

Lenalidomid (Revlimid®)  
w skojarzeniu z bortezomibem  
i deksametazonem w leczeniu  
dorosłych chorych z nieleczonym  
uprzednio szpiczakiem  
plazmocytowym, którzy nie  
kwalifikują się do przeszczepu

**Analiza problemu decyzyjnego**

Warszawa, 2020

#### **Autorzy**

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

#### **Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel./fax +48 22 468 05 34  
kontakt@healthquest.pl  
<http://www.healthquest.pl>

#### **Konflikt interesów**

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Celgene Sp. z o.o.

#### **Zamawiający**

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

# Spis treści

<b>Spis treści</b> .....	2
<b>Wykaz skrótów i akronimów</b> .....	4
<b>Streszczenie</b> .....	6
<b>1 Cel analizy</b> .....	10
<b>2 Problem zdrowotny</b> .....	11
2.1 Definicja problemu zdrowotnego.....	11
2.1.1 Klasyfikacja.....	11
2.1.2 Etiologia i patogenez.....	12
2.1.3 Rozpoznawanie.....	12
2.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie.....	15
2.1.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	19
2.1.6 Aktualne postępowanie medyczne.....	26
2.1.6.1 Leczenie pierwszej linii.....	28
2.1.6.2 Leczenie postaci opornych i nawrotowych.....	29
2.1.6.3 Terapia wspomagająca.....	30
2.1.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	31
2.2 Wybór populacji docelowej.....	41
2.2.1 Liczebność populacji docelowej.....	41
<b>3 Interwencja</b> .....	45
3.1 Dane produktu.....	45
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	48
3.1.2 Przeciwwskazania.....	49
3.1.3 Przedawkowanie.....	49
3.1.4 Działania niepożądane.....	49
3.2 Status refundacyjny w Polsce.....	57
3.2.1 Warunki refundacji.....	57
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny.....	58
3.2.3 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach.....	60
3.2.4 Refundowane technologie medyczne.....	61
<b>4 Komparatory</b> .....	63
4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów.....	63
4.2 Charakterystyka komparatorów.....	66
4.2.1 Bortezomib.....	66
4.2.1.1 Dane produktu.....	66
4.2.1.2 Mechanizm działania.....	66
4.2.1.3 Zarejestrowane wskazania.....	67
4.2.1.4 Dawkowanie i sposób podania.....	67

4.2.1.5	Przeciwskazania .....	70
4.2.1.6	Przedawkowanie .....	70
4.2.1.7	Działania niepożądane .....	70
4.2.2	Talidomid .....	76
4.2.2.1	Dane produktu .....	76
4.2.2.2	Mechanizm działania .....	77
4.2.2.3	Zarejestrowane wskazania .....	77
4.2.2.4	Dawkowanie i sposób podania .....	77
4.2.2.5	Przeciwskazania .....	80
4.2.2.6	Przedawkowanie .....	80
4.2.2.7	Działania niepożądane .....	80
<b>5</b>	<b>Dotychczasowa ocena Rady Konsultacyjnej/Rady Przejrzystości AOTM/T</b> .....	<b>85</b>
<b>7</b>	<b>Efekty zdrowotne</b> .....	<b>115</b>
<b>8</b>	<b>Rodzaj i jakość dowodów</b> .....	<b>117</b>
<b>9</b>	<b>Dotychczasowe finansowanie</b> .....	<b>118</b>
<b>10</b>	<b>Problem decyzyjny wg PICO</b> .....	<b>127</b>
	<b>Spis rysunków</b> .....	<b>129</b>
	<b>Spis tabel</b> .....	<b>130</b>
	<b>Bibliografia</b> .....	<b>132</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ANC</b>	liczba bezwzględna neutrofilii (ang. <i>Absolute Neutrophil Count</i> )
<b>allo-HSCT</b>	allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i> )
<b>auto-HSCT</b>	autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>autologous hematopoietic stem cell transplantation</i> )
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BCSH</b>	British Committee for Standards in Haematology
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CR</b>	całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete response</i> )
<b>CyBorD</b>	cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon
<b>DLT</b>	toksyczność ograniczająca dawkę (ang. <i>Dose Limiting Toxicity</i> )
<b>DOR</b>	czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i> )
<b>EMA</b>	European Medicines Agency
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>U.S. Food and Drug Administration</i> )
<b>G-CSF</b>	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i> )
<b>Hb</b>	hemoglobina
<b>Ig</b>	immunoglobulina
<b>IMWG</b>	International Myeloma Working Group
<b>ISS</b>	International Staging System
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>MGUS</b>	gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (ang. <i>Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance</i> )
<b>MM</b>	szpiczak mnogi (ang. <i>multiple myeloma</i> )
<b>MP</b>	melfalan/prednizon
<b>MPR</b>	melfalan/prednizon/lenalidomid
<b>MPT</b>	melfalan/prednizon/talidomid
<b>MSAG</b>	Medical Scientific Advisory Group
<b>MSS</b>	przeżycie specyficzne dla chorych ze szpiczakiem mnogim (ang. <i>myeloma-specific survival</i> )
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NCI CCC</b>	National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria
<b>NICE</b>	The National Institute for Health and Care Excellence
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>PBSCT</b>	autologiczna transplantacja komórek macierzystych krwi obwodowej (ang. <i>peripheral blood stem cell transplantation</i> )
<b>PFS</b>	przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i> )
<b>PR</b>	częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>partial response</i> )
<b>R</b>	lenalidomid (Revlimid®)
<b>R-ISS</b>	Revised International Staging System

<b>RCT</b>	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>Rd</b>	lenalidomid/deksametazon w niskiej dawce
<b>RSS</b>	umowa podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )
<b>SMM</b>	bezobjawowy/tłący szpiczak mnogi (ang. <i>smouldering multiple myeloma</i> )
<b>T</b>	talidomid
<b>TNT</b>	czas do następnego leczenia (ang. <i>time to next treatment</i> )
<b>TTP</b>	czas do progresji choroby (ang. <i>time to progression</i> )
<b>UKMF</b>	UK Myeloma Forum
<b>V</b>	bortezomib (Velcade®)
<b>VGPR</b>	bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>very good partial response</i> )
<b>VMP</b>	melfalan/prednizon/bortezomib

## Streszczenie

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

Szpiczak mnogi (ICD 10 - C90.0) nazywany również szpiczakiem plazmocytozym lub plazmocytomą (łac. *myeloma plasmacytium*, *myeloma multiplex*; ang. *plasma cell myeloma*, *multiple myeloma*, *MM*) jest wieloetapowo przebiegającą chorobą nowotworową charakteryzującą się proliferacją i gromadzeniem monoklonalnych plazmocytoz w wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę bądź jej fragmenty.<sup>1</sup>

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

Na całym świecie szpiczak plazmocytozy stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych, ok. 14% nowotworów układu krwiotwórczego<sup>1,2</sup> i jest drugim najczęstszym nowotworem krwi po chłoniakach niezaiamicznych.<sup>10,11</sup> Na całym świecie rocznie odnotowuje się 86 tys. nowych przypadków zachorowań na szpiczaka plazmocytozy (47 tys. mężczyzn i 39 tys. kobiet), co stanowi ok. 0,8% nowych przypadków zachorowań na wszystkie nowotwory. Rocznie z powodu szpiczaka 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.<sup>12</sup>

Autozmy polskich i międzynarodowych wytycznych dotyczących leczenia dorosłych chorych z wcześniej nieleczonym szpiczakiem plazmocytozym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, zalecają przede wszystkim schematy **MPT (melfalan, prednizon, talidomid)**<sup>13,14,15</sup> i **VM (bortezomib, melfalan, prednizon)**<sup>16,17,18,19,20</sup>.

Jako komparatory dla lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytozym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych przyjęto najczęściej stosowane w warunkach polskich terapie refundowane, a więc schematy oparte na bortezomibie, tj. **schemat VM (bortezomib, melfalan, prednizon)** i **VD (bortezomib, talidomid, deksametazon)** oraz **schemat MPT (melfalan, prednizon, talidomid)**.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z niezczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych
Intervencja (I)	lenalidomid (Revlimid®, Celgene) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem*
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• schemat VMP**</li> <li>• schemat MPT***^</li> <li>• schemat VTD^^†</li> </ul>
Efekty zdrowotne (O)	<p>ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS),</li> <li>• przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS),</li> <li>• odpowiedź na leczenie,</li> <li>• czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie.</li> </ul> <p>ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane łącznie,</li> <li>• zdarzenia niepożądane stopnia <math>\geq 3</math>,</li> <li>• zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym leczeniem,</li> <li>• zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,</li> <li>• zdarzenia niepożądane powodujące redukcję dawki,</li> <li>• zdarzenia niepożądane powodujące czasowe przerwanie leczenia,</li> <li>• poszczególne hematologiczne zdarzenia niepożądane,</li> <li>• poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane,</li> <li>• pozostałe zdarzenia niepożądane,</li> <li>• zgony,</li> <li>• drugie pierwotne nowotwory.</li> </ul>
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania randomizowane z grupą kontrolną,</li> <li>• badania wtórne,</li> <li>• badania oceniające efektywność praktyczną.</li> </ul>

\* leczenie początkowe (maksymalnie 8 cykli): lenalidomid w dawce 25 mg doustnie raz na dobę w dniach od 1. do 14. każdego 21-dniowego cyklu, bortezomib we wstrzyknięciu podskórnym (1,3 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała) dwa razy w tygodniu w dniach 1., 4., 8. i 11. każdego 21-dniowego cyklu, deksametazon w dawce 20 mg/dobę doustnie w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. powtarzanych 21-dniowych cykli; kontynuacja leczenia (do progresji choroby): 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/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/d w dniach 1-4 każdego 42-dniowego cyklu, prednizon w dawce 60 mg/m<sup>2</sup>/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);

^ 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  $1,3 \text{ mg/m}^2$ , 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.

# 1 Cel analizy

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

Definiowanie problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania Rvd 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 (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacje analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacje efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacje aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych (m.in. uzasadnienie grupy limitowej i ceny);
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

## 2 Problem zdrowotny

### 2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Szpiczak mnogiej (ICD 10 - C90.0) nazywany również szpiczakiem plazmocytowym lub plazmocytomą (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 immunoglobulinę bądź jej fragmenty.<sup>1</sup>

#### 2.1.1 Klasyfikacja

Wyróżnia się 3 systemy służące do oceny stadium zaawansowania klinicznego szpiczaka mnogiego, w tym opracowaną najdawniej klasyfikację Duriego i Salmona, Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (ISS, *International Staging System*) oraz najnowszy Zmodyfikowany Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (R-ISS, *Revised International Staging System*).<sup>2,3</sup> Dwa ostatnie systemy są tylko pośrednio związane z masą nowotworu, natomiast przede wszystkim definiują kategorii rokownicze.<sup>2</sup>

We współczesnej praktyce powinna być stosowana przede wszystkim klasyfikacja R-ISS. W sytuacji gdy u pacjenta nie określono cytogenetycznych czynników ryzyka, do oceny zaawansowania należy używać klasyfikacji ISS. Klasyfikacja Duriego i Salmona ma obecnie głównie znaczenie historyczne.<sup>2</sup>

Podział szpiczaka mnogiego w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego wg ISS oraz R-ISS przedstawiono w rozdz. 2.1.4 (Tab. 4, Tab. 5).

Do odmian szpiczaka plazmocytoowego zaliczamy:

1. **Szpiczak bezobjawowy (tłący)** - stanowi 10-15% wszystkich przypadków szpiczaka plazmocytoowego i cechuje go na ogół bezobjawowy lub skąpoobjawowy przebieg. Ryzyko progresji do postaci objawowej wynosi ok. 10%/rok w ciągu pierwszych 5 lat, 3%/rok w następnych 5 latach, a w kolejnych 1%/rok. Obecnie nie zaleca się leczenia chorych na szpiczaka bezobjawowego. Należy ich jedynie ściśle monitorować pod kątem progresji choroby. Próby wczesnej interwencji terapeutycznej (w ramach badań klinicznych) mogą być uzasadnione w grupie chorych o dużym ryzyku progresji.
2. **Guz plazmocytoowy odosobniony** - występuje jako pojedynczy guz w kości i stanowi <5% wszystkich nowotworów plazmocytoowych. U części chorych (1-2%) guz może lokalizować się poza układem kostnym.
3. **Białaczkę plazmocytoową** - stanowi najbardziej zaawansowane stadium szpiczaka, a kryterium rozpoznania jest liczba nowotworowych plazmocytoów we krwi >2000/ $\mu$ l lub >20% krążących leukocytoów. Wyróżnia się białaczkę plazmocytoową pierwotną (*de novo*) i wtórną, która występuje jako schyłkowe stadium szpiczaka plazmocytoowego. Obie postaci przebiegają agresywnie i w obu obserwuje się inaktywację TP53 (strażnik genomu) przez mutację kodującą lub delecję 17p13, co się wiąże ze złym rokowaniem i krótkim czasem przeżycia. Większość chorych przeżywa tylko kilka miesięcy od rozpoznania.
4. **Zespół POEMS** - bardzo rzadka (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.<sup>1</sup>

## 2.1.2 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.<sup>4</sup>

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

Rozwój szpiczaka jest kilkietapowy. W następstwie translokacji chromosomowych w obrębie genów łańcucha ciężkiego immunoglobulin, powstających w czasie przełączania klasy i somatycznych hipermutacji, dochodzi do zestawienia sekwencji wzmacniających geny kodujące immunoglobuliny z onkogenami, co prowadzi do unieśmiertelnienia komórki i pojawienia się ograniczonej liczby monoklonalnych plazmocytów (MGUS). Komórka, w której dochodzi do zmian zapoczątkowujących proces nowotworowy, to najprawdopodobniej limfocyt B pamięci immunologicznej. Przejściu MGUS w szpiczaka plazmocytozowego sprzyjają niestabilność kariotypu i dodatkowe aberracje genetyczne obejmujące geny *MYC*, *BRAF* i *RAS* (*KRAS*, *NRAS*). Badania genomu wykazały znaczną różnorodność subklonalną w szpiczaku, co się wiąże z opornością na leczenie i szybkim nawrotem choroby. Nowotworowe komórki plazmatyczne szpiczaka wytwarzają poza immunoglobulinami wiele cytokin i same podlegają ich wpływowi, co stymuluje ich proliferację - jest to charakterystyczna cecha tych komórek. Komórki szpiczakowe ponadto wchodzi w liczne interakcje z komórkami podścieliska szpiku, w czym pośredniczą różne cząsteczki, m.in. VCAM-1 i integryna VLA-4. W wyniku tej interakcji zwiększa się wydzielanie IL-6 i VEGF, które, stymulując angiogenezę, promują wzrost szpiczaka.<sup>1</sup>

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

## 2.1.3 Rozpoznawanie

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

Biopsja aspiracyjna jest badaniem pomocniczym i nie może stanowić podstawy rozpoznania szpiczaka. Obecność białka monoklonalnego nie jest niezbędna do rozpoznania szpiczaka plazmocytoowego.<sup>3</sup>

Szpiczaka plazmocytoowego rozpoznaje się w przypadku stwierdzenia obecności co najmniej jednego z objawów SLiM CRAB (patrz tabela poniżej), który jest skutkiem klonalnego rozrostu plazmocytoów i tym samym nie może być tłumaczony innym zaburzeniem lub chorobą towarzyszącą.<sup>3</sup>

Szpiczaka odosobnionego (*plasmocytoma*) rozpoznaje się poprzez stwierdzenie klonalnego nacieku plazmocytoów 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 plazmocytoów (SLiM CRAB; patrz tabela poniżej).<sup>3</sup>

**Tab. 2. Zmodyfikowane kryteria narządowego uszkodzenia związanego ze szpiczakiem plazmocytoowym (SLiM CRAB).<sup>3</sup>**

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 $>1,77$ 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 plazmocytoów w szpiku lub biopsji tkankowej co najmniej 60%
Li ( <i>Light Chains</i> ) - łańcuchy lekkie	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. 3. Zmodyfikowane kryteria narządowego uszkodzenia związanego ze szpiczakiem plazmocytoowym (SLiM CRAB).<sup>3</sup>**

MGUS (nie-IgM)	MGUS (IgM)	MGUS (kappa lub lambda)	Szpiczak bezobjawowy
Białko monoklonalne w surowicy (IgG lub IgA) $<30$ g/l	Białko monoklonalne w surowicy (IgM) $<30$ g/l	Nieprawidłowy stosunek stężeń wolnych łańcuchów lekkich w surowicy (kappa/lambda) (FLCr; free light chain concentration ratio) ( $<0,26$ lub $>1,65$ ) oraz	Białko monoklonalne w surowicy (IgG lub IgA) $\geq 30$ g/l lub

		wzrost stężenia klonalnych tańcuchów w lekkich (ang. involved) w surowicy przy nieprawidłowym FLCr oraz brak gammapatii tańcucha ciężkiego w immunofiksacji oraz białko monoklonalne w dobowej zbiórce moczu <500 mg/24 h	białko monoklonalne w dobowej zbiórce moczu 1500 mg/24 h
oraz odsetek klonalnych plazmocytoów w szpiku < 10%	oraz odsetek klonalnych limfoplazmocytoów w szpiku < 10%	oraz odsetek klonalnych plazmocytoów w szpiku < 10%	oraz odsetek klonalnych plazmocytoów 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

#### 1. Morfologia krwi obwodowej

- niedokrwistość normocytowa, normochromiczna (u ok. 70% chorych w chwili rozpoznania szpiczaka, u >90% w trakcie choroby), rzadziej makrocytoza (u ok. 9%);
- rulonizacja erytrocytoów (u ok. 50%);
- w białacze plazmocytoowej zwiększona liczna plazmocytoów >2000/μl (u 1,5%);
- leukopenia (u ok. 20%);
- małopłytkowość (u ok. 5%).

#### 2. Morfologia szpiku i immunofenotyp

Biopsja aspiracyjna ujawnia zwiększony odsetek plazmocytoów. Nieprawidłowe białko M gromadzone wewnątrz plazmocytoów 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 analiz przkow wykrywa się zaburzenia chromosomowe u 20-30%, a technik FISH - u 50-70% chorych. Są to najczęściej translokacje zachodzące między *locus* genu arcucha 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 hiperdiploidie. Postaci hiperdiploidalna występuje częściej u osób starszych, jest mniej agresywna klinicznie, rzadziej wiąże się z występowaniem niewydolności nerek. Gorzej rokuj postaci niehiperdiploidalne, szczególnie hipodiploidalne.

#### 4. Inne badania laboratoryjne

- OB >40 mm po 1h (u 84%), często 3-cyfrowe;
- zaburzenia białek w surowicy i moczu spowodowane obecnością białka monoklonalnego (białka M) będącego całą czsteczk immunoglobuliny (IgG u ok. 60%, IgA u ok. 20%, rzadko IgD, IgE, IgM lub jednocześnie  $\geq 2$  klasy) skłdajc się z 2 arcuchw ciężkich tej samej klasy ( $\gamma$  dla IgG,  $\alpha$  dla IgA) i z 2 arcuchw lekkich tego samego rodzaju ( $\kappa$  lub  $\lambda$ ) lub będącego arcuchem lekkim immunoglobuliny (Ig) tego samego rodzaju ( $\kappa$  lub  $\lambda$ ).
- krioglobulinemia (u ok. 5%) - typi I lub II;
- hiperkalcemia (u ok. 30% chorych w chwili rozpoznania);
- zwiększone stężenie B<sub>2</sub>-mikroglobuliny w surowicy;
- zwiększone stężenie białka C-reaktywnego (odzwierciedla aktywnoc IL-6);
- zwiększona aktywnoc 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, osteopenie i osteoporoz, złamania patologiczne, np. złamania kompresyjne kręgw. Radiogramy powinny obejmowa czaszk, kości ramienne, kości udowe, miednic, kręgosłup oraz okolice bolesne. Jeśli obrazy radiologiczne obszarów związanych z dolegliwościami bólowymi nie wykazują zmian patologicznych, należy wykona badania dokłdniejsze: tomografi komputerową i/lub rezonans magnetyczny lub pozytonową tomografi emisyjną (wykrywają zmiany kostne u 80-90% chorych z objawowym szpiczakiem plazmocytowym).

#### Rozpoznanie rznicowe:

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

## 2.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

### Obraz kliniczny

Klinicznie najbardziej typową prezentacj szpiczaka plazmocytowego stanowi bole kostne, obecne u około 70% chorych w okresie rozpoznania. Spośród innych objawów najczęściej występują: niedokrwistoc (u ok. 60% chorych), niewydolnoc nerek (ok. 20%), hiperkalcemia



(ok. 13%) oraz nawrotowe zakażenia bakteryjne i wirusowe (nawet do 10-krotnie częściej niż w populacji kontrolnej). Niespecyficzność tych objawów jest przyczyną częstego rozpoznawania szpiczaka plazmocytozy w bardzo zaawansowanym stadium.<sup>2</sup>

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

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

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]).<sup>1</sup>

Zmniejszenie ilości prawidłowych immunoglobulin oraz zaburzenia w subpopulacjach limfocytów T prowadzą do zwiększonej zapadalności na infekcje układu oddechowego i moczowego.<sup>1</sup> Infekcje stanowią jedną z głównych przyczyn zgonów chorych ze szpiczakiem mnogim.<sup>5</sup>

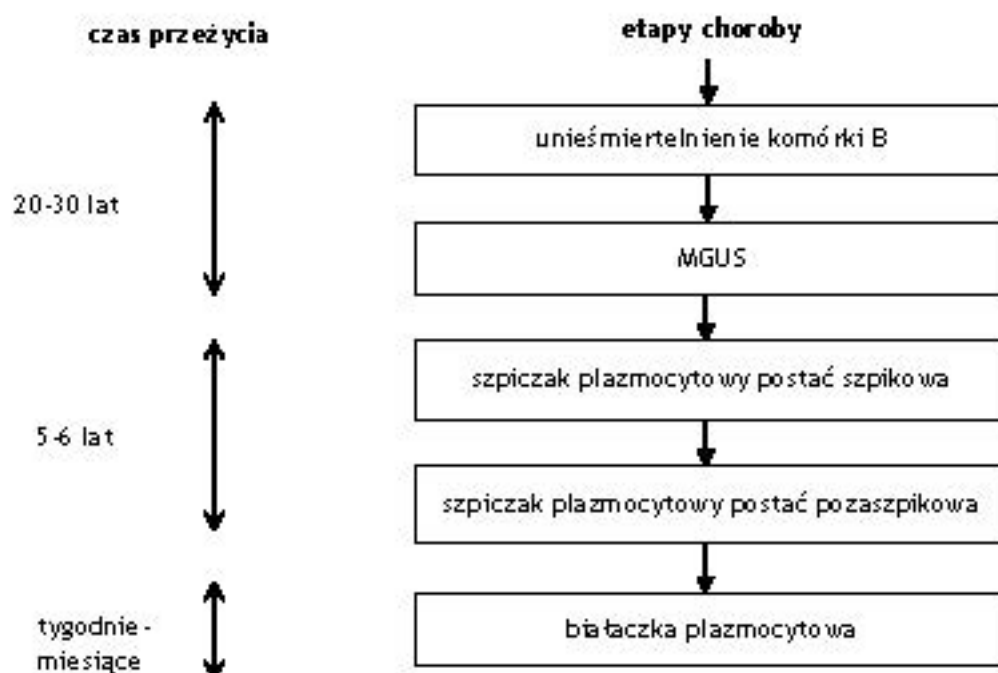
Objawy niewydolności nerek (u ok. 20-30% chorych w chwili rozpoznania szpiczaka) występują wskutek dużych ilości łańcuchów lekkich immunoglobulin w moczu, co prowadzi do powstania waleczków wewnątrz cewek i rozwoju cewkowo-śródmiażdżowego zapalenia nerek (łańcuchy lekkie mają właściwości nefrotoksyczne; nefropatia waleczkowa - 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 śródmiażdżowego zapalenia nerek. Do niewydolności nerek prowadzić może także amyloidoza AL lub choroby złogów łańcuchów lekkich oraz hiperurykemia.<sup>1</sup>

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

### Przebieg naturalny i rokowanie

Szpiczak plazmocytozy pozostaje nadal nawrotową i nieuleczalną chorobą.<sup>3</sup> Rozwój szpiczaka jest kilkietapowy - etapy rozwoju choroby przedstawiono na poniższej rycinie. Czas między pojawieniem się pierwszych zmian genetycznych i unieśmiertelnieniem komórki B centrum rozrodczego grudki chłonnej a wystąpieniem pełnoobjawowej choroby wynosi 20-30 lat, a nawet dłużej. U około 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.<sup>1,2</sup> W ostatniej dekadzie dzięki zastosowaniu nowych leków uzyskano co najmniej podwojenie mediany czasu życia chorych, która obecnie kształtuje się na poziomie 5-7 lat. Należy jednak wziąć pod uwagę, że poprawa rokowania dotyczy przede wszystkim pacjentów z grupy standardowego ryzyka.<sup>2</sup>

Rys. 1. Etapy rozwoju szpiczaka plazmocytozy.



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 B<sub>2</sub>-mikroglobuliny i albuminy. U osób w I stadium choroby (B<sub>2</sub>-mikroglobulina <3,5 mg/l i albumina >35 g/l) mediana przeżycia wynosi 62 miesiące, jednak w przypadku grupy o najgorszym rokowaniu (III stadium; B<sub>2</sub>-mikroglobulina >5,5 mg/l) mediana przeżycia wynosi jedynie 29 miesięcy (patrz tabela poniżej).<sup>6</sup>

Tab. 4. Stopnie zaawansowania szpiczaka plazmocytozy wg ISS.<sup>2,3</sup>

Stadium	Paramter	Mediana czasu przeżycia (m-ce)
1	B <sub>2</sub> -mikroglobulina <3,5 mg/l Albumina ≥ 3,5 g/d	62
2	B <sub>2</sub> -mikroglobulina <3,5 mg/l Albumina < 3,5 g/d lub B <sub>2</sub> -mikroglobulina 3,5-5,5 mg/l	45
3	B <sub>2</sub> -mikroglobulina > 5,5 mg/l	29

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

Tab. 5. Zmodyfikowana międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytozy (R-ISS).<sup>2,3</sup>

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	niespełniający kryteriów R-ISS 1 lub R-SS 3	62%
3	b2-M > 5,5 mg/l i del(17p) i/lub t(4;14) i/lub t(14;16) i/lub LDH powyżej normy	40%

b2-M - B<sub>2</sub>-mikroglobulina.

Delecja chromosomu 13. (del 13) wykryta w standardowym badaniu cytogenetycznym również wiąże się ze zdecydowanie krótszym czasem przeżycia.<sup>7</sup>

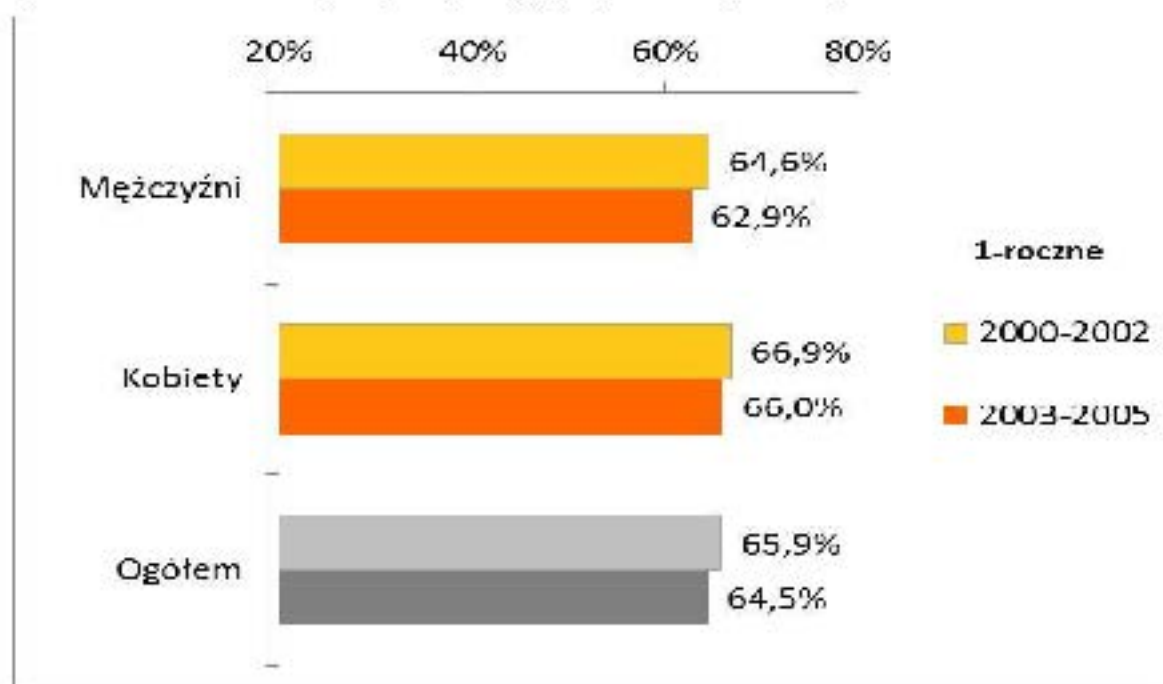
Na całym świecie średnie 5-letnie przeżycie wynosi 15-20%, jednak rozwój technik diagnostycznych oraz zastosowanie nowych leków spowodowały wzrost średniej długości życia nawet do 10 lat lub więcej.<sup>12</sup> Według innych doniesień, przeprowadzone badania populacyjne wykazały wydłużenie względnego 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.<sup>8</sup>

W badaniu przeprowadzonym na danych pochodzących od ponad 40 tys. Amerykanów z MM zdiagnozowanym w latach 1973-2003 wykazano, że średni wiek rozpoznania choroby wynosi 68,3 roku, średnia przeżywalność - 30 miesięcy, a mediana przeżywalności - 19 miesięcy. Analiza danych wykazała zwiększone przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) u chorych zamieszkujących wyspy Pacyfiku, natomiast zmniejszone u Indian i chorych pochodzących z Alaski.<sup>9</sup> Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do OS dla chorych rasy czarnej i białej,<sup>9</sup> pomimo że inne analizy wskazują na wyższą częstość występowania szpiczaka mnogiego i wyższą przeżywalność Afroamerykanów w porównaniu z przedstawicielami rasy białej.<sup>14</sup> Na przeżywalność wpływ ma również wiek: chorzy <65. r. charakteryzują się większą przeżywalnością w porównaniu z chorymi w wieku 65.-75. r. i znacznie większą w porównaniu z chorymi w wieku >75. r.<sup>9</sup>

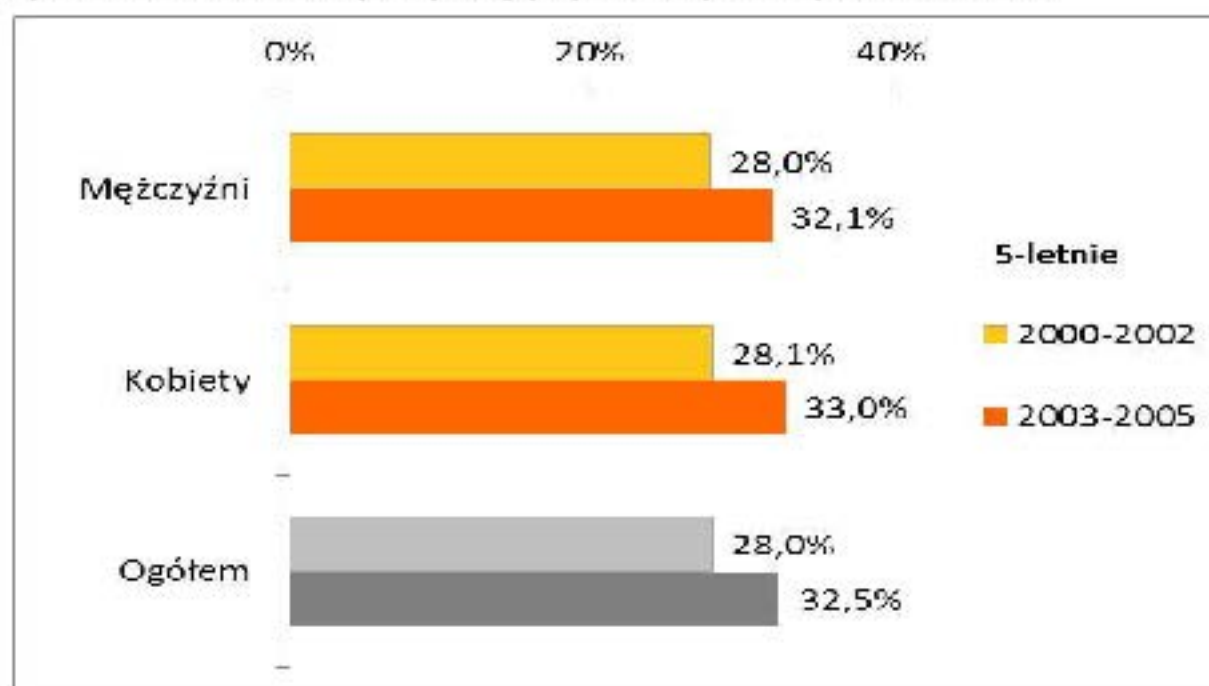
W badaniu, którego celem było wykazanie różnic zachorowalności i umieralności na szpiczaka plazmocytowego w zależności od grupy etnicznej przeprowadzonym na populacji amerykańskiej wykazano, że Azjaci wyróżniają się najlepszym średnim OS (2,7 roku) i przeżyciem specyficznym dla chorych ze szpiczakiem 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 r.ż. Ogólna przeżywalność w ciągu kolejnych lat była najwyższa wśród przedstawicieli rasy białej (1,3 roku) i najniższa wśród Azjatów (0,5 roku). Ponadto, w badaniu wykazano, że kobiety charakteryzują się wyższym OS i MSS niż mężczyźni. Warto zauważyć, że podane rozbieżności pomiędzy rasami mogą być wieloczynnikowe i wymagają dalszych badań.<sup>14</sup>

W Polsce wśród pacjentów, u których zdiagnozowano szpiczaka plazmocytowego 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 Rys. 2). Przeżycia 5-letnie wśród pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym 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 Rys. 3).<sup>18</sup>

Rys. 2. Wskaźniki 1-rocznych przeżyć względnych u chorych na szpiczaka w Polsce.<sup>17</sup>



Rys. 3. Wskaźniki 5-letnich przeżyć względnych u chorych na szpiczaka w Polsce.<sup>17</sup>



### 2.1.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Na całym świecie szpiczak plazmocytowy stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych występujących u ludzi, ok. 10-15% nowotworów układu krwiotwórczego (hematologicznych)<sup>2</sup> i jest drugim najczęstszym nowotworem krwi po chłoniakach nieziarniczych.<sup>14,15</sup> Występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet (ok. 1,2-1,5-krotnie większe ryzyko wystąpienia),<sup>2</sup> szczyt zachorowań przypada na 7. dekadę życia, ale może wystąpić w każdym okresie: ok. 5%

chorych jest w wieku <60. r.ż., a <2% przed 40. r.ż.<sup>1</sup> Zachorowalność na szpiczaka plazmocytozy w Europie wynosi średnio 5,5 na 100 tys. osób rocznie<sup>2</sup> i jest związana z rasą: 1 nowy przypadek na 100 tys. osób pochodzenia azjatyckiego, 4 na 100 tys. osób rasy kaukaskiej, 8-10 na 100 tys. osób pochodzenia afrykańskiego.<sup>10</sup>

Na całym świecie rocznie odnotowuje się 86 tys. nowych przypadków zachorowań na szpiczaka plazmocytozy (47 tys. mężczyzn i 39 tys. kobiet), co stanowi ok. 0,8% nowych przypadków zachorowań na wszystkie nowotwory. Rocznie z powodu MM umierają 63 tys. chorych (33 tys. mężczyzn i 30 tys. kobiet), co stanowi ok. 0,9% wszystkich zgonów z powodu raka. Współczynniki zachorowalności standaryzowane na wiek dla mężczyzn i kobiet wynoszą odpowiednio 1,7 i 1,2, natomiast umieralności 1,2 i 0,9 na 100 tys. osób. Największa zapadalność na szpiczaka obserwowana jest w uprzemysłowionych regionach Australii/Nowej Zelandii, Europy i Ameryki Północnej, natomiast najniższa w zachodniej Afryce, Melanezji i wschodniej Azji. Porównania pomiędzy grupami etnicznymi w Stanach Zjednoczonych wykazały prawie dwukrotnie większą zapadalność na MM u przedstawicieli rasy czarnej w porównaniu z rasą białą, natomiast mieszkańcy pochodzenia azjatyckiego, zwłaszcza Chińczycy i Japończycy, charakteryzują się znacznie niższą częstością występowania MM.<sup>12</sup> Ponadto, w innych badaniach wykazano, że szpiczak plazmocytozy częściej występuje w afro-karaibskich grupach etnicznych w porównaniu z rasą kaukaską.<sup>13</sup> Współczynniki zachorowalności i umieralności w krajach azjatyckich utrzymują się na tym samym poziomie, natomiast rosną powoli wśród przedstawicieli rasy białej w krajach zachodnich i rasy czarnej w USA. Przyczyny przedstawionych różnic pomiędzy rasami, jak również wzrost zachorowalności wśród przedstawicieli rasy białej w krajach zachodnich nie są znane. Stałe udoskonalanie technik diagnostycznych i bardziej zaawansowany przeciętny wiek populacji ogólnej mogą częściowo wyjaśniać rosnący w ciągu ostatnich kilku dekad wskaźnik zapadalności.<sup>12</sup> 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.<sup>11</sup>

W Stanach Zjednoczonych rocznie na szpiczaka plazmocytozy zapada średnio 20 tys. osób, a umiera 10 tys. osób.<sup>14</sup> Dane *The American Cancer Society* wskazują, że w 2019 roku w USA odnotowano 32 110 nowych przypadków zachorowań oraz 12 960 zgonów. Szpiczak plazmocytozy jest najczęściej rozpoznawany u osób w wieku 65-74 lat (mediana wieku chorych w momencie rozpoznania szpiczaka wynosi 69 lat).<sup>15</sup> W badaniu, którego celem było wykazanie różnic zachorowalności i umieralności na szpiczaka plazmocytozy w zależności od grupy etnicznej przeprowadzonym na populacji amerykańskiej wykazano, że Latynosi charakteryzują się najniższym średnim wiekiem, w którym choroba jest rozpoznawana (65 lat), podczas gdy przedstawiciele rasy białej najwyższym (71 lat).<sup>14</sup>

Częstość występowania szpiczaka plazmocytozy w Europie wynosi 4,5-6,0 na 100 tys. osób rocznie, natomiast śmiertelność 4,1 na 100 tys. osób rocznie. Rozpoznanie następuje średnio w wieku 63-70 lat.<sup>16</sup> Współczynniki zachorowalności standaryzowane na wiek dla mężczyzn i kobiet wynoszą odpowiednio 4,0 i 2,6 w Północnej Europie, 4,0 i 2,5 w Zachodniej Europie, 3,5 i 2,0 w Południowej Europie, natomiast w Centralnej i Wschodniej Europie - 1,6 i 1,0. Współczynniki umieralności standaryzowane na wiek dla mężczyzn i kobiet wynoszą odpowiednio 2,9 i 1,9 w Północnej Europie, 2,7 i 1,9 w Zachodniej Europie, 2,5 i 1,6 w Południowej Europie, natomiast w Centralnej i Wschodniej Europie - 1,3 i 0,8.<sup>16</sup>

Roczna zapadalność na szpiczaka plazmocytozy w Wielkiej Brytanii wynosi 60-70 chorych na 1 mln osób, a ogólna liczba chorych rośnie prawdopodobnie na skutek większej

przeżywalności. Choroba najczęściej diagnozowana jest w wieku ok. 70 lat, tylko 15% chorych ma mniej niż 60 lat.<sup>13</sup>

Na podstawie Krajowej Bazy Danych Nowotworowych prowadzonej przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie, zapadalność na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w Polsce stanowi ok. 0,97% zapadalności na wszystkie nowotwory i w 2017 roku wyniosła 1600 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 Tab. 6).<sup>17</sup> 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 1407 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 Tab. 7).<sup>17</sup> W poniższej tabeli przedstawiono liczbę zachorowań oraz liczbę zgonów z powodu szpiczaka mnogiego i nowotworów z komórek plazmatycznych w latach 1999-2017.<sup>17</sup>

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

**Tab. 6. Liczba zachorowań i liczba zgonów na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2017 w Polsce.<sup>17</sup>**

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

Rok	Liczba zachorowań	Liczba zgonów
2011	1306	1146
2012	1413	1223
2013	1504	1164
2014	1498	1282
2015	1541	1327
2016	1452	1332
2017	1600	1407

**Tab. 7. 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.<sup>17</sup>**

Rok	Liczba zachorowań	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W <sup>SM</sup> )	Ryzyko skumulowane	Liczba zgonów	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W <sup>SM</sup> )	Ryzyko skumulowane
<b>mężczyźni</b>								
1999	373	1,99	1,58	0,20	356	1,89	1,51	0,20
2000	408	2,17	1,70	0,21	429	2,28	1,78	0,23
2001	409	2,18	1,71	0,22	430	2,29	1,80	0,23
2002	431	2,33	1,74	0,21	427	2,31	1,71	0,22
2003	466	2,52	1,88	0,23	455	2,46	1,81	0,21
2004	529	2,86	2,05	0,26	516	2,79	1,97	0,25
2005	601	3,26	2,34	0,28	520	2,82	2,01	0,24
2006	533	2,89	2,01	0,26	525	2,85	1,93	0,24
2007	513	2,79	1,88	0,23	550	2,99	1,97	0,24
2008	559	3,04	2,06	0,25	529	2,87	1,86	0,22
2009	503	2,73	1,81	0,23	532	2,89	1,87	0,22
2010	570	3,06	1,97	0,24	512	2,75	1,75	0,21
2011	654	3,51	2,24	0,28	546	2,93	1,78	0,20
2012	648	3,47	2,17	0,26	562	3,01	1,80	0,21
2013	708	3,80	2,32	0,29	552	2,96	1,73	0,20
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
<b>kobiety</b>								
1999	456	2,30	1,42	0,19	406	2,04	1,22	0,16
2000	455	2,29	1,34	0,17	446	2,24	1,26	0,17
2001	484	2,44	1,40	0,18	469	2,36	1,32	0,17
2002	538	2,73	1,54	0,19	557	2,83	1,47	0,19

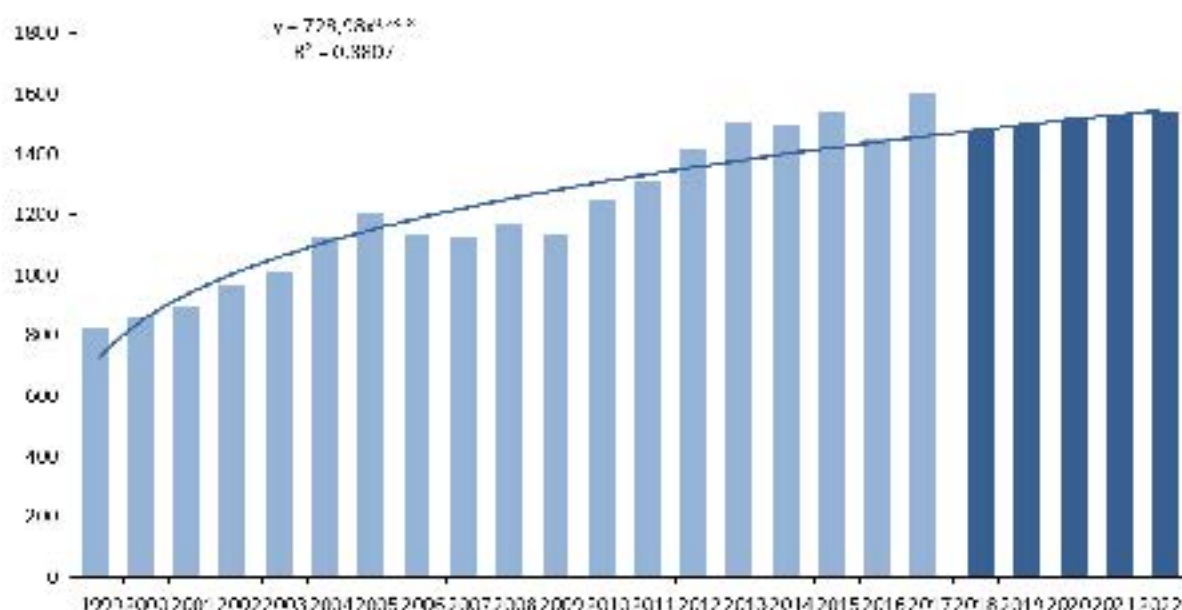
Rok	Liczba zachorowań	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W <sup>W</sup> )	Ryzyko skumulowane	Liczba zgonów	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W <sup>W</sup> )	Ryzyko skumulowane
2003	540	2,74	1,50	0,19	520	2,64	1,35	0,17
2004	593	3,01	1,61	0,20	574	2,91	1,40	0,17
2005	604	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
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	1,5	0,16
2017	821	4,14	1,82	0,23	736	3,71	1,45	0,18

\* populacja świata.

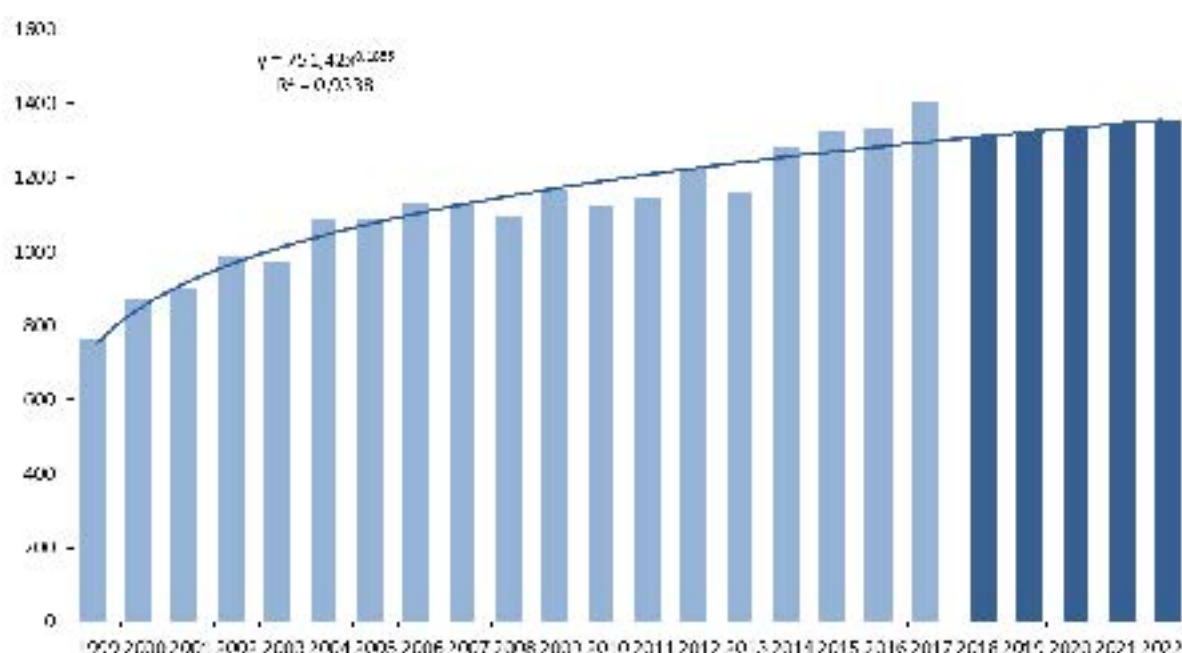
Zgodnie z liczbą zachorowań na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych oraz liczbą zgonów z powodu szpiczaka mnogiego i nowotworów z komórek plazmatycznych w latach 1999-2017 w Polsce oraz przewidywaną liczbą chorych i zgonów w latach 2018-2022 - patrz poniższe rysunki, zachorowalność i umieralność na szpiczaka mnogiego wzrasta<sup>17</sup>. W latach 1990-2010 trend zachorowalności na szpiczaka mnogiego wśród osób w średnim wieku (45-64 lat) charakteryzuje się niewielkim wzrostem - patrz Rys. 6. Umieralność z powodu szpiczaka mnogiego wśród osób w średnim wieku (45.-64. r.ż.) utrzymywała się na stałym poziomie u obu płci (patrz Rys. 7). W najstarszej grupie wiekowej (powyżej 65. r.ż.) u obu płci obserwuje się wzrost zachorowalności i umieralności.<sup>18</sup>



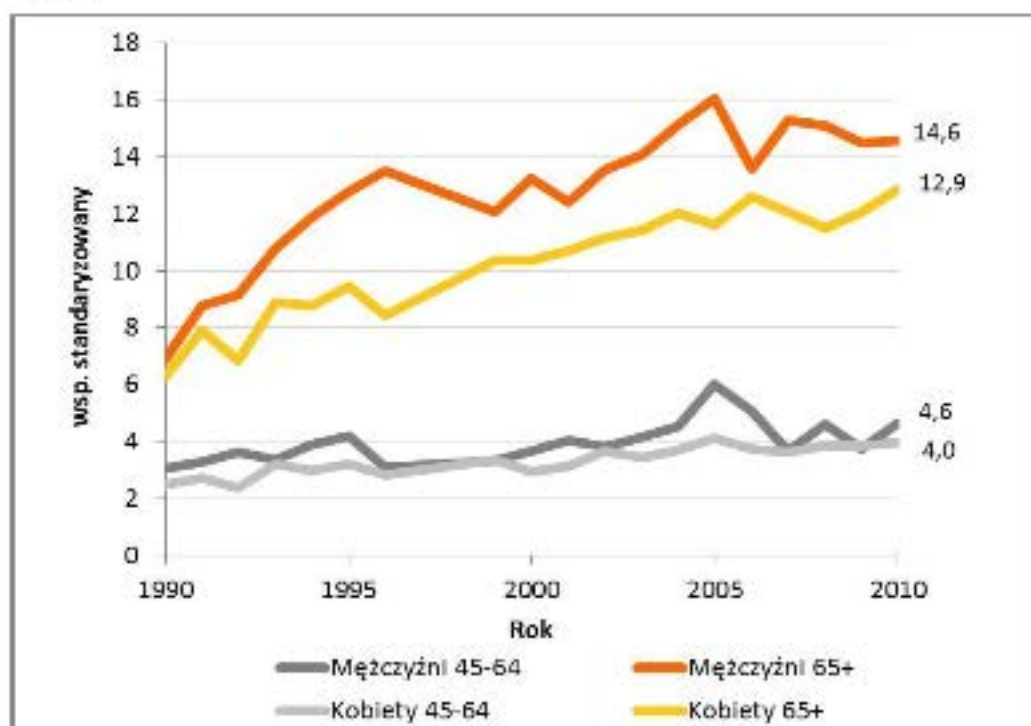
**Rys. 4. Liczba zachorowań na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2017 oraz przewidywana liczba chorych w latach 2017-2022 w Polsce.**



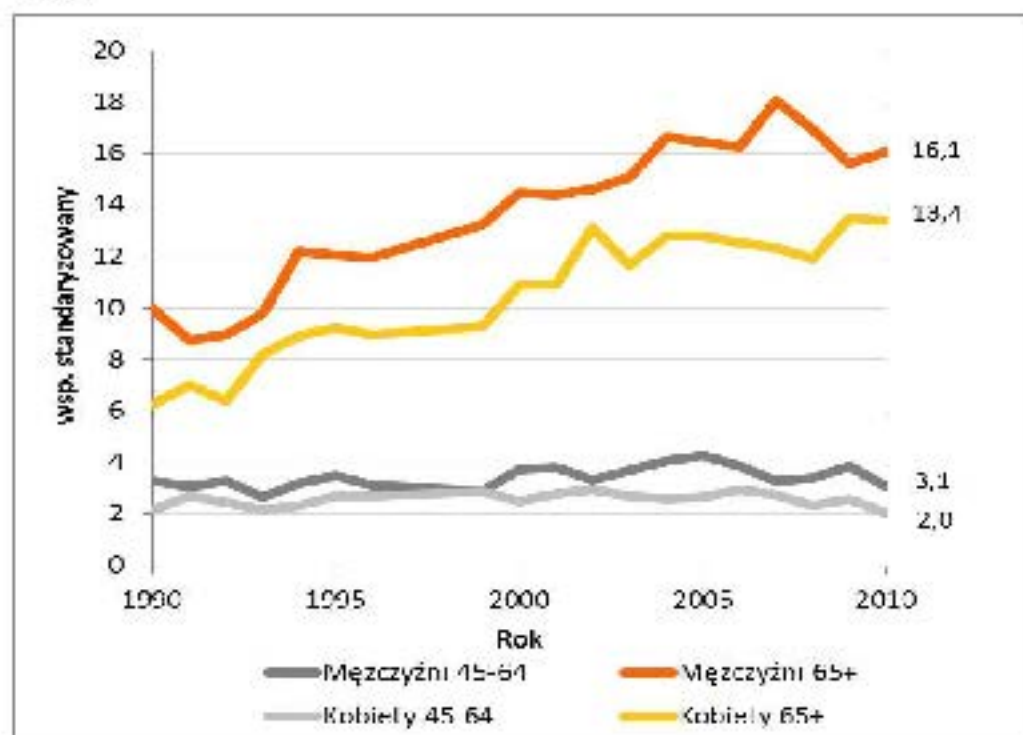
**Rys. 5. Liczba zgonów z powodu szpiczaka mnogiego i nowotworów z komórek plazmatycznych w latach 1999-2017 oraz przewidywana liczba zgonów w latach 2017-2022 w Polsce.**



**Rys. 6. Trendy zachorowalności na szpiczaka w Polsce w latach 1990-2010 w wybranych grupach wieku.**<sup>19</sup>



**Rys. 7. Trendy umieralności na szpiczaka w Polsce w latach 1990-2010 w wybranych grupach wieku.**<sup>19</sup>



Chorzy na szpiczaka plazmocytowego 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 - niedowłady, porażenia).<sup>19</sup>

Pacjenci ze szpiczakiem plazmocytowym 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 plazmocytowym wymagają ciągłej terapii uzależnionej od stadium zaawansowania choroby. Należy zwracać baczna 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.<sup>19</sup>

### 2.1.6 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.<sup>3</sup>

Chorzy na szpiczaka o powolnym przebiegu („łagodnym”) wymagają tylko obserwacji.<sup>1</sup>

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi Polskiej Unii Onkologii opublikowanymi w 2020 r.<sup>2</sup> u wszystkich pacjentów z objawowym szpiczakiem plazmocytowym należy niezwłocznie rozpocząć chemioterapię. Wyjątkiem jest sytuacja, w której jedynym objawem definiującym szpiczaka jest pojedyncza zmiana osteolityczna - w takim przypadku dotychczas nie ustalono rutynowego postępowania. W większości przypadków jednak preferuje się radioterapię. U chorych z rozpoznaniem odosobnionego guza plazmocytoowego kostnego leczeniem z wyboru jest miejscowa radioterapia. Pacjenci z odosobnionym guzem pozakostnym powinni być leczeni miejscową radioterapią lub chirurgiczną resekcją guza, w zależności od jego wielkości i umiejscowienia. Podobne postępowanie dotyczy nowej kategorii odosobnionego guza kostnego z minimalnym zajęciem szpiku.<sup>2</sup>

W leczeniu szpiczaka aplazmocytoowego, zgodnie z wytycznymi Polskiej Unii Onkologii opublikowanymi w 2020 r.<sup>2</sup> wyróżnia się obecnie następujące fazy: leczenie indukujące, terapia dużymi dawkami melfalanu (HDMel, *high-dose melphalan*) z autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, ang. *autologous hematopoietic stem cell transplantation*) konsolidację i leczenie podtrzymujące. 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 przede wszystkim chorych w wieku poniżej 70 lat, bez poważnych schorzeń towarzyszących, które mogłyby wpłynąć na bezpieczeństwo tej procedury lub czas życia chorego. Warunkiem kwalifikacji do terapii wysokodawkowej (HDMel) z auto-HSCT w grupie wiekowej 65-70 lat jest dobry stan biologiczny; u tych chorych często stosuje się również zredukowaną dawkę melfalanu w terapii kondycjonującej. U wszystkich osób kwalifikujących się do HDMel z auto-HSCT należy przeprowadzić tę procedurę w ramach leczenia pierwszej linii, po zakończeniu leczenia indukującego remisję.<sup>2</sup>

Po każdej fazie terapii należy dokonać oceny odpowiedzi, posługując się kryteriami zaproponowanymi przez *International Myeloma Working Group* (patrz poniższa tabela).

**Tab. 8. Kryteria odpowiedzi na leczenie objawowego szpiczaka plazmocytoowego według *International Myeloma Working Group*.<sup>2</sup>**

Stan	Opis
Odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i> , CR)	Ujemna immunofiksacja w surowicy i moczu (2 x). Mniej niż 5% plazmocytów w szpiku. Całkowite zniknięcie guzów plazmocytooma w tkankach miękkich.
Rygorystyczna odpowiedź całkowita (ang. <i>stringent CR</i> , sCR)	Jak w CR + oba poniższe warunki: <ul style="list-style-type: none"> <li>• prawidłowy współczynnik sFLC;</li> <li>• nieobecność klonalnych komórek w szpiku badana immunofluorescencją lub immunohistochemicznie (klonalność: proporcja komórek kappa [+] / lambda [+] &gt;4:1 albo &lt; 1:2, ocena min. 100 plazmocytów).</li> </ul>
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. <i>very good partial response</i> , VGPR)	Białko M wykrywalne w surowicy i moczu immunofiksacją, ale niewidoczne w elektroforezie lub > 90% redukcji białka M w surowicy. Białko M w moczu < 100 mg/d.
Odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i> , PR)	50% redukcji białka M w surowicy. Ponad 90% redukcji białka M w moczu w ciągu doby lub < 200 mg/d. Jeżeli przy rozpoznaniu były obecne guzy <i>plazmocytooma</i> w tkankach miękkich, dodatkowo do wymienionych kryteriów wymaga się >50% redukcję ich rozmiaru.
Stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i> , SD)	Niespełnione 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): <ul style="list-style-type: none"> <li>• 25% wzrostu białka M w surowicy, pod warunkiem że absolutny wzrost wynosi <math>\geq 0,5</math> g/dl;</li> <li>• jeżeli białko M nie spadło &lt; 5 g/dl, PD definiuje wzrost o &gt; 1 g/dl;</li> <li>• &gt;25% wzrostu białka M w moczu dobowym, pod warunkiem, że absolutny wzrost wynosi powyżej &gt; 200 mg/d;</li> <li>• gdy brak mierzalnego białka M w surowicy i moczu: &gt; 25% wzrostu różnicy stężeń pomiędzy klonalnym łańcuchem w FLC a łańcuchem nieklonalnym (wartość absolutna wzrostu o <math>\geq 10</math> mg/dl);</li> <li>• &gt;25% wzrostu odsetka plazmocytów w szpiku (absolutny % wzrostu &gt; 10%);</li> <li>• nowe zmiany kostne lub plazmocytooma w tkankach miękkich albo udokumentowane powiększenie rozmiaru zmian kostnych lub nacieków w tkankach miękkich;</li> <li>• hiperkalcemia (skorygowany Ca<sup>2+</sup> w surowicy &gt; 11,5 mg/d lub 2,65 mmol/l) jednoznacznie związana z proliferacją.</li> </ul>

sFLC (ang. *serum free light chains*) - wolne łańcuchy lekkie w surowicy.

### 2.1.6.1 Leczenie pierwszej linii

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

W tej grupie chorych terapia indukcyjna ma na celu zredukowanie masy nowotworu przed procedurą wysokodawkowanej chemioterapii. Stosuje się różne schematy chemioterapii, których podstawą jest inhibitor proteasomu (bortezomib lub karfilzomib), lek immunomodulujący (talidomid lub lenalidomid) lub leki z obu tych grup, w skojarzeniu z glikokortykosteroidem i ewentualnie innymi konwencjonalnymi chemioterapeutykami. Na podstawie wyników badań klinicznych za optymalne leczenie indukujące przed auto-HSCT uważa się obecnie trójlekowe schematy chemioterapii z bortezomibem: VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon), VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon) i PAD (bortezomib, doksorubicyna i deksametazon). Randomizowane badania naukowe wykazały przewagę trójlekowego schematu VTD nad dwulekowymi schematami zawierającymi bortezomib (VD) lub talidomid (TD) pod względem odsetka i głębokości odpowiedzi czasu do progresji MM. Na podstawie dostępnych danych najbardziej uzasadniony w leczeniu indukującym wydaje się wybór schematu VTD, a w drugiej kolejności VCD.<sup>2</sup>

W związku z większą skutecznością schematów opartych na bortezomibie nie ma obecnie podstaw do stosowania w indukcji schematów pozbawionych tego leku, na przykład schematu CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon), oprócz sytuacji nadwrażliwości na bortezomib.<sup>2</sup>

Celem leczenia indukującego jest uzyskanie maksymalnie głębokiej odpowiedzi przed etapem mobilizacji komórek krwiotwórczych, optymalnie o co najmniej bardzo dobrej częściowej remisji (VGPR, *very good partial remission*).<sup>2</sup>

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

Pacjenci niekwalifikujący się do terapii dużymi dawkami melfalanu z auto-HSCT są leczeni bardziej długotrwałą chemioterapią indukującą w dawkach konwencjonalnych, m. in. schemat . W leczeniu pierwszego rzutu w tej grupie pacjentów należy uwzględnić schematy cztero-, trój- lub dwulekowe zawierające inhibitor proteasomu lub lek immunomodulujący, najlepiej w skojarzeniu z daratumumabem. Leczenie indukujące prowadzi się w tej grupie chorych przez 6-12 cykli (jeżeli stosowane są schematy oparte na bortezomibie lub talidomidzie w skojarzeniu z lekami alkilującymi, np. melfalanem oraz glikosteroidami) lub do progresji choroby w przypadku schematów zawierających lenalidomid lub/i daratumumab.<sup>2</sup>

W związku z pozytywnymi wynikami kilku zakończonych niedawno dużych badań klinicznych w leczeniu pierwszej linii tej grupy pacjentów nastąpił ostatnio istotny postęp wyrażający się rejestracją nowych, bardzo aktywnych form leczenia. Na podstawie wyników badań ALKYONE i MAIA najskuteczniejszą obecnie opcją leczenia w tej grupie chorych są schematy łączące daratumumab z poprzednio stosowanymi schematami, odpowiednio, VMP (bortezomib, melfalan, prednizon) i Rd (lenalidomid, deksametazon).<sup>2</sup>

Kolejną pod kątem efektywności form leczenia jest schemat VRD (bortezomib, lenalidomid, deksametazon), w którym początkowa faza obejmuje podanie 8 cykli VRD, a następnie kontynuacji w postaci schematu Rd do progresji choroby. W badaniu SWOG0777 stwierdzono,

że leczenie zgodnie z takim schematem powoduje obniżenie ryzyka progresji i zgonu o około 30% w porównaniu ze stosowaniem schematu Rd.<sup>2</sup>

Do niedawna najlepszymi metodami leczenia w tej grupie pacjentów były schematy VMP (bortezomib, melfalan, prednizon) i Rd (lenalidomid, deksametazon), które nadal są powszechnie stosowane. Dotychczasowe wyniki badań randomizowanych III fazy najbardziej przemawiają za wyborem schematu VMP lub nierefundowanego w Polsce schematu lenalidomid-deksametazon podawanego do progresji choroby, brakuje jednak bezpośredniego porównania między tymi dwoma strategiami.<sup>2</sup>

Obecnie odchodzi się od stosowania schematu MPT (melfalan w skojarzeniu z prednizonem i talidomidem) ze względu na jego toksyczność. Standardem stały się schematy oparte na bortezomibie, np. VMP (bortezomib w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem) i VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon).<sup>20,21</sup>

#### Leczenie konsolidujące i podtrzymujące

W leczeniu poremisyjnym u chorych na PCM wyróżnia się obecnie 2 dodatkowe fazy: 1. leczenie konsolidujące (krótkotrwałe, o większej intensywności); 2. leczenie podtrzymujące (przewlekłe, o małej intensywności). Leczenie konsolidujące dąży do dalszej redukcji masy nowotworu po terapii HDMe1 i auto-HSCT i najczęściej polega na podaniu kilku cykli chemioterapii podobnej do indukującej. Natomiast w celu długotrwałego leczenia podtrzymującego, które zwykle jest oparte na jednym leku (talidomid, lenalidomid lub bortezomib), jest zapobieganie progresji i może ono być stosowane w obu grupach wiekowych.<sup>2</sup>

### **2.1.6.2 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.<sup>2</sup>

Podczas leczenia każdym z dotychczas testowanych leków obserwowano nawroty szpiczaka plazmocytozy i oporność na chemioterapię (brak odpowiedzi lub odpowiedź krótsza niż 60 dni). Optymalne planowanie leczenia w kolejnych nawrotach ma więc kluczowe znaczenie dla osiągnięcia maksymalnego czasu przeżycia chorych i jego jakości.<sup>2</sup>

Rozpoznanie nawrotu powinno zostać ustalone dopiero wtedy, gdy zostaną spełnione kryteria progresji choroby według IMWG (patrz poniższa tabela). Rozpoznanie nawrotu nie jest jednak jednoznaczne ze wskazaniem do rozpoczęcia nowej linii chemioterapii, ponieważ u części chorych obserwuje się powolne bezobjawowe nawroty biochemiczne, pozwalające na odroczenie terapii nawet o kilka lat.<sup>2</sup>

**Tab. 9. Wskazania do rozpoczęcia leczenia nawrotu szpiczaka plazmocytozy wg IMWG.<sup>2</sup>**

Wskaźnik	Opis
Nawrót kliniczny	Nowe zmiany kostne lub guzy plazmocytozy Znamienne powiększenie rozmiarów istniejących plasmocytoma lub zmian kostnych – powiększenie o 50% (ale min. o 1 cm) łącznej sumy ilościowych przekątnych mierzalnych zmian Hiperkalcemia >11,5 mg/dl (2,65 mmol/l)

	<p>Obniżenie hemoglobiny o <math>&gt;2</math> g/dl (1,25 mmol/l)</p> <p>Zwiększenie kreatyniny o <math>&gt;2</math> mg/dl (177 mmol/l)</p> <p>Zespół nadciężności</p>
<p>Istotny nawrót biochemiczny u chorego bez nawrotu klinicznego</p>	<p>Podwojenie stężenia białka M w 2 kolejnych pomiarach w odstępie 2 miesięcy, jeżeli wartość wyjściowa wynosiła przynajmniej 5 g/l lub</p> <p>Wzrost w 2 kolejnych pomiarach w odstępie 2 miesięcy co najmniej jednego z parametrów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wartości bezwzględnej białka M w surowicy <math>\geq 10</math> g/l,</li> <li>• białka M w moczu z 24-godzinnej zbiórki <math>\geq 500</math> mg,</li> <li>• stężenia klonalnego FLC w surowicy <math>\geq 20</math> mg/dl (przy nieprawidłowym,</li> <li>• stosunku FLC) lub wzrost o 25%.</li> </ul>

Ze względu na różnorodność sytuacji klinicznych oraz dużą liczbę nowo zarejestrowanych leków i schematów terapeutycznych, brak bezpośrednich porównań między poszczególnymi i schematami chemioterapii i ostatnio również immunochemioterapii, a także różnice w kryteriach włączenia i wyłączenia do badań rejestracyjnych brakuje wystarczających podstaw naukowych, które pozwoliłyby na definitywny wybór optymalnej strategii leczenia nawrotu i/lub opomości szpiczaka plazmocytowego. Przy wyborze terapii należy wziąć pod uwagę wiele różnych parametrów: wiek i stan kliniczny chorego, wywiad dotyczący chorób współistniejących i powikłań związanych z poprzednio stosowanymi lekami, rodzaj wcześniej stosowanych leków i schematów chemioterapii, głębokość i długość odpowiedzi po każdym z wcześniej stosowanych schematów oraz aktualną dostępność nowoczesnych terapii.<sup>2</sup>

Lepsze zrozumienie choroby doprowadziło do rozwoju nowych i skutecznych leków. Mogą one być stosowane w przypadku opomości na standardowe terapie, co wiąże się z możliwością wydłużenia przeżycia pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym.<sup>21</sup>

W ostatnich latach opracowano wiele przełomowych terapii nawrotowego/opomego szpiczaka plazmocytowego, opartych na nowych inhibitorach proteasomu (karfilzomib, iksazomib), nowym leku immunomodulującym (pomalidomid), a także lekach z całkowicie nowych grup - przeciwciałach monoklonalnych (daratumumab, elotuzumab) i inhibitorze deacetylazy histonów (panobinostat).<sup>2</sup>

Na podstawie dostępnych badań należy stwierdzić, że takie schematy, jak DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon), DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon), KRd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon), IRd (iksazomib, lenalidomid, deksametazon), ERd (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon) i Pvd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon), powinny być rozważane jako pierwszy wybór u chorych na nawrotowego/opomego szpiczaka plazmocytowego, jeżeli istnieje możliwość ich zastosowania.<sup>2</sup>

### 2.1.6.3 Terapia wspomagająca

Leczenie wspomagające obejmuje:

- zapobieganie niewydolności nerek - plazmafereza zmniejszająca stężenie wolnych łańcuchów lekkich, nawadnianie chorych w celu zapewnienia  $\geq 2$ -2,5 l moczu dobowo, uwzględnienie w pierwszym cyklu leczenia bortezomibu i deksametazonu w dużych dawkach, unikanie leków nefrotoksycznych (aminoglikozydów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych) oraz radiologicznych środków cieniujących, leczenie

- hiperurykemią (allopurynol), dostosowanie dawek niektórych leków (lenalidomidu, kwasu zoledronowego, heparyny) do klirensu kreatyniny, leczenie nerkozastępcze;
- przeciwdziałanie osteolizie - zastosowanie znajdują przede wszystkim bisfosfoniary (pamidronian, klodronian, 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.<sup>1</sup>

## 2.1.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Odnaleziono następujące wytyczne praktyki klinicznej:

- wytyczne polskie:
  - Polska Unia Onkologiczna (PUO 2020),
  - Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz), dostępne wytyczne z 2018 r.,
  - Szczeklik 2019,
  - Instytut Hematologii i Transfuzjologii (IHIT),
- wytyczne zagraniczne:
  - *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN 2020),
  - *British Committee for Standards in Haematology* oraz *UK Myeloma Forum* (BCSH i UKMF 2014),
  - Grupa ekspertów *European Myeloma Network*, Europa (2014),
  - *Medical Scientific Advisory Group* (aktualizacja MSAG 2019),
  - *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE 2018),
  - *European Society for Medical Oncology* (ESMO 2017),
  - *National Cancer Institute* (NCI 2019),
  - *International Myeloma Working Group* (IMWG 2014),
  - *American Society of Clinical Oncology* oraz *Cancer Care Ontario* (ASCO/CCO 2019).



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. W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odwołanych wytycznych.

Zgodnie z przedstawionymi wytycznymi klinicznym 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)<sup>3,23,24,26</sup> i VMP (bortezomib, melfalan, prednizon)<sup>2,3,22,24,27,31,34</sup>.

**Lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem** jest zalecany w wytycznych zarówno polskich (wytyczne Polskiej Unii Onkologii z 2020 r.<sup>2</sup>, wytyczne Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2018 r.<sup>3</sup>, Szczeklik 2019<sup>23</sup>), jak i zagranicznych (wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* z 2020 r.,<sup>15</sup> wytyczne *Medical Scientific Advisory Group* z 2019 r.<sup>27</sup>, wytyczne *European Society for Medical Oncology* z 2017 r.<sup>31</sup>, wytyczne *National Cancer Institute* z 2019 r.<sup>33</sup>).

Tab. 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<b>Wytyczne polskie</b>	
<b>Polska Unia Onkologii (PUO 2020)<sup>2</sup></b>	<p>Zgodnie z najnowszymi wytycznymi Polskiej Unii Onkologii opublikowanymi w 2020 r.<sup>2</sup> u wszystkich pacjentów z objawowym szpiczakiem plazmocytowym należy niezwłocznie rozpocząć chemioterapię.</p> <p><u>Leczenie indukujące u pacjentów niekwalifikujących się do terapii dużymi dawkami melfalanu i auto-HSCT</u></p> <p>W leczeniu pierwszego rzutu w tej grupie pacjentów należy uwzględnić schematy czte- i, trój- lub dwulekowe zawierające inhibitory proteasomu lub lek immunomodulujący, najlepiej w skojarzeniu z daratumumabem.</p> <p>Najskuteczniejszą obecnie opcją leczenia w tej grupie chorych są schematy łączące daratumumab z poprzednio stosowanymi schematami, odpowiednio, VMP (bortezomib, melfalan, prednizon) i Rd (lenalidomid, deksametazon). Kolejną pod kątem efektywności formą leczenia jest schemat <b>VRD (bortezomib, lenalidomid, deksametazon)</b>, w którym początkowa faza obejmuje podanie 8 cykli VRD, a następnie kontynuacji w postaci schematu Rd do progresji choroby. Do niedawna najlepszymi metodami leczenia w tej grupie pacjentów były schematy VMP (bortezomib, melfalan, prednizon) i Rd (lenalidomid, deksametazon), które nadal są powszechnie stosowane.</p>
<b>Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz 2018)<sup>3</sup></b>	<p><u>Leczenie pierwszego rzutu</u></p> <p>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 (<i>high dose therapy</i> - HDT) wspomaganego przeszczepieniem autologicznym komórek krwiotwórczych (<i>autologous hematopoietic stem cell transplantation</i> - auto-HSCT).</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>Na schemacie (Rys. 8) przedstawiono algorytm postępowania leczniczego u chorych z nowo rozpoznany szpiczakiem.</p> <p>Leczenie grupy <b>chorych niekwalifikujących się do procedury autoHSCT</b> bazuje na protokołach opartych na melfalanie w małych dawkach z dodatkami nowszych leków tj.: bortezomibu, talidomidu i lenalidomidu. Protokoły te to: <b>VMP (bortezomib, melfalan, prednizon) i MPT (melfalan, prednizon, talidomid) oraz Rd (lenalidomid, deksametazon) lub MPR-R (melfalan, prednizon, lenalidomid)</b>. 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.</p> <p>W Tab. 11 przedstawiono schematy leczenia osób niekwalifikujących się do transplantacji zgodnie z zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej 2018, zgodnie z którymi preferowanymi schematami stosowanymi w pierwszej linii są: <b>VMP (bortezomib, melfalan, prednizon), RVd (lenalidomid, bortezomib, deksametazon), Rd (lenalidomid, deksametazon), VMP + daratumumab</b>.</p> <p><b>Chorzy kwalifikujący się do auto-HSCT</b> powinni otrzymać leczenie indukujące wg protokołów VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon), VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon), VRD (bortezomib, lenalidomid, deksametazon) lub PAD (bortezomib, doksoubicyna, deksametazon) (Tab. XIV). Do procedury autoHSCT kwalifikuje się chorych w wieku &lt; 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.</p> <p>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]).</p>
Szczeklik 2019 <sup>22</sup>	<p>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): <b>VMP (bortezomib, melfalan, prednizon), VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon), VD (bortezomib, deksametazon), Rd (lenalidomid, deksametazon), RVd (lenalidomid, bortezomib, deksametazon)</b>. Wczesna odpowiedź na chemioterapię - zmniejszenie stężenia białka M o <math>\geq 50\%</math> 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/m<sup>2</sup>) i auto-HSCT.</p>
Instytut Hematologii i Transfuzjologii (HiT) <sup>23</sup>	<p><u>Chemioterapia indukująca remisję</u></p> <p>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 całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie (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. Wszyscy pacjenci leczeni talidomidem powinni otrzymywać profilaktykę przeciwzakrzepową. Leczenie powinno zakończyć się mobilizacją</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>komórek progenitorowych, a następnie, podaniem wysokodawkowanego melfalanu połączonego z auto-HSCT. Chorzy, którzy w wyniku leczenia pierwszego rzutu nie uzyskali nawet częściowej odpowiedzi na leczenie (PR) powinni otrzymać leczenie alternatywne z włączeniem bortezomibu.</p> <p><b>Chorzy nie będący kandydatami do leczenia za pomocą auto-HSCT powinni otrzymywać w pierwszym rzucie schemat lekowy zawierający cytalidomid: CTD lub MPT (melfalan, prednison, talidomid).</b> W tej grupie chorych preferowane jest stosowanie łagodniejszej formy CTD - CTDa (attenuated). Nie należy kontynuować leczenia dłużej niż 6-8 cykli. Wszyscy chorzy otrzymujący talidomid powinni otrzymywać profilaktykę zakrzepową.</p>
<b>Wytyczne zagraniczne</b>	
<p><b>National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2020)</b><sup>13</sup></p>	<p>Zalecenia w odniesieniu do terapii pierwszego rzutu chorych niekwalifikujących się do procedury auto-HCT, zgodnie z najnowszą aktualizacją wytycznych <i>National Comprehensive Cancer Network</i> (NCCN, wersja 3.2020) dotyczących leczenia szpiczaka plazmocytoowego, przedstawiono w Tab. 12.</p> <p>W wytycznych NCCN dotyczących leczenia pierwszego rzutu chorych niekwalifikujących się do transplantacji jako terapie preferowane wskazano: <b>bortezomib/lenalidomid/deksametazon</b>, <b>daratumumab/lenalidomid/deksametazon</b>, <b>lenalidomid/deksametazon</b> w niskich dawkach, <b>bortezomib/cyklofosfamid/deksametazon</b>.</p>
<p><b>British Committee for Standards in Haematology oraz UK Myeloma Forum (BCSH i UKMF 2014)</b><sup>15</sup></p>	<p>Wytyczne <i>British Committee for Standards in Haematology</i> (BCSH) i <i>UK Myeloma Forum</i> (UKMF) opublikowano w lutym 2014 roku.</p> <p>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.</p> <p><u>Schematy oparte na talidomidzie</u></p> <p>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.</p> <p>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 czasu 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.</p> <p>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.</p> <p>Biorąc pod uwagę równoważność cyklofosfamidu i melfalanu alternatywnym schematem terapeutycznym do melfalan/prednizolon/talidomid jest cyklofosfamid/talidomid/deksametazon (CTD).</p> <p><u>Schematy oparte na bortezomibie i lenalidomidzie</u></p> <p>Zgodnie z wytycznymi BCSH i UKMF <b>bortezomib i lenalidomid</b> są również skuteczne w przypadku stosowania z kortykosteroidem +/- lekiem alkilującym.</p>

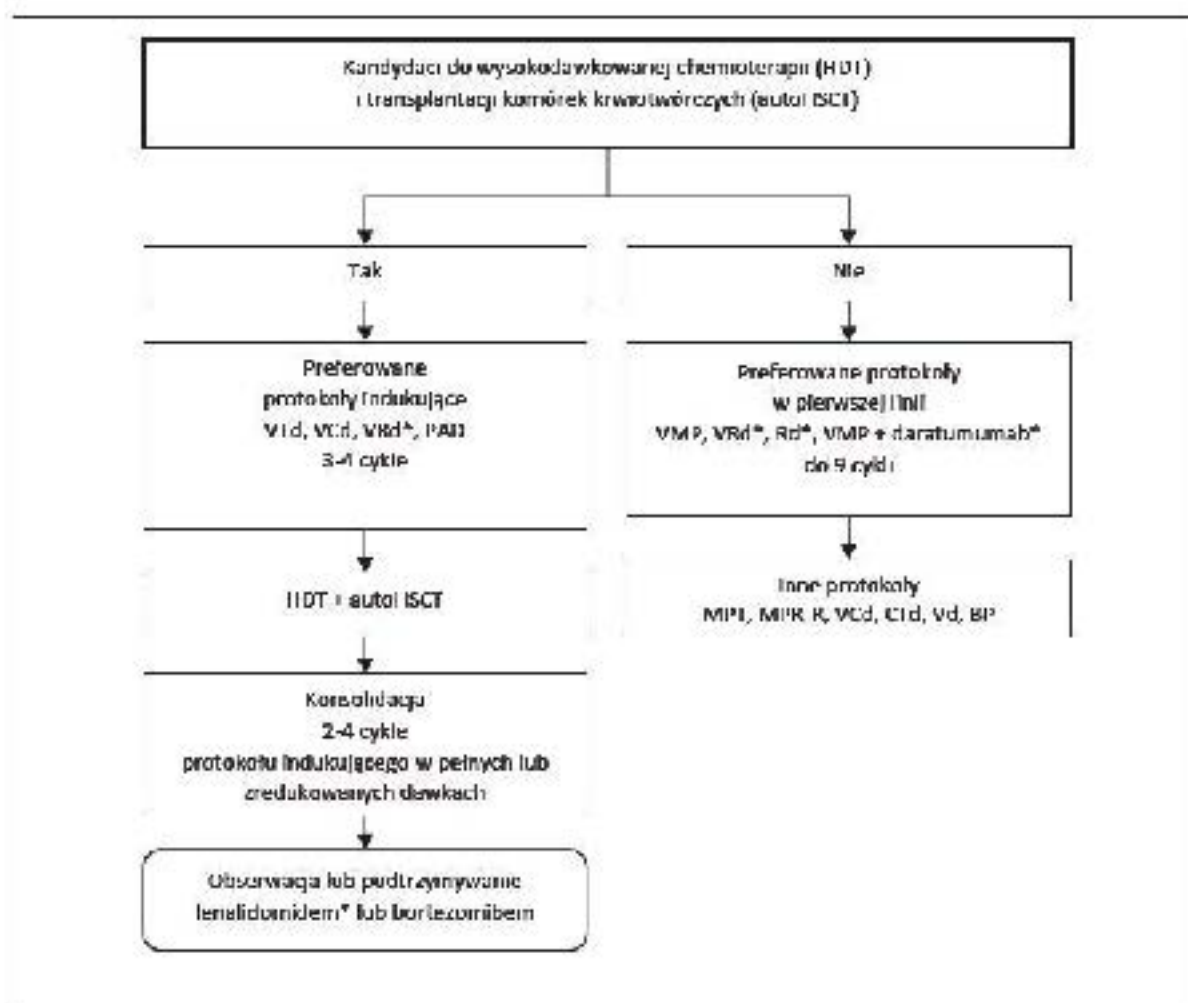
Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<p><b>Grupa ekspertów <i>European Myeloma Network</i>, Europa (2014)</b><sup>14, 20, 22</sup></p>	<p>Zgodnie z aktualizacją wytycznych uwzględniających najnowsze dane i opinie ekspertów, dotyczących standardów postępowania w przypadku szpiczaka mnogiego w Europie (pokrywają one m.in. zakres wytycznych <i>European Myeloma Network</i>), 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.</p> <p>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).</p> <p>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).</p> <p>Część schematów terapeutycznych, w tym lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem, nie zostało jeszcze zaakceptowanych do stosowania w pierwszej linii leczenia w Europie.</p> <p>Leczenie pierwszej linii należy podawać przez co najmniej 9 cykli.</p> <p>Schemat postępowania terapeutycznego u chorych niekwalifikujących się do transplantacji przedstawiono na Rys. 9.</p>
<p><b><i>Medical Scientific Advisory Group</i> (aktualizacja MSAG 2019)</b><sup>21</sup></p>	<p><u>Rekomendacje <i>Medical Scientific Advisory Group</i> (MSAG) dotyczące oceny predyspozycji pacjentów w podeszłym wieku dla intensywności leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• 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/m<sup>2</sup>; zalecenie stopnia B, poziom dowodów 2A)</li> <li>• 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).</li> <li>• U chorych z grupy „unfit” w podeszłym wieku, w gorszym stanie zdrowotnym zaleca się stosowanie zredukowanych dawek leków (zalecenie stopnia B, poziom dowodów 2A).</li> <li>• U chorych niekwalifikujących się do jakiegokolwiek leczenia zaleca się jak najszybsze rozpoczęcie terapii paliatywnej.</li> </ul> <p><u>Rekomendacje MSAG dotyczące leczenia chorych wcześniej nieleczonych niekwalifikujących się do transplantacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obecnie przyjęty standard leczenia chorych wcześniej nieleczonych niekwalifikujących się do przeszczepu obejmuje:             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ <b>Bortezomib, lenalidomid i deksametazon</b> (zalecenie stopnia A, poziom dowodów 1B),</li> <li>◦ Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Rd) (zalecenie stopnia A, poziom dowodów 1B);</li> <li>◦ Bortezomib, melfalan, prednizon (VMP) (zalecenie stopnia A, poziom dowodów 1A);</li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cyklofosfamid może być stosowany w miejscu melfalanu;</li> <li>▪ W przypadku chorych niekwalifikujących się do leczenia należy rozważyć zastosowanie bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem (Vd) (zalecenie stopnia B, poziom dowodów 1B).</li> <li>• 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).</li> </ul>
<p><b>National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2018)</b> <sup>22, 23, 24</sup></p>	<p><u>Leczenie pierwszej linii nowodiagnostowanego szpiczaka plazmocytozy u chorych niekwalifikujących się do przeszczepu</u></p> <p>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.</p> <p>Bortezomib w skojarzeniu z lekiem alkilującym i kortykosteroidem jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w pierwszej linii leczenia chorych ze szpiczakiem mnogim jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy nie kwalifikują się do stosowania melfalanu w wysokich dawkach z przeszczepieniem komórek macierzystych o raz</li> <li>• w przypadku braku tolerancji lub przeciwwskazań do stosowania talidomidu.</li> </ul> <p>Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem zalecany jest jako opcja terapeutyczna u dorosłych chorych z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu jedynie w przypadku, gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowanie talidomidu jest przeciwwskazane (w tym występowanie wcześniej istniejących schorzeń, które mogą się nasilić) lub</li> <li>• chorzy nie toleruje stosowania talidomidu, o raz</li> <li>• lenalidomid zostaje dostarczony zgodnie z ustaleniami komercyjnymi.</li> </ul> <p>Nie odnaleziono wytycznych dotyczących stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem.</p>
<p><b>European Society for Medical Oncology (ESMO 2017)</b> <sup>21</sup></p>	<p>Zgodnie z wytycznymi <i>European Society for Medical Oncology (ESMO)</i> 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 <b>bortezomib/lenalidomid/deksametazon (VRd)</b>, na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych fazy III [I, A]. Schematy VMp i Rd zostały zaakceptowane do stosowania w tym wskazaniu przez <i>European Medicines Agency (EMA)</i>. Wskazanie rejestracyjne lenalidomidu uwzględnia stosowanie leku do progresji choroby. W analizowanym wskazaniu zarejestrowany jest także schemat melfalan/prednizon/talidomid (MPT), jednak w badaniu FIRST<sup>25</sup> 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.</p> <p>W ramach drugiej linii leczenia zaleca się stosowanie schematów melfalan/prednizon/talidomid (MPT) i bortezomib/cyklofosfamid/deksametazon (VCD).</p> <p>Inne opcje terapeutyczne stanowią cyklofosfamid/talidomid/deksametazon (CTD), melfalan/prednizon (MP), bendamustyna i prednizon.</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	Schemat melfalan/prednizon/lenalidomid (MPR) został zaakceptowany do stosowania przez EMA, ale nie jest powszechnie stosowany, a zatem nie stanowi standardowej terapii.
<b>National Cancer Institute (NCI 2019)</b> <sup>53</sup>	Zgodnie z wytycznymi <i>National Cancer Institute</i> (NCI) z 2019 roku schematy trójlekowe, takie jak <b>lenalidomid, bortezomib, deksametazon (VRd)</b> 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.
<b>International Myeloma Working Group (IMWG 2014)</b> <sup>54</sup>	<p>Wytyczne International Myeloma Working Group (IMWG) z 2014 roku dotyczące chorych z niezczonym szpiczakiem mnogim niekwalifikujących się do przeszczepu przedstawiono poniżej.</p> <p><u>U chorych niekwalifikujących się do przeszczepu z grupy „fit”:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wszyscy chorzy powinno otrzymywać leczenie w pełnej dawce. Schematy MPT, VMP, Rd, VMPT-VT oraz MPR-R stanowią odpowiednie opcje terapeutyczne (stopień A/B - co najmniej jedno randomizowane badanie kliniczne dobrej jakości).</li> <li>• Schemat MPT może być preferowany ze względu na podanie doustne i niższy koszt (stopień C/IV - raport komisji ekspertów i/lub doświadczenia kliniczne ekspertów).</li> <li>• Schematy VMP i VMPT-VT lub VCD i VRD mogą być preferowane u chorych potrzebujących szybszej 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).</li> <li>• 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).</li> </ul> <p><u>U chorych niekwalifikujących się do przeszczepu z grupy „unfit”:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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).</li> </ul>
<b>American Society of Oncology and Cancer Care Ontario (ASCO/CCO 2019)</b> <sup>55</sup>	<p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 (<i>frailty status</i>) i preferencje pacjenta (typ rekomendacji: <i>evidence base</i>; jakość: pośrednia, korzyści przewyższają ryzyko stosowania; rekomendacja: silna).</li> <li>• Rekomendacje dotyczące leczenia początkowego chorych ze szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu powinny uwzględnić co najmniej nowy lek (immunomodulatory lub inhibitor proteasomu) i steroid, jeśli jest to możliwe (typ rekomendacji: <i>evidence base</i>; jakość: wysoka, korzyści przewyższają ryzyko stosowania; rekomendacja: silna).</li> </ul>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu należy rozważyć schematy trójekowe zawierające <b>bortezomib, lenalidomid, deksametazon</b>. Można rozważyć również daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, melfalanem i prednizonem (typ rekomendacji: <i>evidence base</i>; jakość: wysoka, korzyści przewyższają ryzyko stosowania; rekomendacja: silna).</li> <li>• 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: <i>evidence base</i>; jakość: pośrednia, korzyści przewyższają ryzyko stosowania; rekomendacja: umiarkowana).</li> <li>• Podczas rozpoczynania leczenia immunomodulującego lub schematu opartego na inhibitorze proteasomu należy zapewnić ciągłą terapię w trakcie leczenia o ustalonym czasie trwania (typ rekomendacji: <i>evidence base</i>; jakość: wysoka, korzyści przewyższają ryzyko stosowania; rekomendacja: silna).</li> <li>• Celem terapii początkowej u pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu powinno być osiągnięcie najlepszej jakości i poziomu remisji (typ rekomendacji: <i>evidence base</i>; jakość: pośrednia, korzyści przewyższają ryzyko stosowania; rekomendacja: umiarkowana).</li> <li>• Poziom odpowiedzi na leczenie należy ocenić zgodnie z kryteriami IMGW niezależnie od kwalifikowalności do przeszczepu (typ rekomendacji: <i>evidence base</i>; jakość: wysoka, korzyści przewyższają ryzyko stosowania; rekomendacja: umiarkowana).</li> <li>• Nie ma wystarczających dowodów potwierdzających zmianę rodzaju i długości terapii w oparciu o poziom odpowiedzi na leczenie mierzony konwencjonalnymi metodami IMWG lub MRD (<i>minimal residual disease</i>) (typ rekomendacji: nieformalny konsensus; jakość: niska, ryzyko stosowania przewyższa korzyści; rekomendacja: umiarkowana).</li> <li>• 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).</li> <li>• 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).</li> </ul>

Rys. 8. Algorytm postępowania leczniczego u chorych z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytowym.<sup>3</sup>



VId – bortezomib, talidomid, deksametazon; VCd – bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon; VRd\* – bortezomib, lenalidomid, deksametazon; PA31 – bortezomib, antracyklina, deksametazon; VMP – bortezomib, melfalan, prednizon; Rd – lenalidomid, deksametazon; MPT – melfalan, prednizon, talidomid; MPR – melfalan, prednizon, lenalidomid; Vd – bortezomib, deksametazon; BP – bendamustyna, prednizon; CTd – cyklofosfamid, talidomid, deksametazon.

\* obecnie brak finansowania w Polsce

Tab. 11. Schematy leczenia osób niekwalifikujących się do transplantacji.<sup>3</sup>

Lek	Dawka	Droga podania	Dzień stosowania	Uwagi
<b>VMP</b>				
Melfalan	9 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	1-4	Cykle 42-dniowe (9 cykli)
Prednizon	60 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	1-4	
Bortezomib**	1,3 mg/m <sup>2</sup>	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)	
<b>MPT</b>				



Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z niezakrzepnym przednio-szpiciakiem plazmocytowym - analiza problemu decyzyjnego

Lek	Dawka	Droga podania	Dzień stosowania	Uwagi
Melfalan	4 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	1-7	Cykle powtarzane co 4 tygodnie (6-12 cykli)
Prednizon	40 mg/m <sup>2</sup>	p.o.	1-7	
Talidomid*	100 mg/d	p.o.	à la longue	
<b>Rd</b>				
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	
<b>MPR</b>				
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 x tydzień we wszystkich schematach indukujących, preferencyjną drogą podania bortezomibu jest forma s.c., dożylnie może być stosowany jedynie w wyjątkowych sytuacjach				

Tab. 12. Wytyczne NCCN dotyczące leczenia pierwszego rzutu chorych niekwalifikujących się do transplantacji.<sup>10</sup>

Terapia zalecana
<b>bortezomib/lenalidomid/deksametazon (kat. 1)#</b> 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) daratumumab/cyklofosfamid/bortezomib/deksametazon (kat. 2A)
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, dla którego wykazano korzyść w zakresie przeżycia;

### preferowany schemat pierwszej linii u chorych z ostrą niewydolnością nerek lub chorych, którzy nie mają dostępu do leczenia bortezomibem/lenalidomidem/deksametazonem; rozważyć zmianę terapii na bortezomib/lenalidomid/deksametazon po poprawie czynności nerek;

\* 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;

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

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

**Rys. 9. Schemat postępowania terapeutycznego u chorych niekwalifikujących się do transplantacji (na podstawie schematu przedstawionego w publikacji Ludwig 2014<sup>24</sup>)**



\* 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.

## 2.2 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.

### 2.2.1 Liczebność populacji docelowej

W ramach *Analizy wpływu na system ochrony zdrowia* szacowano wielkość populacji chorych kwalifikujących się do leczenia lenalidomidem w latach 2021-2022.<sup>36</sup>

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.<sup>17</sup>

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

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

**Tab. 13. Oszacowania liczby chorych ze szpiczakiem mnogim (ICD-10: C90) w kolejnych latach - wyniki modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2017.**

Obserwacje	Liczba chorych	Prognoza
1999	829	841
2000	863	882
2001	893	923
2002	969	964
2003	1006	1005
2004	1122	1046
2005	1205	1087
2006	1135	1128
2007	1120	1169
2008	1172	1210
2009	1132	1251
2010	1247	1292
2011	1306	1333
2012	1413	1374
2013	1504	1415
2014	1498	1456
2015	1541	1497
2016	1452	1538
2017	1600	1583
2018		1624
2019		1665
2020		1707
<b>2021</b>		<b>1748</b>
<b>2022</b>		<b>1789</b>

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



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

## 3 Interwencja

Analizowaną interwencją jest lenalidomid (Revlimid®, Celgene) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.

Szczegółowe dane dotyczące lenalidomidu przedstawiono poniżej.

### 3.1 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*).<sup>37</sup>

Tab. 15. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN</b>	Revlimid®, kapsułka twarda 2,5; 5; 7,5; 10; 15; 20; 25 mg. Produkt Revlimid® dostępny jest w Polsce w opakowaniach: <ul style="list-style-type: none"><li>• 2,5 mg, 7 kaps., 05909991185633;</li><li>• 2,5 mg, 21 kaps., 05909991185626;</li><li>• 5 mg, 21 kaps., 05909990086696;</li><li>• 10 mg, 21 kaps., 05909990086702;</li><li>• 15 mg, 21 kaps., 05909990086764;</li><li>• 20 mg, 21 kaps.,</li><li>• 20 mg, 7 kaps.,</li><li>• 25 mg, 21 kaps., 05909990086771;</li><li>• 25 mg, 7 kaps.</li></ul>
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Inne leki o działaniu immunosupresyjnym. Kod ATC: L04AX04
<b>Substancja czynna</b>	lenalidomid
<b>Wskazanie rejestracyjne</b>	Lenalidomid w terapii skojarzonej z bortezomibem i deksametazonem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu.
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.
<b>Dawkowanie dla terapii skojarzonej z deksametazonem i bortezomibem</b>	Leczenie lenalidomidem powinno być nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych. We wszystkich wskazaniach: <ul style="list-style-type: none"><li>• Dawkowanie modyfikuje się na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych.</li><li>• Dostosowania dawki, w trakcie leczenia i przy wznowianiu leczenia, zalecane są w przypadku wystąpienia neutropenii lub trombocytopenii 3. lub 4. stopnia, lub</li></ul>

	<p>innych działań toksycznych 3. lub 4. stopnia uznanych za związane z leczeniem lenalidomidem.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku wystąpienia neutropenii, w postępowaniu terapeutycznym należy rozważyć zastosowanie czynników wzrostu.</li> <li>• 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.</li> </ul> <p><u>Lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, z kontynuacją w postaci leczenia lenalidomidem i deksametazonem do wystąpienia progresji choroby, u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu</u></p> <p><i>Leczenie początkowe: lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem</i></p> <p>Nie wolno rozpoczynać leczenia lenalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, jeśli wartość ANC wynosi <math>&lt; 1,0 \times 10^9/l</math> i (lub) liczba płytek krwi wynosi <math>&lt; 50 \times 10^9/l</math>.</p> <p>Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg doustnie raz na dobę w dniach od 1. do 14. każdego 21-dniowego, w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem. Bortezomib należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym (1,3 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała) dwa razy w tygodniu w dniach 1., 4., 8. i 11. każdego 21-dniowego cyklu. Dodatkowe informacje na temat dawkowania, schematu podawania i dostosowywania dawki produktów stosowanych razem z lenalidomidem, patrz odpowiednia Charakterystyka Produktu Leczniczego.</p> <p>Zaleca się przeprowadzenie maksymalnie ośmiu 21-dniowych cykli leczenia (24 tygodnie leczenia początkowego).</p> <p><i>Kontynuacja leczenia: lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem do wystąpienia progresji</i></p> <p>Kontynuowanie podawania lenalidomidu w dawce 25 mg doustnie raz na dobę w dniach od 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli w skojarzeniu z deksametazonem. Leczenie należy kontynuować do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności.</p> <p>Etapy zmniejszania dawki przedstawiono w Tab. 16.</p> <p>Zalecane postępowanie w przypadku trombocytopenii i neutropenii przedstawiono odpowiednio w Tab. 17 i Tab. 18.</p>
<p><b>Droga podania</b></p>	<p>Podanie doustne.</p> <p>Lek Revlimid w kapsułkach należy zażywać doustnie, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, w którym zaplanowane zostało podanie produktu. Kapsułek nie wolno otwierać, tacać ani rozgryzać. Kapsułki należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą; można je przyjmować z posiłkiem lub bez.</p> <p>W celu wyjęcia kapsułki z blistra, kapsułkę należy nacisnąć wyłącznie z jednej strony, zmniejszając w ten sposób ryzyko jej zniekształcenia lub uszkodzenia</p>
<p><b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b></p>	<p>Mechanizm działania lenalidomidu obejmuje działanie przeciwnowotworowe, przeciwiangiogenetyczne, proerytropoetyczne i immunomodulacyjne. W szczególności lenalidomid hamuje proliferację niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym komórek szpiczakowych i tych z delecjami w obrębie chromosomu 5), zwiększa odporność komórkową zależną od komórek T i komórek typu</p>

	<p>Natural Killer (NK) oraz zwiększa liczbę komórek NK, hamuje angiogenezę przez hamowanie migracji i adhezji komórek śródbłonka i tworzenia mikronaczyń, zwiększa wytwarzanie hemoglobiny płodowej przez hematopoetyczne komórki macierzyste CD 34+ oraz hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. TNF-<math>\alpha</math> i IL-6) przez monocyty.</p> <p>W przypadku zespołów mielodysplastycznych z delecją 5q, wykazano selektywną zdolność lenalidomidu do hamowania wzrostu nieprawidłowych klonów komórkowych przez wywołanie apoptozy w komórkach z delecją 5q.</p> <p>Lenalidomid wiąże się bezpośrednio do cereblonu, który jest częścią składową w kompleksie ligazy E3 kulina RING ubikwityna, który zawiera białko DDB1 (ang. <i>deoxyribonucleic acid damage-binding protein 1</i>), kulinę 4 (CUL4) oraz białko regulatorowe kuliny 1 (Roc1). W obecności lenalidomidu cereblon wiąże białka substratowe Aiolos i Ikaros, które są czynnikami transkrypcyjnymi w komórkach limfatycznych. Prowadzi to do ich ubikwitynacji i następnie degradacji, co skutkuje cytotoksycznością i działaniem immunomodulacyjnym.</p>
--	---

Tab. 16. Etapy zmniejszania dawki lenalidomidu.

Etapy	Lenalidomid*
Dawka początkowa	25 mg
Poziom dawki -1	20 mg
Poziom dawki -2	15 mg
Poziom dawki -3	10 mg
Poziom dawki -4	5 mg
Poziom dawki -5	2,5 mg

\*Dawkowanie można zmniejszać niezależnie dla wszystkich produktów.

Tab. 17. Zasady postępowania - trombocytopenia.

Jeśli liczba płytek krwi	Zalecane postępowanie
Zmniejszy się do $< 30 \times 10^9/l$ Po wróci do $\geq 50 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem. Wznowienie leczenia lenalidomidem o dawce na poziomie -1 poziom raz na dobę.
Ponownie zmniejszy się poniżej $30 \times 10^9/l$ Po wróci do $\geq 50 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem. Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie raz na dobę.

Tab. 18. Zasady postępowania - neutropenia.

Jeśli liczba neutrofilii	Zalecane postępowanie*
Najmniej zmniejszy się do $< 0,5 \times 10^9/l$ Po wróci do $\geq 1,0 \times 10^9/l$ i neutropenia jest jedyną obserwowaną toksycznością	Przerwanie leczenia lenalidomidem Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce początkowej raz na dobę



Jeśli liczba neutrofilii	Zalecane postępowanie*
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

\*Wedle uznania lekarza, jeżeli neutropenia jest jedynym działaniem toksycznym przy dowolnej dawce, należy dodać czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. G-CSF - granulocyte colony-stimulating factor) i utrzymać dawkę lenalidomidu.

### 3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 19. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydanie pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 czerwca 2007 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 lutego 2017 r. Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/07/391/001-012.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<u>Szpiczak mnogi</u> Lenalidomid monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu podtrzymującym do wzrostu 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 do wzrostu pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu. Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia. <u>Zespoły mielodysplastyczne</u> Lenalidomid w monoterapii jest wskazany do leczenia do wzrostu 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. <u>Chłoniak z komórek płaszczka</u> Lenalidomid w monoterapii wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka. <u>Chłoniak grudkowy</u> Lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem (przeciwciałem anti-CD20) jest wskazany do stosowania w leczeniu do wzrostu pacjentów z uprzednio leczonym chłoniakiem grudkowym (ang. FL - <i>follicular lymphoma</i> ) (stopnia 1-3a).
<b>Status leku sierociego</b>	Nie

<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	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.
---------------------------------------	--

### 3.1.2 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.

### 3.1.3 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.

### 3.1.4 Działania niepożądane

#### Streszczenie profilu bezpieczeństwa

*Nowo rozpoznany szpiczak mnogim: pacjenci otrzymujący lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu*

W badaniu SWOG S0777 następujące ciężkie działania niepożądane obserwowano częściej ( $\geq 5\%$ ) w przypadku stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z dożylnym bortezomibem i deksametazonem niż w przypadku stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem:

- niedociśnienie tętnicze (6,5%),
- zakażenie płuc (5,7%),
- odwodnienie (5,0%).

Następujące działania niepożądane obserwowano częściej w przypadku stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem niż w przypadku stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem: zmęczenie (73,7%), neuropatia obwodowa (71,8%), trombocytopenia (57,6%), zaparcie (56,1%), hipokalcemia (50,0%).

#### Tabelaryczne zestawienie dla terapii skojarzonej w szpiczaku mnogim

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 ( $< 1/10\,000$ ), nieznaną (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. 20. 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	<u>Bardzo często</u> Zapalenie płuc <sup>^^</sup> , zakażenie górnych dróg oddechowych <sup>^</sup> , zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne) <sup>^</sup> , zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie gardła, zapalenie oskrzeli <sup>^</sup> , zapalenie błony śluzowej nosa <u>Często</u> Posocznica <sup>^^</sup> , zapalenie błony śluzowej nosa, zakażenie płuc <sup>^^</sup> , zakażenie układu moczowego <sup>^^</sup> , zapalenie zatok <sup>^</sup>	<u>Często</u> Zapalenie płuc <sup>^^</sup> , zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne) <sup>^</sup> , zapalenie tkanki łącznej <sup>^</sup> , posocznica <sup>^^</sup> , zakażenie płuc <sup>^^</sup> , zapalenie oskrzeli <sup>^</sup> , zakażenie układu oddechowego <sup>^^</sup> , zakażenie układu moczowego <sup>^^</sup> , zakażenie zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (włączając torbiele i polipy)	<u>Niezbyt często</u> Rak podstawnokomórkowy <sup>^</sup> , Rak płaskonabłonkowy <sup>^*</sup>	<u>Często</u> Ostra białaczka szpikowa <sup>^</sup> , zespól Mielodysplastyczny <sup>^</sup> , rak płaskokomórkowy skóry <sup>^**</sup> <u>Niezbyt często</u> Ostra białaczka limfoblastyczna z komórek T <sup>^</sup> , rak podstawnokomórkowy <sup>^</sup> , zespól rozpadu guza
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Bardzo często</u> Neutropenia <sup>^^</sup> , trombocytopenia <sup>^^</sup> , niedokrwistość <sup>^</sup> , zaburzenia krwotoczne, leukopenia, limfopenia <u>Często</u> Gorączka neutropeniczna <sup>^</sup> , pancytopenia <sup>^</sup> <u>Niezbyt często</u>	<u>Bardzo często</u> Neutropenia <sup>^^</sup> , trombocytopenia <sup>^^</sup> , niedokrwistość <sup>^</sup> , leukopenia, limfopenia <u>Często</u> Gorączka neutropeniczna <sup>^</sup> , Pancytopenia <sup>^</sup> , niedokrwistość hemolityczna <u>Niezbyt często</u>

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

Klasy układów i narządów/Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane/ Częstość występowania	Działania niepożądane 3.-4. stopnia/ Częstość występowania
	<p>Epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej<sup>^</sup>, głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej<sup>^^</sup>, niedociśnienie tętnicze<sup>^^</sup></p> <p><u>Często</u></p> <p>Nadciśnienie tętnicze, Wybroczyny<sup>^</sup></p>	<p>Epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej<sup>^</sup>, głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej<sup>^^</sup></p> <p><u>Często</u></p> <p>Zapalenie naczyń, niedociśnienie tętnicze<sup>^^</sup>, nadciśnienie tętnicze</p> <p><u>Niezbyt często</u></p> <p>Niedokrwienie, niedokrwienie obwodowe, wewnątrzczaszkowe, zakrzepowe zapalenie zatok żylnych czaszki</p>
<p>Zaburzenie układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpięcia</p>	<p><u>Bardzo często</u></p> <p>Duszność<sup>^^^</sup>, krwawienie z nosa<sup>^</sup>, kaszel</p> <p><u>Często</u></p> <p>Zaburzenia głosu</p>	<p><u>Często</u></p> <p>Ostre wyczerpanie oddechowe<sup>^</sup>, duszność<sup>^^^</sup>, ból opłucnowy<sup>^^</sup>, hipoksja<sup>^^</sup></p>
<p>Zaburzenia żołądka i jelit</p>	<p><u>Bardzo często</u></p> <p>Biegunka<sup>^^^</sup>, zaparcie<sup>^</sup>, ból brzucha<sup>^^</sup>, nudności, wymioty<sup>^^</sup>, niestrawność, suchość w jamie ustnej, zapalenie jamy ustnej</p> <p><u>Często</u></p> <p>Krwawienie z przewodu pokarmowego (włączając w to: krwawienie z odbytnicy, krwawienie z guzków krwawniczych, krwawienie z wrzodów żołądka, krwawienie dziąseł<sup>^^</sup>, utrudnione połykanie</p> <p><u>Niezbyt często</u></p> <p>Zapalenie okrężnicy, zapalenie kątnicy</p>	<p><u>Często</u></p> <p>Krwawienie z przewodu pokarmowego<sup>^^^</sup>, niedrożność jelita cienkiego<sup>^^</sup>, biegunka<sup>^^</sup>, ból brzucha<sup>^^</sup>, zaparcie<sup>^</sup>, nudności, wymioty<sup>^^</sup></p>
<p>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</p>	<p><u>Bardzo często</u></p> <p>Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej</p> <p><u>Często</u></p> <p>Uszkodzenie komórek wątroby<sup>^^</sup>, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby<sup>^</sup>, hiperbilirubinemia</p> <p><u>Niezbyt często</u></p> <p>Niewydolność wątroby</p>	<p><u>Często</u></p> <p>Zastój żółci<sup>^</sup>, hepatotoksyczność, uszkodzenie komórek wątroby<sup>^^</sup>, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby<sup>^</sup></p> <p><u>Niezbyt często</u></p> <p>Niewydolność wątroby</p>
<p>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</p>	<p><u>Bardzo często</u></p> <p>Wysypki<sup>^^</sup>, świąd</p> <p><u>Często</u></p> <p>Pokrzywka, nadmierna potliwość, sucha skóra, nadmierne</p>	<p><u>Często</u></p> <p>Wysypki<sup>^^</sup></p> <p><u>Niezbyt często</u></p> <p>Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układu wymię<sup>^^</sup></p>

Klasy układów i narządów/Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane/ Częstość występowania	Działania niepożądane 3.-4. stopnia/ Częstość występowania
	pigmentacja skóry, egzema, rumień <u>Niezbyt często</u> Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układu wymię, odbarwienie skóry, nadwrażliwość na światło	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<u>Bardzo często</u> Oslabienie mięśni, kurcze mięśni, ból kości, ból i uczucie dyskomfortu związane z tkanką mięśniowo-szkieletową oraz łączną (włączając ból pleców), ból kończyny, ból mięśni, ból stawów <u>Często</u> Obrzęki stawów	<u>Często</u> Oslabienie mięśni, ból kości, ból i uczucie dyskomfortu związane z tkanką mięśniowo-szkieletową oraz łączną (włączając ból pleców) <u>Niezbyt często</u> Obrzęk stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<u>Bardzo często</u> Niewydolność nerek (włączając ostre przypadki) <u>Często</u> Krwimocz, zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu <u>Niezbyt często</u> Nabyty zespół Fanconiego	<u>Niezbyt często</u> Martwica kanalików nerkowych
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	<u>Często</u> Zaburzenia wzroku	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Bardzo często</u> Zmęczenie, obrzęk (włączając w to obrzęk obwodowy), go rączka, astenia, objawy grypopodobne (włączając go rączkę, kaszel, ból mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, ból głowy, dreszcze) <u>Często</u> Ból w klatce piersiowej, letarg	<u>Bardzo często</u> Zmęczenie <u>Często</u> Obrzęk obwodowy, go rączka, astenia
Badania diagnostyczne	<u>Bardzo często</u> Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi <u>Często</u> Zwiększone stężenie białka C-reaktywnego	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	<u>Często</u> 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 nowo rozpoznanym 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. 21. Działania niepożądane zgłoszone w okresie po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów leczonych lenalidomidem.**

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

Klasy układów i narządów/Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane/ Częstość występowania	Działania niepożądane 3.-4. stopnia/ Częstość występowania
	cytolityczne zapalenie wątroby, cholestatyczne zapalenie wątroby, mieszane cytolityczne /cholestatyczne zapalenie wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórej		<u>Niezbyt często</u> Obrzęk naczyń i naczyń <u>Rzadko</u> Zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna rozplywna martwica naskórka <u>Nieznana</u> Leukocytoklastyczne 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

*Nowo rozpoznany szpiczak mnogim: pacjenci otrzymujący lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu*

W badaniu SWOG S0777 neutropenię 4. stopnia obserwowano w grupie otrzymującej schemat Rvd w mniejszym stopniu niż w grupie otrzymującej schemat porównawczy Rd (odpowiednio 2,7% i 5,9%). Gorączkę neutropeniczną 4. stopnia zgłaszano z podobną częstością w grupie otrzymującej schemat Rvd i w grupie otrzymującej schemat Rd (odpowiednio 0,0% i 0,4%).

Trombocytopenię 3. lub 4. stopnia obserwowano w grupie otrzymującej schemat Rvd w większym stopniu niż w grupie otrzymującej schemat porównawczy Rd (odpowiednio 17,2% i 9,4%).

#### Żyłna 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 mielodysplastycznym i z chłoniakiem z komórek płaszcza, 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 (kwiomocz); 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 podstawniokomórkowe 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 rhabdomyolizy, 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  $\geq 7$ 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**

Leczenie lenalidomidem nie jest obecnie finansowane w Polsce w analizowanym wskazaniu (w leczeniu I linii szpiczaka plazmocytowego u dorosłych chorych niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych).

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).<sup>38</sup>

### **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.<sup>39</sup>

**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.”<sup>39</sup>

**Dla analizowanego problemu decyzyjnego zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższość lenalidomidu nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu (patrz. *Analiza kliniczna*<sup>40</sup>), tym samym nie zachodzą powyższe okoliczności.**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

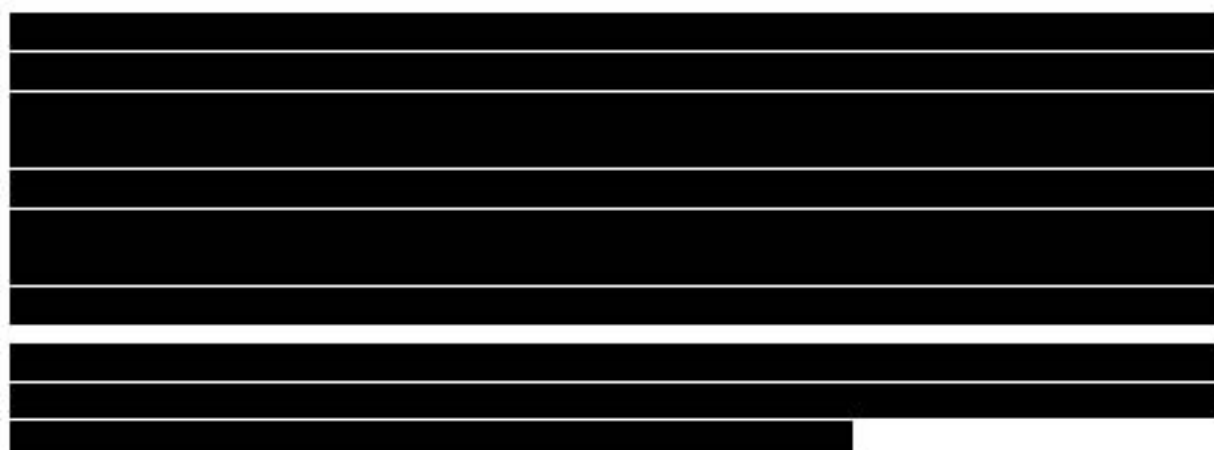
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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 text block]

[Redacted text block]



### 3.2.3 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w analizowanym wskazaniu. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (dostęp 27.05.2020 r.):

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awm.sg.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/>.

Tab. 24. Rekomendacje refundacyjne dla RvD.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
SMC 2019 <sup>41</sup>	Lenalidomid w terapii skojarzonej z bortezomibem i deksametazonem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorostych pacjentów z niezczynnym uprzednio	Lenalidomid nie jest rekomendowany do stosowania w ramach NHS Scotland z uwagi na brak złożenia dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny.

Organizacja, rok	Wskaźanie	Treść i uzasadnienie
	szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu	
AWMSG 2019 <sup>45</sup>	Lenalidomid w terapii skojarzonej z bortezomibem i deksametazonem jest wskazany do stosowania w leczeniu do rosnących pacjentów z niezczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu	Z powodu braku złożenia dokumentacji lenalidomid nie może być zatwierdzony do stosowania w ramach NHS Waleś.
NCPE	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
HAS 2020 <sup>46</sup>	Lenalidomid w terapii skojarzonej z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu do rosnących pacjentów z wcześniej niezczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu.	HAS nie rekomenduje terapii lenalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem ze względu na brak wystarczających dowodów naukowych wskazujących na korzyść kliniczną.
NHCI	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
G-BA	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
IQWiG	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
Australian Government Department of Health	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
PBAC 2019 <sup>44</sup>	Lenalidomid w terapii skojarzonej z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu do rosnących pacjentów z wcześniej niezczonym szpiczakiem mnogim.	PBAC <b>rekomenduje</b> umieszczenie lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem na liście leków refundowanych w leczeniu pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim.
PHARMAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
CADTH 2019 <sup>48</sup>	Lenalidomid w terapii skojarzonej z bortezomibem i deksametazonem jest wskazany do stosowania w leczeniu do rosnących pacjentów z niezczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu	Terapia lenalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem <b>jest rekomendowana</b> w warunkach w leczeniu dorosłych pacjentów z niezczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu.
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;
- dokсорubicyna;
- epirubicyna;
- etopozyd;
- ifosfamid;
- melfalan;
- winkrystyna;
- bendamustyna;
- plenkksafor;
- bortezomib.

W ramach katalogu B (Leki dostępne w ramach programu lekowego) dostępne jest leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego 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.<sup>39</sup>

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.\*

## 4 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu (Rozporządzenie MZ 2012).

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.” (AOTMiT 2016).

### 4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

[Redacted content]



[Redacted header text]

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

[Redacted footer text]

[REDAKTOWANE]

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.<sup>38</sup>

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.<sup>38</sup>

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.<sup>46</sup>

Wskazanie rejestracyjne talidomidu dotyczy połączenia z melfalanem i prednizonem w leczeniu pierwszego rzutu nieleczonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej.<sup>49</sup> Ponadto Rada Przejrzystości i Prezes AOTMiT uważają za zasadne finansowanie talidomidu zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, czyli w I linii leczenia szpiczaka plazmocytowego.<sup>49,46</sup>

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.<sup>38</sup>

**Jako komparator dla lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek mądzystych przyjęto najczęściej stosowane w warunkach polskich terapie refundowane, a więc schematy oparte na bortezomibie, tj.: schemat VMP (bortezomib, melfalan, prednizon) i VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon), oraz schemat MPT (melfalan, prednizon, talidomid).**

## 4.2 Charakterystyka komparatorów

### 4.2.1 Bortezomib

#### 4.2.1.1 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).<sup>50</sup>

Tab. 26. Zestawienie danych dotyczących bortezomibu.

<b>Nazwa międzynarodowa</b>	Bortezomib
<b>Nazwa handlowa</b>	Velcade
<b>Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)</b>	Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe (L01XX02)
<b>Postać</b>	Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
<b>Skład jakościowy i ilościowy</b>	3,5 mg i 1,0 mg bortezomibu
<b>Data dopuszczenia do obrotu</b>	26.04.2004
<b>Data przedłużenia pozwolenia</b>	10.01.2014
<b>Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej</b>	EU/1/04/274/001-2
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV Tumhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgia

#### 4.2.1.2 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-kB)]. Zahamowanie proteasomu powoduje zatrzymanie cyklu komórkowego i apoptozę. NF-kB 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. W szpiczaku 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.

#### 4.2.1.3 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.

#### 4.2.1.4 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. 27. 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 <sup>2</sup> pc.)	Dzień 1. Dzień 4.	Dzień 8. Dzień 11.	Przełwa w stosowaniu	Dzień 22. Dzień 25.	Dzień 29. Dzień 32.	Przełwa w stosowaniu
M (9 mg/m <sup>2</sup> pc.)	Dzień 1. Dzień 2.	-	Przełwa w stosowaniu	-	-	Przełwa w stosowaniu
P (60 mg/m <sup>2</sup> pc.)	Dzień 3. Dzień 4.					
Bortezomib podawany raz w tygodniu (cykle 5-9)						
V (1,3 mg/m <sup>2</sup> pc.)	Dzień 1.	Dzień 8.	Przełwa w stosowaniu	Dzień 22.	Dzień 29.	Przełwa w stosowaniu
M (9 mg/m <sup>2</sup> pc.)	Dzień 1. Dzień 2.	-	Przełwa w stosowaniu	-	-	Przełwa w stosowaniu
P (60 mg/m <sup>2</sup> pc.)	Dzień 3. Dzień 4.					

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. 28. 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 ( $\geq 3$ dawek przy schemacie stosowania leku dwa razy w tygodniu lub $\geq 2$ dawki przy schemacie stosowania leku raz w tygodniu)	Dawkę bortezomibu należy zmniejszyć o 1 poziom dawkowania (z $1,3 \text{ mg}/\text{m}^2$ na $1 \text{ mg}/\text{m}^2$ lub z $1 \text{ mg}/\text{m}^2$ na $0,7 \text{ mg}/\text{m}^2$ )
Toksyczność niehematologiczna	
Stopień toksyczności niehematologicznej $\geq 3$	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 $1,3 \text{ mg}/\text{m}^2$ na $1 \text{ mg}/\text{m}^2$ lub z $1 \text{ mg}/\text{m}^2$ na $0,7 \text{ mg}/\text{m}^2$ ). W przypadku bólów neuropatycznych i (lub) neuropatii obwodowej związanych/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 podskórnym.

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 wklucie 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.

#### **4.2.1.5 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.

#### **4.2.1.6 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.

#### **4.2.1.7 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/m<sup>2</sup> 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. 29. 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*
	Niezbyt często	Zakażenie*, zakażenia bakteryjne*, zakażenia wirusowe*, posocznica (w tym wstrząs septyczny)*, odoskrzelowe zapalenie płuc, zakażenie wirusem opryszczki*, opryszczkowe zapalenie opon mózgowych i mózgu#, bakterie (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 workomórkowy, guz, złośliwy grzybiasty, nowotwór łagodny*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Małopłytkowość*, neutropenia*, niedokrwistość*
	Często	Leukopenia*, limfopenia*
	Niezbyt często	Panicytopenia*, neutropenia z gorączką, koagulopatia*, leukocytoza*, limfadenopatia, niedokrwistość hemolityczna#
	Rzadko	Rozsiane wykrzepianie śródnaczyniowego, trombocytoza*, zespół nadlepkości, inne nieokreślone zaburzenia płytek krwi, plamica małopłytkowa, inne nieokreślone zaburzenia krwi, skaza krwotoczna, nacieki limfocytaemy
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Obrzęk naczyniowy#, nadwrażliwość*
	Rzadko	Wstrząs anafilaktyczny, amyloidozą, reakcja kompleksów immunologicznych Typu III



Klasy ukłádów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia endokrynologiczne	Niezbyt często	Zespół Cushinga*, nadczynność tarczycy*, nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego
	Rzadko	Niedoczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszenie apetytu
	Często	Odwodnienie, hipokalcemia*, hiponatremia*, nieprawidłowa glikemia*, hipokalcemia*, nieprawidłowe wyniki badań enzymów*
	Niezbyt często	Zespół rozpadu guza, brak prawidłowego rozwoju*, hipomagnezemia*, hipofosfatemia*, hiperkalcemia*, hiperkalciemia*, hipematemia*, nieprawidłowe stężenie kwasu moczowego*, cukrzyca*, retencja płynów
	Rzadko	Hipomagnezemia*, kwasica, zaburzenia równowagi elektrolitowej*, nadmiar płynów, hipochloremia*, hipowolemia*, hiperchloremia*, hiperfosfatemia*, choro ba metaboliczna, niedobór witamin B, niedobór witaminy B <sub>12</sub> , skaza moczanowa, zwiększenie apetytu, nietolerancja alkoholu
Zaburzenia psychiczne	Często	Zaburzenia nastroju*, zaburzenia lękowe*, zaburzenia snu*
	Niezbyt 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*
	Niezbyt często	Drżenie, obwodowa neuropatia czuciowo-ruchowa, dyskineza*, zaburzenia koordynacji mózdkowej i równowagi*, zaburzenia pamięci (bez demencji)*, encefalopatia*, zespół tylnego odwracalnej encefalopatii*, neurotoksyczność, zaburzenia drgawkowe*, nerwoból poopryszczkowy, zaburzenia mowy*, zespół niespokojnych nóg, migrena, rwa kulszowa, zaburzenia uwagi, nieprawidłowe odru chy*, omam węchowy
	Rzadko	Krwotok wewnątrzczaszkowy (w tym podpajęczyńkowy)*, obrzęk mózgu, przemijający napad niedokrwien ny, 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*
	Niezbyt często	Krwotok w gałce ocznej*, zakażenie powiek*, 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,

Klasy układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
		neuropatia wzrokowa <sup>#</sup> , zaburzenie widzenia różnego stopnia (do ślepoty wtórcznie <sup>*</sup> )
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Zawroty głowy <sup>*</sup>
	Niezbyt często	Zaburzenie słuchu (w tym szumy) <sup>*</sup> , zaburzenia słuchu (do głuchoty wtórcznie), dyskomfort uszu <sup>*</sup>
	Rzadko	Krwotok z uszu, zapalenie nerwu przedsionkowego, inne nieokreślone zaburzenia uszu
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Tamponada serca <sup>#</sup> , zatrzymanie krążenia i oddechu <sup>*</sup> , migotanie serca (w tym przedsionków), niewydolność serca (w tym lewej i prawej komory) <sup>*</sup> , arytmia <sup>*</sup> , tachykardia <sup>*</sup> , kołatania serca, dławica piersiowa, zapalenie osierdzia (w tym wysięk osierdziowy) <sup>*</sup> , kardiomiopatia <sup>*</sup> , dysfunkcja komór <sup>*</sup> , bradykardia
	Rzadko	Trzepotanie przedsionków, zawał mięśnia sercowego <sup>*</sup> , blok przedsionkowo-komorowy <sup>*</sup> , zaburzenia sercowo-naczyniowe (w tym wstrząs kardiogeny), Torsade de pointes, dławica piersiowa niestabilna, zaburzenia zastawek serca <sup>*</sup> , niewydolność tętnic wieńcowych, zatrzymanie zatokowe
Zaburzenia naczyniowe	Często	Niedociśnienie <sup>*</sup> , nadciśnienie ortostatyczne, nadciśnienie <sup>*</sup>
	Niezbyt często	Incydent naczyniowo-mózgowy <sup>#</sup> , zakrzepica żył głębokich <sup>*</sup> , krwotok <sup>*</sup> , zakrzepowe zapalenie żył (w tym żył powierzchownych), zapaść krążeniowa (w tym wstrząs hipowolemiczny), zapalenie żył, nagłe zczernienie <sup>*</sup> , krwiak (w tym okołonerwowy) <sup>*</sup> , słabe krążenie obwodowe <sup>*</sup> , zapalenie naczyń, przekrwienie (w tym gałki ocznej) <sup>*</sup>
	Rzadko	Zatorowość obwodowa, obrzęk limfatyczny, bladeść, czerwienica bolesna kończyn, rozszerzenie naczyń, odbarwienie żył, niewydolność żylna
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpięcia	Często	Duszność <sup>*</sup> , krwawienie z nosa, zapalenie górnych lub dolnych dróg oddechowych <sup>*</sup> , kaszel <sup>*</sup>
	Niezbyt często	Zatorowość płucna, wysięk opłucnowy, obrzęk płuc (w tym ostry), krwawienie pęcherzykowe <sup>#</sup> , skurcz oskrzeli, POChP <sup>*</sup> , niedotlenienie krwi <sup>*</sup> , przekrwienie dróg oddechowych <sup>*</sup> , niedotlenienie narządów i tkanek, zapalenie opłucne <sup>*</sup> , 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 <sup>*</sup> , hipokapnia <sup>*</sup> , 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 <sup>*</sup> , biegunka <sup>*</sup> , zaparcia
	Często	Krwotok żołądkowo-jelitowy (w tym śluzówkowy) <sup>*</sup> , niestrawność, zapalenie jamy ustnej <sup>*</sup> , rozdęcie brzucha, ból jamy ustnej i gardła <sup>*</sup> , ból brzucha (w tym ból żołądka i jelit) <sup>*</sup> , zaburzenia w jamie ustnej <sup>*</sup> , wzdęcia
	Niezbyt często	Zapalenie trzustki (w tym przewlekłe) <sup>*</sup> , krwawe wymioty, obrzęk warg <sup>*</sup> , niedrożność żołądka i jelit (w tym niedrożność jelita)

Klasy układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
		<p>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)*, niedokrwienne 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*</p>
	Rzadko	<p>Ostre zapalenie trzustki, zapalenie otrzewnej*, obrzęk języka*, wodobrzusze, zapalenie przełyku, zapalenie wałg, nieдержание 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 wałg, zapalenie ożębnej, szczelina odbytu, zmiana czynności jelit, ból odbytnicy, nieprawidłowe stolce</p>
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-rozptywna 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 limfocytaire Jessnera, zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej, krwotok podskórny, sinica marmurkowa, 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-kościowy*
	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 nerek i dróg moczowych	Często	Zaburzenia nerek*
	Niezbyt 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	Niezbyt często	Krwotok z pochwy, ból narządów płciowych*, zaburzenia erekcji

Klasy układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
rozdroczego i piersi	Rzadko	Zaburzenia jąder <sup>*</sup> , 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	Gośćnica <sup>*</sup> , zmęczenie, astenia
	Często	Obrzęki (w tym obwodowe), dreszcze, ból <sup>*</sup> , złe samopoczucie <sup>*</sup>
	Niezbyt często	Ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego <sup>*</sup> , obrzęk twarzy <sup>*</sup> , reakcja w miejscu wstrzyknięcia <sup>*</sup> , zaburzenia błon śluzowych <sup>*</sup> , ból w klatce piersiowej, zaburzenia chodu, uczucie zimna, wynaczymienie <sup>*</sup> , powikłania związane z zastosowaniem cewnika naczyniowego <sup>*</sup> , zmiany pragnienia <sup>*</sup> , dyskomfort w klatce piersiowej, uczucie zmiany temperatury ciała <sup>*</sup> , ból w miejscu wstrzyknięcia <sup>*</sup>
	Rzadko	Zgon (w tym nagły), niewydolność wielonarządowa, krwotok w miejscu wstrzyknięcia <sup>*</sup> , przepuklina (w tym rozwór) <sup>*</sup> , upośledzone gojenie, zapalenie <sup>*</sup> , zapalenie żyły w miejscu wstrzyknięcia <sup>*</sup> , tkliwość, wrzód, drażliwość, ból w klatce piersiowej nie pochodzący od serca, ból wywołany wprowadzeniem cewnika naczyniowego, uczucie obcego ciała
Badania diagnostyczne	Często	Zmniejszenie masy ciała
	Niezbyt często	Hiperbilrubinemia <sup>*</sup> , nieprawidłowy proteinoqram <sup>*</sup> , zwiększenie masy ciała, nieprawidłowe wyniki badania krwi <sup>*</sup> , zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego
	Rzadko	Nieprawidłowe stężenie gazów w we krwi <sup>*</sup> , nieprawidłowy zapis EKG (w tym wydłużenie odstępu QT) <sup>*</sup> , nieprawidłowy wynik INR (ang. International Normalised Ratio - wystandaryzowany współczynnik czasu protrombinowego) <sup>*</sup> , zmniejszenie pH żołądkowego, zwiększenie agregacji płytek, zwiększenie stężenia troponiny I, obecność wirusów i dodatnia serologia <sup>*</sup> , nieprawidłowe wyniki badania moczu <sup>*</sup>
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często	Upadek, kontuzja
	Rzadko	Reakcja poprzeczna, ztłumienia <sup>*</sup> , dreszcze <sup>*</sup> , uraz twarzy, uraz stawu <sup>*</sup> , oparzenia, skaleczenia <sup>*</sup> , ból wywołany procedurami medycznymi, urazy po napromienieniu <sup>*</sup>
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. 30. 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, dokсорubicyna, 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 wszystkich stopni i stopnia ≥3 zaobserwowano odpowiednio u 40% i 8,5%.

## 4.2.2 Talidomid

### 4.2.2.1 Dane produktu

W Polsce przetargi realizowane były na produkty Talizer i Myrin zawierające talidomid.<sup>51,52</sup> 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).<sup>43</sup>

Tab. 31. Zestawienie danych dotyczących talidomidu.

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

#### 4.2.2.2 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.

#### 4.2.2.3 Zarejestrowane wskazania

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

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

#### 4.2.2.4 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. 32. Dawki początkowe talidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem.

Wiek (lata)	Bez względu na liczbę neutrofilii (/ $\mu$ l)		Liczba płytek krwi (/ $\mu$ l)	Talidomid**	Melfalan <sup>^</sup> <sup>^^</sup> <sup>†</sup>	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;

<sup>^</sup> Melfalan przyjmowany raz na dobę w dniach od 1. do 4. każdego 42-dniowego cyklu;

<sup>^^</sup> 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;

<sup>†</sup> Maksymalna dawka dobowa melfalanu: 24 mg (pacjenci ≤75 lat) lub 20 mg (pacjenci >75 lat);

<sup>‡</sup> Prednizon przyjmowany raz na dobę w dniach od 1. do 4. każdego 42-dniowego cyklu.

Konieczne jest kontrolowanie stanu pacjentów w celu wykrycia powikłań zakrzepowo-zatorowych, 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. 33. Zalecane modyfikacje dawek talidomidu w związku z występującą neuropatią w leczeniu pierwszego rzutu szpiczaka mnogiego.**

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

#### *Osoby w podeszłym wieku*

W odniesieniu do osób w podeszłym wieku  $\leq 75$  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  $\geq 30$  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 wskazaniu szpiczak mnogi.

### Sposób podawania

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

### **4.2.2.5 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 Ciąży;
- mężczyźni niezdolni do przestrzegania zasad antykoncepcji lub postępowania zgodnie z ich wymogami.

### **4.2.2.6 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.

### **4.2.2.7 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 niedokrwiennych, omdleń, zawrotów głowy, niedociśnienia tętniczego, zmian nastroju, niepokoju, zaburzeń widzenia, nudności i dyspepsji oraz niezbyt częstych reakcji niepożądanych w postaci incydentów naczyniowo 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 rozptywną 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. 34. 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 <sup>^</sup>
	Niezbyt często	Zespół mielodysplastyczny <sup>^</sup>
	Nieznana	Zespół rozpadu guzów
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	Orgawki†, zaburzenia koordynacji

Klasa narządów	Częstość	Działanie niepożądane
	Nieznana	Zespół tylny odwracalnej encefalopatii (ang. Posterior reversible encephalopathy syndrome - PRES)†, pogorszenie się objawów choroby Parkinsona†
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Oslabienie sluchu lub gluchota†
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 śródpięcia	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 podskórej	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 miejsu podania	Bardzo często	Obrzęk obwodowy
	Często	Gorączka, astenia, złe samopoczucie

† zidentyfikowane na podstawie danych po wprowadzeniu produktu do obrotu

^ Ostłą białaczkę szpiczkową i zespół mielodysplastyczny zgłoszono w jednym badaniu klinicznym u pacjentów z niezczonym 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. 35. Porównanie zaburzeń hematologicznych wywoływanych przez terapie skojarzone melfalan, prednizon (MP) oraz melfalan, prednizon, talidomid (MPT) w ramach badania IFM 99-06.**

Zdarzenie niepożądane	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 (7,3)	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 naczyniowo-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 tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES)/ zespół odwracalnej tylnej 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.

#### Osoby 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 skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem 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. 36. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytowym.

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AD TM/AD TM/T
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2020 z dnia 10 lutego 2020 roku</p> <p>Opinia nr 12/2020 z dnia 12 lutego 2020 r. 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> <p>Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 20 mg/ml, (5 ml),</p> <p>Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 20 mg/ml, (20 ml),</p> <p>w terapii skojarzonej z deksametazonem, we wskazaniu: nawracający i oporny szpiczak mnogi (ICD-10: C90.0).</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u></p> <p>Chorzy ze szpiczakiem mnogim opoym 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</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 plazmocytoowy (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 (karfilzomib) we</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RKR/RP	Rekomendacje Prezesa ADTM/ADTMiT
<p>Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<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>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 odniezionym przeglądem systematycznym Luo 2018 stosowanie karfilzomibu z deksametazonem w porównaniu z monoterapią 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 przytaczane 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 Rekomendacja nr 99/2019 z dnia 5 listopada 2019 r. Prezesa Agencji Oceny</p>	<p><u>Opinia:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <p>Kyprolis (karfilzomib), 10 mg, 1 fiolka, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, EAN 0 5909 9912 98463,</p>	<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 oraz wprowadzeniu dodatkowego mechanizmu uzależnionego od wielkości sprzedaży.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p>



Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Dpinia RKG/RP	Rekomendacje Prezesa ADTM/ADTMiT
<p>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 opomego 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). Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego. <u>Uzasadnienie opinii:</u> W badaniu ENDEAVOUR Kyprolis wydłużył OS o 7,6 miesięcy i PFS o 9,3 miesięcy. Stwierdzono też statystycznie istotnie większe odsetki odpowiedzi w ramieniu Kd względem Vd (ORR wynosił 77% vs 63%), w tym odpowiedzi całkowite ju 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 opomego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego (ICD-10 C90.0)”. Zuwagi 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 opomego i nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego.</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. Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 randomizowane badanie kliniczne END EAVOR, 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 opomym 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 Rekomendacja nr 71/2019 z dnia 22 sierpnia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p><u>Opinia:</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: 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>	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Ninlaro (ixazomib) w ramach programu lekowego „Iksazomib w leczeniu chorych na opomego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C.90)” <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RKG/RP	Rekomendacje Prezesa AD TM/AD TMiT
	<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 wysnuć 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>finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 155/2019 z dnia 3 czeńca 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 RKG/RP	Rekomendacje Prezesa AD TM/AD TM IT
	<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 interfejsów w formie niepegiłowanej.</p>	
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 277/2018 z dnia 15 października 2018 r. Opinia nr 45/2018 z dnia 16 października 2018 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p><u>Opinia:</u> 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, fiolka 400 mg/20ml, we wskazaniu: leczenie szpiczaka plazmocytozy daratumumabem w skojarzeniu z inhibitorem proteasomu oraz deksametazonem u dorosłego pacjenta ze współistniejącą chorobą Gauchera.</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u> Rada Przejrzystości dwukrotnie opiniowała stosowanie daratumumabu. Pierwszy raz wypowiedziała się negatywnie odnośnie stosowania w ramach RDTL we wskazaniu szpiczak plazmocytozy. 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”. 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 plazmocytozy (ICD 10 C90.0). 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</p>	<p><u>Opinia:</u> 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, fiolka 400 mg/20 ml, we wskazaniu: leczenie szpiczaka plazmocytozy 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> 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 plazmocytozym (ICD10: C90.0) IgG lambda, w ramach IV linii leczenia ze współwystępującą chorobą Gauchera typu I. 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, niezaślepienie badanie porównujące efektywność kliniczną schematu Dvd (daratumumab+bortezomib+deksametazon) ze schematem Vd (bortezomib+deksametazon) - badanie CASTOR. Większość rekomendacji klinicznych stwierdza, iż daratumumab zalecany jest w skojarzeniu z bortezomibem i</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AD TM/AD TM/T
	<p>spichrzenie w chorobą 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 za reagują podobnie pozytywnie na leczenie Darzalexem, jak pacjenci ze szpiczakiem i bez tej choroby, u których uzyskano potwierdzenie empiryczne w próbach klinicznych.</p>	<p>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> <p>Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20mg/ml, 1, fiol. 5 ml, EAN: 5909991275228,</p> <p>Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20mg/ml, 1, fiol. 20 ml, EAN: 5909991275235,</p> <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>Głównym argumentem przemawiającym za zasadnością finansowania daratumumabu w omawianym wskazaniu jest</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 wnioskowanej technologii.</p> <p>W ramach analizy klinicznej przedstawiono randomizowane, niezaślepienie badanie porównujące efektywność kliniczną schematu D+Vd (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. Dostępne są również wyniki z dłuższych okresów obserwacji, ale jedynie w postaci doniesień konferencyjnych</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/D opinia RKG/RP	Rekomendacje Prezesa ADTM/ADTMiT
	<p>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>raportów wewnętrznych wnioskodawcy (mediana 13,0; 19,4; 26,9 msc), co ogranicza ich wiarygodność. W każdym z dostępnych okresów obserwacji wnioskowana terapia istotnie statystycznie zmniejsza 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. Analiza bezpieczeństwa wykazała, że zdarzenia niepożądane łącznie o raz zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia występowały istotnie statystycznie częściej u pacjentów stosujących schemat DvD w porównaniu ze schematem Vd. Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, iż wnioskowana technologia w porównaniu ze schematem Vd, [...]. Analiza wpływu na budżet przedstawiona przez wnioskodawcę wskazuje na znaczne obciążenie budżetu w wysokości [...]. 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>Stanowisko Rady Przejrzystości 55/2018 z dnia 4 czerwca 2018 r. Rekomendacja nr 54/2018 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<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: 5909991256388, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Rada nie akceptuje zaproponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka, a także wnioskuje o obniżenie ceny leku</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib), 60 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, EAN 5909991256388 w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)”, we wnioskowanym brzmieniu. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Prezes Agencji uważa objęcie refundacją omawianej interwencji (definiowanej przez omawiany program lekowy)</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stano wisko/Opinia RKG/RP	Rekomendacje Prezesa AD TM/AD TM T
	<p>o raz wprowadzenie dodatkowego mechanizmu RSS ograniczającego niepewność wpływu na budżet płatnika. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</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 proapoptycznych 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 obciążone jest niepewnością, ponieważ liczebność populacji docelowej jest trudna do dokładnego oszacowania. Zdaniem Rady zasadne jest zatem uzupełnienie mechanizmu dzielenia ryzyka i wprowadzenie globalnego limitu wydatków płatnika publicznego (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>za niezasadne we wnioskowanym brzmieniu programu ze względu na brak dowodów naukowych odnoszących się do całej populacji wnioskowanej o raz 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 prowadzeniu terapii karfilzomibem skojarzonej z lenalidomidem oraz deksametazonem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego. Dlatego też wartym jest rozważenie możliwości refundacji terapii trójlekowej w populacji dla której dowody naukowe wskazują na większą korzyść z leczenia.</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stano <sup>wisko</sup> /Opinia RKG/RP	Rekomendacje Prezesa AD TM/AD TM T
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 322/2017 z dnia 2 października 2017 r. Opinia Agencji nr 1/2017 z dnia 6 października 2017 r.</p>	<p><u>Opinia:</u> Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku DARZALEX (daratumumab) we wskazaniu: szpiczak plazmocytozy (ICD10: C90.0).</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:*</u> Darzalex (daratumumab) zarejestrowany jest do stosowania w dwóch sytuacjach klinicznych: w monoterapii u dorosłych z nawrotnym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. 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 uwarunkowań 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 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</p>	<p><u>Opinia:</u> 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 plazmocytozy (ICD10: C90.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><u>Uzasadnienie opinii (dotyczy DARA w monoterapii):</u> 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% - lida 2017. Najlepszy wynik uzyskano w badaniu, które zostało przeprowadzone w populacji japońskiej liczącej jedynie 9 pacjentów. Do pozostałych badań włączono większą i bardziej zróżnicowaną populację pacjentów, dlatego też ich wyniki należy traktować jako bliższe możliwej skuteczności Darzalexu w rzeczywistej praktyce klinicznej w naszym kraju.</p> <p>Zgodnie z wytycznymi klinicznymi za leki stosowane w omawianym wskazaniu należy uznać: Emlipicit (elotuzumab), Kyprolis (karfilzomib), Ninlaro (ixazomib), Farydak</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RKR/RP	Rekomendacje Prezesa AD TM/AD TMiT
	<p>obecnie refundowany w Polsce. Konsekwencją progresji choroby i oporności na leczenie jest zgon chorego.</p> <p>Daratumumab (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 wcześniej jeszcze 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 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 MMY 3004, w którym oceniano daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem. Zdaniem</p>	<p>(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 RKG/RP	Rekomendacje Prezesa AD TM/AD TMiT
	<p>Rady we wskazaniu tym można mieć wątpliwości, czy lek spełnia kryterium terapii ratunkowej.</p> <p>Stosowanie daratumumabu wiąże się ze stosunkowo wysoką toksycznością. Do bardzo częstych działań niepożądanych wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego DaizaleX 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 DaizaleX podlega dodatkowo monitorowaniu EMA.</p> <p>W monoterapii u dorosłych z nawrotnym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, których wcześniej jeszcze obejmowało inhibitorem proteasomu i lekiem immunomodulującym 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 MMV 3003 i MMV 3004). Dane dotyczące długoterminowych przeżyć całkowitych z badań MMV 3003 i MMV 3004 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</p>	

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RKG/RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT/AOTMiT
	<p>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 pabinosstatu.</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 wcześniej jeszcze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia potencjalne obciążenie finansowe dla płatnika wyniesie około [...].</p> <p>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, których wcześniej jeszcze 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 niezadowalającą efektywność kosztową. Tym samym, w aktualnej sytuacji refundacyjnej</p>	

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/D opinia RKG/RP	Rekomendacje Prezesa AD TM/AD TM/T
	<p>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 lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem 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 wskazaniach.</p>	
<p>Stanowiska Rady Przejrzystości nr 50/2017, 51/2017, 52/2017 i 53/2017 z dnia 29 maja 2017 r.</p> <p>Rekomendacja nr 31/2017 z dnia 2 czerwca 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Imnovid (pomalidomid): kaps. twarde, 1 mg, 21 kaps., kod EAN 5909991185589, kaps. twarde, 2 mg, 21 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 opornym lub nawrotowym postaci szpiczaka mnogiego, u pacjentów</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <p>Imnovid (pomalidomid), kaps. twarde, 1 mg, 21 kaps.; kod EAN 5909991185589;</p> <p>Imnovid (pomalidomid), kaps. twarde, 2 mg, 21 kaps.; kod EAN 5909991185596;</p> <p>Imnovid (pomalidomid), kaps. twarde, 3 mg, 21 kaps.; kod EAN 5909991185602;</p> <p>Imnovid (pomalidomid), kaps. twarde, 4 mg, 21 kaps.; kod EAN 5909991185619;</p> <p>w ramach programu „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)“.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RKG/RP	Rekomendacje Prezesa AD TM/AD TM T
	<p>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 po równano 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, przedłużył 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 piątej lub dalszych liniach leczenia szpiczaka mnogiego. W kolejnych liniach leczenia tej choroby finansowane są także talidomid, bendamustyna, melfalan i cyklofosfamid, przy czym 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</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 wskaźniku. 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 porównanie dałoby pełniejszy obraz efektywności klinicznej i kosztowej, a także miejsca pomalidomidu w terapii nawrotowego, opomego 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 opomego 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</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RKG/RP	Rekomendacje Prezesa ADTM/ADTMiT
	wyników porównań skuteczności tego leku i wspomnianych stosowanych w Polsce terapii alternatywnych.	zapewnić obniżenie kosztu terapii co najmniej do poziomu terapii lenalidomidem.
<p>Stanowiska Rady Przejrzystości nr 90/2016, 91/2016 i 92/2016 z dnia 22 sierpnia 2016 r.</p> <p>Rekomendacja nr 53/2016 z dnia 26 sierpnia 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>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 plazmocytozytowym (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 plazmocytozytowego (mnogiego) (ICD-10 C90.0)”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <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 wskazanym wskazaniu. Lek jest</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>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 plazmocytozytowego (mnogiego) (ICD-10 C90.0)”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając 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 powoduje istotnie 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 jakości życia pacjentów we wskazanym 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</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RKG/RP	Rekomendacje Prezesa AD TM/AD TM/T
	<p>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>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.</p> <p>Rekomendacja nr 38/2015 z dnia 7 maja 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Fosforan etopozylu - podanie leku zawierającego substancję czynną fosforan etopozylu dla pacjentów, którzy wykazują objawy nietolerancji etopozylu 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 etopozyl, mogą być bezpiecznie leczeni fosforanem etopozylu. Na podstawie badań bio równoważności, nie wykazano istotnych różnic dla etopozylu i fosforanu etopozylu. Dowody naukowe nie wykazały różnic w częstotliwości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy etopozylem a fosforanem etopozylu.</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie leku zawierającego substancję czynną fosforan etopozylu dla pacjentów, którzy wykazują objawy nietolerancji etopozylu 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 ponowne 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 bio równoważność wnioskowanej substancji z etopozylem.</p> <p>Aktualnie refundowany etopozyl występuje w czystej formie, która jest trudno rozpuszczalna w wodzie. U części osób przyjmujących etopozyl w tej formie, występują ciężkie reakcje nadwrażliwości uniemożliwiające kontynuację leczenia. Natomiast substancja wnioskowana jest łatwo rozpuszczalną solą. Zamiana czystej formy na sól etopozylu zmniejsza częstotliwość występowania reakcji alergicznych na etopozyl. Finansowanie wnioskowanego leku może pozwolić</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Dpinia RKG/RP	Rekomendacje Prezesa ADTM/ADTMiT
		<p>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 pod kątem odciążenia finansowaniem wnioskowanego świadczenia. Zebrane dane kosztowe oraz dane dotyczące rzeczywistej efektywności klinicznej, pozwolą na dokładniejszą ocenę omawianej technologii medycznej.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 247/2014 z dnia 18 sierpnia 2014 r. Rekomendacja nr 197/2014 z dnia 18 sierpnia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C49.9 (nowotwór złośliwy: tkanka łączna i tkanka miękką, nieokreślone) oraz C90.0 (szpiczak mnogiej), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska (przedstawiono dla PCM):</u> Odnaleziono 21 publikacji przedstawiających międzynarodowe i polskie zalecenia leczenia szpiczaka mnogiego (lata 2011-2014). Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, w leczeniu pierwszorzędnej linii szpiczaka mnogiego, niekwalifikującego się do przeszczepu komórek krwiotwórczych lub chemioterapii wyskokodawkowej, najczęściej zaleca się stosowanie schematów opartych na melfanie, w następnej kolejności bortezomibie, talidomidzie i lenalidomidzie. Żadne z wytycznych nie uwzględniają zastosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w leczeniu szpiczaka mnogiego. Większość wytycznych uwzględnia natomiast zastosowanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w leczeniu postaci nawrotowych i opo mych szpiczaka plazmocytozowego w schemacie dwulekowym z bortezomibem. Doksorubicyna</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Prezes Agencji, przychyliając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w wymienionych wskazaniach z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Prezes Agencji, przychyliając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w wymienionych wskazaniach z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Nie odnaleziono badań randomizowanych wskazujących na skuteczność wnioskowanej substancji w terapii szpiczaka mnogiego, nowotwór złośliwych tkanki łącznej i tkanki miękkiej ani rekomendacji finansowych dla doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach C49.9 i C90.0. Odnalezione rekomendacje kliniczne nie uwzględniają zastosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w terapii omawianych wskazań. Zidentyfikowane wytyczne dotyczące leczenia postaci nawrotowych i opo mych szpiczaka mnogiego wymieniają zastosowanie doksorubicyny</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RKR/P	Rekomendacje Prezesa ADTM/ADTMiT
	<p>liposomalna pegylowana jest refundowana w tym wskazaniu.</p> <p>Nie odnaleziono badań klinicznych, przeglądów systematycznych ani metaanaliz dotyczących stosowania dokso rubicyny i liposomalnej niepegylowanej w szpiczaku mnogim.</p>	<p>liposomalnej pegylowanej w schemacie dwulekowym z bortezomibem. Dokso rubicyna 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 w złośliwych tkankach miękkich.</p>
<p>Stanowiska Rady przejrzystości nr 172/2014 i 173/2014 z dnia 9 czerwca 2014 r. 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,</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <p>Velcade (bortezomib), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg, 1 fiol.;</p> <p>Velcade (bortezomib), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg, 1 fiol.;</p> <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, przychylił 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>



Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RKG/RP	Rekomendacje Prezesa AD TM/ADTMiT
	spowoduje dla płatnika publicznego [...] na leczenie w stosunku do kosztów ponoszonych przy obecnie stosowanych komparatorach w wymienionym wskazaniu. [...].	Prezes przychylił się do sugestii Rady Przejrzystości dotyczącej [...].
Opinia Rady Przejrzystości nr 54/2014 z dnia 24 marca 2014 r.	<p><u>Stanowisko:</u> 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> 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>	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 266/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.	<p><u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją leku Mozobil (plerixafor) w ramach programu lekowego: „Pleryksofor w skojarzeniu z G-CSF dla zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją leku Mozobil (plerixafor) w ramach programu lekowego: „Pleryksofor w skojarzeniu z G-CSF dla zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych do krwi</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AD TM/AD TM T
<p>Rekomendacja nr 182/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>krwiotwórczych do krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia tym pacjentom z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, u których mobilizacja tych komórek innymi metodami jest niewystarczająca. (ICD-10: C81-85, C90)".</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 kosztochłonności 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 kontynuowana w ramach programu terapia przy użyciu PXF</p>	<p>obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia tym pacjentom z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, u których mobilizacja tych komórek innymi metodami jest niewystarczająca. (ICD-10: C81-85, C90)".</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylił 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 kosztochłonności 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 wypadła korzystnie, a proponowany instrument dzielenia ryzyka niewiele poprawia szacowane w analizie wnioskodawcy koszty refundacji.</p> <p>Podstawą do utworzenia programu lekowego powinien być cały algorytm wymienionego wyżej postępowania, z</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/D opinia RKG/RP	Rekomendacje Prezesa ADTM/ADTMiT
	<p>w terapii skojarzonej, z wykorzystaniem preparatów finansowanych w inny sposób.</p> <p>Wnioskodawca konstruując projekt programu założył użycie określonej liczby dawek PFX, 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 AWRB przedłożonej przez wnioskodawcę [...]. Powstanie również ryzyko niedostosowania określonej przez wnioskodawcę rocznej wielkości dostaw PFX w stosunku do potrzeb świadczeniobiorców.</p> <p>[...].</p> <p>Konieczne jest również prowadzenie dalszych badań dotyczących działań niepożądanych PFX, 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>uwzględnieniem kryteriów zastosowania PFX, 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 PFX w terapii skojarzonej, z wykorzystaniem preparatów finansowanych w inny sposób.</p> <p>Wnioskodawca konstruując projekt programu założył użycie określonej liczby dawek PFX, 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 wówczas istotnego wpływu na zmniejszenie kwoty refundacji przedmiotowego produktu leczniczego.</p> <p>W przypadku stosowania przez lekarzy PFX w większych ilościach w celu maksymalizacji efektu terapeutycznego, istnieje zagrożenie, iż określona przez wnioskodawcę roczna wielkość dostaw PFX, nie będzie wystarczająca aby zaspokoić potrzeby świadczeniobiorców.</p> <p>Zwraca uwagę porównywalny w grupach pleryksaforu (PFX) w skojarzeniu z G-CSF w porównaniu z placebo (PLC) + G-CSF, odsetek pacjentów z udanym zagnieżdżeniem, przy jednakowej 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 PFX, 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>
Stanowisko Rady Przejrzystości nr	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie bendamustyny</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RKG/RP	Rekomendacje Prezesa AD TM/AD TM T
<p>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>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>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, przychylił 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.</p> <p>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 plazmatycznych, w przypadku oporności na wcześniej stosowane leczenie.</p>
<p>Stanowiska Rady Przejrzystości nr 209/2013, 210/2013, 211/2013 i 212/2013 z dnia 14 października 2013 r.</p>	<p><u>Stanowisko: *</u> 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</p>	<p><u>Stanowisko: *</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych: Revlimid (lenalidomid), kaps. Twarde, 5 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086696; Revlimid (lenalidomid), kaps. Twarde, 10 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086702;</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RKG/RP	Rekomendacje Prezesa ADTM/ADTMiT
<p>Rekomendacja nr 136/2013 z dnia 14 października 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	<p>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 opłowego/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 jest 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>Revlimid (lenalidomid), kaps. Twarde, 15 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086764;</p> <p>Revlimid (lenalidomid), kaps. Twarde, 25 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086771;</p> <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 <math>\geq 1</math> oraz <math>\geq 2</math> terapie, w odniesieniu do takich punktów końcowych jak m.in. wydłużenie czasu do progresji choroby, zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie (ogółem, całkowitej i częściowej) oraz zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia: stabilizacji choroby, progresji choroby.</p> <p>Dodatkowo w populacji stosujących wcześniej <math>\geq 1</math> terapię w grupie pacjentów leczonych lenalidomidem w porównaniu do komparatora wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść badanej interwencji pod względem wydłużenia przeżycia całkowitego oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie oraz zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia zgonu.</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>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RKG/RP	Rekomendacje Prezesa AD TM/AD TMiT
<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 deksametazonem. Tego rodzaju terapia wydłuża okres między remisjami oraz czas przeżycia, wyróżniając się nadto brakiem działania neurotoksycznego, spotykanego po innych lekach 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 nie tolerancji</p>	<p>Zdaniem Prezesa, zaproponowany mechanizm podziału ryzyka jest niewystarczający i powinien zostać zmodyfikowany.</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> <p>Jednocześnie, przychylając 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 opomego szpiczaka mnogiego przedłużają czas wolny od progresji.</p> <p>Blisko połowa chorych wykazuje oporność na leczenie 1 linii, a ci którzy odpowiedzieli na terapię, w miarę trwania</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Dpinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa ADTM/ADTMiT
		<p>cho ioby wykazują narastającą oporność. Progresa 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>Wniosekowana 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> 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>Warunkiem refundacji jest obniżenie ceny leku do poziomu ceny 1 mg talidomidu obecnie finansowanego w ramach importu docelowego.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> 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><u>Stanowisko:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Thalidomide Celgene (talidomid) kapsułki twarde, 50 mg, 28 szt. (2 blistry po 14 kapsułek), EAN 5909990652976 we wskazaniu: Thalidomide Celgene w połączeniu z melfalanem i prednizonem w leczeniu pierwszego rzutu nieleczzonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku <math>\geq 65</math> 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> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Thalidomide Celgene (talidomid) w leczeniu pierwszego rzutu nieleczzonego 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</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RKG/RP	Rekomendacje Prezesa AD TM/AD TM T
		<p>limitowe j; katego ria dostępności refundacyjnej: w ramach chemioterapii.</p> <p>Prezes Agencji, zgadza się z uzasadnieniem Rady, iż dostępne analizy wskazują, iż Thalidomide Celgene, posiada udowodnioną skuteczność o raz 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 skożeniu z prednizonem, istotnie statystycznie wpływają m.in. na zmniejszenie ryzyka zgonu, zmniejszenie ryzyka progresji choroby o raz 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 leczenia skojarzonego melfalanem, prednizonem i bortezomibem wskazują na porównywalne przeżycie całkowite o raz porównywalny czas do progresji choroby.</p> <p>Stosowanie talidomidu jest rekomendowane przez wytyczne krajowe i międzynarodowe o raz pozytywnie opiniowane przez ekspertów klinicznych.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 98/2012 z dnia 29 października 2012 r.</p> <p>Rekomendacja nr 88/2012 z dnia 29 października 2012 r.</p> <p>Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>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>Stanowisko:</u></p> <p>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></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości I, uważa za niezasadne usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej: podanie bendamustyny w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim, z wykazu świadczeń</p>



Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Dpinia RKG/RP	Rekomendacje Prezesa ADTM/ADTMiT
	<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>gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Bendamustyna jest lekiem długo stosowanym i ma dobrze poznany, akceptowalny profil bezpieczeństwa. 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. Jednocześnie, w ślad za sugestią Rady Przejrzystości, Prezes Agencji uważa za wskazane umieszczenie 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>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 guppy limitowej. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Dostępne analizy wskazują, że bortezomib przy akceptowalnym profilu działań niepożądanych zwiększa skuteczność dotychczasowych metod leczenia systemowego (MP - melfalan, prednison) u chorych ze szpiczakiem</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 (plazmocytozy) (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. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego Velcade (bortezomib), 1 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; Velcade</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RKG/RP	Rekomendacje Prezesa AD TM/ADTMiT
	<p>mnoгим w zakresie wydłużenia czasu do progresji choroby oraz w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego.</p> <p>Dodatkowe uwagi Rady dotyczące programu lekowego:</p> <p>Program lekowy wymaga usunięcia kryterium wykluczenia wieku <math>\geq 75</math> lat i niewydolności nerek.</p> <p>Program lekowy nie powinien wykluczać pacjentów, którzy mogą otrzymywać chemioterapię wysokodawkową.</p> <p>Dostępne dane wskazują, że podskórne podawanie bortezomibu jest równie skuteczne co dożylne, stąd nie wskazane jest preferowanie jedynie dożylnej drogi podawania tego leku.</p> <p>Rada akceptuje przedstawioną propozycję instrumentów dzielenia ryzyka.</p> <p>Dopuszczyć stosowanie cyklofosfamidu i deksametazonu.</p>	<p>(bortezomib), 3,5 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w ramach programu lekowego: „Leczenie szpiczaka plazmatycznego komórkowego (plazmocytoowego)” w 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.</p> <p>Wniosekowany 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 28.06.2012 r., jako terapia wykazująca wysoką skuteczność oraz korzystny profil bezpieczeństwa we wskazaniu: leczenie opornych postaci szpiczaka mnogiego plazmocytoowego (E90).</p> <p>Produkt leczniczy Melcade 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>
<p>Uchwała Rady Konsultacyjnej nr 54/15/2008 z dnia 16 października 2008 r.</p>	<p><u>Rekomendacja:</u></p> <p>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 nie tolerancji terapii talidomidem z deksametazonem w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, po obniżeniu kosztów terapii do poziomu terapii bortezomibem.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p>	

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RKG/RP	Rekomendacje Prezesa AD TM/AD TM T
	<p>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 stanowiska/uzasadnienia nie została podana do publicznej wiadomości - fragmenty te przedstawiono w nawiasach kwadratowych [...].

## 7 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:<sup>53</sup>

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

Zgodnie z zaleceniami opracowanymi przez *International Myeloma Workshop Consensus Panel 1* skuteczność interwencji w szpiczaku mnogim powinna być oceniana w oparciu o następujące punkty końcowe: przeżycie całkowite (OS), czas do progresji choroby (TTP), przeżycie bez progresji choroby (PFS), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) i jeśli to możliwe: czas do następnego leczenia (TNT), pięcioletnie przeżycie całkowite i dziesięcioletnie przeżycie całkowite. Szczególnie ważne jest, aby były analizowane dwie zmienne: TTP i PFS.<sup>54</sup>

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

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

- przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS),
- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS),
- odpowiedź na leczenie,
- czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie.

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  $\geq 3$ ,
- zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym 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,
- pozostałe zdarzenia niepożądane,
- zgony,
- drugie pierwotne nowotwory.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

## 8 Rodzaj i jakość dowodów

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

## 9 Dotychczasowe finansowanie

Leczenie lenalidomidem nie jest obecnie finansowane w Polsce w analizowanym wskazaniu (w leczeniu I linii szpiczaka plazmocytozy u dorosłych chorych niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych).

Lenalidomid jest obecnie dostępny w ramach programów lekowych:

- w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy;
- 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.<sup>38</sup>

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. 37. Status finansowania lenalidomidu - katalog B (leki dostępne w ramach programu lekowego).<sup>33</sup>

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
Lenalidomidu m	Revlimid, kaps. twarde, 10 mg	21 kaps.	590 999 0086 702	1120.0, Lenalidomid	14276,96	14990,81	14990,81	bezpłatny	0
	Revlimid, kaps. twarde, 15 mg	21 kaps.	590 999 0086 764	1120.0, Lenalidomid	15059,12	15812,08	15812,08	bezpłatny	0
	Revlimid, kaps. twarde, 2,5 mg	21 kaps.	590 999 11856 26	1120.0, Lenalidomid	18155,80	19063,59	19063,59	bezpłatny	0
	Revlimid, kaps. twarde, 2,5 mg	7 kaps.	590 999 11856 33	1120.0, Lenalidomid	6051,93	6354,53	6354,53	bezpłatny	0
	Revlimid, kaps. twarde, 25 mg	21 kaps.	590 999 0086 771	1120.0, Lenalidomid	16564,76	17393,00	17393,00	bezpłatny	0
	Revlimid, kaps. twarde, 5 mg	21 kaps.	590 999 00866 96	1120.0, Lenalidomid	13616,86	14297,70	14297,70	bezpłatny	0



Tab. 38. Status finansowania deksametazonu, prednizonu i melfalanu - katalog A1 (leki refundowane dostępne w aptecce na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniami określonym stanem klinicznym).<sup>33</sup>

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 finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Dexamethasonum	Demezon, tabl., 1 mg	40 szt.	05909991389178	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	23,22	24,38	30,86	29,99	ryczałt	4,07
	Demezon, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991389208	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	46,44	48,76	58,57	58,57	ryczałt	5,69
	Dexamethasone Krka, tabl., 0.5 mg	20 tabl.	05909991353735	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	6,37	6,69	9,18	7,50	ryczałt	4,88
	Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991397524	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	234,36	246,08	265,21	265,21	ryczałt	28,44
	Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991397258	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	241,92	254,02	273,15	273,15	ryczałt	28,44

Lerafido mid (Revimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazolem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym u przednio szpikamię plazmacytowym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza problemu decyzyjnego

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 finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Dexamethasone KRKA, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991297763	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.	05909991393984	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.	05909991397319	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.	05909991297480	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	50,54	53,07	62,88	59,97	ryczałt	8,60
	Dexamethasone KRKA, tabl., 40 mg	20 szt.	05909991297879	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	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 finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg	20 szt.	05909991297633	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.	05909990170517	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.	05909990170418	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	8,52	8,95	11,44	7,50	ryczałt	7,14
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909990170616	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	7,56	7,94	8,32	1,18	bezpłatny do limitu	7,14
	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	05909990405312	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	16,20	17,01	20,34	11,84	bezpłatny do limitu	8,50

Lerafido mid (Revimid®) wskożazeriu z bortezomibem i deksa metazone m w leżeriu dorosłych alorych z nie leżonym u przednio szpiazkiem plaz możytowym, którzy nie kwalifikują się do przeszacpu - analiza problemu deżyjnego

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 finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	05909990405411	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.	05909990641192	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	22,45	23,57	29,60	29,60	bezpłatny do limitu	0,00
	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	05909990641185	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, tabl. powł., 2 mg	25 szt.	5909990283514	235.0, Leki przeciwnowotworowe - leki alkilujące - melfalan	233,64	245,32	263,95	263,95	bezpłatny do limitu	0,00

Tab. 39. Status finansowania bortezomibu i melfalanu - katalog C (leki stosowane w ramach chemioterapii wcałym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym).<sup>33</sup>

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena z bytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Bortezomibum	Bortezomib Accord, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol. 6 ml	0505 556 57491 42	1054.0, Bortezomib	249,48	261,95	261,95	bezpłatny	0
	Bortezomib Accord, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	0505 556 57183 39	1054.0, Bortezomib	1080,00	1134,00	1134,00	bezpłatny	0
	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	0590 641 40007 71	1054.0, Bortezomib	324,00	340,20	324,00	bezpłatny	0
	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2,5 mg	1 fiol.	0590 041 10031 93	1054.0, Bortezomib	623,70	654,89	654,89	bezpłatny	0
	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	0590 641 40007 88	1054.0, Bortezomib	1134,00	1190,70	1134,00	bezpłatny	0
	Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	0590 202 02414 61	1054.0, Bortezomib	280,80	294,84	294,84	bezpłatny	0
	Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	0590 202 02414 78	1054.0, Bortezomib	982,80	1031,94	1031,94	bezpłatny	0

Lera lidomid (Revimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazolem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym u przednio szpikamię plazmocytozy, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena z bytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Bortezomib medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	05909991382124	1054.0, Bortezomib	172,80	181,44	181,44	bezpłatny	0
	Bortezomib medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	05909991382131	1054.0, Bortezomib	270,00	283,50	283,50	bezpłatny	0
	Bortezomib SUN, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	05909991351762	1054.0, Bortezomib	216,00	226,80	226,80	bezpłatny	0
	Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol. proszku	05909991250829	1054.0, Bortezomib	135,00	141,75	141,75	bezpłatny	0
	Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol. proszku	05909991250812	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. 40. Status finansowania talidomidu - Zarządzenie 56/2020/DGL<sup>33</sup>, 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



## 10 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 bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych.

Jako komparatory dla lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w analizowanej populacji wybrano schematy VMP (bortezomib, melfalan, prednizon; komparator główny), 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 bortezomibem i deksametazonem w analizowanej populacji uznano najczęściej stosowany w praktyce klinicznej w Polsce **schemat leczenia oparty na bortezomibie, tj. schemat VMP (bortezomib, melfalan i prednizon)**. Za komparatory dodatkowe uznano schemat VTD (bortezomib, talidomid i deksametazon) i schemat MPT (melfalan, prednizon i talidomid).

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

Tab. 41. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

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
Intencja (I)	lenalidomid (Revlimid®, Celgene) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem*
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• schemat VMP**</li> <li>• schemat MPT*** ^</li> <li>• schemat VTD^^ †</li> </ul>
Efekty zdrowotne (O)	<p>ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS),</li> <li>• przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS),</li> <li>• odpowiedź na leczenie,</li> <li>• czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie.</li> </ul> <p>ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane łącznie,</li> <li>• zdarzenia niepożądane stopnia <math>\geq 3</math>,</li> <li>• zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym lub możliwym związku z zastosowanym leczeniem,</li> <li>• zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,</li> <li>• zdarzenia niepożądane powodujące redukcję dawki,</li> <li>• zdarzenia niepożądane powodujące czasowe przerwanie leczenia,</li> <li>• poszczególne hematologiczne zdarzenia niepożądane,</li> </ul>



Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane,</li> <li>• pozostałe zdarzenia niepożądane,</li> <li>• zgony,</li> <li>• drugie pierwotne nowotwory.</li> </ul>
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania randomizowane z grupą kontrolną,</li> <li>• badania wtórne,</li> <li>• badania oceniające efektywność praktyczną.</li> </ul>

\* leczenie początkowe (maksymalnie 8 cykli): lenalidomid w dawce 25 mg doustnie raz na dobę w dniach od 1. do 14. każdego 21-dniowego cyklu, bortezomib we wstrzyknięciu podskórnym (1,3 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała) dwa razy w tygodniu w dniach 1., 4., 8. i 11. każdego 21-dniowego cyklu, deksametazon w dawce 20 mg/dobę doustnie w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. powtarzanych 21-dniowych cykli; kontynuacja leczenia (do progresji choroby): 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 nie tolerancji);

\*\* bortezomib podawany dożylnie w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/d w dniach 1-4 każdego 42-dniowego cyklu, prednizon w dawce 60 mg/m<sup>2</sup>/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);

^ 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/m<sup>2</sup>, 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 rysunków

Rys. 1. Etapy rozwoju szpiczaka plazmocytoowego. ....	17
Rys. 2. Wskaźniki 1-letnich przeżyć względnych u chorych na szpiczaka w Polsce. <sup>17</sup> .....	19
Rys. 3. Wskaźniki 5-letnich przeżyć względnych u chorych na szpiczaka w Polsce. <sup>17</sup> .....	19
Rys. 4. Liczba zachorowań na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2017 oraz przewidywana liczba chorych w latach 2017-2022 w Polsce. ....	24
Rys. 5. Liczba zgonów z powodu szpiczaka mnogiego i nowotworów z komórek plazmatycznych w latach 1999-2017 oraz przewidywana liczba zgonów w latach 2017-2022 w Polsce. ....	24
Rys. 6. Trendy zachorowalności na szpiczaka w Polsce w latach 1990-2010 w wybranych grupach wieku. <sup>18</sup> .....	25
Rys. 7. Trendy umieralności na szpiczaka w Polsce w latach 1990-2010 w wybranych grupach wieku. <sup>18</sup> .....	25
Rys. 8. Algorytm postępowania leczniczego u chorych z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytoowym. ....	39
Rys. 9. Schemat postępowania terapeutycznego u chorych niekwalifikujących się do transplantacji (na podstawie schematu przedstawionego w publikacji Ludwig 2014 <sup>24</sup> ) .....	41
Rys. 10. Liczba chorych ze szpiczakiem złośliwym (ICD-10: C90) w latach 1999-2017 w Polsce oraz przewidywana liczba chorych w latach 2018-2022. ....	43

## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S). .....	8
Tab. 2. Zmodyfikowane kryteria narządowego uszkodzenia związanego ze szpiczakiem plazmocytowym (SIIM CRAB). .....	13
Tab. 3. Zmodyfikowane kryteria narządowego uszkodzenia związanego ze szpiczakiem plazmocytowym (SIIM CRAB). .....	13
Tab. 4. Stopnie zaawansowania szpiczaka plazmocytwego wg ISS. <sup>2</sup> .....	17
Tab. 5. Zmodyfikowana międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytwego (R-ISS). <sup>2</sup> .....	17
Tab. 6. Liczba zachorowań i liczba zgonów na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2017 w Polsce. <sup>17</sup> .....	21
Tab. 7. 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. <sup>17</sup> .....	22
Tab. 8. Kryteria odpowiedzi na leczenie objawowego szpiczaka plazmocytwego według <i>International Myeloma Working Group</i> . .....	27
Tab. 9. Wskazania do rozpoczęcia leczenia nawrotu szpiczaka plazmocytwego wg IMWG. <sup>2</sup> .....	29
Tab. 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej. ....	32
Tab. 11. Schematy leczenia osób niekwalifikujących się do transplantacji.....	39
Tab. 12. Wytyczne NCCN dotyczące leczenia pierwszego rzutu chorych niekwalifikujących się do transplantacji.....	40
Tab. 13. Oszacowania liczby chorych ze szpiczakiem mnogim (ICD-10: C90) w kolejnych latach - wyniki modelu w oparciu o wykorzystane obserwacje za okres 1999-2017. ....	42
Tab. 14. Liczba chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych. ....	44
Tab. 15. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu. ....	45
Tab. 16. Etapy zmniejszania dawki lenalidomidu. ....	47
Tab. 17. Zasady postępowania - trombocytopenia. ....	47
Tab. 18. Zasady postępowania - neutropenia. ....	47
Tab. 19. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego. ....	48
Tab. 20. 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 .....	50
Tab. 21. Działania niepożądane zgłoszone w okresie po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów leczonych lenalidomidem .....	54
Tab. 22. Wnioskowana cena preparatu Revlimid®. ....	58
Tab. 23. Wysokość refundacji preparatu Revlimid® - wariant z RSS. ....	59
Tab. 24. Rekomendacje refundacyjne dla RvId. ....	60

Tab. 25. Terapie stosowane w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu - udział (%).....	64
Tab. 26. Zestawienie danych dotyczących bortezomibu. ....	66
Tab. 27. Zalecane dawkowanie bortezomibu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem. ....	68
Tab. 28. Modyfikacje dawkowania podczas kolejnych cykli terapii bortezomibem w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem. ....	69
Tab. 29. Działania niepożądane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących bortezomib w monoterapii lub terapii skojarzonej. ....	71
Tab. 30. Częstość neuropatii obwodowej podczas indukcji leczenia wg toksyczności i rezygnacji z leczenia z powodu neuropatii obwodowej. ....	76
Tab. 31. Zestawienie danych dotyczących talidomidu. ....	77
Tab. 32. Dawki początkowe talidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem. ....	78
Tab. 33. Zalecane modyfikacje dawek talidomidu w związku z występującą neuropatią w leczeniu pierwszego rzutu szpiczaka mnogiego. ....	79
Tab. 34. Częstość działań niepożądanych (ang. ADR - <i>adverse drug reaction</i> ) leku talidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem. ....	81
Tab. 35. Porównanie zaburzeń hematologicznych wywołanych przez terapie skojarzone melfalan, prednizon (MP) oraz melfalan, prednizon, talidomid (MPT) w ramach badania IFM 99-06. ....	83
Tab. 36. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytowym. ....	86
Tab. 37. Status finansowania lenalidomidu - katalog B (leki dostępne w ramach programu lekowego). <sup>39</sup> ....	119
Tab. 38. 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). <sup>39</sup> ....	120
Tab. 39. 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). <sup>39</sup> ....	124
Tab. 40. Status finansowania talidomidu - Zarządzenie 56/2020/DGL, Załącznik 1t - Katalog refundowanych substancji czynnych - substancje czynne zawarte w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP. ....	125
Tab. 41. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S). ....	127

## Bibliografia

---

- <sup>1</sup> Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2016.
- <sup>2</sup> Polska Unia Onkologii (PUO). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Jamrozik K. Szpiczak plazmocytowy (publikacja w dn. 26.05.2020). <http://onkologia.zalecenia.med.pl/> [dostęp 27.05.2020 r.]
- <sup>3</sup> Giannopoulos K., Jamrozik K., Usnarska-Zubkiewicz L., Dytfeld D., Jurczyszyn A., Walewski J., Lech-Marañda E., Walter-Croneck A., Pieńkowska-Grela B., Wróbel T., Chałiński 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 plazmocyto wego oraz innych dyskrazji plazmocyto wych na rok 2018/2019, *Acat Haematologica Polonica*, 2018, 49(4), 157-206.
- <sup>4</sup> Narodowy Fundusz Zdrowia. Łódzki Oddział Wojewódzki w Łodzi. Leczenie opornych postaci szpiczaka mnogiego (plazmocyto wego). [https://nfz-lodz.pl/attachments/3439\\_Leczenie%20opornych%20postaci%20szpiczaka%20mnogiego-plazmocyto wego.pdf](https://nfz-lodz.pl/attachments/3439_Leczenie%20opornych%20postaci%20szpiczaka%20mnogiego-plazmocyto wego.pdf) [dostęp 27.05.2019 r.]
- <sup>5</sup> Jurczyszyn A, Sokolnicki AB. Szpiczak mnogi. Wybrane zagadnienia. Tom II. Wydanie I, Kraków 2011. [http://www.szpiczak.org/wp-content/uploads/dokumenty/ksiazki/szpiczak\\_mnogi\\_t2.pdf](http://www.szpiczak.org/wp-content/uploads/dokumenty/ksiazki/szpiczak_mnogi_t2.pdf) [dostęp 27.05.2020 r.]
- <sup>6</sup> Greipp P, San Miguel J, Durie B i wsp. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23:3412-20.
- <sup>7</sup> Jurczyszyn A, Sokolnicki A. Nowe leki w terapii szpiczaka mnogiego. *Współczesna Onkologia* 2007;11:186-194.
- <sup>8</sup> Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood*. 2008 Mar 1;111(5):2521-6.
- <sup>9</sup> Kaya H, Peressini B, Jawed I, Martincic D, Elaimy AL, Lamoreaux WT, Fairbanks RK, Weeks KA, Lee CM. Impact of age, race and decade of treatment on overall survival in a critical population analysis of 40,000 multiple myeloma patients. *Int J Hematol*. 2012 Jan;95(1):64-70.
- <sup>10</sup> Jurczyszyn A. Epidemiologia, diagnoza i objawy szpiczaka mnogiego. Kraków 2011.
- <sup>11</sup> Kazandjian D., *Multiple Myeloma Epidemiology and Survival, a Unique Malignancy*, *Seminars in Oncology*, 2016, 43(6), 676-681.
- <sup>12</sup> Becker N. Epidemiology of multiple myeloma. *Recent Results Cancer Res*. 2011;183:25-35.
- <sup>13</sup> Bird JM, Owen RG, D'Sa S, Snowden JA et al. on behalf of the Haemato-oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology (BCSH), UK Myeloma Forum; [https://academy.myeloma.org.uk/wp-content/uploads/sites/2/2014/08/MYELOMA\\_GUIDELINE\\_Feb\\_2014\\_for\\_BCSH1.pdf](https://academy.myeloma.org.uk/wp-content/uploads/sites/2/2014/08/MYELOMA_GUIDELINE_Feb_2014_for_BCSH1.pdf) [dostęp 27.05.2020 r.]
- <sup>14</sup> Ailawadhi S, Aldoss IT, Yang D, Razavi P, Cozen W, Sher T, Chanan-Khan A. Outcome disparities in multiple myeloma: a SEER-based comparative analysis of ethnic subgroups. *Br J Haematol*. 2012 Apr 26.
- <sup>15</sup> National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Multiple Myeloma. Version 3.2020. <https://www.nccn.org> [dostęp: 27.05.2020 r.]
- <sup>16</sup> Harousseau JL, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010 May;21 Suppl 5:v155-7.
- <sup>17</sup> Krajowy Rejestr Nowotwo rów. <http://onkologia.org.pl/> [dostęp 27.05.2020 r.]

<sup>18</sup> Krajowy Rejestr Nowotworów. Szpiczak mnogim i nowotwory z komórek plazmatycznych (C90). <http://onkologia.org.pl/szpiczak-mnogi-nowotwory-komerek-plazmatycznych-c90/> [dostęp 27.05.2020 r.]

<sup>19</sup> Graczyk M, Pyszora A, Krajnik M. Trudności w opiece paliatywnej u chorych z rozpoznaniem szpiczakiem mnogim. *Medycyna Paliatywna w Praktyce* 2009, 3, 1: 1-11.

<sup>20</sup> Dane polskie prezentowane na kongresie Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów - 12-14.09.2019 r. Dane nieopublikowane.

<sup>21</sup> 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.

<sup>22</sup> Intema Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2019.

<sup>23</sup> Rekomendacje Instytutu Hematologii i Transfuzjologii (IHIT). <https://ihit.waw.pl/onas/dzialalnosc-instytutu/dzialalnosc-naukowa/rekomendacje-ihit/szpiczak-plazmocytowy> [dostęp 27.05.2020 r.]

<sup>24</sup> Ludwig H, Sonneveld P, Davies F, Bladé J, Boccadoro M, Cavo M, Morgan G, de la Rubia J, Delforge M, Dimopoulos M, Einsele H, Facon T, Goldschmidt H, Moreau P, Nahi H, Plesner T, San-Miguel J, Hajek R, Sondejgeld P, Palumbo A. European perspective on multiple myeloma treatment strategies in 2014. *Oncologist*. 2014 Aug;19(8):829-44.

<sup>25</sup> Ludwig H, Beksac M, Bladé J, Cavenagh J, Cavo M, Delforge M, Dimopoulos M, Drach J, Einsele H, Facon T, Goldschmidt H, Harousseau JL, Hess U, Kropff M, Leal da Costa F, Louw V, Magen-Nativ H, Mendeleeva L, Nahi H, Plesner T, San-Miguel J, Sonneveld P, Udvardy M, Sondejgeld P, Palumbo A. Multiple myeloma treatment strategies with novel agents in 2011: a European perspective. *Oncologist*. 2011;16(4):388-403.

<sup>26</sup> Ludwig H, Avet-Loiseau H, Bladé J, Boccadoro M, Cavenagh J, Cavo M, Davies F, de la Rubia J, Delimpasi S, Dimopoulos M, Drach J, Einsele H, Facon T, Goldschmidt H, Hess U, Mellqvist UH, Moreau P, San-Miguel J, Sondejgeld P, Sonneveld P, Udvardy M, Palumbo A. European perspective on multiple myeloma treatment strategies: update following recent congresses. *Oncologist*. 2012;17(5):592-606.

<sup>27</sup> Medical Scientific Group (MSAG) to the Myeloma Foundation Australia (MFA). Quach H, Prince HM. on behalf of MSAG. Clinical Practice Guideline: Multiple Myeloma, 2019.

<sup>28</sup> 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 27.05.2020 r.]

<sup>29</sup> 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 27.05.2020 r.]

<sup>30</sup> National Institute for Health and Care Excellence. Lenalidomide with bortezomib and dexamethasone for untreated multiple myeloma (terminated appraisal). Technology appraisal [TA603]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta603> [dostęp 27.05.2020 r.]

<sup>31</sup> 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.

<sup>32</sup> 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, Geraldès 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.

<sup>42</sup> 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 27.05.2020 r.]

<sup>43</sup> Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, Laiocca 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, Orłowski 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.

<sup>44</sup> Mikhael J., Bmaila 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.

<sup>45</sup> ██████████ Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytozym (ICD 10 C 90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2020.

<sup>46</sup> European Medicines Agency (EMA). Revlimid®: Charakterystyka Produktu Leczniczego. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp 27.05.2020 r.]

<sup>47</sup> 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-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2020-r> [dostęp 27.05.2020 r.]

<sup>48</sup> 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://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.aspx?id=WDU2011220696> [dostęp 27.05.2020 r.]

<sup>49</sup> ██████████ Lenalidomid (Revlimid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytozym (ICD10 C 90.0), którzy nie kwalifikują się do przeszczepu. Analiza kliniczna. Warszawa, 2020.

<sup>50</sup> SMC. lenalidomide (Revlimid). <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/lenalidomide-revlimid-nosub-smc2217/> [dostęp 27.05.2020 r.]

<sup>51</sup> AWMMSG. Lenalidomide (Revlimid®). Reference No. 4171. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/4171> [dostęp 27.05.2020 r.]

<sup>52</sup> Haute Autorité de Santé (HAS). [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-07/revlimid\\_summary\\_ct17997.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-07/revlimid_summary_ct17997.pdf) [dostęp: 27.05.2020 r.]

<sup>53</sup> PBAC. Public Summary Document - August 2019 PBAC Meeting. Lenalidomide. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-08/files/lenalidomide-with-bort-and-dex-newly-diagnosed-multiple-myeloma-psd-08-2019.docx.pdf> [dostęp: 27.05.2020 r.]

<sup>54</sup> CADTH. Revlimid (in combo) bortezomib + dexamethasone for newly diagnosed Multiple Myeloma. <https://www.cadth.ca/revlimid-combo-bortezomib-dexamethasone-newly-diagnosed-multiple-myeloma-details> [dostęp 27.05.2020 r.]

<sup>46</sup> Rekomendacja nr 106/2012 z dnia 12 listopada 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Thalidomide Celgene (thalidomid) kapsułki twarde, 50 mg, 28 szt. (2 blistry po 14 kapsułek), EAN 5909990652976 we wskazaniu: Thalidomide Celgene w połączeniu z melfalanem i prednizonem w leczeniu pierwszego rzutu nieleczzonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/082/REK/RP\\_106\\_2012\\_Talidomid.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/082/REK/RP_106_2012_Talidomid.pdf) [dostęp 27.05.2020 r.]

<sup>47</sup> NFZ Szpiczak plazmocytowy (mnogi). Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego. [https://www.politykazdrowna.com/uploads/files/2020/01/02/191231\\_szpiczak\\_plazmocytowy.pdf](https://www.politykazdrowna.com/uploads/files/2020/01/02/191231_szpiczak_plazmocytowy.pdf) [dostęp 27.05.2020 r.]

<sup>48</sup> European Medicines Agency (EMA). Thalidomide Celgene®: Charakterystyka Produktu Leczniczego. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000823/WC500037050.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000823/WC500037050.pdf) [dostęp 27.05.2020 r.]

<sup>49</sup> Stanowisko Rady Przejrzystości nr 114/2012 z dnia 12 listopada 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Thalidomide Celgene (thalidomid) we wskazaniu: leczenie pierwszego rzutu, w połączeniu z melfalanem i prednizonem, nieleczzonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/082/SRP/U\\_30\\_345\\_121112\\_stanowisko\\_114\\_Thalidomid\\_szpiczak\\_mnogi.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/082/SRP/U_30_345_121112_stanowisko_114_Thalidomid_szpiczak_mnogi.pdf) [dostęp 27.05.2020 r.]

<sup>50</sup> European Medicines Agency (EMA). Velcade®: Charakterystyka Produktu Leczniczego. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/velcade-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/velcade-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp 27.05.2020 r.]

<sup>51</sup> [http://www.przetargi.egospodarka.pl/81724\\_Dostawa-produktuleczniczego-o-nazwie-Talizer-Thalidomide-100-mg-import-docelowy\\_2009\\_2.html](http://www.przetargi.egospodarka.pl/81724_Dostawa-produktuleczniczego-o-nazwie-Talizer-Thalidomide-100-mg-import-docelowy_2009_2.html) [dostęp 27.05.2020 r.]

<sup>52</sup> [http://www.przetargi.egospodarka.pl/110327\\_Dostawa-produktuleczniczego-MYRIN\\_2016\\_2.html](http://www.przetargi.egospodarka.pl/110327_Dostawa-produktuleczniczego-MYRIN_2016_2.html) [dostęp 27.05.2020 r.]

<sup>53</sup> 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 27.05.2020 r.]

<sup>54</sup> 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.

<sup>55</sup> Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 56/2020/DGL zmieniające za rządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. <https://www.nfz.gov.pl/za-rzadzenia-prezesa/za-rzadzenia-prezesa-nfz/za-rzadzenie-nr-562020dgl7167.html> [dostęp: 27.05.2020 r.]