało 3 974 pacjentów.

Działania niepożądane wymieniono poniżej, według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Poniższą tabelę opracowano z zastosowaniem słownictwa MedDRA w wersji 14.1. Zawiera ona również działania niepożądane z raportów po wprowadzeniu produktu do obrotu, których nie stwierdzano w trakcie badań klinicznych.

Tab. 31. Działania niepożądane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących bortezomib w monoterapii lub terapii skojarzonej.

Klasy układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Półpasiec (włącznie z postacią rozсіяną i oczną), zapalenie płuc*, opryszczka zwykła*, zakażenie grzybicze*
	Nie zbyt często	Zakażenie*, zakażenia bakteryjne*, zakażenia wirusowe*, posocznica (w tym wstrząs septyczny)*, odoskrzelowe zapalenie płuc, zakażenie wirusem opryszczki*, opryszczkowe zapalenie opon mózgowych i mózgu#, bakteriemia (w tym staphylococcus), jęczmień, grypa, zapalenie tkanki łącznej, zakażenie związane z obecnością cewnika, zakażenie skóry*, zakażenie ucha*, zakażenie gronkowcem*, zakażenie zęba*
	Rzadko	Zapalenie opon mózgowych (w tym bakteryjne), zakażenie wirusem Epstein-Barr'a, opryszczka narządów płciowych, zapalenie migdałków, zapalenie wyrostka sutkowatego, powirusowy zespół zmęczenia
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Rzadko	Nowotwór złośliwy, białaczka plazmocytoza, rak nerki, nowotwór łagodny, guz, ziarniniak grzybiasty, nowotwór łagodny*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Małopłytkowość*, neutropenia*, niedokrwistość*
	Często	Leukopenia*, limfopenia*
	Nie zbyt często	Panicytopenia*, neutropenia z gorączką, koagulopatia*, leukocytoza*, limfadenopatia, niedokrwistość hemolityczna#
	Rzadko	Rozsiane wykrzepianie śródnaczyniowe, trombocytoza*, zespół nadlepkości, inne nieokreślone zaburzenia płytek krwi, plamica małopłytkowa, inne nieokreślone zaburzenia krwi, skaza krwi otoczna, nacieki limfocytarne
Zaburzenia układu immunologicznego	Nie zbyt często	Obrzęk naczyniowy#, nadwrażliwość*
	Rzadko	Wstrząs anafilaktyczny, amyloidoza, reakcja kompleksów immunologicznych Typu III
Zaburzenia endokrynologiczne	Nie zbyt często	Zespół Cushing'a*, nadczynność tarczycy*, nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego
	Rzadko	Niedoczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszenie apetytu
	Często	Odwodnienie, hipokaliemia*, hiponatremia*, nieprawidłowa glikemia*, hipokalcemia*, nieprawidłowe wyniki badań enzymów*
	Nie zbyt często	Zespół rozpadu guza, brak prawidłowego rozwoju*, hipomagnezemia*, hipofosfatemia*, hiperkaliemia*, hiperkalcemia*, hipernatremia*, nieprawidłowe stężenie kwasu moczowego*, cukrzyca*, retencja płynów

Klasy układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
	Rzadko	Hipermagnezemia*, kwasica, zaburzenia równowagi elektrolitowej*, nadmiar płynów, hipochloremia*, hipowolemia*, hiperchloremia*, hiperfosfatemia*, choroba metaboliczna, niedobór witamin B, niedobór witaminy B ₁₂ , skaza moczanowa, zwiększenie apetytu, nietolerancja alkoholu
Zaburzenia psychiczne	Często	Zaburzenia nastroju*, zaburzenia lękowe*, zaburzenia snu*
	Nie zbyt często	Zaburzenia psychiczne*, omamy*, zaburzenia psychotyczne*, splątanie*, niepokój
	Rzadko	Myśli samobójcze*, zaburzenia adaptacyjne, delirium, zmniejszenie Libido
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Neuropatie*, obwodowa neuropatia czuciowa, dyzestezja*, nerwoból*
	Często	Neuropatia ruchowa*, utrata świadomości (w tym omdlenie), zawroty głowy*, zaburzenia smaku*, letarg, ból głowy*
	Nie zbyt często	Drżenie, obwodowa neuropatia czuciowo-ruchowa, dyskineza*, zaburzenia koordynacji mózdkowej i równowagi*, zaburzenia pamięci (bez demencji)*, encefalopatia*, zespół tylnej odwracalnej encefalopatii#, neurotoksyczność, zaburzenia drgawkowe*, nerwoból poprzeczki, zaburzenia mowy*, zespół nie spokojnych nóg, migrena, rwa kulszowa, zaburzenia uwagi, nieprawidłowe odruchy*, omam węchowy
	Rzadko	Krwotok wewnątrzczaszkowy (w tym podpajęczynówkowy)*, obrzęk mózgu, przemijający napad niedokrwienny, śpiączka, brak równowagi układu autonomicznego, neuropatia autonomiczna, porażenie nerwów czaszkowych*, porażenie*, niedowład*, zamroczenie, zespół pnia mózgu, zaburzenia mózgowo-naczyniowe, uszkodzenie korzeni nerwowych, zwiększona aktywność psychomotoryczna, ucisk rdzenia kręgowego, inne nieokreślone zaburzenia poznawcze, zaburzenia ruchowe, inne nieokreślone zaburzenia układu nerwowego, zapalenie korzeni nerwowych, ślinienie się, hipotonia
Zaburzenia oka	Często	Obrzęk oka*, nieprawidłowe widzenie*, zapalenie spojówek*
	Nie zbyt często	Krwotok w gałce ocznej*, zakażenie powieki*, zapalenie gałki ocznej*, podwójne widzenie, zespół suchego oka*, podrażnienie oka*, ból oka, nasilone łzawienie, wydzielina z oka
	Rzadko	Uszkodzenie rogówki*, wytrzeszcz, zapalenie siatkówki, ubytek pola widzenia, inne nieokreślone zaburzenia oka (w tym powieki), nabyte zapalenie gruczołu łzowego, światłowstręt, fotopsja, neuropatia wzrokowa#, zaburzenie widzenia różnego stopnia (do ślepoty włącznie*)
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Zawroty głowy*
	Nie zbyt często	Zaburzenie słuchu (w tym szumy)*, zaburzenia słuchu (do głuchoty włącznie), dyskomfort uszu*
	Rzadko	Krwotok z uszu, zapalenie nerwu przedsionkowego, inne nieokreślone zaburzenia uszu

Klasy układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia serca	Nie zbyt często	Tamponada serca#, zatrzymanie krążenia i oddechu*, migotanie serca (w tym przedsionków), niewydolność serca (w tym lewej i prawej komory)*, arytmia*, tachykardia*, kołatania serca, dławica piersiowa, zapalenie osierdzia (w tym wysięk osierdziowy)*, kardiomiopatia*, dysfunkcja komór*, bradykardia
	Rzadko	Trzepotanie przedsionków, zawał mięśnia sercowego*, blok przedsionkowo-komorowy*, zaburzenia sercowo-naczyniowe (w tym wstrząs kardiogeny), Torsade de pointes, dławica piersiowa nie stabilna, zaburzenia zastawek serca*, niewydolność tętnic wieńcowych, zatrzymanie zatokowe
Zaburzenia naczyniowe	Często	Niedociśnienie*, niedociśnienie ortostatyczne, nadciśnienie*
	Nie zbyt często	Incydent naczyniowo-mózgowy#, zakrzepica żył głębokich*, krwotok*, zakrzepowe zapalenie żył (w tym żył powierzchniowych), zapaść krążeniowa (w tym wstrząs hipowolemiczny), zapalenie żył, nagłe zaczerwienienie*, krwaki (w tym okołonerkowe)*, słabe krążenie obwodowe*, zapalenie naczyń, przekrwienie (w tym gałki ocznej)*
	Rzadko	Zatorowość obwodowa, obrzęk limfatyczny, bledność, czerwieńca bolesna kończyn, rozszerzenie naczyń, odbarwienie żył, niewydolność żylna
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Duszność*, krwawienie z nosa, zapalenie górnych lub dolnych dróg oddechowych*, kaszel*
	Nie zbyt często	Zatorowość płucna, wysięk opłucnowy, obrzęk płuc (w tym ostry), krwawienie pęcherzykowe#, skurcz oskrzeli, POChP*, niedotlenienie krwi*, przekrwienie dróg oddechowych*, niedotlenienie narządów i tkanek, zapalenie opłucnej*, czkawka, wyciek z nosa, dysfonia, sapanie
	Rzadko	Niewydolność oddechowa, zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), bezdech, odma opłucnowa, niedodma, nadciśnienie płucne, krwioplucie, hiperwentylacja, duszność typu orthopnoe, zapalenie płuc, zasadowica oddechowa, szybkie oddychanie, zwłóknienie płuc, zaburzenia oskrzeli*, hipokapnia*, śródmiąższowa choroba płuc, nacieki w płucach, ucisk w gardle, suchość w gardle, zwiększone wydzielanie w górnych drogach oddechowych, podrażnienie gardła, zespół kaszlowy górnych dróg oddechowych
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności i wymioty*, biegunka*, zaparcia
	Często	Krwotok żołądkowo-jelitowy (w tym śluzówkowy)*, niestrawność, zapalenie jamy ustnej*, rozdęcie brzucha, ból jamy ustnej i gardła*, ból brzucha (w tym ból żołądka i jelit)*, zaburzenia w jamie ustnej*, wzdęcia

Klasy układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
	Niezbyt często	Zapalenie trzustki (w tym przewlekłe)*, krwawe wymioty, obrzęk warg*, niedrożność żołądka i jelit (w tym niedrożność jelita cienkiego, ileus)*, dyskomfort w jamie brzusznej, owrzodzenie jamy ustnej*, zapalenie jelit*, zapalenie żołądka*, krwawienie z dziąseł, choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa*, zapalenie jelita grubego (w tym spowodowane bakteriami clostridium difficile)*, nie dokrwienne zapalenie jelita grubego#, zapalenie żołądka i jelit*, dysfagia, zespół jelita drażliwego, inne nieokreślone zaburzenia żołądkowo-jelitowe, obłożony język, zaburzenia motoryki żołądka i jelit*, zaburzenia gruczołów ślinowych*
	Rzadko	Ostre zapalenie trzustki, zapalenie otrzewnej*, obrzęk języka*, wodobrzusze, zapalenie przełyku, zapalenie warg, nietrzymanie stolca, atonia zwieracza odbytu, kamienie kałowe, owrzodzenia i perforacja żołądka i jelit*, przerost dziąseł, okrężnica olbrzymia, wydzielina z odbytu, pęcherze w jamie ustnej i gardle*, ból warg, zapalenie ozębnej, szczelina odbytu, zmiana czynności jelit, ból odbytnicy, nieprawidłowe stolce
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Nieprawidłowe wartości enzymów wątrobowych*
	Niezbyt często	Hepatotoksyczność (w tym zaburzenia wątroby), zapalenie wątroby*, cholestaza
	Rzadko	Niewydolność wątroby, hepatomegalia, zespół Budd-Chiari, cytomegalowirusowe zapalenie wątroby, krwotok wątrobowy, kamica żółciowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka*, świąd*, rumień, suchość skóry
	Niezbyt często	Rumień wielopostaciowy, pokrzywka, ostre neutrofilowe zapalenie skóry z gorączką, toksyczne wykwity skórne, toksyczno-rozplywna nekroliza naskórka, zespół Stevensa-Johnsona#, zapalenie skóry*, zaburzenia włosów*, wybroczyny, siniak, uszkodzenie skóry, plamica, guzki na skórze*, łuszczyca, zwiększona potliwość, nocne pocenie, odleżyny#, trądzik*, pęcherze*, zaburzenia pigmentacji*
	Rzadko	Reakcja skórna, nacieki limfocytarne Jessner'a, zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej, krwotok podskórny, sinica marmurkowata, stwardnienie skóry, grudki, reakcja nadwrażliwości na światło, łojotok, zimne poty, inne nieokreślone choroby skóry, przebarwienia skóry, owrzodzenia skóry, zmiany płytki paznokcia
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łączne	Bardzo często	Ból mięśniowo-kostny*
	Często	Kurcze mięśni*, ból kończyn, osłabienie siły mięśniowej
	Niezbyt często	Drgania mięśniowe, obrzęk stawów, zapalenie stawów*, sztywność stawów, miopatie*, uczucie ciężkości
	Rzadko	Rabdomioliza, zespół bólowo-dysfunkcyjny stawu skroniowożuchowego, przetoka, wysięk stawowy, ból szczęki, choroba kości, zakażenia i zapalenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*, torbiel maziówkowa
Zaburzenia	Często	Zaburzenia nerek*

Klasy układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
nerek i dróg moczowych	Nie zbyt często	Ostra niewydolność nerek, przewlekła niewydolność nerek*, zakażenie dróg moczowych*, objawy przedmiotowe i podmiotowe z dróg moczowych*, krwiomocz*, zastój moczu, zaburzenia oddawania moczu*, białkomocz, azotemia, skąpomocz*, częstomocz
	Rzadko	Podrażnienie pęcherza moczowego
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Nie zbyt często	Krwotok z pochwy, ból narządów płciowych*, zaburzenia erekcji
	Rzadko	Zaburzenia jąder*, zapalenie gruczołu krokowego, zaburzenia piersi u kobiet, tkliwość najądrza, zapalenie najądrza, ból w miednicy, owrzodzenie pochwy
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	Rzadko	Aplazja, wady rozwojowe żołądka i jelit, rybia łuska
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Gorączka*, zmęczenie, astenia
	Często	Obrzęki (w tym obwodowe), dreszcze, ból*, złe samopoczucie*
	Nie zbyt często	Ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego*, obrzęk twarzy*, reakcja w miejscu wstrzyknięcia*, zaburzenia błon śluzowych*, ból w klatce piersiowej, zaburzenia chodu, uczucie zimna, wynaczynienie*, powikłania związane z zastosowaniem cewnika naczyniowego*, zmiany pragnienia*, dyskomfort w klatce piersiowej, uczucie zmiany temperatury ciała*, ból w miejscu wstrzyknięcia*
	Rzadko	Zgon (w tym nagły), niewydolność wielonarządowa, krwotok w miejscu wstrzyknięcia*, przepuklina (w tym rozwór)*, upośledzone gojenie, zapalenie*, zapalenie żyły w miejscu wstrzyknięcia*, tkliwość, wrzód, drażliwość, ból w klatce piersiowej nie pochodzący od serca, ból wywołany w prowadzaniu cewnika naczyniowego, uczucie obcego ciała
Badania diagnostyczne	Często	Zmniejszenie masy ciała
	Nie zbyt często	Hiperbilirubinemia*, nieprawidłowy proteinogram*, zwiększenie masy ciała, nieprawidłowe wyniki badania krwi*, zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego
	Rzadko	Nieprawidłowe stężenie gazów we krwi*, nieprawidłowy zapis EKG (w tym wydłużenie odstępu QT)*, nieprawidłowy wynik INR (ang. International Normalised Ratio - wystandardyzowany współczynnik czasu protrombinowego)*, zmniejszenie pH żołądkowego, zwiększenie agregacji płytek, zwiększenie stężenia troponiny I, obecność wirusów i dodatnia serologia*, nieprawidłowe wyniki badania moczu*
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Nie zbyt często	Upadek, kontuzja
	Rzadko	Reakcja poprzetoczeniowa, złamania*, dreszcze*, uraz twarzy, uraz stawu*, oparzenia, skaleczenia*, ból wywołany procedurami medycznymi, urazy po napromienieniu*

Klasy układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Procedury medyczne i chirurgiczne	Rzadko	Aktywacja makrofagów

* Wskazuje określenia, które obejmują więcej niż jeden preferowany termin MedDRA

Działania niepożądane niezależne od wskazania stwierdzone po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Uczynnienie wirusa półpaśca

Leki przeciwwirusowe zastosowano profilaktycznie u 26% pacjentów grupy terapeutycznej VMP. Częstość występowania półpaśca u pacjentów z grupy terapeutycznej VMP, którzy nie otrzymali leków przeciwwirusowych wynosiła 17% w porównaniu z 3% w przypadku pacjentów profilaktycznie przyjmujących takie leki.

Neuropatia obwodowa w schematach złożonych

Poniższa tabela przedstawia częstość neuropatii obwodowej w schematach złożonych z badań, w których bortezomib był podawany w indukcji leczenia w skojarzeniu z deksametazonem (badanie IFM-2005-01) oraz talidomidem i deksametazonem (badanie MMY-3010).

Tab. 32. Częstość neuropatii obwodowej podczas indukcji leczenia wg toksyczności i rezygnacji z leczenia z powodu neuropatii obwodowej.

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VinDDex N=239	VDex N=239	TDex N=126	VTDex N=130
Częstość neuropatii obwodowej, %				
Każdego stopnia	3	15	12	45
≥ 2 stopnia	1	10	2	31
≥ 2 stopnia	<1	5	0	5
Rezygnacja z leczenia z powodu neuropatii obwodowej, %	<1	2	1	5

VinDDex - winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon; VDex - bortezomib, deksametazon; TDex - talidomid, deksametazon; VTDex - bortezomib, talidomid, deksametazon;

Uwaga: Neuropatia obwodowa obejmuje następujące terminy: neuropatia obwodowa, neuropatia obwodowa ruchowa, neuropatia obwodowa czuciowa i polineuropatia.

Wznowienie leczenia u pacjentów z nawrotem szpiczaka mnogiego

W badaniu, w którym 130 pacjentów z nawrotem szpiczaka mnogiego leczono ponownie bortezomibem (pacjenci wcześniej przynajmniej częściowo odpowiadali na leczenie bortezomibem w schemacie złożonym) stwierdzono, że u przynajmniej 25% badanych do działań niepożądanych (wszystkich stopni) należały: małopłytkowość (55%), neuropatia (40%), niedokrwistość (37%), biegunka (35%) i zaparcia (28%). Neuropatię obwodową w wszystkich stopni i stopnia ≥ 3 zaobserwowano odpowiednio u 40% i 8,5%.

4.3 Talidomid

4.3.1 Dane produktu

W Polsce przetargi realizowane były na produkty Talizer i Myrin zawierające talidomid.^{57,58} Z uwagi na brak rejestracji tych produktów w Polsce charakterystykę talidomidu przedstawiono na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu Thalidomide Celgene dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA).⁵³

Tab. 33. Zestawienie danych dotyczących talidomidu.

Nazwa międzynarodowa	Thalidomide
Nazwa handlowa	Thalidomide Celgene
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Leki immunosupresyjne, inne leki immunosupresyjne (L04AX02)
Postać	Kapsułka twarda
Skład jakościowy i ilościowy	500 mg talidomidu
Data dopuszczenia do obrotu	16.04.2008
Data przedłużenia pozwolenia	08.02.2018
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/08/443/001
Podmiot odpowiedzialny	Celgene Europe B.V. Winthontlaan 6 N 3526 KV Utrecht Holandia

4.3.2 Mechanizm działania

Talidomid wykazuje działanie immunomodulacyjne, przeciwzapalne i potencjalnie przeciwnowotworowe. Dane uzyskane w badaniach *in vitro* oraz w badaniach klinicznych sugerują, że działanie immunomodulacyjne, przeciwzapalne i przeciwnowotworowe talidomidu może być związane z hamowaniem nadmiernej produkcji czynnika martwicy nowotworu-alfa (TNF-alfa), hamowania wybranych cząsteczek odpowiedzialnych za adhezję, znajdujących się na powierzchni komórek i zaangażowanych w migrację leukocytów oraz działaniem antyangiogennym. Talidomid jest także nie barbituranowym środkiem uspokajającym o działaniu nasennym. Lek nie wywiera działania przeciwbakteryjnego.

4.3.3 Zarejestrowane wskazania

Talidomid w połączeniu z melfalanem i prednizonem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nielezonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku ≥ 65 lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej.

Talidomid jest przepisywany i wydawany zgodnie z „Programem zapobiegania ciąży Thalidomide Celgene”.

4.3.4 Dawkowanie i sposób podania

Terapia musi być rozpoczynana i prowadzona pod nadzorem lekarzy mających doświadczenie w zakresie stosowania środków immunomodulujących lub chemioterapeutycznych oraz w pełni świadomych ryzyka związanego z terapią talidomidem oraz doświadczonych w monitorowaniu tej terapii.

Dawkowanie

Zalecana dawka

Zalecana dawka talidomidu wynosi 200 mg na dobę, doustnie.

Należy stosować maksymalną liczbę 12 sześciotygodniowych (42 dni) cykli.

Tab. 34. Dawki początkowe talidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem.

Wiek (lata)	Bezwzględna liczba neutrofilii (/ μ l)		Liczba płytek krwi (/ μ l)	Talidomid***	Melfalan ^{^,^^†}	Prednizon‡
≤75	≥1 500	ORAZ	≥100 000	200 mg na dobę	0,25 mg/kg na dobę	2 mg/kg na dobę
≤75	<1 500 ale ≥1 000	LUB	<100 000 ale ≥50 000	200 mg na dobę	0,125 mg/kg na dobę	2 mg/kg na dobę
>75	≥1 500	ORAZ	≥100 000	100 mg na dobę	0,20 mg/kg na dobę	2 mg/kg na dobę
>75	<1 500 ale ≥1 000	LUB	<100 000 ale ≥50 000	100 mg na dobę	0,10 mg/kg na dobę	2 mg/kg na dobę

* Talidomid przyjmowany raz na dobę przed snem w dniach od 1. do 42. każdego 42-dniowego cyklu;

** Przyjmowanie talidomidu przed snem zazwyczaj poprawia tolerancję, ze względu na jego działanie uspokajające;

[^] Melfalan przyjmowany raz na dobę w dniach od 1. do 4. każdego 42-dniowego cyklu;

^{^^} Dawkę melfalanu należy zmniejszyć o 50% w przypadku umiarkowanej (klirens kreatyniny ≥30, ale <50 ml/min) oraz ciężkiej (klirens kreatyniny <30 ml/min) niewydolności nerek;

[†] Maksymalna dawka dobowa melfalanu: 24 mg (pacjenci ≤75 lat) lub 20 mg (pacjenci >75 lat);

[‡] Prednizon przyjmowany raz na dobę w dniach od 1. do 4. każdego 42-dniowego cyklu.

Konieczne jest kontrolowanie stanu pacjentów w celu wykrycia powikłań zakrzepowozatorowych, neuropatii obwodowej, wysypek i reakcji skórnych, bradykardii, utraty świadomości, senności, neutropenii i trombocytopenii. Konieczne może być opóźnienie podania dawki, zmniejszenie dawki lub zaprzestanie stosowania, zależnie od wyniku w skali oceny stopnia nasilenia NCI CTC (ang. *National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria*).

Jeśli upłynęło mniej niż 12 godzin od pominięcia dawki, pacjent może ją przyjąć. Jeśli upłynęło więcej niż 12 godzin od pominięcia dawki o zwykłej porze, pacjent nie powinien przyjmować dawki, ale przyjąć kolejną dawkę następnego dnia o zwykłej porze.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

W okresie co najmniej pierwszych 5 miesięcy terapii, zwłaszcza u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka powikłań zakrzepowych, należy zastosować profilaktykę przeciwzakrzepową. Zaleca się zastosowanie profilaktyczne leków przeciwzakrzepowych, takich jak heparyna drobnocząsteczkowa lub warfaryna, w szczególności u pacjentów obciążonych dodatkowymi czynnikami ryzyka występowania zakrzepów. Decyzję o stosowaniu profilaktyki przeciwzakrzepowej należy podjąć po dokonaniu dokładnej oceny czynników ryzyka dotyczących danego pacjenta.

W razie wystąpienia u pacjenta powikłań zakrzepowo-zatorowych należy przerwać terapię i rozpocząć standardowe leczenie przeciwzakrzepowe. Po ustabilizowaniu stanu i opanowaniu powikłań zakrzepowo-zatorowych, zależnie od analizy korzyści i ryzyka można wznowić terapię talidomidem stosując wcześniej ustaloną dawkę. Pacjent powinien kontynuować leczenie przeciwzakrzepowe przez cały okres trwania terapii talidomidem.

Neutropenia

Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia onkologicznego należy na bieżąco monitorować liczbę i wzór odsetkowy białych krwinek, szczególnie u pacjentów, którzy mogą być bardziej podatni na wystąpienie neutropenii. Konieczne może być opóźnienie podania dawki, zmniejszenie dawki lub zaprzestanie stosowania, zależnie od wyniku w skali oceny stopnia nasilenia NCI CTC.

Trombocytopenia

Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia onkologicznego należy na bieżąco monitorować liczbę płytek krwi. Konieczne może być opóźnienie podania dawki, zmniejszenie dawki lub zaprzestanie stosowania, zależnie od wyniku w skali oceny stopnia nasilenia NCI CTC.

Neuropatie obwodowe

Modyfikacje dawek ze względu na neuropatie obwodowe opisano w poniższej tabeli.

Tab. 35. Zalecane modyfikacje dawek talidomidu w związku z występującą neuropatią w leczeniu pierwszego rzutu szpiczaka mnogiego.

Ciężkość neuropatii	Modyfikacja dawki i trybu leczenia
Stopień 1 (parestezja, osłabienie lub utrata odruchów) bez występowania utraty funkcji	Należy w dalszym ciągu kontrolować pacjenta przeprowadzając badanie podmiotowe i przedmiotowe. W przypadku nasilenia objawów należy rozważyć zmniejszenie dawki. Jakkolwiek zmniejszenie dawki nie zawsze przynosi złagodzenie objawów.

Ciężkość neuropatii	Modyfikacja dawki i trybu leczenia
Stopień 2 (wpływający na funkcję, lecz nie na codzienne czynności)	Zmniejszyć dawkę lub przerwać leczenie i w dalszym ciągu kontrolować stan pacjenta przeprowadzając badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz badanie neurologiczne. W razie braku poprawy lub pogłębienia się neuropatii należy przerwać terapię. Jeśli nastąpi redukcja neuropatii do stopnia 1 lub w jeszcze większym stopniu, terapię można wznowić rozpoczynając, jeśli w skazuje na to korzystny wynik analizy korzyść/ryzyko.
Stopień 3 (zakłócający codzienne czynności)	Należy przerwać terapię.
Stopień 4 (neuropatia powodująca niepełnosprawność)	Należy przerwać terapię.

Osoby w podeszłym wieku

W odniesieniu do osób w podeszłym wieku ≤ 75 lat nie są zalecane żadne modyfikacje dawek. Zalecana dawka początkowa talidomidu dla pacjentów w wieku >75 lat to 100 mg na dobę. U osób w wieku >75 lat dawka początkowa melfalanu jest zmniejszona, ze względu na wyjściową rezerwę szpiku kostnego i czynność nerek. Zalecana dawka początkowa melfalanu to 0,1 do 0,2 mg/kg na dobę, zgodnie z rezerwą szpiku kostnego oraz biorąc pod uwagę dalsze zmniejszenie dawki o 50% w przypadku umiarkowanej (klirens kreatyniny ≥ 30 ale < 50 ml/min) lub ciężkiej (klirens kreatyniny < 30 ml/min) niewydolności nerek. Maksymalna dawka dobową melfalanu dla pacjentów w wieku > 75 lat to 20 mg.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Talidomid nie był formalnie poddawany badaniom u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub wątroby. Nie ustalono żadnych określonych zaleceń w odniesieniu do dawki stosowanej u takich pacjentów. Należy regularnie kontrolować występowanie objawów niepożądanych u pacjentów z poważnymi uszkodzeniami organów.

Dzieci i młodzież

Nie ma uzasadnienia stosowanie produktu leczniczego talidomidu u dzieci i młodzieży we wskazanym szpiczaku mnogi.

Sposób podawania

Talidomid należy przyjmować w pojedynczej dawce na noc, w celu ograniczenia objawu senności. Kapsułek nie wolno otwierać ani łamać.

4.3.5 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na talidomid lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- kobiety, które są w ciąży;

- kobiety mogące zajść w ciążę, chyba że spełnione są warunki Programu zapobiegania Cięży;
- mężczyźni niezdolni do przestrzegania zasad antykoncepcji lub postępowania zgodnie z ich wymogami.

4.3.6 Przedawkowanie

W literaturze opisano osiemnaście przypadków przedawkowania, dotyczyły one dawek do 14,4 gramów. W trzynastu spośród tych przypadków pacjenci przyjmowali talidomid w monoterapii, w dawce od 350 mg do 4000 mg. U pacjentów tych nie obserwowano żadnych objawów lub występowały u nich senność, drażliwość, pogorszone samopoczucie i (lub) ból głowy. U jednego dwuletniego dziecka, które przyjmowało dawkę 700 mg, zaobserwowano nieprawidłowy odruch podeszwowy oraz senność i drażliwość. Nie donoszono o przypadkach śmierci, a wszyscy pacjenci, którzy przedawkowali, wrócili do zdrowia bez następstw. Nie ma specyficznego antidotum na przedawkowanie talidomidu. W przypadku przedawkowania należy kontrolować czynności życiowe pacjenta i zapewnić mu odpowiednią opiekę, aby utrzymać odpowiednie ciśnienie krwi i wydolność oddechową.

4.3.7 Działania niepożądane

Streszczenie profilu bezpieczeństwa

Wystąpienia działań niepożądanych można spodziewać się u większości pacjentów.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem talidomidu w połączeniu z melfalanem i prednizonem są: neutropenia, leukopenia, zaparcia, senność, parestezja, neuropatia obwodowa, anemia, limfopenia, trombocytopenia, zawroty głowy, zaburzenie czucia, drżenie i obrzęki obwodowe.

Poza reakcjami niepożądanymi wymienionymi powyżej, w innych badaniach klinicznych wykazano, że talidomid w skojarzeniu z deksametazonem prowadzi do bardzo często występujących reakcji niepożądanych w postaci zmęczenia, częstych reakcji niepożądanych w postaci przemijających napadów niedokrwienych, omdleń, zawrotów głowy, niedociśnienia tętniczego, zmian nastroju, niepokoju, zaburzeń widzenia, nudności i dyspepsji oraz niezbyt częstych reakcji niepożądanych w postaci incydentów naczyńowo-mózgowych, perforacji uchyłka, zapalenia otrzewnej, niedociśnienia ortostatycznego i zapalenia oskrzeli.

Najbardziej istotne klinicznie działania niepożądane związane ze stosowaniem talidomidu w połączeniu z melfalanem i prednizonem lub deksametazonem obejmują: zakrzepicę żył głębokich i zator tętnicy płucnej, neuropatię obwodową, bradykardię, niedociśnienie ortostatyczne oraz ostre reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona oraz martwicę rozplywną naskórka, omdlenia, bradykardię i zawroty głowy.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli zawarto jedynie te działania niepożądane, w stosunku do których można było ustalić zależność przyczynowo-skutkową z terapią z zastosowaniem produktu leczniczego, zaobserwowane w kluczowym badaniu klinicznym oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu. Podane w niej częstości występowania oparte są na obserwacjach uzyskanych w toku kluczowych porównawczych badań klinicznych nad wpływem talidomidu w terapii skojarzonej z melfalanem i prednizonem u wcześniej nieleczonych pacjentów ze szpiczakiem mnogim.

Częstości określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznane (nie można określić na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 36. Częstość działań niepożądanych (ang. ADR - *adverse drug reaction*) leku talidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem.

Klasa narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zapalenie płuc
	Nieznana	Ciężkie zakażenia (np. posocznica zakończona zgonem, w tym wstrząs septyczny)†, zakażenia wirusowe, w tym reaktywacja zakażenia wirusem półpaśca oraz zapalenia wątroby typu B†
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Często	Ostra białaczka szpikowa [^]
	Niezbyt często	Zespół mielodysplastyczny [^]
	Nieznana	Zespół rozpadu guza†
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Neutropenia, leukopenia, anemia, limfopenia, trombocytopenia
	Często	Gorączka neutropeniczna†, pancytopenia†
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana	Reakcje alergiczne (nadwrażliwość, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka)†
Zaburzenia endokrynologiczne	Nieznana	Niedoczynność tarczycy†
Zaburzenia psychiczne	Często	Stan splątania, depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Neuropatia obwodowa, drżenie, zawroty głowy, parestezja, zaburzenie czucia, senność
	Często	Drgawki†, zaburzenia koordynacji
	Nieznana	Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. Posterior reversible encephalopathy syndrome - PRES)†, pogorszenie się objawów choroby Parkinsona†
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Osłabienie słuchu lub głuchota†

Klasa narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia serca	Często	Niewydolność serca, bradykardia
	Niezbyt często	Zawał mięśnia sercowego†, migotanie przedsionków†, blok przedsionkowo-komorowy†
Zaburzenia naczyniowe	Często	Zakrzepica żył głębokich
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Zator tętnicy płucnej, śródmiąższowa choroba płuc, bronchopneumopatia, duszność
	Nieznana	Nadciśnienie płucne†
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Zaparcie
	Często	Wymioty, suchość w ustach
	Niezbyt często	Niedrożność jelit†
	Nieznana	Perforacja żołądka lub jelit†, zapalenie trzustki†, krwawienie z żołądka lub jelit†
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieznana	Zaburzenia wątroby†
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Toksyczne wykwity skórne, wysypka, suchość skóry
	Nieznana	Zespół Stevensa-Johnsona†, martwica toksyczna naskórka†, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń†
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Niewydolność nerek†
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Nieznana	Zaburzenia czynności płciowych†, zaburzenia miesiączkowania, w tym brak miesiączki†
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Obrzęk obwodowy
	Często	Gorączka, astenia, złe samopoczucie

† zidentyfikowane na podstawie danych po wprowadzeniu produktu do obrotu

^ Ostrą białaczkę szpicową i zespół mielodysplastyczny zgłoszono w jednym badaniu klinicznym u pacjentów z nieleczonym wcześniej szpiczakiem mnogim, otrzymujących leczenie skojarzone - melfalan, prednizon oraz talidomid (MPT)

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Działania niepożądane obejmujące zaburzenia hematologiczne przedstawiono w zestawieniu z produktem porównawczym, ponieważ ma on znaczący wpływ na występowanie tych zaburzeń.

Tab. 37. Porównanie zaburzeń hematologicznych wywoływanych przez terapie skojarzone melfalan, prednizon (MP) oraz melfalan, prednizon, talidomid (MPT) w ramach badania IFM 99-06.

	N (%)	N (%)
	MP (N=193)	MPT (N=124)
	Stopnie 3-4	Stopnie 3-4
Neutropenia	57 (29,5)	53 (42,7)
Leukopenia	32 (16,6)	32 (25,8)
Anemia	28 (14,5)	17 (13,7)
Limfopenia	14 (17,3)	15 (12,1)
Trombocytopenia	19 (9,8)	14 (11,3)

Dodatkowe działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu talidomidu do obrotu, ale niestwierdzone w kluczowym badaniu, obejmują gorączkę neutropeniczną i pancytopenię.

Teratogenność

Ryzyko wystąpienia śmierci wewnątrzmacicznej lub poważnych wad wrodzonych, w szczególności fokomelii, jest bardzo wysokie. Talidomidu nie wolno stosować w żadnym okresie ciąży.

Incydenty choroby zakrzepowo-zatorowej żył i tętnic

U pacjentów leczonych talidomidem opisywano podwyższone ryzyko zakrzepicy żył (jak zakrzepica żył głębokich oraz zator płucny) oraz choroby zakrzepowo-zatorowej tętnic (jak zawał mięśnia sercowego oraz incydenty naczyń o-mózgowe).

Neuropatia obwodowa

Neuropatia obwodowa stanowi bardzo częstą, potencjalnie groźną, reakcję niepożądaną terapii talidomidem, mogącą powodować powstanie nieodwracalnych uszkodzeń. Neuropatia obwodowa pojawia się zwykle po długotrwałym stosowaniu leku przez kilka miesięcy. Jednakże istnieją także doniesienia o jej występowaniu po stosunkowo krótkim stosowaniu leku. Częstość występowania neuropatii prowadzącej do odstawienia, zmniejszenia dawki lub przerwania podawania leku wzrasta w miarę kumulacji leku i czasu trwania terapii. Objawy mogą pojawić się po pewnym czasie po zakończeniu terapii talidomidem i mogą ustępować powoli lub nie ustąpić wcale.

Zespół tyłnej odwracalnej encefalopatii (PRES)/ zespół odwracalnej tyłnej leukoencefalopatii (ang. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome - RPLS)

Zgłaszano przypadki PRES i (lub) RPLS. Objawy przedmiotowe i podmiotowe obejmowały zaburzenia widzenia, ból głowy, napady padaczkowe oraz zmiany stanu psychicznego związane lub niezwiązane z nadciśnieniem. Rozpoznanie PRES i (lub) RPLS

należy potwierdzić metodami obrazowania mózgu. Większości zgłaszanych przypadków towarzyszyły czynniki ryzyka PRES i (lub) RPLS, obejmujące nadciśnienie, zaburzenia czynności nerek oraz jednoczesne stosowanie kortykosteroidów w dużych dawkach i (lub) chemioterapii.

Ostra białaczka szpikowa i zespoły mielodysplastyczne

W trwających badaniach klinicznych zgłaszano występowanie ostrej białaczki szpikowej oraz zespołów mielodysplastycznych u pacjentów z nieleczonym wcześniej szpiczakiem mnogim, otrzymujących leczenie skojarzone - melfalan, prednizon oraz talidomid.

Ciężkie reakcje skórne

W związku z leczeniem talidomidem zgłaszano występowanie ciężkich reakcji skórnych, w tym zespołu Stevensa-Johnsona oraz TEN. Jeśli podejrzewa się występowanie zespołu Stevensa-Johnsona lub TEN, nie należy wznowiać stosowania talidomidu.

Oso by w podeszłym wieku

Profil działań niepożądanych zgłaszanych u pacjentów w wieku >75 lat leczonych talidomidem w dawce 100 mg raz na dobę był podobny do profilu działań niepożądanych obserwowanego u pacjentów w wieku ≤ 75 lat leczonych talidomidem w dawce 200 mg raz na dobę. Pacjenci w wieku powyżej 75 lat są potencjalnie narażeni na częstsze występowanie ciężkich działań niepożądanych.

5 Dotychczasowa ocena Rady Konsultacyjnej/Rady Przejrzystości AOTMiT

Nie odnaleziono rekomendacji/opinii Rady Konsultacyjnej/Rady Przejrzystości ani Prezesa AOTMiT dotyczących stosowania lenalidomidu w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych. Rekomendacje/opinie Rady Konsultacyjnej/Rady Przejrzystości i Prezesa AOTMiT dotyczące leczenia szpiczaka mnogiego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 38. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytowym.

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2020 z dnia 10 lutego 2020 roku</p> <p>Opinia nr 12/2020 z dnia 12 lutego 2020r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p><u>Opinia</u></p> <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 20 mg/ml, (5 ml), • Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 20 mg/ml, (20 ml), <p>w terapii skojarzonej z deksametazonem, we wskazaniu: nawracający oporny szpiczak mnogi (ICD-10: C90.0).</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u></p> <p>Chorzy ze szpiczakiem mnogim opornym na 3 leki, z różnych grup, mają przed sobą 8-9 miesięcy życia. Ta grupa chorych leczona jest obecnie (w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem) w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0). Wniosek dotyczyć może chorych, którzy już wcześniej otrzymali bortezomib i powtórne jego zastosowanie nie jest wskazane.</p> <p>Dowody naukowe na skuteczność terapii Darzalexem w tym wskazaniu są nikłe i opierają się praktycznie na jednym badaniu jednoramiennym (Boyle 2019), w którym przeżycie całkowite tak leczonej grupy chorych wzrosło do 17,8 miesięcy.</p>	<p><u>Opinia:</u></p> <p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 poz. 784z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność 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.</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, uważa finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) w terapii skojarzonej z deksametazonem, we wskazaniu: nawracający i oporny szpiczak mnogi (ICD-10: C90.0) za zasadne.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 276/2019 z dnia 2 września 2019 roku</p> <p>Opinia nr 72/2019 z dnia 4 września 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p><u>Opinia:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kyprolis (karfilzomib), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 60 mg, we wskazaniu: szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0).</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u></p>	<p><u>Opinia:</u></p> <p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 poz. 784 z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Kyprolis</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
	<p>Szpiczak plazmocytowy jest nadal nieuleczalnym nowotworem układu krwiotwórczego cechującym się nawrotowym przebiegiem.</p> <p>Rada podtrzymuje zasadną opinię co do terapii lekiem, wydaną w stosunku do omawianego w czerwcu programu lekowego dotyczącego Kyprolis.</p> <p>Omawiany wniosek dotyczy przypadku, u którego nie można dokonać przeszczepu komórek macierzystych i wykorzystano wszystkie dostępne w Polsce schematy leczenia.</p> <p>Karfilzomib jest inhibitorem proteosomów o właściwościach antyproliferacyjnych i proapoptotycznych w nowotworach układu krwiotwórczego.</p> <p>W badaniu ASPIRE karfilzomib, w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem, wydłużył całkowity czas przeżycia w porównaniu do lenalidomidu i deksametazonu o 8 miesięcy (mediana czasu przeżycia 48,3 vs 40,4 miesięcy).</p> <p>Produkt leczniczy Kyprolis jest zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu. Na tej podstawie można przyjąć, że relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona jako korzystna.</p> <p>Mając na uwadze indywidualny przypadek, gdzie wykorzystano wszystkie dostępne opcje terapeutyczne oraz udowodniony, wydłużony całkowity czas przeżycia i uwzględnienie terapii w najnowszych wytycznych leczenia szpiczaka, Rada uznaje za zasadną refundację leku w ramach RDTL.</p>	<p>(karfilzomib) we wskazaniu szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib) we wskazaniu szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0).</p> <p>Zgodnie z odnelezionym przeglądem systematycznym Luo 2018 stosowanie karfilzomibu z deksametazonem w porównaniu z monoterpią deksametazonem wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji. Dodatkowo stosowanie wnioskowanej interwencji wiązało się z niższą o 82% szansą nie uzyskania odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Wszystkie odnalezione wytyczne rekomendują stosowanie karfilzomibu u pacjentów z opornym szpiczakiem plazmocytowym. Karfilzomib jest wymieniany głównie w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem, jednak przydatne są również inne schematy, np. z deksametazonem, cyklofosfamidem czy panobinostatem. Karfilzomib zalecany jest jako kolejna terapia u pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 101/2019 z dnia 4 listopada 2019 roku</p> <p>Rekomendacja nr 99/2019 z dnia 5 listopada 2019 r. Prezesa Agencji</p>	<p><u>Opinia:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kyprolis (karfilzomib), 10 mg, 1 fiołka, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, EAN 05909991298463, 	<p><u>Rekomendacja:</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90) pod warunkiem pogłębienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>• Kyprolis (karfilzomib), 30 mg, 1 fiołka, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, EAN 05909991298470, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0) z zastosowaniem karfilzomibu”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia kosztów leku do [...] i wprowadzenia dodatkowego mechanizmu dzielenia ryzyka (capping).</p> <p>Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u></p> <p>W badaniu ENDEAVOUR Kyprolis wydłużył OS o 7,6 miesiący i PFS o 9,3 miesiący. Stwierdzono też statystycznie istotnie większe odsetki odpowiedzi w ramieniu Kd względem Vd (ORR wynosił 77% vs 63%), w tym odpowiedzi całkowitej u 11% vs 4%. W Polsce, od 30 sierpnia 2019 r. lek jest finansowany, w skojarzeniu z R i d, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)”.</p> <p>Z uwagi na nieefektywność kosztową i niepewność dotyczącą wielkości leczonej populacji (głównie wielkość przejęcia rynku), koszt terapii Kyprolis powinien być znacznie obniżony. Oceniany program powinien być scalony z obecnym programem leczenia chorych na opornego i nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego.</p>	<p>oraz wprowadzeniu dodatkowego mechanizmu uzależnionego od wielkości sprzedaży.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.</p> <p>Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 randomizowane badanie kliniczne ENDEAVOR, oceniające efektywność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem (Kd) w porównaniu z bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem (Vd) w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej 1, ale nie więcej niż 3 schematy leczenia. Nie odnaleziono natomiast badań klinicznych bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem (Kd) z pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (Pd) oraz z lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (Rd). Nie odnaleziono również badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego ani wykonanie analizy sieciowej.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 73/2019 z dnia 19 sierpnia 2019 roku</p> <p>Rekomendacja nr 71/2019 z dnia 22 sierpnia 2019 r.</p> <p>Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p><u>Opinia:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ninlaro (ixazomibum), kapsułki twarde, 2,3 mg, 3 kaps., EAN: 3400930077696, • Ninlaro (ixazomibum), kapsułki twarde, 3 mg, 3 kaps., EAN: 3400930077719, • Ninlaro (ixazomibum), kapsułki twarde, 4 mg, 3 kaps., EAN: 3400930077726, 	<p><u>Rekomendacja:</u></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Ninlaro (ixazomib) w ramach programu lekowego „Iksazomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C.90)”</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
	<p>w ramach programu lekowego „Iksazomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C.90”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.</p> <p>Rada Przejrzystości nie akceptuje propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Rada uważa, że w projekcie programu lekowego należy doprecyzować definicję progresji choroby.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Przedstawione przez wnioskodawcę wyniki badania TOURMALINE-MM1 nie pozwalają na wysnucie jednoznacznych wniosków dotyczących zysku w zakresie przeżycia całkowitego dla ocenianej interwencji tj. iksazomib w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem z komparatorem, tj. placebo z lenalidomidem i deksametazonem. Stanowi to istotne ograniczenie dla oceny skuteczności stosowania leku. W ograniczonym zakresie udokumentowano wyłącznie zysk w zakresie czasu do progresji. Proponowane kryteria włączenia do programu ograniczają populację do podgrupy odnoszącej największą korzyść ze stosowania iksazomibu, co w świetle powyższych ograniczeń wydaje się zasadne. Oszacowanie wartości ICUR dla ocenianej technologii i komparatora jest, zarazem, obarczone dużą niepewnością: [...]</p>	<p>kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 155/2019 z dnia 3 czerwca 2019 r.</p>	<p><u>Opinia:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną peginterferonum alfa-2b we wskazaniach pozarejestacyjnych, w tym C90.0 szpiczak mnogi.</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u></p> <p>Nie zidentyfikowano wystarczających dowodów naukowych wskazujących na pozytywny bilans między skutecznością a ryzykiem stosowania peginterferonów w poszczególnych wskazaniach wymienionych w zleceniu.</p>	

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>Rada bierze pod uwagę fakt, że niemożliwe było oszacowanie efektów obciążenia budżetu w wyniku pozytywnej decyzji.</p> <p>W chwili obecnej chorzy mają dostęp do interferonów w formie niepegylowanej.</p>	
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 277/2018 z dnia 15 października 2018 r.</p> <p>Opinia nr 45/2018 z dnia 16 października 2018 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p><u>Opinia:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku DARZALEX (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka 400 mg/20ml, we wskazaniu: leczenie szpiczaka plazmocytoowego daratumumabem w skojarzeniu z inhibitorem proteasomu oraz deksametazonem u dorosłego pacjenta ze współistniejącą chorobą Gauchera.</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u></p> <p>Rada Przejrzystości dwukrotnie opiniowała stosowanie daratumumabu.</p> <p>Pierwszy raz wypowiedziała się negatywnie odnośnie stosowania w ramach RDTL we wskazaniu szpiczak plazmocytoowy. Ostatecznie w 2017 r. rada uznała finansowanie za przedwczesne, ale wskazała, iż „Zdaniem Rady należy w przyszłości rozważyć ocenę zasadności objęcia refundacją w ramach programu lekowego, w obu omawianych wskazaniach”.</p> <p>Drugi raz 16 lipca b.r. Rada zajęła stanowisko, w którym uznała za zasadne objęcie refundacją leku Darzalex w ramach programu lekowego „Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD 10 C90.0).</p> <p>Wobec bardzo rzadkiego łącznego występowania choroby Gauchera i szpiczaka nie można opinii opierać o wyniki badań empirycznych. Przegląd literatury potwierdza ten fakt - brak jest badań w takim, unikalnym wskazaniu. W takiej sytuacji odpowiedź mogą dostarczyć przesłanki patofizjologiczne. Badania nad zależnością pomiędzy spichrzeniową chorobą</p>	<p><u>Opinia:</u></p> <p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka 400 mg/20 ml, we wskazaniu: leczenie szpiczaka plazmocytoowego daratumumabem w skojarzeniu z inhibitorem proteasomu oraz deksametazonem u dorosłego pacjenta ze współistniejącą chorobą Gauchera, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje kliniczne uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych terapii daratumumabem u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym (ICD10: C90.0) IgG lambda, w ramach IV linii leczenia ze współwystępującą chorobą Gauchera typu I.</p> <p>W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych publikacji odnoszących się do wnioskowanej technologii, z tego powodu postanowiono przedstawić dowody dla populacji szerszej niż wnioskowana. Do analizy włączono randomizowane, niezasłепione badanie porównujące efektywność kliniczną schematu DVd (daratumumab+bortezomib+deksametazon) ze</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>Gauchera i zaburzeniami na różnorodnie powiązania patofizjologiczne i genetyczne obu tych patologii.</p> <p>Istnieje duże prawdopodobieństwo, iż podobnie jak w programie lekowym mamy w przypadku rozpatrywanego wskazania do czynienia z korzystnym stosunkiem korzyści zdrowotnych do ryzyka terapii.</p> <p>Wobec alternatywnych schematów terapii w 4 linii leczenia, przy nieskuteczności dotychczasowych, brak danych do rozpatrywania konkurencyjności cenowej.</p> <p>W świetle badań nad współwystępowaniem szpiczaka plazmocytozy i choroby Gauchera istnieje duże prawdopodobieństwo, iż pacjenci ze szpiczakiem i chorobą Gauchera zareagują podobnie pozytywnie na leczenie Darzalexem, jak pacjenci ze szpiczakiem i bez tej choroby, u których uzyskano potwierdzenie empiryczne w próbach klinicznych.</p>	<p>schematem Vd (bortezomib+deksametazon) – badanie CASTOR.</p> <p>Większość rekomendacji klinicznych stwierdza, iż daratumumab zalecany jest w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem lub lenalidomidem i deksametazonem. Zaznaczono także, iż te dwa schematy można uznać za standard opieki w najbliższej przyszłości.</p> <p>Należy zwrócić uwagę, iż pacjenci zgodni z wnioskowaną populacją spełnialiby kryteria włączenia do programu lekowego, dla którego Prezes Agencji wydał pozytywną rekomendację (Rekomendacja nr 68/2018 z dnia 20 lipca 2018 r.) w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) w ramach programu lekowego: „Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD 10 C90.0)”.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości 69/2018 z dnia 16 lipca 2018 r.</p> <p>Rekomendacja nr 68/2018 z dnia 20 lipca 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p><u>Stanowisko*:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20mg/ml, 1, fiol. 5 ml, EAN: 5909991275228, • Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20mg/ml, 1, fiol. 20 ml, EAN: 5909991275235, <p>w ramach programu lekowego „Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD 10 C90.0)”, w ramach [...] grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. [...].</p> <p>Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska*:</u></p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) w ramach programu lekowego: „Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD 10 C90.0)”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska*:</u></p> <p>Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie wniosku o rejestrację technologii.</p> <p>W ramach analizy klinicznej przedstawiono randomizowane, niezaślepienie badanie porównujące efektywność kliniczną schematu Dd (daratumumab + bortezomib + deksametazon) ze schematem Vd (bortezomib + deksametazon) – badanie CASTOR. Do badania włączono 498 pacjentów. Mediana okresu obserwacji zgodna z najnowszą publikacją wynosi 7,4 msc.</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>Głównym argumentem przemawiającym za zasadnością finansowania daratumumabu w omawianym wskazaniu jest istotny statystycznie, znaczący klinicznie i zadowalająco udokumentowany wpływ tego leku na wydłużenie czasu do progresji choroby (schemat DARA+BOR+DEX vs. BOR+DEX). Jednocześnie, istotne ograniczenie dla wiarygodności przeprowadzonej przez producenta analizy ekonomicznej stanowi niepewność dotycząca wpływu daratumumabu na przeżycia całkowite chorych i brak odniesienia w analizie ekonomicznej do innych schematów leczenia stosowanych w omawianej sytuacji klinicznej. Ponadto, ze względu na relatywnie krótki okres obserwacji chorych w badaniu CASTOR nie jest zadowalająco poznana optymalna długość leczenia daratumumabem, zwłaszcza u chorych, którzy odnoszą długotrwałą korzyść z jego stosowania. Zdaniem Rady, w świetle wysokich prognozowanych obciążeń płatnika publicznego w przypadku finansowania daratumumabu [...].</p>	<p>Dostępne są również wyniki z dłuższych okresów obserwacji, ale jedynie w postaci doniesień konferencyjnych i raportów wewnętrznych wnioskodawcy (mediana 13,0; 19,4; 26,9 msc), co ogranicza ich wiarygodność.</p> <p>W każdym z dostępnych okresów obserwacji wnioskowana terapia istotnie statystycznie zmniejszała ryzyko wystąpienia progresji choroby. W przypadku ogólnej, obejmującej wszystkich pacjentów włączonych do badania, mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnym z analizowanych ramion. Zgodnie z oszacowanym ryzykiem względnym po medianie obserwacji 13,9 miesiąca Dvd zmniejsza o 37% ryzyko zgonu. Dla pozostałych okresów obserwacji nie wykazano różnic istotnych statystycznie.</p> <p>Analiza bezpieczeństwa wykazała, że zdarzenia niepożądane łącznie oraz zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia występowały istotnie statystycznie częściej u pacjentów stosujących schemat Dvd w porównaniu ze schematem Vd.</p> <p>Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, iż wnioskowana technologia w porównaniu ze schematem Vd, [...].</p> <p>Analiza wpływu na budżet przedstawiona przez wnioskodawcę wskazuje na znaczne obciążenie budżetu w wysokości [...].</p> <p>Większość rekomendacji klinicznych stwierdza, iż daratumumab zalecany jest w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem lub lenalidomidem i deksametazonem. Zaznaczono także, iż te dwa schematy można uznać za standard opieki w najbliższej przyszłości.</p>
Stanowisko Rady Przejrzystości 55/2018 z dnia 4 czerwca 2018 r.	<p><u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib), 60 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, kod EAN: 590 99 912 56 388, w</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib), 60 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, EAN</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
<p>Rekomendacja nr 54/2018 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>ramach programulekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p>Rada nie akceptuje zaproponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka, a także wnioskuję o obniżenie ceny leku oraz wprowadzenie dodatkowego mechanizmu RSS ograniczającego niepewność wpływu na budżet płatnika.</p> <p>Rada nie zgłasza uwag do projektu programulekowego.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Szpiczak plazmocytowy jest nadal nieuleczalnym nowotworem układu krwiotwórczego cechującym się nawrotowym przebiegiem.</p> <p>Karfilzomib jest inhibitorem proteosomów o właściwościach antyproliferacyjnych i proapoptotycznych w nowotworach układu krwiotwórczego.</p> <p>W badaniu ASPIRE karfilzomib, w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem, wydłużył całkowity czas przeżycia w porównaniu do lenalidomidu i deksametazonu o 8 miesięcy (mediana czasu przeżycia 48,3 vs 40,4 miesięcy). Rada odnotowuje, że populacja wnioskowana i schemat leczenia nie są w pełni zgodne z populacją w badaniu ASPIRE, jednak wyniki analiz dodatkowych wskazują na zasadność modyfikacji protokołu w programie lekowym na potrzeby populacji polskiej.</p> <p>Rada zwraca uwagę, że prawdopodobieństwo, iż terapia jest efektywna kosztowo po uwzględnieniu RSS jest stosunkowo niskie. Refundacja leku spowoduje istotny wzrost wydatków płatnika publicznego. Oszacowanie tego wzrostu obarczone jest niepewnością, ponieważ liczebność populacji docelowej jest trudna do dokładnego oszacowania. Zdaniem Rady zasadne jest zatem uzupełnienie mechanizmu dzielenia ryzyka i wprowadzenie górnego limitu wydatków płatnika publicznego</p>	<p>5909991256388 w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)”, we wnioskowanym brzmieniu.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Prezes Agencji uważa objęcie refundacją omawianej interwencji (definiowanej przez omawiany program lekowy) za niezasadne we wnioskowanym brzmieniu programu ze względu na brak dowodów naukowych odnoszących się do całej populacji wnioskowanej oraz potwierdzających skuteczność karfilzomibu (dodanego do lenalidomidu i deksametazonu) jako terapii poprzedzającej przeszczep komórek macierzystych.</p> <p>Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dowody naukowe, opinię ekspertów klinicznych w tym też Konsultanta Krajowego w dziedzinie hematologii, dostrzega możliwe korzyści w prowadzenia terapii karfilzomibem skojarzonej z lenalidomidem oraz deksametazonem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego. Dlatego też w artym jest rozważenie możliwości refundacji terapii trójlekowej w populacji dla której dowody naukowe wskazują na większa korzyść z leczenia.</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>(capping). Lek nie jest refundowany w większości krajów o PKB per capita porównywalnym do PKB Polski.</p> <p>Wydłużony całkowity czas przeżycia, zachowana efektywność kosztowa, uwzględnienie terapii w najnowszych wytycznych leczenia szpiczaka.</p>	
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 322/2017 z dnia 2 października 2017 r.</p> <p>Opinia Agencji nr 1/2017 z dnia 6 października 2017 r.</p>	<p>Opinia:</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku DARZALEX (daratumumab) we wskazaniu: szpiczak plazmocytowy (ICD10: C90.0).</p> <p>Uzasadnienie opinii:*</p> <p>Darzalex (daratumumab) zarejestrowany jest do stosowania w dwóch sytuacjach klinicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii u dorosłych z nawrotowymi i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia, • w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną wczesniejszą terapię. <p>W obu wskazaniach rejestracyjnych terapia dotyczy chorych na szpiczaka mnogiego, który jest trzecią pod względem liczby nowych zarejestrowanych przypadków chorobą nowotworową układu limfoidalnego u dorosłych w Polsce. Według zaleceń NCCN, które oparte są o najnowsze dane kliniczne, bez analizy warunków farmakoeconomicznych, w leczeniu pierwszego rzutu wykorzystywane są cytostatyki w skojarzeniu z bortezomibem lub bortezomib w skojarzeniu z lenalidomidem i dexamethasonem. U chorych, u których uzyskano odpowiedź dokonuje się autologicznego przeszczepu szpiku kostnego z</p>	<p>Opinia:</p> <p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. Zm.), opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Darzalex (daratumumab) we wskazaniu: szpiczak plazmocytowy (ICD10: C90.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p>Uzasadnienie opinii (dotyczy DARA w monoterapii):</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, uważa, że dostępne dowody nie są wystarczające aby jednoznacznie stwierdzić skuteczność wnioskowanej technologii względem komparatorów. Brak jest randomizowanych badań klinicznych, gdzie omawiana technologia byłaby porównywana z aktywnym leczeniem, z placebo czy też z opieką paliatywną. Dostępne są wyłącznie jednoramienne badania kliniczne, co w ocenie zarówno Rady Przejrzystości jak i Prezesa Agencji, nie stanowi podstawy wiarygodnego wnioskowania o efektywności klinicznej leku. Aczkolwiek należy zaznaczyć, że wyniki wskazują na pozytywny wpływ stosowania daratumumabu na przebieg choroby. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa w zależności od badania wynosił: 29,2% - Lonial 2016; 36% - Lokhorst 2015; 60% - Iida 2017. Najlepszy wynik uzyskano w badaniu, które zostało przeprowadzone w populacji japońskiej liczącej jedynie 9</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
	<p>leczeniem podtrzymującym. Leczenie umożliwia uzyskanie remisji, wydłużenie przeżycia wolnego od choroby oraz przeżycia całkowitego, najczęściej nie prowadzi jednak do trwałego wyleczenia. Przy późnych nawrotach ponawia się schemat stosowany w pierwszej linii, w przypadkach opornych NCCN zaleca stosowanie leków immunomodulujących (daratumumab, karfilzomib, pomalidomid, elotuzumab, ixazomib), żaden z nich nie jest obecnie refundowany w Polsce. Konsekwencją progresji choroby i oporności na leczenie jest zgon chorego.</p> <p>Daralex (daratumumab) był oceniany w badaniach klinicznych odpowiadających sytuacjom klinicznym odzwierciedlonym we wskazaniach rejestracyjnych.</p> <p>Daratumumab w monoterapii u dorosłych 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 był oceniany w badaniu jednoramiennym Lonial 2016. W badaniu wykazano, że w tej populacji chorych zastosowanie daratumumabu przyniosło odpowiedź u 29% chorych, mediana czasu do progresji wyniosła 3,7 miesiąca. Po upływie roku od rozpoczęcia leczenia żyło 64,8% chorych. Ze względu na brak ramienia kontrolnego nie jest możliwe oszacowanie przeżyć, jakie można uzyskać w takiej sytuacji klinicznej przy zastosowaniu standardowych metod leczenia. Brak jest czynników predykcyjnych pozwalających wyodrębnić podgrupę chorych odnoszącą korzyść z leczenia daratumumabem.</p> <p>Daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię oceniany był w badaniu Dimopoulos 2016. W badaniu tym wykazano znacząco wyższy odsetek odpowiedzi u chorych leczonych daratumumabem w</p>	<p>pacjentów. Do pozostałych badań włączono większą i bardziej zróżnicowaną populację pacjentów, dlatego też ich wyniki należy traktować jako bliższe możliwej skuteczności Daralexu w rzeczywistej praktyce klinicznej w naszym kraju.</p> <p>Zgodnie z wytycznymi klinicznymi za leki stosowane w omawianym wskazaniu należy uznać: Empliciti (elotuzumab), Kyprolis (karfilzomib), Ninlaro (iksazomib), Farydak (panobinostat), Imnovid (pomalidomid). Produkty Lecznicze Imnovid (pomalidomid) oraz Farydak (panobinostat) zostały oceniane przez Agencję, dlatego też były dostępne dla nich dane kosztowe. Oszacowano więc koszt jednego cyklu leczenia tymi substancjami. Uwzględniono wyłącznie koszt zakupu leków wnioskowanych (bez pozostałych leków, jeśli stosuje się leczenie skojarzone). Wyniki wskazują na to, że stosowanie Farydaku oraz Imnovidu jest tańsze od technologii wnioskowanej.</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w porównaniu z ramieniem kontrolnym (lenalidomid, dexamethason): 92.9% vs. 76.4%. Po 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia odsetek chorych bez progresji wynosił 83.2% vs. 60.1% w ramieniu kontrolnym. Podobny zysk w zakresie odsetka odpowiedzi i czasu do progresji wykazano w badaniu MMY3004, w którym oceniano daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem. Zdaniem Rady we wskazaniu tym można mieć wątpliwości, czy lek spełnia kryterium terapii ratunkowej. Stosowanie daratumumabu wiąże się ze stosunkowo wysoką toksycznością. Do bardzo częstych działań niepożądanych wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Darzalex należą: zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, limfopenia, obwodowa neuropatia, ból głowy, kaszel, duszność, biegunka, nudności, wymioty, skurcze mięśni, zmęczenie, gorączka, obrzęk obwodowy, reakcje związane z infuzją. Ze względu na dużą częstość ciężkich działań niepożądanych Darzalex podlega dodatkowemu monitorowaniu EMA.</p> <p>W monoterapii u dorosłych 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 wydłużenie mediany czasu do progresji o (średnio) 3.7 miesiąca, wiąże się z wysokim ryzykiem wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. Brak jest wiarygodnych dowodów naukowych pozwalających ocenić wpływ zastosowania daratumumabu na przeżycie w porównaniu ze stosowanymi obecnie w Polsce strategiami leczenia.</p> <p>Zastosowanie daratumumabu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię przynosi istotną korzyść w zakresie czasu do progresji choroby (badania</p>	

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>MMY3003 i MMY3004). Dane dotyczące długoterminowych przeżyć całkowitych z badań MMY3003 i MMY3004 nie są jednak dostępne, a dotychczasowa obserwacja sięgająca 12 miesięcy nie wykazała istotnych klinicznie różnic skojarzenia daratumumabu z leczeniem standardowym, tj. lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem (Bhatnagar V. The Oncologist 2017). Zważywszy na stosunkowo wysoką częstość działań niepożądanych daratumumabu finansowanie tego leku wydaje się przedwczesne.</p> <p>Porównanie kosztów leczenia daratumumabu z innymi lekami jest trudne ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących te terapie. Koszt daratumumabu w jednym cyklu leczenia jest około [...] niż koszt jednego cyklu pomalidomidu i około [...] niż pabinostatu.</p> <p>Opracowanie AOTMiT w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych wskazuje, że przy założeniu, że pacjenci z grupy docelowej będą leczeni 3 cyklami daratumumabu w monoterapii u dorosłych 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 potencjalne obciążenie finansowe dla płatnika wyniesie około [...]. Zastosowanie 3 cykli leczenia nie jest jednak zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego, który zaleca stosowanie leku do progresji. Zdaniem Rady u chorych, u których uzyskano odpowiedź powinno zastosować się większą liczbą cykli. Finansowanie daratumumabu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem we wcześniejszych liniach leczenia (bortezomib i lenalidomid są dostępne w Polsce) wiązałoby się ze znacznie wyższymi kosztami.</p> <p>Alternatywne technologie dla monoterapii u dorosłych z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim,</p>	

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia obejmują inne leki immunomodulujące (karfilzomib, pomalidomid, elotuzumab, ixazomib). Żaden z tych leków nie jest obecnie finansowany w Polsce. Pomalidomid i panobinostat były oceniane przez AOTMiT i uzyskały negatywną rekomendację Prezesa ze względu na niezadawalającą efektywność kosztową. Tym samym, w aktualnej sytuacji refundacyjnej realną alternatywę stanowi paliatywna chemioterapia i leczenie wspomagające (opieka paliatywna), których bezpieczeństwo jest dobrze poznane, ograniczenie stanowi natomiast ich relatywnie niewielka skuteczność w przypadkach oporności na wcześniejsze linie leczenia.</p> <p>Alternatywą dla zastosowania daratumumabu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię jest z lenalidomid i deksametazon lub bortezomib i deksametazon dostępne w Polsce w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii (bortezomid) lub w ramach programu leczenia chorych na szpiczaka mnogiego. Leczenie przy zastosowaniu lenalidomidu i deksametazonu lub bortezomibu i deksametazonu jest bardziej bezpieczne lecz mniej skuteczne (w odniesieniu do odsetka odpowiedzi i czasu do progresji) w porównaniu z terapią trójlekową.</p> <p>Zdaniem Rady należy w przyszłości rozważyć ocenę zasadności objęcia refundacją w ramach programu lekowego, w obu omawianych w skazaniach.</p>	
<p>Stanowiska Rady Przejrzystości nr 50/2017, 51/2017, 52/2017 i 53/2017 z dnia 29 maja 2017 r.</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Immovid (pomalidomid): kaps. twarde, 1 mg, 21 kaps., kod EAN 5909991185589, kaps. twarde, 2 mg, 21</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
<p>Rekomendacja nr 31/2017 z dnia 2 czerwca 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>kaps., kod EAN 5909991185596, kaps. twarde, 3 mg, 21 kaps., kod EAN 5909991185602, kaps. twarde, 4 mg, 21 kaps., kod EAN 5909991185619, w ramach programu lekowego „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego lek Imnovid (pomalidomid) jest przeznaczony do stosowania, w kombinacji z deksametazonem, w pierwotnie odpornej lub nawrotowej postaci szpiczaka mnogiego, u pacjentów dorosłych, uprzednio leczonych co najmniej dwoma schematami chemioterapii, zawierającymi lenalidomid i bortezomib, u których nastąpiła progresja choroby. Wskazanie to oparte jest na wynikach jednego badania randomizowanego, w którym efekty pomalidomidu w kombinacji z niską dawką deksametazonu porównano z efektami deksametazonu w wysokich dawkach, przy czym połowie pacjentów biorących udział w badaniu testowane leczenie stosowano jako co najmniej piątą linię leczenia. W badaniu tym pomalidomid z niską dawką deksametazonu, w porównaniu z monoterapią wysoką dawką deksametazonu, przedłużał medianę czasu do progresji choroby z 1,9 miesiąca do 4 miesięcy, a medianę czasu przeżycia z 8,1 do 13,1 miesiąca, przy czym efekt leczenia nie był uzależniony od liczby i rodzaju uprzednio stosowanych terapii (San Miguel i wsp., Hematologica 100(10);2015). Nie przedstawiono dokładnych danych na temat liczby pacjentów z badania MM-003, którzy przeszli z grupy deksametazonu na terapię pomalidomidem w połączeniu z deksametazonem.</p> <p>W Polsce schematy zawierające lenalidomid są stosowane w drugiej lub dalszych, a schematy zawierające bortezomib w pierwszej lub dalszych liniach leczenia szpiczaka mnogiego. W kolejnych liniach leczenia tej choroby finansowane są także talidomid, bendamustyna, melfalan i cyklofosfamid, przy czym</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Imnovid (pomalidomid), kaps. twarde, 1 mg, 21 kaps.; kod EAN 5909991185589; • Imnovid (pomalidomid), kaps. twarde, 2 mg, 21 kaps.; kod EAN 5909991185596; • Imnovid (pomalidomid), kaps. twarde, 3 mg, 21 kaps.; kod EAN 5909991185602; • Imnovid (pomalidomid), kaps. twarde, 4 mg, 21 kaps.; kod EAN 5909991185619; <p>w ramach programu „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa że dostępne dowody nie uzasadniają proponowanej ceny nawet po uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka załączonego do wniosku.</p> <p>Przedstawiona analiza ekonomiczna wskazuje, że wnioskowana technologia, nawet po uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka, w porównaniu z deksametazonem w wysokich dawkach jest nieefektywna kosztowo. Dodatkowo model ekonomiczny został oparty na analizie klinicznej, którą cechują znaczne ograniczenia, do których należy między innymi fakt, że deksametazon nie jest jedyną refundowaną opcją terapeutyczną we wnioskowanym wskazaniu. Dlatego też oprócz porównania z deksametazonem (w monoterapii), wnioskodawca powinien przeprowadzić porównanie pośrednie pomalidomidu ze schematami opartymi na talidomidzie, bendamustynie, melfalanie i cyklofosfamidzie, stanowiące technologie opcjonalne do oceny. Pomimo niepewności co do wiarygodności oraz mając na uwadze ograniczenia metodologiczne porównań pośrednich, niniejsze</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>żaden z tych leków nie jest stosowany w ramach programu lekowego.</p> <p>Wartość ICUR (z perspektywy NFZ) dla pomalidomidu, uwzględniająca i nieuwzględniająca RSS, znajduje się znacznie powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.</p> <p>Racjonalna ocena miejsca, jakie powinien zająć pomalidomid w terapii szpiczaka mnogiego i ewentualnej celowości finansowania tego leku, w ramach programu lekowego, wymaga przedstawienia przez wnioskodawcę wyników porównań skuteczności tego leku i wspomnianych stosowanych w Polsce terapii alternatywnych.</p>	<p>porównanie dałoby pełniejszy obraz efektywności klinicznej i kosztowej, a także miejsca pomalidomidu w terapii nawrotowego, opornego szpiczaka mnogiego w stosunku do aktywnej terapii.</p> <p>Jednakże należy również wskazać, że stosowanie wnioskowanej terapii w porównaniu z deksametazonem w wysokich dawkach wiązało się ze statystycznie istotnie wydłużeniem: przeżycia wolnego od progresji, przeżycia całkowitego, czasu trwania odpowiedzi. Wspomniane powyżej wyniki sugerują, że lek może stanowić wartościową alternatywę w terapii pacjentów z rozpoznaniem nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego.</p> <p>Dlatego też mając na uwadze powyższe oraz dostęp do alternatywnych terapii Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie omawianej technologii w przypadku pogłębienia przez wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka, który zapewni obniżenie kosztu terapii co najmniej do poziomu terapii lenalidomidem.</p>
<p>Stanowiska Rady Przejrzystości nr 90/2016, 91/2016 i 92/2016 z dnia 22 sierpnia 2016 r. Rekomendacja nr 53/2016 z dnia 26 sierpnia 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Farydak (panobinostat): kaps. Twarda, 10 mg, 6 kaps., kod EAN 5909991231545, kaps. Twarda, 15 mg, 6 kaps., kod EAN 5909991231590, kaps. Twarda, 20 mg, 6 kaps., kod EAN 5909991231620, we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym i (lub) opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący, w ramach programu lekowego „Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocyтового (mnogiego) (ICD-10 C90.0)“.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p>	<p><u>Stanowisko:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Farydak (panobinostat) w ramach programu lekowego „Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocyтового (mnogiego) (ICD-10 C90.0)“.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Prezes Agencji, przychyłając się do stanowiska Rady Przejrzystości stwierdza, że objęcie refundacją leku Farydak na podstawie dostępnych wyników badań i na warunkach cenowych zaproponowanych przez wnioskodawcę byłoby niezasadne.</p> <p>Analiza kliniczna wskazuje, że w porównaniu do schematu bortezomib+deksametazon oceniana technologia medyczna</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMI
	<p>Dowody naukowe umiarkowanej jakości wskazują na skuteczność panobinostatu w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w wydłużeniu czasu przeżycia wolnego od progresji. Natomiast dotychczasowe wyniki dotyczące wydłużenia przeżycia całkowitego są niepewne i wymagają dalszych obserwacji. Brak jest badań dotyczących jakości życia chorych, co jest szczególnie istotne w tym przypadku, ponieważ lek wywołuje częste i poważne działania niepożądane. Cena produktu prowadzi do przekroczenia progu efektywności kosztowej, a jego refundacja spowodowałaby znaczne obciążenie budżetu nawet przy uwzględnieniu proponowanego RSS. HAS w rekomendacji z 2016 roku określił rzeczywistą korzyść leku jako umiarkowaną, a w ramach poprawy rzeczywistej korzyści (ASMR), z uwagi na wysoką toksyczność i brak przekonujących dowodów na skuteczność, uznano, że lek nie dostarcza żadnej poprawy (ASMR V) u dorosłych pacjentów we wnioskowanym wskazaniu. Lek jest refundowany jedynie w dwóch krajach UE i EFTA o wyższych od Polski PKB per capita (Norwegia, Niemcy). Finansowanie leku na podstawie dotychczasowych wyników badań naukowych i na warunkach cenowych zaproponowanych przez wnioskodawcę należy uznać za przedwczesne.</p>	<p>powoduje istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, jednakże nie powoduje istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia całkowitego. Brak jest badań dotyczących oceny jakości życia chorych w rozważanej populacji chorych, co jest ważne w przypadku omawianego leku, który wywołuje częste i poważne działania niepożądane, takie jak m.in. neutropenia, małopłytkowość i hipokaliemia.</p> <p>Francuska agencja Haute Autorité de Santé w rekomendacji z 2016 roku uznała, że stosowanie leku Farydak nie wiąże się z poprawą rzeczywistej korzyści pacjentów we wnioskowanym wskazaniu. Niemieckie Gemeinsame Bundesausschuss w 2016 roku uznało, że zakres wartości dodanej panobinostatu w ocenianym wskazaniu jest niewymierny.</p> <p>W porównaniu ze schematem bortezomib+deksametazon oceniana terapia jest nieefektywna kosztowo – nawet przy uwzględnieniu zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Wyniki porównania wskazującego na efektywność kosztową ocenianego schematu względem terapii lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem należy traktować z ostrożnością, gdyż bazują na wynikach porównania pośredniego, w których nie wykazano istotnych statystycznie różnic.</p> <p>Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na znaczny wzrost wydatków płatnika, wynoszący od 19 mln zł do 22 mln zł rocznie.</p> <p>Lek jest refundowany jedynie w dwóch, na 31 wskazanych, krajach UE i EFTA, które mają wyższy od Polski poziom PKB per capita.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 64/2015 z dnia 7 maja 2015 r. Rekomendacja nr 38/2015 z dnia 7 maja 2015 r. Prezesa Agencji</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Fosforan etopozylu – podanie leku zawierającego substancję czynną fosforan etopozylu dla</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie leku zawierającego substancję czynną fosforan etopozylu dla</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	<p>pacjentów, którzy wykazują objawy nietolerancji etopozydu lub inne przeciwwskazania do leków zawierających tę substancję czynną we wskazaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10" jako świadczenia gwarantowanego, realizowanego m.in. w szpiczaku mnogim.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Dowody naukowe wskazują iż pacjenci, u których występuje nadwrażliwość na etopozyd, mogą być bezpiecznie leczeni fosforanem etopozydu. Na podstawie badań biorównoważności, nie wykazano istotnych różnic dla etopozydu i fosforanu etopozydu. Dowody naukowe nie wykazały różnicy w częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy etopozydem a fosforanem etopozydu.</p>	<p>pacjentów, którzy wykazują objawy nietolerancji etopozydu lub inne przeciwwskazania do leków zawierających tę substancję czynną, jako świadczenie gwarantowane pod warunkiem tymczasowego objęcia refundacją na okres jednego roku lub dwóch lat i zweryfikowania na podstawie zebranych danych klinicznych i kosztowych ponownej oceny zasadności finansowania ocenianej terapii ze środków publicznych.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe potwierdzają biorównoważność wnioskowanej substancji z etopozydem.</p> <p>Aktualnie refundowany etopozyd występuje w czystej formie, która jest trudno rozpuszczalna w wodzie. U części osób przyjmujących etopozyd w tej formie, występują ciężkie reakcje nadwrażliwości uniemożliwiające kontynuację leczenia. Natomiast substancja wnioskowana jest łatwo rozpuszczalną solą. Zamiana czystej formy na sól etopozydu zmniejsza częstość występowania reakcji alergicznych na etopozyd. Finansowanie wnioskowanego leku może pozwolić na kontynuację leczenia, u osób z objawami nietolerancji etopozydu. Dodatkowo zamiana czystej formy na sól etopozydu pozwala na skrócenie czasu aplikacji leku poprzez stosowanie wyższych stężeń (ta sama dawka leku w mniejszych objętościach).</p> <p>Prezes Agencji, w związku z brakiem dowodów naukowych wysokiej jakości, które uzasadniałyby bezwarunkową refundację, wskazuje na konieczność ewaluacji terapii po roku od objęcia finansowaniem wnioskowanego świadczenia. Zebrane dane kosztowe oraz dane dotyczące rzeczywistej efektywności klinicznej, pozwolą na dokładniejszą ocenę omawianej technologii medycznej.</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 247/2014 z dnia 18 sierpnia 2014 r.</p> <p>Rekomendacja nr 197/2014 z dnia 18 sierpnia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie dokсорubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C49.9 (nowotwór złośliwy; tkanka łączna i tkanka miękka, nieokreślone) oraz C90.0 (szpiczak mnogim), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska (przedstawiono dla PCM):</u></p> <p>Odnaleziono 21 publikacji przedstawiających międzynarodowe i polskie zalecenia leczenia szpiczaka mnogiego (lata 2011-2014). Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, w leczeniu pierwszej linii szpiczaka mnogiego, niekwalifikującego się do przeszczepu komórek krwiotwórczych lub chemioterapii wyskokodawkowej, najczęściej zaleca się stosowanie schematów opartych na mefalanie, w następnej kolejności bortezomibie, talidomidzie i lenalidomidzie. Żadne z wytycznych nie uwzględniają zastosowania dokсорubicyny liposomalnej niepegylowanej w leczeniu szpiczaka mnogiego. Większość wytycznych uwzględnia natomiast zastosowanie dokсорubicyny liposomalnej pegylowanej w leczeniu postaci nawrotowych i opornych szpiczaka plazmocytozowego w schemacie dwulekowym z bortezomibem. Dokсорubicyna liposomalna pegylowana jest refundowana w tym wskazaniu.</p> <p>Nie odnaleziono badań klinicznych, przeglądów systematycznych ani metaanaliz dotyczących stosowania dokсорubicyny liposomalnej niepegylowanej w szpiczaku mnogim.</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie dokсорubicyny liposomalnej niepegylowanej w wymienionych wskazaniach z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie dokсорubicyny liposomalnej niepegylowanej w wymienionych wskazaniach z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Nie odnaleziono badań randomizowanych wskazujących na skuteczność wnioskowanej substancji w terapii szpiczaka mnogiego, nowotworów złośliwych tkanki łącznej i tkanki miękkiej ani rekomendacji finansowych dla dokсорubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach C49.9 i C90.0.</p> <p>Odnalezione rekomendacje kliniczne nie uwzględniają zastosowania dokсорubicyny liposomalnej niepegylowanej w terapii omawianych wskazań. Zidentyfikowane wytyczne dotyczące leczenia postaci nawrotowych i opornych szpiczaka mnogiego wymieniają zastosowanie dokсорubicyny liposomalnej pegylowanej w schemacie dwulekowym z bortezomibem. Dokсорubicyna liposomalna pegylowana jest refundowana w tym wskazaniu.</p> <p>W opinii ekspertów klinicznych brak jest uzasadnienia do finansowania ze środków publicznych wnioskowanej substancji w leczeniu nowotworów złośliwych tkanek miękkich.</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowiska Rady przejrzystości nr 172/2014 i 173/2014 z dnia 9 czerwca 2014 r.</p> <p>Rekomendacja nr 146/2014 z dnia 9 czerwca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Velcade proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1/3,5 mg, 1 ampułka, EAN: 5909990000890, 5909990646968, w skojarzeniu z deksametazonem (schemat VD) lub deksametazonem i talidomidem (schemat VTD) we wskazaniu: indukcja leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:*</u></p> <p>Średniej jakości dowody naukowe, o wartości 3 punkty w skali Jadad oraz rekomendacje i wytyczne kliniczne, potwierdzają zasadność stosowania wnioskowanej technologii w wymienionym wskazaniu. Podkreślają to również w swoich opiniach eksperci. Proponowane we wniosku schematy leczenia z uwzględnieniem bortezomibu cechuje [...] w porównaniu z komparatorami dla wnioskowanej technologii. Także analiza działań niepożądanych wskazuje [...] ujętych we wniosku schematów postępowania terapeutycznego.</p> <p>Należy zwrócić uwagę, że niezależnie od wyższej w zakresie wielu analizowanych parametrów, efektywności klinicznej stosowania bortezomibu w schemacie z talidomidem i deksametazonem, technologia ta przy założonej liczebności populacji chorych, u których może być ona zastosowana, spowoduje dla płatnika publicznego [...] na leczenie w stosunku do kosztów ponoszonych przy obecnie stosowanych komparatorach w wymienionym wskazaniu. [...].</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Velcade (bortezomib), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg, 1 fiol.; • Velcade (bortezomib), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg, 1 fiol.; <p>w istniejącej grupie limitowej, w ramach realizowanego już programu lekowego, ale poszerzonego o stosowanie bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem (schemat VD) lub deksametazonem i talidomidem (schemat VTD) w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:*</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że dostępne dowody naukowe potwierdzają efektywność kliniczną bortezomibu stosowanego we wnioskowanym wskazaniu. Proponowane schematy leczenia z uwzględnieniem bortezomibu cechuje w porównaniu z przyjętymi komparatorami wyższa lub porównywalna skuteczność kliniczna oraz korzystniejszy lub porównywalny profil działań niepożądanych.</p> <p>Za finansowaniem wnioskowanej technologii przemawiają również stanowiska polskich ekspertów klinicznych oraz odnalezione rekomendacje i wytyczne kliniczne.</p> <p>Prezes przychylił się do sugestii Rady Przejrzystości dotyczącej [...].</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 54/2014 z dnia 24 marca 2014 r.</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p>	

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie produktów leczniczych Levact (bendamustinum hydrochloridum), ujętych w części C wykazu leków refundowanych „Leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym,” jako substancji stosowanych w drugiej i następnych liniach leczenia we wskazaniach zakwalifikowanych do kodów ICD10: C90, C90.1 i C90.2 (a zatem we wskazaniach odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego). Lek powinien być dostępny dla chorych bezpłatnie. Lek znajduje się w grupie limitowej Bendamustyna.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Poziom dowodów naukowych potwierdzających skuteczność bendamustyny w wymienionych wskazaniach jest niski. Brak jest badań porównawczych w innych niż pierwsza linia leczenia szpiczaka mnogiego. Odnalezione jednoramienne badania dla bendamustyny wskazują, że podejmowane są próby zastosowania jej w późniejszych etapach choroby. Zdaniem ekspertów klinicznych lek jest skuteczny i znajduje zastosowanie u wybranych chorych, przede wszystkim w terapii II rzutu (i dalszych) szpiczaka mnogiego i nowotworów złośliwych z komórek plazmatycznych, w przypadku oporności na wcześniej stosowane leczenie. Podobne stanowisko wyrażono już wcześniej w opinii Rady i rekomendacji Prezesa Agencji z dnia 21 października 2013 r.</p>	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 266/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.</p> <p>Rekomendacja nr 182/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją leku Mozobil (plerixafor) w ramach programu lekowego: „Pteryksafor w skojarzeniu z G-CSF dla zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia tym pacjentom z chłoniakiem lub szpiczakiem</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją leku Mozobil (plerixafor) w ramach programu lekowego: „Pteryksafor w skojarzeniu z G-CSF dla zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia tym pacjentom z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, u których</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>mnoгим, u których mobilizacja tych komórek innymi metodami jest niewystarczająca. (ICD-10: C81-85, C90)*.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:*</u></p> <p>Rada nie neguje wyników badań naukowych, wskazujących na skuteczność pleryksaforu w mobilizacji krwiotwórczych komórek macierzystych, ale uważa, że efektywność kosztowa stosowania tego preparatu w populacjach chorych z wymienionymi wskazaniami, analizowanych w ramach badań randomizowanych, jest niewystarczająca.</p> <p>Rada nie znajduje również uzasadnienia dla utworzenia odrębnego programu lekowego wyłącznie dla stosowania pleryksaforu, który stanowi jedynie element w skojarzonym leczeniu mającym na celu lepszą mobilizację HSC u chorych, u których była ona niewystarczająca przy zastosowaniu innych schematów terapeutycznych.</p> <p>Stosowanie pleryksaforu (PXF) w skojarzeniu z G-CSF wymaga opracowania szczegółowego algorytmu postępowania klinicznego, diagnostycznego i terapeutycznego pozwalającego na precyzyjne zdefiniowanie i zawężenie grupy chorych ze wskazaniami do wykorzystania tego preparatu, celem zwiększenia efektywności oraz obniżenia kosztowności wnioskowanej technologii dla płatnika publicznego. Określone przez wnioskodawcę kryteria włączenia i wyłączenia chorych do programu nie spełniają tego warunku.</p> <p>Podstawą do utworzenia programu lekowego powinien być cały algorytm wymienionego wyżej postępowania, z uwzględnieniem kryteriów zastosowania PXF, umożliwiających zawężenie populacji do grupy chorych, dla których są ku temu wskazania. Nie jest jasne na jakich zasadach organizacyjnych i finansowych miałyby być kontynuowane w ramach programu terapia przy użyciu PXF w terapii skojarzonej, z wykorzystaniem preparatów finansowanych w inny sposób.</p>	<p>mobilizacja tych komórek innymi metodami jest niewystarczająca. (ICD-10: C81-85, C90)*.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości nie neguje wyników badań naukowych, wskazujących na skuteczność pleryksaforu w mobilizacji krwiotwórczych komórek macierzystych, ale uważa, że efektywność kosztowa stosowania tego preparatu w populacjach chorych z wymienionymi wskazaniami, analizowanych w ramach badań randomizowanych, jest niewystarczająca.</p> <p>Niezasadne jest tworzenie odrębnego programu lekowego wyłącznie dla stosowania pleryksaforu, który stanowi jedynie element w skojarzonym leczeniu mającym na celu lepszą mobilizację HSC u chorych, u których była ona niewystarczająca przy zastosowaniu innych schematów terapeutycznych.</p> <p>Stosowanie pleryksaforu (PXF) w skojarzeniu z G-CSF (ang. granulocyte colony-stimulating factor) wymaga opracowania szczegółowego algorytmu postępowania klinicznego, diagnostycznego i terapeutycznego, pozwalającego na precyzyjne zdefiniowanie i zawężenie grupy chorych ze wskazaniami do wykorzystania tego preparatu, w celu zwiększenia efektywności oraz obniżenia kosztowności wnioskowanej technologii dla płatnika publicznego. Określone przez wnioskodawcę kryteria włączenia i wyłączenia chorych z programu nie spełniają tego warunku.</p> <p>Ocena efektywności kosztowej stosowania preparatu we wnioskowanym wskazaniu nie wypada korzystnie, a proponowany instrument dzielenia ryzyka niewiele poprawia szacowane w analizie wnioskodawcy koszty refundacji.</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
	<p>Wnioskodawca konstruując projekt programu założył użycie określonej liczby dawek PXF, a nie uzyskanie określonego efektu leczenia. W praktyce klinicznej może zaistnieć tendencja przedłużania leczenia do momentu osiągnięcia maksymalnych korzyści, co może podważyć wnioski wynikające z AE oraz AWB przedłożonej przez wnioskodawcę.[...]. Powstanie również ryzyko niedostosowania określonej przez wnioskodawcę rocznej wielkości dostaw PXF w stosunku do potrzeb świadczeniobiorców.</p> <p>[...].</p> <p>Konieczne jest również prowadzenie dalszych badań dotyczących działań niepożądanych PXF, także w kontekście ryzyka stymulacji i namnażania komórek nowotworowych przy użyciu antagonistów CXCR4 (chemokine receptor type 4). Konieczne są dalsze obserwacje (analizy) i prace badawcze w tym zakresie.</p>	<p>Podstawą do utworzenia programu lekowego powinien być cały algorytm wymienionego wyżej postępowania, z uwzględnieniem kryteriów zastosowania PXF, umożliwiających zawężenie populacji do grupy chorych, dla których są ku temu wskazania. Nie jest jasne na jakich zasadach organizacyjnych i finansowych miałyby być kontynuowana w ramach programu terapia przy użyciu PXF w terapii skojarzonej, z wykorzystaniem preparatów finansowanych w inny sposób.</p> <p>Wnioskodawca konstruując projekt programu założył użycie określonej liczby dawek PXF, a nie uzyskanie określonego efektu leczenia. W praktyce klinicznej może zaistnieć tendencja przedłużania leczenia do momentu osiągnięcia maksymalnych korzyści, co może podważyć wnioski wynikające z przeprowadzonych analiz przedłożonych przez wnioskodawcę. Zaproponowany RSS tym bardziej nie będzie miał wów czas istotnego wpływu na zmniejszenie kwoty refundacji przedmiotowego produktu leczniczego.</p> <p>W przypadku stosowania przez lekarzy PXF w większych ilościach w celu maksymalizacji efektu terapeutycznego, istnieje zagrożenie, iż określona przez wnioskodawcę roczna wielkość dostaw PXF, nie będzie wystarczająca aby zaspokoić potrzeby świadczeniobiorców.</p> <p>Zwraca uwagę porównywalny w grupach pleryksaforu (PXF) w skojarzeniu z G-CSF w porównaniu z placebo (PLC) + G-CSF, odsetek pacjentów z udanym zagnieżdżeniem, przyje dnakowej także medianie dni do zagnieżdżenia oraz niemal identyczny procent chorych cechujących się 12-miesięcznym okresem przeżycia.</p> <p>Konieczne jest również prowadzenie dalszych badań dotyczących działań niepożądanych PXF, także w kontekście ryzyka stymulacji i namnażania komórek nowotworowych przy użyciu antagonistów CXCR4</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 220/2013 z dnia 21 października 2013 r. Rekomendacja nr 143/2013 z dnia 21 października 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej „Levact (bendamustyna) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C90 oraz C90.1”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Poziom dowodów naukowych potwierdzających skuteczność bendamustyny w wymienionych wskazaniach jest niski. Zdaniem ekspertów klinicznych lek jest jednak skuteczny i znajduje zastosowanie u wybranych chorych, przede wszystkim w terapii II rzutu szpiczaka mnogiego i nowotworów złośliwych z komórek plazmatycznych, w przypadku oporności na wcześniej stosowane leczenie. Ograniczone wyniki analizy efektywności-kosztowej wskazują na akceptowalny koszt terapii.</p>	<p>(chemokine receptor type 4). Konieczne są dalsze obserwacje (analizy) i prace badawcze w tym zakresie.</p> <p><u>Stanowisko:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie bendamustyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C.90; C.90.1 - rozumianego, jako wchodzące w skład programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej „Levact (bendamustyna) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C90 oraz C90.1”.</p> <p>Poziom dowodów naukowych potwierdzających skuteczność bendamustyny w wymienionych wskazaniach jest niski. Brak jest badań porównawczych w innych niż pierwsza linia leczenia szpiczaka mnogiego. Pozostałe odnalezione jednoramienne badania dla bendamustyny wskazują, że podejmowane są próby zastosowania jej w późniejszych etapach choroby (w różnych dawkach, w różnych skojarzeniach). W dostępnych Agencji publikacjach dla badania rejestracyjnego Poenisch 2006 brak jest danych (m.in. analizy w podgrupach) wskazujących na efektywność kliniczną bendamustyny w populacji zgodnej z charakterystyką produktu leczniczego. Jednak zgodnym zdaniem ekspertów klinicznych oraz Rady Przejrzystości lek jest skuteczny i znajduje zastosowanie u wybranych chorych, przede wszystkim w terapii II rzutu szpiczaka mnogiego i nowotworów złośliwych z komórek</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
<p>Stanowiska Rady Przejrzystości nr 209/2013, 210/2013, 211/2013 i 212/2013 z dnia 14 października 2013 r.</p> <p>Rekomendacja nr 136/2013 z dnia 14 października 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	<p><u>Stanowisko:*</u></p> <p>Rada uważa za zasadne finansowanie leku Revlimid (lenalidomid; kody EAN: 5909990086696, 5909990086702, 5909990086764, 5909990086771) ze środków publicznych [...]. Lek powinien być dostępny bezpłatnie w ramach nowej grupy limitowej. Rada nie akceptuje zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka. Rada uważa za zasadne stworzenie jednolitego programu leczenia chorych na szpiczaka mnogiego.</p> <p>Rada uważa za zasadne stworzenie jednolitego programu leczenia chorych na szpiczaka mnogiego.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Zastosowanie lenalidomidu w połączeniu z deksametazonem lub melfalanem i prednizonem, lub innymi cytostatykami, może być skuteczną opcją terapeutyczną dla chorych na szpiczaka opornego/nawrotowego. We wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych zalecano schematy oparte na lenalidomidzie do stosowania u pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, szczególnie z neuropatią. Najczęściej rekomendowano jego skojarzenie z deksametazonem.</p> <p>Lenalidomid jest terapią doustną o poznanym profilu bezpieczeństwa stosowaną najczęściej ambulatoryjnie.</p> <p>W związku z faktem, iż wiarygodność analizy ekonomicznej oraz wpływu na budżet należy uznać za ograniczoną, zdaniem Rady konieczne jest zaproponowanie instrumentu podziału ryzyka, który obniży cenę leku poniżej ceny progowej zbytu netto wskazanej w wynikach analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.</p>	<p>plazmatycznych, w przypadku oporności na wcześniej stosowane leczenie.</p> <p><u>Stanowisko:*</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Revlimid (lenalidomid), kaps. Twarde, 5 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086696; • Revlimid (lenalidomid), kaps. Twarde, 10 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086702; • Revlimid (lenalidomid), kaps. Twarde, 15 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086764; • Revlimid (lenalidomid), kaps. Twarde, 25 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086771; <p>[...].</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:*</u></p> <p>Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Revlimid (lenalidomid) [...].</p> <p>Dostępne dowody naukowe wskazują na skuteczność lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu do monoterapii deksametazonem zarówno u pacjentów stosujących wcześniej ≥ 1 oraz ≥ 2 terapie, w odniesieniu do takich punktów końcowych jak m.in. wydłużenie czasu do progresji choroby, zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie (ogółem, całkowitej i częściowej) oraz zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia: stabilizacji choroby, progresji choroby.</p> <p>Dodatkowo w populacji stosującej wcześniej ≥ 1 terapię w grupie pacjentów leczonych lenalidomidem w porównaniu do komparatora wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść badanej interwencji pod względem wydłużenia</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMI
		<p>przeżycia całkowitego oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie oraz zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia zgonu.</p> <p>Mając na uwadze powyższe oraz światowe wytyczne kliniczne, które przemawiają na korzyść lenalidomidu w terapii skojarzonej z deksametazonem, finansowanie wnioskowanej technologii medycznej ze środków publicznych należy uznać za zasadne.</p> <p>Jednocześnie Prezes uważa za konieczne docelowe stworzenie jednolitego programu leczenia chorych na szpiczaka mnogiego, obejmującego kilka schematów leczenia.</p> <p>Zdaniem Prezesa, zaproponowany mechanizm podziału ryzyka jest niewystarczający i powinien zostać zmodyfikowany.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 49/2013 z dnia 25 lutego 2013 r. Rekomendacja nr 31/2013 z dnia 25 lutego 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim” (u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia) realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej pod warunkiem obniżenia ceny preparatu do poziomu efektywności kosztowej.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Szpiczak mnogi jest chorobą przewlekłą, z powtarzającymi się nawrotami. Uzyskanie kolejnej remisji jest możliwe dzięki lekom o mechanizmie działania innym niż poprzednio stosowane. Warunek ten spełnia Lenalidomid w skojarzeniu z dexametazonem. Tego rodzaju terapia wydłuża okres między remisjami oraz czas przeżycia, wyróżniając się nadto brakiem działania neurotoksycznego, spotykanego po innych lekach</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia”. Warunkiem dalszego finansowania terapii powinno być obniżenie ceny preparatu do poziomu efektywności kosztowej.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim” realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
	<p>stosowanych w leczeniu szpiczaka mnogiego. Koszt leczenia jest bardzo wysoki i przekracza ustawowy próg opłacalności.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, po obniżeniu kosztów terapii poniżej ustawowego progu opłacalności, świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach terapeutycznych programów zdrowotnych: podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których po stosowanym uprzednio co najmniej jednym schemacie leczenia nie uzyskano powodzenia lub wystąpiły objawy nietolerancji</p>	<p>Jednocześnie, przychyłając się do uzasadnienia zawartego w Stanowisku Rady Przejrzystości, Prezes Agencji uważa, iż warunkiem dalszego finansowania terapii powinno być obniżenie ceny preparatu do poziomu efektywności kosztowej.</p> <p>Choroba składa się z nawrotów i remisji, stąd większość chorych na szpiczaka mnogiego wymaga wielu linii leczenia. Celem aktualnie wprowadzanych schematów leczenia jest wydłużanie całkowitego przeżycia, a przyjęte sposoby kontynuacji leczenia po uzyskaniu najlepszej odpowiedzi oraz nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego przedłużają czas wolny od progresji.</p> <p>Blisko połowa chorych wykazuje oporność na leczenie I linii, a ci którzy odpowiedzieli na terapię, w miarę trwania choroby wykazują narastającą oporność. Progresja występuje u większości chorych, a czas trwania remisji po nawrocie skraca się z każdą kolejną linią leczenia.</p> <p>Uzyskanie kolejnej remisji wymaga zastosowania leku o innym mechanizmie działania.</p> <p>Wnioskowana terapia zapewnia większy wybór w zakresie kolejnej opcji leczenia, wydłuża okres między remisjami oraz czas przeżycia, wyróżniając się nadto brakiem działania neurotoksycznego.</p> <p>Koszt leczenia jest wysoki, przekracza ustawowy próg opłacalności, stąd Prezes Agencji uznaje za wskazane obniżenie kosztów terapii.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 114/2012 z dnia 12 listopada 2012 r.</p> <p>Rekomendacja nr 106/2012 z dnia 12 listopada 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Rada uważa za zasadne finansowanie Thalidomide Celgene (talidomid) w leczeniu pierwszego rzutu nieleczzonego szpiczaka, w połączeniu z melfalanem i prednizonem, we wskazaniu zgodnym z wnioskiem, [...].</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Thalidomide Celgene (talidomid) kapsułki twarde, 50 mg, 28 szt. (2 blistry po 14 kapsułek), EAN 5909990652976 we wskazaniu: Thalidomide Celgene w połączeniu z melfalanem i prednizonem w leczeniu pierwszego rzutu nieleczzonego szpiczaka mnogiego u</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>Warunkiem refundacji jest obniżenie ceny leku do poziomu ceny 1 mg talidomidu obecnie finansowanego w ramach importu docelowego.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Dostępne analizy wskazują, że Thalidomide Celgene przy akceptowanym profilu działań niepożądanych jest lekiem wchodzącym w skład schematu leczniczego MPT (melfalan, prednizon, talidomid) stosowanego od dobrych kilku lat w kraju. Lek ma podobną skuteczność jak niedawno refundowany Velcade (bortezomib).</p>	<p>pacjentów w wieku ≥ 65 lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej, pod warunkiem obniżenia ceny leku do poziomu ceny 1 mg talidomidu obecnie finansowanego w ramach importu docelowego.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Thalidomide Celgene (talidomid) w leczeniu pierwszego rzutu nielezonego szpiczaka mnogiego, w połączeniu z melfalanem i prednizonem, we wskazaniu zgodnym z wnioskiem. Warunkiem refundacji jest obniżenie ceny leku do poziomu ceny 1 mg talidomidu obecnie finansowanego w ramach importu docelowego. Lek powinien być wydawany bezpłatnie, w ramach odrębnej grupy limitowej; kategoria dostępności refundacyjnej; w ramach chemioterapii.</p> <p>Prezes Agencji, zgadza się z uzasadnieniem Rady, iż dostępne analizy wskazują, iż Thalidomide Celgene, posiada udowodnioną skuteczność oraz wchodzi w skład stosowanego w Polsce od kilku lat schematu MPT obejmującego: melfalan, prednizon i talidomid.</p> <p>Wyniki badań przedstawionych w analizie klinicznej pozwalają wnioskować, że schematy oparte o terapię skojarzoną melfalanem, prednizonem i talidomidem w porównaniu do terapii melfalanem w skojarzeniu z prednizonem, istotnie statystycznie wpływają m.in. na zmniejszenie ryzyka zgonu, zmniejszenie ryzyka progresji choroby oraz częstsze występowanie odpowiedzi całkowitej.</p> <p>Lek ma podobną skuteczność jak finansowany ze środków publicznych bortezomib - przedstawione w analizie klinicznej porównania pośrednie terapii skojarzonej melfalanem, prednizonem i talidomidem względem</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>leczenia skojarzonego melfalanem, prednizonem i bortezomibem wskazują na porównywalne przeżycie całkowite oraz porównywalny czas do progresji choroby. Stosowanie talidomidu jest rekomendowane przez wytyczne krajowe i międzynarodowe oraz pozytywnie opiniowane przez ekspertów klinicznych.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 98/2012 z dnia 29 października 2012 r. Rekomendacja nr 88/2012 z dnia 29 października 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia „Podanie bendamustyny w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim” z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej. Jednocześnie postulujemy, by bendamustyna znalazła się w katalogu leków cytostatycznych finansowanych w całości ze środków publicznych. Do czasu wprowadzenia zmiany lek ten powinien być finansowany na dotychczasowych zasadach.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rada uważa, że bendamustyna jest skutecznym lekiem w terapii szpiczaka plazmocytozy i jest dobrze tolerowana. Rada nie kwestionuje kosztu leku.</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej: podanie bendamustyny w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej: podanie bendamustyny w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim, z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Bendamustyna jest lekiem długo stosowanym i ma dobrze poznany, akceptowalny profil bezpieczeństwa.</p> <p>Wyniki subanalizy post-hoc wyników badania III fazy Poenisch 2006 dla pacjentów powyżej 65. roku życia, w którym porównywano stosowanie bendamustyny w skojarzeniu z prednizonem do melfalanu w skojarzeniu z prednizonem, w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów ze szpiczakiem mnogim, wskazują, że omawiana terapia pozwala uzyskać statystycznie istotny dłuższy czas do niepowodzenia leczenia (o cztery miesiące) oraz wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji o siedem miesięcy.</p> <p>Jednocześnie, w ślad za sugestią Rady Przejrzystości, Prezes Agencji uważa za wskazane umieszczenie</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowiska Rady Przejrzystości nr 48/2012 i 49/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r. Rekomendacja nr 40/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości rekomenduje finansowanie Velcade (bortezomib, kody EAN: 5909990646968, 5909990000890) w leczeniu szpiczaka mnogiego w ramach zaproponowanego zmodyfikowanego programu lekowego we wskazaniu zgodnym z wnioskiem (tj. leczenie w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem, pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego), bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Ostępne analizy wskazują, że bortezomib przy akceptowalnym profilu działań niepożądanych zwiększa skuteczność dotychczasowych metod leczenia systemowego (MP - melfalan, prednison) u chorych ze szpiczakiem mnogim w zakresie wydłużenia czasu do progresji choroby oraz w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego.</p> <p>Dodatkowe uwagi Rady dotyczące programu lekowego: Program lekowy wymaga usunięcia kryterium wykluczenia wieku ≥ 75 lat i niewydolności nerek. Program lekowy nie powinien wykluczać pacjentów, którzy mogą otrzymywać chemioterapię w wysokodawkową. Dostępne dane wskazują, że podskórne podawanie bortezomibu jest również skuteczne co dożylnie, stąd niewskazane jest preferowanie jedynie dożylnej drogi podawania tego leku. Rada akceptuje przedstawioną propozycję instrumentów dzielenia ryzyka.</p>	<p>bendamustyny w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, sugerując, że do tego czasu, przedmiotowy produkt leczniczy powinien być finansowany na dotychczasowych zasadach.</p> <p><u>Stanowisko:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Velcade (bortezomib), 1 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; Velcade (bortezomib), 3,5 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w ramach programu lekowego: „Leczenie szpiczaka plazmatyczno komórkowego (plazmocytoowego) (ICD-10 C90)” we wskazaniu: leczenie, w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:*</u> Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego Velcade (bortezomib), 1 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; Velcade (bortezomib), 3,5 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w ramach programu lekowego: „Leczenie szpiczaka plazmatyczno komórkowego (plazmocytoowego)” we wskazaniu leczenie skojarzone z melfalanem i prednizonem pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do leczenia wysokimi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego. Wnioskowany preparat posiada usankcjonowaną badaniami klinicznymi skuteczność w leczeniu szpiczaka mnogiego nawracającego oraz opornego na leczenie i jest obecnie finansowany w Polsce z budżetu Państwa, zgodnie z załącznikiem do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	Dopuszczyć stosowanie cyklofosfamidu i deksametazonu.	<p>28.06.2012 r., jako terapia wykazująca wysoką skutecznością oraz korzystny profil bezpieczeństwa we wskazaniu: leczenie opornych postaci szpiczaka mnogiego plazmocytozowego (C90).</p> <p>Produkt leczniczy Velcade jest wysoce skuteczną i bezpieczną liniową terapią szpiczaka mnogiego. Dostępne analizy wskazują, że bortezomib przy akceptowalnym profilu działań niepożądanych zwiększa skuteczność dotychczasowych metod leczenia systemowego, u chorych ze szpiczakiem mnogim w zakresie wydłużenia czasu do progresji choroby oraz w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego. [...].</p>
Uchwała Rady Konsultacyjnej nr 54/15/2008 z dnia 16 października 2008 r.	<p><u>Rekomendacja:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie lenalidomidu (Revlimid®) w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim w ramach wykazu leków refundowanych. Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie lenalidomidu w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim, po niepowodzeniu lub nietolerancji terapii talidomidem z deksametazonem w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, po obniżeniu kosztów terapii do poziomu terapii bortezomibem.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dostępne analizy wykazują, że lenalidomid jest skuteczny w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim, a ponadto ma korzystniejszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do talidomidu w zakresie neurotoksyczności. Jednakże koszt uzyskania efektów zdrowotnych przy cenie leku zaproponowanej przez wnioskodawcę jest bardzo wysoki i znacznie przekracza poziom efektywności kosztowej rekomendowany przez WHO.</p>	

* część uzasadnienia nie została podana do publicznej wiadomości - fragmenty te przedstawiono w nawiasach kwadratowych [...].

6 Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration*, FDA) z 2018 r., dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapii biologicznych, do ważnych punktów końcowych należą:⁵⁹

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

Zgodnie z zaleceniami opracowanymi przez *International Myeloma Workshop Consensus Panel 1* skuteczność interwencji w szpiczaku mnogim powinna być oceniana w oparciu o następujące punkty końcowe: przeżycie całkowite (OS), czas do progresji choroby (TTP), przeżycie bez progresji choroby (PFS), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) i jeśli to możliwe: czas do następnego leczenia (TNT), pięcioletnie przeżycie całkowite i dziesięcioletnie przeżycie całkowite. Szczególnie ważne jest, aby były analizowane dwie zmienne: TTP i PFS.⁶⁰

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

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

- przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS),
- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS),

- czas do progresji choroby (ang. *time to progression*, TTP),
- czas do niepowodzenia leczenia (ang. *time to treatment failure*, TTF),
- czas do II i kolejnych linii leczenia,
- chorzy wymagający stosowania II i kolejnych linii leczenia,
- przeżycie wolne od progresji choroby podczas stosowania II linii leczenia,
- odpowiedź na leczenie,
- czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie,
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*, DOR),
- ocena jakości życia.

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

- zdarzenia niepożądane łącznie,
- zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 łącznie,
- zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 związane z leczeniem,
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- zdarzenia niepożądane powodujące redukcję dawki,
- zdarzenia niepożądane powodujące czasowe przerwanie leczenia,
- poszczególne hematologiczne zdarzenia niepożądane,
- poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane,
- drugie pierwotne nowotwory.

7 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne, opracowania wtórne oraz badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

8 Dotychczasowe finansowanie

Leczenie lenalidomidem nie jest obecnie finansowane w Polsce w analizowanym wskazaniu (w leczeniu I linii szpiczaka plazmocytoowego u dorosłych chorych niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek).

Lenalidomid jest obecnie dostępny w ramach programów lekowych:

- w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego;
- w leczeniu pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q.⁴⁰

Jako komparatory dla lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w analizowanej populacji wybrano schematy VMP (bortezomib, melfalan, prednizon; komparator główny) oraz VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon) i MPT (melfalan, prednizon, talidomid; komparatory dodatkowe). Wybór komparatorów podyktowany był praktyką kliniczną w Polsce, a także zaleceniami i rekomendacjami towarzystw naukowych.

Deksametazon i prednizon finansowane są w ramach wykazu A1 (leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym).

Bortezomib finansowany jest w ramach wykazu C (leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym).

Melfalan finansowany jest w ramach wykazu C (leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym) oraz w ramach wykazu A1 (leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym).

Talidomid jest finansowany w ramach chemioterapii (katalog świadczeń dodatkowych), jako substancja czynna sprowadzana z zagranicy w trybie importu docelowego dla ratowania życia lub zdrowia pacjentów.

Preparaty lenalidomidu, deksametazonu oraz leków stosowanych w ramach schematów VMP, VTD i MPT z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania przedstawiono w tabelach poniżej.

Tab. 39. Status finansowania lenalidomidu – katalog B (leki dostępne w ramach programu lekowego).⁴⁰

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Lenalidomidum	Revlimid, kaps. twarde, 10 mg	21 kaps.	5909990086702	1120.0, Lenalidomid	14 276,96	14 990,81	14 990,81	bezpłatny	0
	Revlimid, kaps. twarde, 15 mg	21 kaps.	5909990086764	1120.0, Lenalidomid	15 059,12	15 812,08	15 812,08	bezpłatny	0
	Revlimid, kaps. twarde, 2,5 mg	21 kaps.	5909991185626	1120.0, Lenalidomid	18 155,80	19 063,59	19 063,59	bezpłatny	0
	Revlimid, kaps. twarde, 2,5 mg	7 kaps.	5909991185633	1120.0, Lenalidomid	6 051,93	6 354,53	6 354,53	bezpłatny	0
	Revlimid, kaps. twarde, 25 mg	21 kaps.	5909990086771	1120.0, Lenalidomid	16 564,76	17 393,00	17 393,00	bezpłatny	0
	Revlimid, kaps. twarde, 5 mg	21 kaps.	5909990086696	1120.0, Lenalidomid	13 616,86	14 297,70	14 297,70	bezpłatny	0

Tab. 40. Status finansowania deksametazonu, prednizonu i melfalanu – katalog A1 (leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych w skazań i przeczniczeń lub we w skazaniu określonym stanem klinicznym).⁴⁰

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakovania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowa	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Dexamethasonum	Demezón, tabl., 1 mg	40 szt.	5909991389178	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	23,22	24,38	30,86	29,99	ryczałt	4,07
	Demezón, tabl., 4 mg	20 szt.	5909991389208	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	46,44	48,76	58,57	58,57	ryczałt	5,69
	Dexamethasonum Krka, tabl., 0,5 mg	20 tabl.	5909991353735	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	6,37	6,69	9,18	7,5	ryczałt	4,88
	Dexamethasonum Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	5909991397524	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	234,36	246,08	265,21	265,21	ryczałt	28,44
	Dexamethasonum Krka, tabl.,	20 szt.	5909991397258	81.2, Kortykosteroidy do stosowania	241,92	254,02	273,15	273,15	ryczałt	28,44

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowa	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	20 mg			ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego						
	Dexamethasone KRKA, tabl., 20 mg	20 szt.	5909991297763	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	252,72	265,36	284,49	284,49	ryczałt	28,44
	Dexamethasone Krka, tabl., 4 mg	20 szt.	5909991393984	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	46,98	49,33	59,14	59,14	ryczałt	5,69
	Dexamethasone Krka, tabl., 4 mg	20 szt.	5909991397319	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	48,38	50,80	60,61	59,97	ryczałt	6,33
	Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg	20 szt.	5909991297480	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	50,54	53,07	62,88	59,97	ryczałt	8,60
	Dexamethasone KRKA,	20 szt.	5909991297879	81.2, Kortykosteroidy do stosowania	502,20	527,31	553,08	553,08	ryczałt	56,89

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowa	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	tabl., 40 mg			ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego						
	Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg	20 szt.	5909991297633	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	101,09	106,14	119,95	119,95	ryczałt	11,38
	Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	20 szt.	5909990170517	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	17,05	17,90	22,05	14,99	ryczałt	10,26
	Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg	20 szt.	5909990170418	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	8,52	8,95	11,44	7,5	ryczałt	7,14
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	5909990170616	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	7,56	7,94	8,32	1,18	bezpłatny do limitu	7,14

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakovania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowa	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	5909990405312	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	16,20	17,01	20,34	11,84	bezpłatny do limitu	8,50
	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	5909990405411	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	21,60	22,68	27,95	23,68	bezpłatny do limitu	4,27
	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	5909990641192	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	22,45	23,57	29,60	29,6	bezpłatny do limitu	0,00
	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	5909990641185	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	9,72	10,21	12,09	5,92	bezpłatny do limitu	6,17
Melphalanum	Alkeran,	25 szt.	5909990283514	235.0, Leki	233,64	245,32	263,95	263,95	bezpłatny	0,00

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	tabl.powl., 2 mg			przeciwnowotworowe - leki alkilujące - melfalan					do limitu	

Tab. 41. Status finansowania bortezomibu i melfalanu – katalog C (leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych w skazaniu i przeznaczeń oraz we wskazanym określonym stanem klinicznym).⁴⁰

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Bortezomibum	Bortezomib Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol. 6 ml	5055565749142	1054.0, Bortezomib	249,48	261,95	261,95	bezpłatny	0
	Bortezomib Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	5055565718339	1054.0, Bortezomib	1 080,00	1 134,00	1 134,00	bezpłatny	0
	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	5906414000771	1054.0, Bortezomib	324,00	340,20	324,00	bezpłatny	0
	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzania	1 fiol.	5900411003193	1054.0, Bortezomib	623,70	654,89	654,89	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	roztworu do wstrzykiwań, 2,5 mg								
	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	5906414000788	1054.0, Bortezomib	1 134,00	1 190,70	1 134,00	bezpłatny	0
	Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	5902020241461	1054.0, Bortezomib	280,80	294,84	294,84	bezpłatny	0
	Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	5902020241478	1054.0, Bortezomib	982,80	1 031,94	1 031,94	bezpłatny	0
	Bortezomib medac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	5909991382124	1054.0, Bortezomib	172,80	181,44	181,44	bezpłatny	0
	Bortezomib medac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	5909991382131	1054.0, Bortezomib	270,00	283,50	283,50	bezpłatny	0
	Bortezomib SUN, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	5909991351762	1054.0, Bortezomib	216,00	226,80	226,80	bezpłatny	0
	Bortezomib Zentiva,	1 fiol.	5909991250829	1054.0,	135,00	141,75	141,75	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	proszku		Bortezomib					
	Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol. proszku	5909991250812	1054,0, Bortezomib	216,00	226,80	226,80	bezpłatny	0
Melphalanum	Alkeran, tabl. powł. 2 mg	25 szt.	5909990283514	1098,0, Melphalanum	233,64	245,32	245,32	bezpłatny	0

Tab. 42. Status finansowania talidomidu – Zarządzenie 180/2019/DGL, Załącznik 1t - Katalog refundowanych substancji czynnych - substancje czynne zawarte w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP.

Substancja czynna	Kod substancji czynnej	Nazwa substancji czynnej i jednostka rozliczeniowa	Wartość punktowa	Wycena punktu szpitalnego	Koszt za 100 mg
Thalidomidum	5.08.05.0000040	Thalidomidum - 100 mg	8,0340	1	8,0340

9 Problem decyzyjny wg PICO

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu (Revlimid®, Celgene) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.

Populację wnioskowaną ograniczono do chorych spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, tj. dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek.

- **Brak ciężkiej niewydolności nerek określono kliensem kreatyniny na poziomie co najmniej 30 ml/min.**

Jako komparatory dla lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w analizowanej populacji wybrano schematy VMP (bortezomib, melfalan, prednizon; komparator główny) oraz VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon) i MPT (melfalan, prednizon, talidomid; komparatory dodatkowe). Wybór komparatorów podyktowany był praktyką kliniczną w Polsce, a także zaleceniami i rekomendacjami towarzystw naukowych.

Za **główny komparator** dla lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w analizowanej populacji uznano najczęściej stosowanych w praktyce klinicznej w Polsce **schemat leczenia oparty na bortezomibie, melfalanie i prednizonie (VMP)**. Za komparatory dodatkowe uznano schemat oparte na bortezomibie, talidomidzie i deksametazonie (VTD) oraz melfalanie, prednizonie i talidomidzie (MPT).

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

Tab. 43. Kontekst kliniczny w g schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek
Interwencja (I)	lenalidomid (Revlimid®, Celgene) w skojarzeniu z deksametazonem*
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none">• schemat VMP**• schemat MPT***,^• schemat VTD^,^†
Efekty zdrowotne (O)	ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none">• przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS),

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS), • czas do progresji choroby (ang. <i>time to progression</i>, TTP), • czas do niepowodzenia leczenia (ang. <i>time to treatment failure</i>, TTF), • czas do II i kolejnych linii leczenia, • chorzy wymagający stosowania II i kolejnych linii leczenia, • przeżycie wolne od progresji choroby podczas stosowania II linii leczenia, • odpowiedź na leczenie, • czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, • czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>, DOR), • ocena jakości życia, <p>ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane łącznie, • zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 łącznie, • zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 związane z leczeniem, • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, • zdarzenia niepożądane powodujące redukcję dawki, • zdarzenia niepożądane powodujące czasowe przerwanie leczenia, • poszczególne hematologiczne zdarzenia niepożądane, • poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane, • drugie pierwotne nowotwory.

* lenalidomid w dawce 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 powtarzanych 28-dniowych cykli w skojarzeniu z deksametazonem w dawce 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1, 8, 15 i 22 powtarzanych 28-dniowych cykli, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (pacjenci mogą kontynuować leczenie lenalidomidem i deksametazonem do progresji choroby lub nietolerancji);

** bortezomib podawany dożylnie w dawce 1,3 mg/m²/d w dniach 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 i 32 w cyklach 1-4 oraz w dniach 1, 8, 22 i 29 w cyklach 5-9, w skojarzeniu ze stosowanymi doustnie melfalanem i prednizonem (melfalan w dawce 9 mg/m²/d w dniach 1-4 każdego 42-dniowego cyklu, prednizon w dawce 60 mg/m²/d w dniach 1-4);

*** talidomid w dawce 100-200 mg na dobę w dniach 1-42 każdego 42-dniowego cyklu, w skojarzeniu z melfalanem w dawce 0,10-0,25 mg/kg oraz prednizonem w dawce 2 mg/kg raz na dobę w dniach od 1. do 4. każdego 42-dniowego cyklu (maksymalnie 12 6-tygodniowych cykli);

^ do analizy włączano także badania, w których melfalan i prednizon stosowane są w dniach 1-4 każdego 28-dniowego cyklu;

^ na potrzeby przeprowadzenia porównania pośredniego do analizy włączono badania dla schematu MPT niezależnie od dawkowania, stosowanego przez maksymalnie 72 tygodnie (w tym włączano badania, w których melfalan i prednizon stosowane są w dniach 1-4 każdego 28-dniowego cyklu);

^^ bortezomib 1,3 mg/m², dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11. w 28 dniowym cyklu leczenia, deksametazon 40 mg w dniach 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. i 11. cyklu, talidomid 50 mg na dobę w dniach 1-14 (jeśli dawka jest tolerowana zwiększa się ją następnie do 100 mg na dobę w dniach 15-28, a następnie do 200 mg na dobę od cyklu 2; podaje się 4-6 cykli leczenia skojarzonego);

† do analizy włączono badania, w których analizowano stosowanie schematu VTD niezależnie od dawkowania.

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	5
Tab. 2. Klasyfikacja stopnia zaawansowania objawowego szpiczaka mnogiego wg Duriego i Salmona.	16
Tab. 3. Liczba zachorowań i liczba zgonów na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2017 w Polsce. ¹⁵	20
Tab. 4. Dane epidemiologiczne w odniesieniu do zachorowań i zgonów na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2017 w Polsce w podziale na płeć chorych. ¹⁵	21
Tab. 5. Stopnie zaawansowania szpiczaka plazmocytoowego wg ISS.	26
Tab. 6. Zmodyfikowana międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytoowego (R-ISS). ²	26
Tab. 7. Zmodyfikowane kryteria narządowego uszkodzenia związanego ze szpiczakiem plazmocytoowym (SlIM CRAB). ²	30
Tab. 8. Zmodyfikowane kryteria narządowego uszkodzenia związanego ze szpiczakiem plazmocytoowym (SlIM CRAB). ²	30
Tab. 9. Kryteria odpowiedzi na leczenie objawowego szpiczaka plazmocytoowego według <i>International Myeloma Working Group</i>	35
Tab. 10. Schematy leczenia osób niekwalifikujących się do transplantacji. ²	39
Tab. 11. Wytyczne NCCN dotyczące leczenia pierwszego rzutu chorych niekwalifikujących się do transplantacji.	44
Tab. 12. Oszacowania liczby chorych ze szpiczakiem mnogim (ICD-10: C90) w kolejnych latach - wyniki modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2017.....	54
Tab. 13. Liczba chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytoowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.	56
Tab. 14. Liczba chorych ze szpiczakiem plazmocytoowym niekwalifikujących się do przeszczepu, bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek (dane na podstawie opinii ekspertów).	56
Tab. 15. Parametry analizy wrażliwości dla populacji docelowej wskazanej we wniosku.....	57
Tab. 16. Roczna liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku.	57
Tab. 17. Zestawienie danych dotyczących analizowanej interwencji.....	59
Tab. 18. Etapy zmniejszenia dawki.....	62
Tab. 19. Trombocytopenia.	62
Tab. 20. Neutropenia.	63
Tab. 21. Dostosowanie dawki u chorych z zaburzeniami czynności nerek.	65
Tab. 22. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, deksametazonem, lub z melfalanem i prednizonem.....	67
Tab. 23. Działania niepożądane zgłoszone w okresie po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów leczonych lenalidomidem.	72
.....	77
.....	78

Tab. 26. Rekomendacje refundacyjne dla lenalidomidu w analizowanym wskazaniu.....	79
Tab. 27. Terapie stosowane w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu, bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), t(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek – udział (%).	85
Tab. 28. Zestawienie danych dotyczących bortezomibu	88
Tab. 29. Zalecane dawkowanie bortezomibu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem.....	90
Tab. 30. Modyfikacje dawkowania podczas kolejnych cykli terapii bortezomibem w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem.....	91
Tab. 31. Działania niepożądane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących bortezomib w monoterapii lub terapii skojarzonej.....	94
Tab. 32. Częstość neuropatii obwodowej podczas indukcji leczenia wg toksyczności i rezygnacji z leczenia z powodu neuropatii obwodowej.....	99
Tab. 33. Zestawienie danych dotyczących talidomidu.	101
Tab. 34. Dawki początkowe talidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem.	102
Tab. 35. Zalecane modyfikacje dawek talidomidu w związku z występującą neuropatią w leczeniu pierwszego rzutu szpiczaka mnogiego.	103
Tab. 36. Częstość działań niepożądanych (ang. ADR - <i>adverse drug reaction</i>) leku talidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem.	106
Tab. 37. Porównanie zaburzeń hematologicznych wywoływanych przez terapie skojarzone melfalan, prednizon (MP) oraz melfalan, prednizon, talidomid (MPT) w ramach badania IFM 99-06.....	108
Tab. 38. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytowym.....	111
Tab. 39. Status finansowania lenalidomidu – katalog B (leki dostępne w ramach programu lekowego). ⁴⁰	145
Tab. 40. Status finansowania deksametazonu, prednizonu i melfalanu – katalog A1 (leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym). ⁴⁰	146
Tab. 41. Status finansowania bortezomibu i melfalanu – katalog C (leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym). ⁴⁰	150
Tab. 42. Status finansowania talidomidu – Zarządzenie 180/2019/DGL, Załącznik 1t - Katalog refundowanych substancji czynnych - substancje czynne zawarte w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP.	152
Tab. 43. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	153

Spis rysunków

Rys. 1. Liczba zachorowań na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2017 oraz przewidywana liczba chorych w latach 2018-2022 w Polsce.	22
Rys. 2. Liczba zgonów z powodu szpiczaka mnogiego i nowotworów z komórek plazmatycznych w latach 1999-2017 oraz przewidywana liczba zgonów w latach 2018-2022 w Polsce.	23
Rys. 3. Trendy zachorowalności na szpiczaka w Polsce w latach 1990-2010 w wybranych grupach wieku. ¹⁶	23
Rys. 4. Trendy umieralności na szpiczaka w Polsce w latach 1990-2010 w wybranych grupach wieku. ¹⁶	24
Rys. 5. Etapy rozwoju szpiczaka plazmocytoowego.	25
Rys. 6. Wskaźniki 1-rocznych przeżyć względnych u chorych na szpiczaka w Polsce. ¹⁵	28
Rys. 7. Wskaźniki 5-letnich przeżyć względnych u chorych na szpiczaka w Polsce. ¹⁵	28
Rys. 8. Algorytm postępowania leczniczego u chorych z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytowym. ²	38
Rys. 9. Zasady postępowania terapeutycznego u chorych z objawowym szpiczakiem plazmocytowym. Etapy zaznaczone linią przerywaną (konsolidacja i podtrzymywanie) są opcjonalne. ⁶	42
Rys. 10. Schemat postępowania terapeutycznego u chorych niekwalifikujących się do transplantacji. ²⁷	46
Rys. 11. Liczba chorych ze szpiczakiem złośliwym (ICD-10: C90) w latach 1999-2017 w Polsce oraz przewidywana liczba chorych w latach 2018-2022.....	55

Piśmiennictwo

- ¹ Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2016.
- ² Giannopoulos K., Jamroziak K., Usnarska-Zubkiewicz L., Dytfeld D., Jurczyszyn A., Walewski J., Lech-Marańda E., Walter-Croneck A., Pieńkowska-Grela B., Wróbel T., Charliński G., Jędrzejczak W. W., Małkowski B., Druzd-Sitek A., Robak T., Mańko J., Giebel S., Czepko R., Meder J., Dmoszyńska A., Zlecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskracji plazmocytoowych na rok 2018/2019, *Acta Haematologica Polonica*, 2018, 49(4), 157-206.
- ³ European Medicines Agency (EMA). Revlimid®: Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 18.03.2020 r.]
- ⁴ Wawrzyniak E., Urbańska-Ryś H. Prognostyczne i terapeutyczne znaczenie badań cytogenetycznych u chorych na szpiczaka mnogiego. *Acta Haematologica Polonica* 2009, 40, Nr 1, str. 67-80.
- ⁵ ██████████ Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytoowym (ICD10 C90.0). Analiza kliniczna. Warszawa, marzec 2020.
- ⁶ Polska Unia Onkologii (PUO). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2013 rok. Jamroziak K. Nowotwory z komórek plazmatycznych. <http://onkologia.zalecenia.med.pl/> [dostęp 17.03.2020 r.]
- ⁷ Narodowy Fundusz Zdrowia. Łódzki Oddział Wojewódzki w Łodzi. Leczenie opornych postaci szpiczaka mnogiego (plazmocytoowego). https://nfz-lodz.pl/attachments/3439_Leczenie%20opornych%20postaci%20szpiczaka%20mnogiego-plazmocytoowego.pdf [dostęp 18.03.2020 r.]
- ⁸ Jurczyszyn A. Epidemiologia, diagnoza i objawy szpiczaka mnogiego. Kraków 2011.
- ⁹ Kazandijan D., Multiple Myeloma Epidemiology and Survival, a Unique Malignancy, *Seminars in Oncology*, 2016, 43(6), 676-681.
- ¹⁰ Becker N. Epidemiology of multiple myeloma. *Recent Results Cancer Res.* 2011;183:25-35.
- ¹¹ Bird JM, Owen RG, D'Sa S, Snowden JA et al. on behalf of the Haemato-oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology (BCSH), UK Myeloma Forum; https://academy.myeloma.org.uk/wp-content/uploads/sites/2/2014/08/MYELOMA_GUIDELINE_Feb_2014_for_BCSH1.pdf [dostęp 18.03.2020 r.]
- ¹² Ailawadhi S, Aldoss IT, Yang D, Razavi P, Cozen W, Sher T, Chanan-Khan A. Outcome disparities in multiple myeloma: a SEER-based comparative analysis of ethnic subgroups. *Br J Haematol.* 2012 Apr 26.
- ¹³ National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Multiple Myeloma. Version 3.2020. <http://www.nccn.org> [dostęp: 18.03.2020 r.]
- ¹⁴ Harousseau JL, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010 May;21 Suppl 5:v155-7.
- ¹⁵ Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://onkologia.org.pl/> [dostęp 18.03.2020 r.]
- ¹⁶ Krajowy Rejestr Nowotworów. Szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych (C90). <http://onkologia.org.pl/szpiczak-mnogi-nowotwory-komorek-plazmatycznych-c90/> [dostęp 18.03.2020 r.]
- ¹⁷ Graczyk M, Pyszora A, Krajnik M. Trudności w opiece paliatywnej u chorych z rozpoznany szpiczakiem mnogim. *Medycyna Paliatywna w Praktyce* 2009, 3, 1: 1-11.

- ¹⁸ Greipp P, San Miguel J, Durie B i wsp. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23:3412-20.
- ¹⁹ Jurczyszyn A, Skotnicki A. Nowe leki w terapii szpiczaka mnogiego. *Współczesna Onkologia* 2007;11:186-194.
- ²⁰ Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood*. 2008 Mar 1;111(5):2521-6.
- ²¹ Kaya H, Peressini B, Jawed I, Martincic D, Elaimy AL, Lamoreaux WT, Fairbanks RK, Weeks KA, Lee CM. Impact of age, race and decade of treatment on overall survival in a critical population analysis of 40,000 multiple myeloma patients. *Int J Hematol*. 2012 Jan;95(1):64-70.
- ²² Jurczyszyn A, Skotnicki AB. Szpiczak mnogi. Wybrane zagadnienia. Tom II. Wydanie I, Kraków 2011. http://www.szpiczak.org/wp-content/uploads/dokumenty/ksiazki/szpiczak_mnogi_t2.pdf [dostęp 18.03.2020 r.]
- ²³ Dane polskie prezentowane na kongresie Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów - 12-14.09.2019 r. Dane nie opublikowane.
- ²⁴ Nijhof I. S., van de Donk N. W. C. J., Zweegman S., Lokhorst H. M., Current and New Therapeutic Strategies for Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: An Update, *Drugs*, 2018, 78, 19-37.
- ²⁵ Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2019.
- ²⁶ Rekomendacje Instytutu Hematologii i Transfuzjologii (IHIT). <https://ihit.waw.pl/o-nas/dzialalnosc-instytutu/dzialalnosc-naukowa/rekomendacje-ihit/szpiczak-plazmocytowy> [dostęp 18.03.2020 r.]
- ²⁷ Ludwig H, Sonneveld P, Davies F, Bladé J, Boccadoro M, Cavo M, Morgan G, de la Rubia J, Delforge M, Dimopoulos M, Einsele H, Facon T, Goldschmidt H, Moreau P, Nahi H, Plesner T, San-Miguel J, Hajek R, Sondergeld P, Palumbo A. European perspective on multiple myeloma treatment strategies in 2014. *Oncologist*. 2014 Aug;19(8):829-44.
- ²⁸ Ludwig H, Beksac M, Bladé J, Cavenagh J, Cavo M, Delforge M, Dimopoulos M, Drach J, Einsele H, Facon T, Goldschmidt H, Harousseau JL, Hess U, Kropff M, Leal da Costa F, Louw V, Magen-Nativ H, Mendeleeva L, Nahi H, Plesner T, San-Miguel J, Sonneveld P, Udvardy M, Sondergeld P, Palumbo A. Multiple myeloma treatment strategies with novel agents in 2011: a European perspective. *Oncologist*. 2011;16(4):388-403.
- ²⁹ Ludwig H, Avet-Loiseau H, Bladé J, Boccadoro M, Cavenagh J, Cavo M, Davies F, de la Rubia J, Delimpasi S, Dimopoulos M, Drach J, Einsele H, Facon T, Goldschmidt H, Hess U, Mellqvist UH, Moreau P, San-Miguel J, Sondergeld P, Sonneveld P, Udvardy M, Palumbo A. European perspective on multiple myeloma treatment strategies: update following recent congresses. *Oncologist*. 2012;17(5):592-606.
- ³⁰ Medical Scientific Group (MSAG) to the Myeloma Foundation Australia (MFA). Quach H, Prince HM. on behalf of MSAG. Clinical Practice Guideline: Multiple Myeloma, 2017, v4.
- ³¹ National Institute for Health and Care Excellence. Myeloma: diagnosis and management [NG35]. Published date: February 2016 Last updated: October 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng35/resources/myeloma-diagnosis-and-management-1837394042821> [dostęp 18.03.2020 r.]
- ³² National Institute for Health and Care Excellence. Lenalidomide plus dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. Technology appraisal guidance [TA587]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta587/resources/lenalidomide-plus-dexamethasone-for-previously-untreated-multiple-myeloma-pdf-82607208310213> [dostęp 18.03.2020 r.]
- ³³ Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, Pinto A, Weisel K, Ludwig H, Bahlis N, Banos A, Tiab M, Delforge M, Cavenagh J, Gheraldes C, Lee JJ, Chen C, Oriol A, de la Rubia J, Qiu L, White DJ, Binder D, Anderson K, Fermand JP, Moreau P, Attal M, Knight R, Chen G, Van Oosten-dorp J, Jacques C, Ervin-Haynes A, Avet-Loiseau H, Hulin C, Facon T; FIRST Trial Team. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med*. 2014 Sep 4;371(10):906-17.

³⁴ Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, Hajek R, Dimopoulos MA, Ludwig H, Einsele H, Zweegman S, Facon T, Cavo M, Terpos E, Goldschmidt H, Attal M, Buske C, ESMO Guidelines Committee. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, Volume 28, Issue suppl_4, July 2017, Pages iv52-iv61.

³⁵ National Cancer Institute. PDQ® Adult Treatment Editorial Board. PDQ Plasma Cell Neoplasms (Including Multiple Myeloma) Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Updated: July 19, 2019. <https://www.cancer.gov/types/myeloma/hp/myeloma-treatment-pdq> [dostęp 18.03.2020 r.]

³⁶ Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, Larocca A, Niesvizky R, Morgan G, Landgren O, Hajek R, Einsele H, Anderson KC, Dimopoulos MA, Richardson PG, Cavo M, Spencer A, Stewart AK, Shimizu K, Lonial S, Sonneveld P, Durie BG, Moreau P, Orlovski RZ. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2014 Feb 20;32(6):587-600.

³⁷ Mikhael J, Ismaila N, Cheung M. C., Costello C., Dhodapkar M. V., et al., Treatment of Multiple Myeloma: ASCO AND CCO Joint Clinical Practice Guideline, *Journal of Clinical Oncology*, 2019, 37, 14, 1228-1263.

³⁸ EMA. CHMP post-authorisation summary of positive opinion for Revlimid. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000717/WC500179310.pdf [dostęp 18.03.2020 r.]

³⁹ ██████████ Lenalidomid (Revlimid®) w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C 90.0). Warszawa, marzec 2020.

⁴⁰ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2020-r> [dostęp 18.03.2020 r.]

⁴¹ Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. <http://isip.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> [dostęp 18.03.2020 r.]

⁴² Scottish Medicines Consortium. lenalidomide, 2.5mg, 5mg, 7.5mg, 10mg, 15mg, 20mg and 25mg capsules (Revlimid®) SMC No. (1096/15). 06 November 2015. https://www.scottishmedicine.org.uk/media/1907/lenalidomide_revlimid_final_nov_2015_amended_271115_for_website.pdf [dostęp 18.03.2020 r.]

⁴³ AWMSG. lenalidomide (Revlimid®). Reference No. 2614. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2614> [dostęp 18.03.2020 r.]

⁴⁴ National Centre for Pharmacoeconomics. NCPE Ireland. Lenalidomide (Revlimid®). <http://www.ncpe.ie/drugs/lenalidomide-revlimid/> [dostęp 18.03.2020 r.]

⁴⁵ Haute Autorité de Santé (HAS). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15763_REVLIMID_PIC_EI_myelome_multiple_Avis2_CT15763.pdf [dostęp 18.03.2020 r.]

⁴⁶ PBAC. Public Summary Document - March 2016 PBAC Meeting. Lenalidomide. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-03/files/lenalidomide-psd-march-2016.pdf> [dostęp 18.03.2020 r.]

⁴⁷ PBAC. Public Summary Document - March 2019 PBAC Meeting. Lenalidomide. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-03/files/lenalidomide-psd-march-2019.pdf> [dostęp 18.03.2020 r.]

⁴⁸ PHARMAC 2017. Lenalidomide. <https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2017-08.pdf> [dostęp 18.03.2020 r.]

⁴⁹ PHARMAC 2018. Lenalidomide. <https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-cancer-treatment-subcommittee-minutes-2018-04.pdf> [dostęp 18.03.2020 r.]

⁵⁰ CADTH. pCODR Expert Review Committee (pERC). Final recommendation. Lenalidomide. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_lenalidomide_revlimid_nd-mm_fn_rec.pdf [dostęp 18.03.2020 r.]

⁵¹ Rekomendacja nr 106/2012 z dnia 12 listopada 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Thalidomide Celgene (talidomid) kapsułki twarde, 50 mg, 28 szt. (2 blistry po 14 kapsułek), EAN 5909990652976 we wskazaniu: Thalidomide Celgene w połączeniu z melfalanem i prednizonem w leczeniu pierwszego rzutu nielezonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku ≥ 65 lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/082/REK/RP_106_2012_Talidomid.pdf [dostęp 18.03.2020 r.]

⁵² NFZ. Szpiczak plazmocytowy (mnogi). Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego. https://www.politykazdrowotna.com/uploads/files/2020/01/02/191231_szpiczak_plazmocytowy.pdf [dostęp 20.03.2020 r.]

⁵³ European Medicines Agency (EMA). Thalidomide Celgene®: Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000823/WC500037050.pdf [dostęp 18.03.2020 r.]

⁵⁴ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 114/2012 z dnia 12 listopada 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Thalidomide Celgene (talidomid) we wskazaniu: leczenie pierwszego rzutu, w połączeniu z melfalanem i prednizonem, nielezonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku ≥ 65 lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/082/SRP/U_30_345_121112_stanowisko_114_Talidomid_szpiczak_mnogi.pdf [dostęp 18.03.2020 r.]

⁵⁵ Rekomendacja nr 106/2012 z dnia 12 listopada 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Thalidomide Celgene (talidomid) kapsułki twarde, 50 mg, 28 szt. (2 blistry po 14 kapsułek), EAN 5909990652976 we wskazaniu: Thalidomide Celgene w połączeniu z melfalanem i prednizonem w leczeniu pierwszego rzutu nielezonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku ≥ 65 lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/082/REK/RP_106_2012_Talidomid.pdf [dostęp 18.03.2020 r.]

⁵⁶ European Medicines Agency (EMA). Velcade®: Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/velcade-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 18.03.2020 r.]

⁵⁷ http://www.przetargi.egospodarka.pl/81724_Dostawa-produktu-leczniczego-o-nazwie-Talizer-Thalidomide-100-mg-import-docelowy_2009_2.html [dostęp 18.03.2020 r.]

⁵⁸ http://www.przetargi.egospodarka.pl/110327_Dostawa-produktu-leczniczego-MYRIN_2016_2.html [dostęp 18.03.2020 r.]

⁵⁹ Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. December 2018. <https://www.fda.gov/media/71195/download> [dostęp 18.03.2020 r.]

⁶⁰ Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, Blade J, Richardson P, Orlowski R, Siegel D, Jagannath S, Facon T, Avet-Loiseau H, Lonial S, Palumbo A, Zonder J, Ludwig H, Vesole D, Sezer O, Munshi NC, San Miguel J; International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 2011 May 5;117(18):4691-5.