

**Pomalidomid (Imnovid®)  
w skojarzeniu z bortezomibem  
i deksametazonem w leczeniu chorych  
z nawrotowym lub opornym  
szpiczakiem plazmocytowym wcześniej  
leczonych lenalidomidem**

**Analiza problemu decyzyjnego**

Warszawa, 2021

**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**

Celgene Sp. z o.o.  
ul. Armii Ludowej 26  
00-609 Warszawa  
tel.: (22) 260 6400

# Spis treści

<b>Spis treści</b> .....	2
<b>Wykaz skrótów i akronimów</b> .....	4
<b>Streszczenie</b> .....	6
<b>1 Cel analizy</b> .....	12
<b>2 Problem zdrowotny</b> .....	13
2.1 Definicja problemu zdrowotnego .....	13
2.1.1 Etiologia i patogenez a .....	13
2.1.2 Klasyfikacja .....	14
2.1.3 Rozpoznawanie .....	15
2.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powiktania i rokowanie .....	18
2.1.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą .....	24
2.1.6 Aktualne postępowanie medyczne .....	35
2.1.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	41
2.1.8 Leczenie szpiczaka plazmocytozy w dobie pandemii COVID-19 .....	63
2.2 Wybór populacji docelowej .....	64
2.2.1 Liczebność populacji docelowej .....	64
2.2.2 Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją .....	69
<b>3 Interwencja</b> .....	73
3.1 Dane produktu .....	73
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	78
3.1.2 Przeciwwskazania .....	78
3.1.3 Przedawkowanie .....	78
3.1.4 Działania niepożądane .....	79
3.2 Status refundacyjny w Polsce .....	83
3.2.1 Warunki refundacji dla Pvd .....	83
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla Pvd .....	85
3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT .....	87
3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach .....	126
3.2.5 Refundowane technologie medyczne .....	128
<b>4 Komparatory</b> .....	130
4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów .....	130
4.2 Charakterystyka komparatorów .....	136
4.2.1 Daratumumab .....	136
4.2.1.1 Status rejestracyjny komparatora .....	140
4.2.1.2 Przeciwwskazania .....	141
4.2.1.3 Przedawkowanie .....	141

4.2.1.4	Działania niepożądane .....	141
4.2.2	Poralidomid .....	145
4.2.2.1	Status rejestracyjny komparatora .....	146
4.2.2.2	Przeciwwskazania .....	146
4.2.2.3	Przedawkowanie .....	146
4.2.2.4	Działania niepożądane .....	146
4.2.3	Bendamustyna .....	149
4.2.3.1	Status rejestracyjny komparatora .....	151
4.2.3.2	Przeciwwskazania .....	151
4.2.3.3	Przedawkowanie .....	152
4.2.3.4	Działania niepożądane .....	152
<b>5</b>	<b>Efekty zdrowotne .....</b>	<b>157</b>
5.1	Rodzaje jakości dowodów .....	158
<b>6</b>	<b>Podsumowanie .....</b>	<b>159</b>
<b>7</b>	<b>Aneks .....</b>	<b>161</b>
7.1	Program lekowy B.54.: Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90.0) z uwzględnieniem wskazania dla Pvd .....	161
7.2	Refundowane technologie medyczne .....	164
7.3	Charakterystyka komparatorów .....	173
7.3.1	Bortezomib .....	173
7.3.1.1	Status rejestracyjny komparatora .....	175
7.3.1.2	Przeciwwskazania .....	176
7.3.1.3	Przedawkowanie .....	176
7.3.1.4	Działania niepożądane .....	176
7.3.2	Deksametazon .....	183
7.3.2.1	Status rejestracyjny komparatora .....	184
7.3.2.2	Przeciwwskazania .....	185
7.3.2.3	Przedawkowanie .....	185
7.3.2.4	Działania niepożądane .....	185
	<b>Spis rysunków .....</b>	<b>189</b>
	<b>Spis tabel .....</b>	<b>190</b>
	<b>Bibliografia .....</b>	<b>193</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

<b>AOTMŹT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>auto/allo-HSCT</b>	autologiczne/allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macie rzystych (ang. <i>autologic/allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i> )
<b>AWMSG</b>	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
<b>B / BEN</b>	bendamustyna
<b>BBD</b>	bendamustyna/bortezomib/deksametazon
<b>BCSH</b>	ang. <i>British Committee for Standards in Haematology</i>
<b>BC</b>	wariant podstawowy (ang. <i>base case</i> )
<b>BOR</b>	bortezomib
<b>BP</b>	bendamustyna/prednizon
<b>CADTH</b>	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CR</b>	całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete response</i> )
<b>DARA</b>	daratumumab
<b>DEX</b>	deksametazon
<b>DOR</b>	czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i> )
<b>DVd</b>	daratumumab/bortezomib/deksametazon
<b>EHA</b>	<i>The European Hematology Association</i>
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ESMO</b>	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>
<b>FDA</b>	Amerkańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i> )
<b>G-BA</b>	niem. <i>Germanischer Bundesausschuss</i>
<b>HAS</b>	fr. <i>Haute Autorité De Santé</i>
<b>Hb</b>	hemoglobina
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
<b>Ig</b>	immunoglobulina
<b>ISS</b>	ang. <i>International Staging System</i>
<b>KRd</b>	karfilzomib/lenalidomid/deksametazon
<b>MAX</b>	wariant maksymalny
<b>MGUS</b>	gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (ang. <i>Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance</i> )
<b>MIN</b>	wariant minimalny
<b>MM/PCM</b>	szpiczak plazmocytozy (ang. <i>plasma cell myeloma, multiple myeloma</i> )
<b>MPR</b>	melfalan/prednizon/lenalidomid
<b>MPT</b>	melfalan/prednizon/talidomid
<b>MSAG</b>	ang. <i>Medical Scientific Advisory Group</i>
<b>MZ</b>	Minister Zdrowia
<b>NCCN</b>	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
<b>NCI</b>	ang. <i>National Cancer Institute</i>
<b>NCPE</b>	ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NHCI</b>	ang. <i>National Health Care Institute</i>

<b>NICE</b>	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
<b>PBAC</b>	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
<b>Pd</b>	schemat obejmujący leczeniem pomalidomidem i deksametazonem
<b>PFS</b>	przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i> )
<b>PGSz</b>	Polska Grupa Szpiczakowa
<b>PICO(S)</b>	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i> )
<b>PL</b>	program lekowy
<b>POM</b>	pomalidomid
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>PUO</b>	Polska Unia Onkologii
<b>Pvd</b>	pomalidomid/bortezomib/deksametazon
<b>R</b>	lenalidomid (Revlimid®)
<b>RCT</b>	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>sCR</b>	„przekonująca” odpowiedź całkowita (ang. <i>stringent complete response</i> )
<b>SD</b>	stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i> )
<b>SMC</b>	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>
<b>SMM</b>	bezobjawowy/tłoczy szpiczak plazmocytozy (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>	ang. <i>UK Myeloma Forum</i>
<b>V</b>	bortezomib
<b>Vd</b>	bortezomib/deksametazon
<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 leku sierocego pomalidomid (Imnovid®, Celgene) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid i u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu.

Szpiczak plazmocytowy (ang. *plasma cell myeloma*, PCM, *multiple myeloma*, MM) jest rozrostem monoclonalnych, nieprawidłowych komórek wywodzących się z komórki B w końcowym etapie różnicowania, po transformacji blastycznej limfocyty B w plazmocyty. Szpiczak plazmocytowy jest zaliczany do gammapatii monoclonalnych lub dyskrazji plazmocytowych, ponieważ to nieprawidłowe plazmocyty wytwarzają białko monoclonalne składające się z dwóch łańcuchów ciężkich tej samej klasy i dwóch łańcuchów lekkich tego samego typu i mających taką samą sekwencję aminokwasową (Nowotwory układu chłonnego 2019). Jest stosunkowo rzadkim nowotworem. W Stanach Zjednoczonych ryzyko wystąpienia szpiczaka plazmocytozowego w ciągu całego życia wynosi 0,76% (ACS Statistics).

Klinicznie najbardziej typową prezentacją szpiczaka plazmocytozowego stanowią bóle kostne, obecne u około 70% chorych w okresie rozpoznania. Spośród innych objawów najczęściej występują: niedokrwistość (u ok. 60% chorych), niewydolność nerek (ok. 20%), hiperkalcemia (ok. 13%) oraz nawrotowe zakażenia bakteryjne i wirusowe (nawet do 10-krotnie częściej niż w populacji kontrolnej) (PTOK/PUO 2019).

Na całym świecie szpiczak plazmocytozowy stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych występujących u ludzi, ok. 10-15% nowotworów układu krwiotwórczego (hematologicznych) (Szczekliak 2016, PTOK/PUO 2019) i jest drugim najczęstszym nowotworem krwi po chłoniakach niezaiamicznych (Jurczyszyn 2011).

Etiopatogeneza szpiczaka plazmocytozowego pozostaje w dużym stopniu niewyjaśniona. Oprócz ekspozycji środowiskowej istotną rolę odgrywa również predyspozycja genetyczna, ponieważ ryzyko zachorowania na szpiczaka plazmocytozowego u krewnych pierwszego stopnia pacjentów z tym rozpoznaniem jest prawie 4-krotnie wyższe (PTOK/PUO 2019).

Warunkiem rozpoznania szpiczaka plazmocytozowego jest wykazanie obecności klonalnych plazmocytozów za pomocą badania immunofenotypowego szpiku lub badania immunohistochemicznego trepanobiopsji, bądź biopsji tkankowej pozaszpikowego guza plazmocytozowego. Biopsja aspiracyjna jest badaniem pomocniczym i nie może stanowić podstawy rozpoznania szpiczaka. Obecność białka monoclonalnego nie jest niezbędna do rozpoznania szpiczaka plazmocytozowego (PGSz 2021). Szpiczaka plazmocytozowego rozpoznaje się w przypadku stwierdzenia obecności co najmniej jednego z objawów SLiM CRAB, który jest skutkiem klonalnego rozrostu plazmocytozów i tym samym nie może być tłumaczony innym zaburzeniem lub chorobą towarzyszącą (PGSz 2021), jednak niespecyficzność tych objawów jest przyczyną częstego rozpoznawania szpiczaka plazmocytozowego w bardzo zaawansowanym stadium (PTOK/PUO 2019).

Szpiczak plazmocytozowy nadal pozostaje nieuleczalny, pomimo zastosowania intensywnego leczenia i chemioterapii (Mileshkin 2005). 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). Ryzyko progresji do postaci objawowej wynosi 10% rocznie w ciągu pierwszych 5 lat od rozpoznania i następnie maleje. W ostatniej dekadzie dzięki zastosowaniu nowych leków uzyskano co najmniej podwojenie mediany czasu życia chorych, która obecnie kształtuje się na poziomach 5-7 lat. Należy jednak wziąć pod uwagę, że poprawa rokowania dotyczy przede wszystkim pacjentów z grupy standardowego ryzyka (Szczeklić 2016, PTOC /PUO 2019).

Zgodnie z raportem NFZ w 2016 r. w systemie płatnika publicznego w Polsce odnotowano blisko 2,6 tys. nowych zachorowań na szpiczaka plazmocytozy (osób, w przypadku których od 2008 r. nie odnotowano udzielenia świadczeń z powodu szpiczaka plazmocytozy, a dla których w latach 2016-2018 odnotowano co najmniej dwa takie świadczenia). Była to wartość nieznacznie wyższa niż w latach 2014-2015. Struktura demograficzna pacjentów w latach 2014-2016 utrzymywała się na podobnym poziomie - wśród rozpoznanych pacjentów nieznacznie przeważały kobiety (ok. 55%) i osoby powyżej 65. roku życia (ok. 60%). Udział pacjentów w wieku powyżej 75. roku życia wynosił blisko 30%. Należy jednak zauważyć, że odniesienie liczby pacjentów do liczby ludności wskazuje, że w przypadku osób powyżej 65. roku życia szpiczak plazmocytozy występował częściej u mężczyzn. Dodatkowo, liczba rozpoznanych pacjentów powyżej 40. roku życia w przeliczeniu na 100 tys. ludności wzrastała w latach 2014-2016, w szczególności w przypadku mężczyzn powyżej 75. roku życia (NFZ Raport 2019).

Zapadalność na szpiczaka plazmocytozy i nowotwory z komórek plazmatycznych w Polsce stanowi ok. 0,95% zapadalności na wszystkie nowotwory i w 2018 roku wyniosła 1 583 nowych zachorowań, w tym 806 nowych zachorowań u kobiet i 777 nowych zachorowań u mężczyzn, co stanowi odpowiednio 0,96% i 0,93% spośród wszystkich zachorowań na nowotwory. Surowy współczynnik zachorowalności dla kobiet i mężczyzn wyniósł odpowiednio 4,06 i 4,19, natomiast standaryzowany współczynnik zachorowalności - 1,76 i 2,35 (KRN).

Śmiertelność z powodu szpiczaka plazmocytozy i nowotworów z komórek plazmatycznych w Polsce to 1434 zgonów w roku 2018 (1,41% zgonów z powodu wszystkich nowotworów), w tym 760 zgonów kobiet i 674 zgonów mężczyzn, co stanowi odpowiednio 1,65% i 1,22% spośród wszystkich zgonów nowotworowych. Surowy współczynnik umieralności dla kobiet i mężczyzn wyniósł odpowiednio 3,83 i 3,63, natomiast standaryzowany współczynnik umieralności - 1,41 i 1,85 (KRN).

Szpiczak plazmocytozy nadal pozostaje chorobą nieuleczalną. Celem leczenia nawrotu szpiczaka jest, podobnie jak przy rozpoznaniu, uzyskanie kontroli nad aktywnością choroby, regresja objawów i poprawa jakości życia oraz wydłużenie przeżycia (PGSz 2021).

U wszystkich chorych z rozpoznaniem na podstawie kryteriów SLiM CRAB, objawowym szpiczakiem plazmocytozym 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 młodzi chorzy poniżej ok. 70. roku życia bez współistniejących innych chorób, które wpływają na stan ogólny pacjenta. Tych chorych klasyfikuje się do leczenia mieloablacyjnego (HDT, ang. *High Dose Therapy*) wspomaganego przeszczepieniem autologicznych komórek



krwiotwórczych (auto-HSCT, ang. *auto-Hematopoietic Stem Cell Transplantation*) (PGSz 2021).

Chorzy kwalifikujący się do auto-HSCT powinni otrzymać leczenie indukujące wg protokołów VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon), VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon), VRD (bortezomib, lenalidomid, deksametazon) lub PAD (bortezomib, doksorubicyna, deksametazon). Nowością jest możliwość dodania do schematu VTD daratumumabu (D-VTD) na podstawie wyników badania CASSIOPEIA (PGSz 2021).

Leczenie grupy chorych niekwalifikujących się do procedury auto-HSCT bazuje na protokołach opartych na melfalanie w małych dawkach z dodatkiem nowszych leków tj.: bortezomibu, talidomidu i lenalidomidu lub też bazujące na lenalidomidzie. Protokoły te to: VMP (bortezomib, melfalan, prednizon) i MPT (melfalan, prednizon, talidomid) i oraz Rd (lenalidomid, deksametazon) lub MPR-R (melfalan, prednizon, lenalidomid). Inną możliwością terapii jest rozpoczynanie terapii schematami bazującymi na lenalidomidzie Rd (lenalidomid, deksametazon) lub Rvd (lenalidomid, bortezomib, deksametazon), choć te schematy w pierwszej linii leczenia nie są 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 (PGSz 2021).

Szpiczak plazmocytowy mimo stosowania nowoczesnych terapii pozostaje chorobą nieuleczalną i nawrotową. Przebyta terapia usuwając kłony lekowrażliwe, zmniejsza zasoby niszy szpikowej dla klonów agresywnych, czemu towarzyszy kumulacja aberracji wywołana niestabilnością genomu, co implikuje konieczność sekwencyjnego stosowania wielolekowych terapii o możliwie najwyższej skuteczności wobec różnorodnych klonów szpiczaka. O ile odpowiedź na leczenie pierwszoliniowe u większości chorych zwykle przekracza 3 lata, to czas jej trwania skraca się po każdym kolejnym nawrocie lub progresji (PGSz 2021).

Przy dostępności wielu klas leków stosowanych w terapii szpiczaka plazmocytozowego obejmujących poza lekami alkilującymi oraz glikokortykosteroidami: leki immunomodulujące (talidomid, lenalidomid i pomalidomid), inhibitory proteasomów (bortezomib, karfilzomib, iksazomib), przeciwciała monoklonalne (elotuzumab, daratumumab, izatuksymab, belantamab), inhibitor deacetylazy histonowej (panobinostat), transplantacji autologicznej oraz oczekujących na rejestrację: selektywnego inhibitora eksportu jądrowego (selineksor) i terapii komórkowych CAR-T (ide-cel i cita-cel) wybór optymalnej terapii nawrotu lub progresji choroby pozostaje dużym wyzwaniem (PGSz 2021).

Ocenę porównawczą skuteczności poszczególnych programów leczenia utrudnia zróżnicowanie badanych grup chorych, prezentowanie wyników badań klinicznych w różnych punktach czasowych, a przede wszystkim brak w randomizowanych badaniach bezpośrednich porównań układów leczenia opartych na nowych lekach między sobą. Tak więc obecny stan wiedzy nie pozwala jednoznacznie wskazać optymalnej sekwencji terapii. Wobec tego nie można sformułować jednolitego standardu postępowania w nawrocie szpiczaka i zaleca się zindywidualizowane podejście do chorego w oparciu o ogólne wskazówki. Wybór sposobu leczenia nawrotu lub progresji jest uwarunkowany szeregiem czynników takich jak stan biologiczny, wiek, choroby współistniejące, stosowane wcześniej leczenie w kontekście nie tylko skuteczności, ale także toksyczności oraz preferencje pacjenta (PGSz 2021).

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej przedstawiają **różne opcje terapeutyczne** w leczeniu szpiczaka plazmocytozowego, w tym nawrotowego lub opornego. Jednocześnie

wskazują, że wybór sposobu leczenia nawrotu (schematu leczenia) powinien być dokonany z uwzględnieniem czynników, takich jak przebyte leczenie i jego skuteczność, czas utrzymywania się odpowiedzi na ostatnie leczenie, toksyczne następstwa leczenia, stan chorego, wiek, choroby współistniejące, wydolność nerek i szpiku oraz preferencje pacjenta (PGSz 2021, ASCO 2019, MSAG 2017, PTOK /PUO 2019).

Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem pomimo niedawnej daty rejestracji (rozszerzenie wskazań dla pomalidomidu przez EMA miało miejsce 13.05.2019 r.; Innovid EPAR.) został wymieniony w większości wytycznych.

W wytycznych Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2021 roku zaznaczono, że lenalidomid jest rekomendowanym, podstawowym lekiem pierwszej linii i stąd terapia szpiczaka opornego na lenalidomid jest jednym z podstawowych problemów klinicznych. W Polsce lenalidomid nie jest jednak powszechnie stosowany w pierwszej linii z powodu braku refundacji. Zgodnie z wytycznymi, w przypadku pierwszej wznowy /p regresji u chorych opornych na lenalidomid preferowane jest stosowanie m.in. **pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem** (PGSz 2021). W przypadku chorych z brakiem oporności na lenalidomid lub u których w pierwszej linii nie stosowano lenalidomidu w warunkach polskich terapia drugiej linii z racji braku finansowania rekomendowanych leków obejmuje terapię dwulekową **lenalidomid+deksametazon**. U chorych ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia rekomenduje się m.in. terapię **PD** (pomalidomid, deksametazon), przy czym poprawę wyników terapii PD można uzyskać przez dodanie trzeciego leku, w tym bortezomibu (**PVD**) (PGSz 2021).

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi PTOK /PUO schematy leczenia takie jak m.in. **pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem** powinny być rozważane jako pierwszy wybór u chorych na nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocytozy, jeżeli istnieje możliwość ich zastosowania (PTOK /PUO 2019). EHA-ESMO wskazuje, że **pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jest terapią z najlepszymi wynikami w zakresie PFS, zatwierdzoną jako leczenie drugiego rzutu u pacjentów opornych na lenalidomid** (EHA-ESMO 2021), natomiast zgodnie z wytycznymi NOCN z 2021 roku, **pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stanowi jedną z terapii preferowanych w leczeniu pacjentów, którzy otrzymywali co najmniej dwie inne opcje terapeutyczne, w tym z udziałem czynnika immunomodulującego i inhibitora proteasomu, u których wystąpiła progresja w ciągu ≤60 dni po zakończeniu jednej z terapii (wskazanie inne niż analizowane)** (NOCN 2021). W wytycznych IMWG z 2021 roku **pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stanowi jedną z preferowanych opcji terapeutycznych u chorych po pierwszym nawrocie szpiczaka plazmocytozy opornych na leczenie lenalidomidem oraz jedną z alternatywnych opcji terapeutycznych u chorych bez oporności na lenalidomid. Co więcej, jest to schemat zalecany w przypadku drugiego i kolejnego nawrotu szpiczaka plazmocytozy, jeśli nie był stosowany wcześniej** (IMWG 2021). *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) nie ustosunkował się jeszcze do PVD ze względu na brak złożenia dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny (NICE 2019).

Obecnie w Polsce pomalidomid jest refundowany (w skojarzeniu z deksametazonem) w leczeniu chorych (w wieku 18 lat i powyżej) z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozym, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, u których w trakcie ostatniego leczenia

nastąpiła progresja choroby, w ramach grupy limitowej 1182.0, Pomalidomid, w programie lekowym B.54 Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD 10 C90.0). W leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozy w tym samym programie lekowym co pomalidomid (B.54) refundowane są również: lenalidomid (w skojarzeniu z deksametazonem), daratumumab (w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem) oraz karflizomib (w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem; Obwieszczenie MZ z dnia 18 lutego 2021 r.).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań dla pomalidomidu o nowe wskazanie: pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozym, którzy otrzymali uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid i u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu.

Wytyczne praktyki klinicznej, jak również opinie ekspertów przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Darzalex (AOTMiT AWA Darzalex 2018) wskazują na wiele opcji terapeutycznych w zależności m. in. od linii leczenia czy wcześniej stosowanego leczenia. Biorąc pod uwagę również aktualnie refundowane produkty lecznicze oraz wskazania do ich stosowania, uznano, że komparatorami dla pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w analizowanym wskazaniu, będzie daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (komparator główny), pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (komparator dodatkowy) oraz schematy leczenia oparte na bendamustynie (komparator dodatkowy o ograniczonym znaczeniu w związku ze zwiększoną śmiertelnością w badaniach klinicznych według Komunikatu URPL oraz odmienną populacją we wskazaniu rejestracyjnym dla bendamustyny).

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania pomalidomidu (Imnovid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytozym, którzy otrzymali uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid i u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu.

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

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

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dośrołi chorzy (wiek 18 lat i powyżej) z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozym, którzy otrzymali uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid i u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu
Intencja (I)	pomalidomid (Imnovid®, Celgene) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Pvd)
Komparator główny (C <sub>1</sub> )	• daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Dvd),

Kryterium	Charakterystyka
Komparatory dodatkowe (C <sub>1</sub> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd),</li> <li>• schematy oparte na bendamustynie</li> </ul>
Efekty zdrowotne (O)	<p>ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji (PFS),</li> <li>• przeżycie całkowite (OS),</li> <li>• odsetek odpowiedzi na leczenie (wraz z odsetkami różnych typów odpowiedzi na leczenie),</li> <li>• czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie,</li> <li>• czas trwania odpowiedzi na leczenie,</li> </ul> <p>ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgony,</li> <li>• poważne zdarzenia niepożądane,</li> <li>• zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,</li> <li>• hematologiczne zdarzenia niepożądane,</li> <li>• niehematologiczne zdarzenia niepożądane,</li> <li>• występowanie drugiego nowotworu pierwotnego.</li> </ul>
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• efektywność kliniczna - badania randomizowane z grupą kontrolną,</li> <li>• opracowania wtórne - przeglądy systematyczne i raporty HTA,</li> <li>• badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej</li> </ul>

# 1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych leku sierocego pomalidomid (Imnovid®, Celgene) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Pvd) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozowym (ang. *multiple myeloma*, MM), którzy otrzymali uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid i u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu.

Definiowanie problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania Pvd 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 plazmocytowy (łac. *myeloma plasmocyticum*, *myeloma multiplex*; ang. *plasma cell myeloma*, PCM, *multiple myeloma*, MM) jest rozrostem monoklonalnych, nieprawidłowych komórek wywodzących się z komórki B w końcowym etapie różnicowania, po transformacji blastycznej limfocyta B w plazmocyta. Szpiczak plazmocytowy jest zaliczany do gammopatii monoklonalnych lub dyskrazji plazmocytozowych, ponieważ to nieprawidłowe plazmocyty wytwarzają białko monoklonalne składające się z dwóch łańcuchów ciężkich tej samej klasy i dwóch łańcuchów lekkich tego samego typu i mających taką samą sekwencję aminokwasową (Nowotwory układu chłonnego 2019). Szpiczak plazmocytowy jest stosunkowo rzadkim nowotworem. W Stanach Zjednoczonych ryzyko wystąpienia szpiczaka plazmocytozowego w ciągu całego życia wynosi 0,76% (ACS Statistics).

#### 2.1.1 Etiologia i patogenez

Etiopatogeneza szpiczaka plazmocytozowego pozostaje w dużym stopniu niewyjaśniona. Oprócz ekspozycji środowiskowej istotną rolę odgrywa również predyspozycja genetyczna, ponieważ ryzyko zachorowania na szpiczaka plazmocytozowego u krewnych pierwszego stopnia pacjentów z tym rozpoznaniem jest prawie 4-krotnie wyższe (PTOK/PUO 2019).

Typowy rozwój tego nowotworu polega na stopniowej ewolucji od wczesnego i bezobjawowego stadium MGUS (gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu, ang. *Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance*), przez objawowego szpiczaka plazmocytozowego, do końcowej, występującej tylko u części chorych fazy białaczki plazmocytozowej. Wstępny etap patogenezy jest prawdopodobnie konsekwencją przewlekłej stymulacji antygenowej związanej z infekcjami, chorobami przewlekłymi lub narażeniem na karcynogeny chemiczne oraz promieniowanie i polega na powstaniu licznych łagodnych klonów plazmocytozów. Następnie, przy udziale translokacji obejmujących różne onkogeny i sekwencje wzmacniające ekspresję w obrębie genów łańcucha ciężkiego immunoglobulin (IgH), rozwija się MGUS. Drugą, alternatywną do translokacji z udziałem genów IgH drogą transformacji nowotworowej jest wytworzenie kariotypu hyperdiploidalnego; mechanizm transformacji nie jest w tym przypadku poznany. Prawdopodobnie MGUS poprzedza wystąpienie szpiczaka plazmocytozowego u wszystkich chorych, jednak ze względu na brak objawów klinicznych najczęściej pozostaje nierozpoznana (PTOK/PUO 2019).

Już w bardzo wczesnym stadium rozwoju nowotworu plazmocytozowego obserwuje się różnicowanie na poziomie subklonalnym, któremu odpowiadają różnice w profilu mutacji somatycznych w poszczególnych populacjach komórek nowotworowych. Analiza mutacji somatycznych występujących w różnych układach i z odmienną częstością u pacjentów z MGUS, SMM (tzw. postać bezobjawowa/łająca, ang. *smouldering multiple myeloma*,) i szpiczakiem plazmocytozowym wskazuje, że w procesie rozwoju i progresji szpiczaka plazmocytozowego dochodzi do zaburzeń na różnych poziomach, które jednak powodują deregulację wspólnych szlaków sygnałowych w komórce nowotworowej. Przykładem może być stwierdzanie częstych mutacji w obrębie genów uczestniczących w regulacji szlaku ERK

(gen NRAS u 24% chorych, KRAS u 27% i BRAF u 4%). Poszczególne subklony różnią się agresywnością i podlegają konkurencji i selekcji w odpowiedzi na bodźce środowiskowe (PTOK /PUO 2019).

W kolejnym etapie u części chorych na MGUS (ok. 1%/rok) dochodzi do dalszej proliferacji i ekspansji klonu nowotworowego prowadzącej ostatecznie do rozwoju objawowego szpiczaka plazmocytozy, przy czym u części chorych występuje dodatkowy, bezobjawowy, etap pośredni SMM. Ryzyko progresji SMM do postaci objawowej szpiczaka plazmocytozy wynosi 10% rocznie w ciągu pierwszych 5 lat od momentu rozpoznania i następnie maleje. Za procesy progresji odpowiadają niestabilność genetyczna i wtórne mutacje onkogenów i enów supresorowych oraz aberracje chromosomowe (np. del13, del17p), ale główną rolę wydaje się odgrywać bezpośrednia i pośrednia stymulacja klonu nowotworowego przez komórki mikrośrodowiska szpiku kostnego (PTOK /PUO 2019).

Objawy szpiczaka plazmocytozy wynikają przede wszystkim: ze stopniowego zastępowania prawidłowego tkanki szpiku przez nacieki patologicznych plazmocytozy, co powoduje niewydolność hematopoezy, z produkcji przez komórki szpiczakowe białka M, co może prowadzić do niewydolności nerek i/lub zespołu nadciężności, oraz z wydzielania przez nowotworowe plazmocyty cytokin prozapalnych stymulujących osteoklasty i aktywujących destrukcję kostną (PTOK /PUO 2019).

## 2.1.2 Klasyfikacja

Wyróżnia się 3 systemy służące do oceny stadium zaawansowania klinicznego szpiczaka plazmocytozy, 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*). Dwa ostatnie systemy są tylko pośrednio związane z masą nowotworu, natomiast przede wszystkim definiują kategorii erokownicze (PGSz 2021, PTOK /PUO 2019).

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 (PTOK /PUO 2019).

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

Do odmian szpiczaka plazmocytozy zaliczamy (Szczekliak 2016):

1. **Szpiczak bezobjawowy (tłący)** - stanowi 10-15% wszystkich przypadków szpiczaka plazmocytozy i cechuje go na ogół bezobjawowy lub skąpoobjawowy przebieg. Ryzyko progresji do postaci objawowej wynosi ok. 10%/rok w ciągu pierwszych 5 lat, 3%/rok w następnych 5 latach, a w kolejnych 1%/rok. Obecnie nie zaleca się leczenia chorych na szpiczak bezobjawowy. 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 plazmocytozy odosobniony** - występuje jako pojedynczy guz w kości i stanowi <5% wszystkich nowotworów plazmocytozy. U części chorych (1-2%) guz może lokalizować się poza układem kostnym.

3. **Białaczkę plazmocytową** - stanowi najbardziej zaawansowane stadium szpiczaka, a kryterium rozpoznania jest liczba nowotworowych plazmocytów we krwi  $>2000/\mu\text{l}$  lub  $>20\%$  krążących leukocytów. Wyróżnia się białaczkę plazmocytową pierwotną (*de novo*) i wtórną, która występuje jako schyłkowe stadium szpiczaka plazmocytozy. Obie postaci przebiegają agresywnie i w obu obserwuje się inaktywację TP53 (strażnik genomu) przez mutację kodującą lub delecję 17p13, co się wiąże ze złym rokowaniem i krótkim czasem przeżycia. Większość chorych przeżywa tylko kilka miesięcy od rozpoznania.
4. **Zespół POEMS** - bardzo rzadka, osteosklerotyczna odmiana szpiczaka, charakteryzująca się polineuropatią, powiększeniem wątroby, śledziony lub węzłów chłonnych, endokrynopatią (najczęściej hipogonadyzm, rzadziej ginekomastia, niedoczynność tarczycy lub kory nadnerczy, cukrzyca, nadczynność przytarczyc), obecnością białka M i zmianami skórnymi (Szczeklik 2016).

### 2.1.3 Rozpoznawanie

Warunkiem rozpoznania szpiczaka plazmocytozy jest wykazanie obecności klonalnych plazmocytów za pomocą badania immunofenotypowego szpiku lub badania immunohistochemicznego trepanobiopsji, bądź biopsji tkankowej pozaszpikowego guza plazmocytozy. Biopsja aspiracyjna jest badaniem pomocniczym i nie może stanowić podstawy rozpoznania szpiczaka. Obecność białka monoklonalnego nie jest niezbędna do rozpoznania szpiczaka plazmocytozy (PGSz 2021).

Szpiczaka plazmocytozy rozpoznaje się w przypadku stwierdzenia obecności co najmniej jednego z objawów SLiM CRAB (patrz tabela poniżej), który jest skutkiem klonalnego rozrostu plazmocytów i tym samym nie może być tłumaczony innym zaburzeniem lub chorobą towarzyszącą (PGSz 2021).

Szpiczaka odoobnionego (*plasmacytoma*) rozpoznaje się poprzez stwierdzenie klonalnego nacieku plazmocytów w biopsji tkankowej pojedynczego guza (kości lub tkanki miękkiej), przy braku innych zmian naciekowych stwierdzanych w badaniach obrazowych oraz narządowego uszkodzenia wynikającego z klonalnego rozrostu plazmocytów (SLiM CRAB; patrz tabela poniżej; PGSz 2021).

Tab. 2. Zmodyfikowane kryteria narządowego uszkodzenia związanego ze szpiczakiem plazmocytowym (SLiM CRAB; PGSz 2021).

<b>C (Calcium) - wapń</b>	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)
<b>R (Renal Insufficiency) - niewydolność nerek</b>	Stężenie kreatyniny w surowicy $>177$ mmol/l ( $>2$ mg/dl) lub klirens kreatyniny $<40$ ml/min (mierzony lub wyliczony)
<b>A (Anemia) - niedokrwistość</b>	Stężenie hemoglobiny $2$ g/dl poniżej dolnej wartości referencyjnej lub $<10$ g/dl
<b>B (Bones) - kości</b>	Jedno lub więcej ognisk osteolitycznych w klasycznym badaniu radiologicznym, tomografii komputerowej (CT) lub badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej (PET-CT)



<b>S (Sixty) - 60</b>	Odsetek klonalnych plazmocytw w szpiku lub biopsji tkankowej co najmniej 60%
<b>Li (Light Chains) - łańcuchy lekkie</b>	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
<b>M (Magnetic Resonance) - tomografia rezonansu magnetycznego</b>	Obecność co najmniej dwóch ogniskowych nacieków w badaniu rezonansu kościca ( <i>Whole Body STIR</i> ) o wymiarze co najmniej 5 mm każdy

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

**Tab. 3. Kryteria rozpoznania gammopatii monoklonalnej o nieokreślonym znaczeniu (MGUS) i szpiczaka bezobjawowego (PGSz 2021).**

<b>MGUS (nie-IgM)</b>	<b>MGUS (IgM)</b>	<b>MGUS (kappa lub lambda)</b>	<b>Szpiczak bezobjawowy</b>
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 wzrost stężenia klonalnych łańcuchów lekkich (ang. involved) w surowicy przy nieprawidłowym FLCr oraz brak gammopatii łańcucha ciężkiego w immunofiksacji oraz białko monoklonalne w dobowej zbiórce moczu <500 mg/24 h	Białko monoklonalne w surowicy (IgG lub IgA) ≥ 30 g/l lub białko monoklonalne w dobowej zbiórce moczu 1500 mg/24 h
oraz odsetek klonalnych plazmocytw w szpiku < 10%	oraz odsetek klonalnych limfoplazmocytw w szpiku < 10%	oraz odsetek klonalnych plazmocytw w szpiku < 10%	oraz odsetek klonalnych plazmocytw 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 (Szczeklik 2016):

#### 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 erytrocytów (u ok. 50%);
- w białacze plazmocytozowej zwiększona liczna plazmocytołów >2000/ $\mu$ l (u 1,5%);
- leukopenia (u ok. 20%);
- małopłytkowość (u ok. 5%).

#### 2. Morfologia szpiku i immunofenotyp

Biopsja aspiracyjna ujawnia zwiększony odsetek plazmocytołów. Nieprawidłowe białko M gromadzone wewnątrz plazmocytołów nadaje im charakterystyczny rozdęty wygląd („płomieniocyty”). Z powodu ogniskowego charakteru lepiej 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

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

#### 4. Inne badania laboratoryjne

- OB >40 mm po 1 h (u 84%), często 3-cyfrowe;
- hiperproteinemia - stężenie białka całkowitego w surowicy zwykle 90-120 g/l;
- hipergammaglobulinemia;
- zmniejszone stężenie prawidłowych immunoglobulin;
- białko M będące całą cząsteczką immunoglobuliny (IgG u ok. 60%, IgA u ok. 20%, rzadko IgD, IgE, IgM lub jednocześnie  $\geq 2$  klasy) składające się z 2 łańcuchów ciężkich tej samej klasy i z 2 łańcuchów lekkich tego samego rodzaju lub będące łańcuchem lekkim immunoglobuliny tego samego rodzaju;
- łańcuchy lekkie we krwi lub moczu (monoklonalne łańcuchy lekkie w moczu to białko Bence'a Jonesa);
- krioglobulinemia (u ok. 5%) - typi I lub II;
- hiperkalcemia (u ok. 30% chorych w chwili rozpoznania);
- zwiększone stężenia w surowicy kwasu moczowego (u ok. 50%) i kreatyniny (u ok. 35%);
- zwiększone stężenie B<sub>2</sub>-mikroglobuliny w surowicy;

- zwiększone stężenie białka C-reaktywnego i IL-6;
- zwiększona aktywność LDH w surowicy.

5. Inne badania pomocnicze

RTG kości ujawniają zmiany (u 60-80% chorych w chwili rozpoznania): ogniska osteolityczne, głównie w kościach płaskich i długich, osteopenię i osteoporozę, złamania patologiczne, np. złamania kompresyjne kręgow. Radiogramy powinny obejmować czaszkę, kości ramienne, kości udowe, miednicę, kręgosłup oraz okolice bolesne. Jeśi obrazy radiologiczne obszarów związanych z dolegliwościami bólowymi nie wykazują zmian patologicznych, należy wykonać badania dokładniejsze: tomografię komputerową i/lub rezonans magnetyczny lub pozytonową tomografię emisyjną. Badania te powinno się wykonać zwłaszcza u chorych z podejrzeniem złamań kompresyjnych kręgosłupa lub ucisku na rdzeń kręgowy, w celu rozważenia interwencji neurochirurgicznej.

Rozpoznanie różnicowe (Szczeklić 2016):

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

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

### Obraz kliniczny

Klinicznie najbardziej typową prezentację szpiczaka plazmocytozy stanowią bóle kostne, obecne u około 70% chorych w okresie rozpoznania. Spośród innych objawów najczęściej występują: niedokrwistość (u ok. 60% chorych), niewydolność 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 (PTOK/PUO 2019).

Bóle kostne zwykle dotyczą kręgosłupa lędźwiowego, miednicy, żeber, rzadziej czaszki i kości długich. Bóle kostne wywołane są przez zmiany osteolityczne oraz złamania patologiczne, m.in. kompresyjne złamania kręgow. Wskutek ucisku lub uszkodzenia rdzenia kręgowego, korzeni nerwów rdzeniowych lub nerwów czaszkowych czy też przez złamania patologiczne lub bezpośrednio przez guz nowotworowy może dochodzić do rozwoju zaburzeń neurologicznych - niedowładów i porażeń kończyn (Szczeklić 2016).

U ok. 10-20% chorych stwierdza się objawy hiperkalcemii i jej następstw (Szczeklić 2016).

U niektórych chorych mogą rozwijać się objawy polineuropatii obwodowej czuciowej lub czuciowo-ruchowej, które występują rzadko przy rozpoznaniu choroby (<10%), natomiast znacznie częściej (do 75%) u chorych leczonych lekami neurotoksycznymi (talidomid, bortezomib) (Szczeklić 2016).

Zespół nadmiernej lepkości krwi występuje u niewielkiego odsetka pacjentów (<10%) przy dużym stężeniu białka M. Największe ryzyko występuje w szpiczaku IgA (ok. 25%), gdyż

immunoglobulina ta łatwo polimeryzuje i zamyka naczynia mikrokrążenia, co powoduje upośledzenia czynności różnych narządów (Szczeklić 2016).

Zmniejszenie ilości prawidłowych immunoglobulin oraz zaburzenia w subpopulacjach limfocytów T prowadzą do zwiększonej zapadalności na infekcje układu oddechowego i moczowego (Szczeklić 2016).

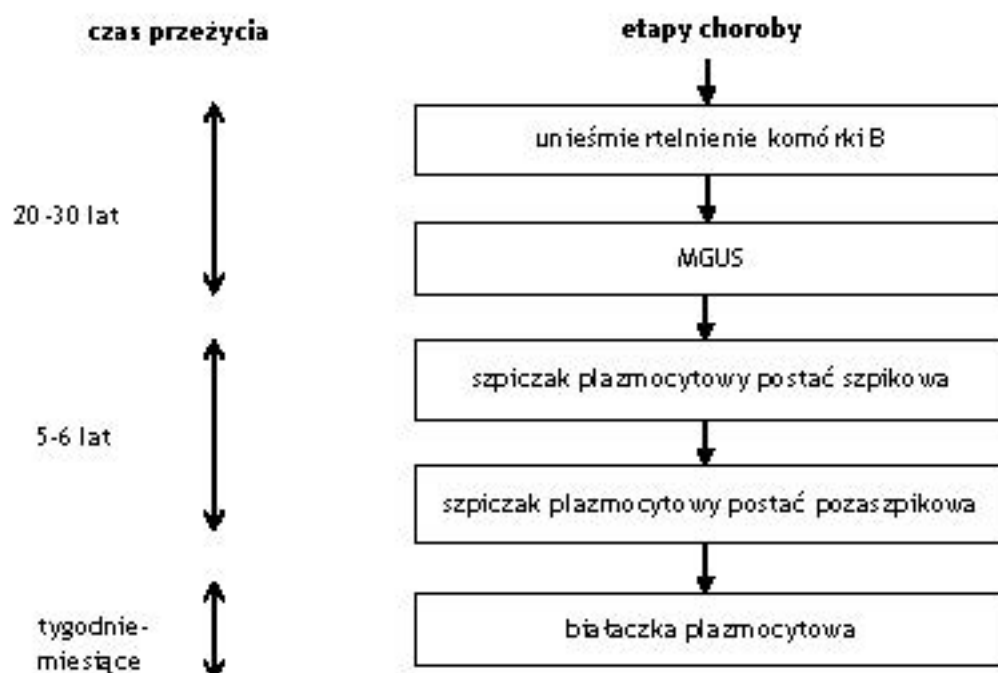
Objawy niewydolności nerek (u ok. 30% chorych w chwili rozpoznania szpiczaka) występują wskutek dużych ilości łańcuchów lekkich immunoglobulin w moczu, co prowadzi do powstania wałeczków wewnątrz cewek i rozwoju śródmiąższowego zapalenia nerek (łańcuchy lekkie mają właściwości nefrotoksyczne; nefropatia wałeczkowa - najczęstsza postać choroby nerek w przebiegu szpiczaka). Przyczyną niewydolności nerek może być także hiperkalcemia i hiperkalciuria z następczą hipowolemią prowadzącą do przednerkowej niewydolności nerek. Ponadto w cewkach nerkowych odkładają się złogi wapnia, co prowadzi do śródmiąższowego zapalenia nerek. Do niewydolności nerek prowadzić może także amyloidozę łańcuchów lekkich lub choroby złogów łańcuchów lekkich oraz hiperurykemia (Szczeklić 2016).

U chorych stwierdza się także hepatomegalię, powiększenie obwodowych węzłów chłonnych i śledziony (rzadko), guzy plazmocytowe pozaszpikowe (związane z naciekami plazmocytozów) oraz żółtaczki dłoni i podeszwowej części stóp (zespół paranowotworowy) (Szczeklić 2016).

#### Przebieg naturalny i rokowanie

Szpiczak plazmocytozowy nadal pozostaje nieuleczalny, pomimo zastosowania intensywnego leczenia i chemioterapii (Mileshkin 2005). 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. 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 (Szczeklić 2016, PTOK /PUO 2019).

Rys. 1. Etapy rozwoju szpiczaka plazmocytozy (Szczelik 2016).



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; Greipp 2005).

Tab. 4. Stopnie zaawansowania szpiczaka plazmocytozy wg ISS (Greipp 2005, Szczelik 2016).

Stopień	Kryteria		Mediana czasu przeżycia (m-ce)
	B <sub>2</sub> -mikroglobulina surowicy (mg/l)	Albumina w surowicy (g/dl)	
1	<3,5	≥3,5	62
2	<3,5	<3,5	45
	3,5-5,5	niezależnie	
3	>5,5	niezależnie	29

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

Tab. 5. Zmodyfikowana międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytozowego (R-ISS) (PGSz 2021).

Stadium	Parametr	Odsetek przeżycia 5-letniego
R-ISS 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%
R-ISS 2	niespełniający kryteriów R-ISS 1 lub R-ISS 3	62%
R-ISS 3	b2-M > 5,5 mg/l i del(17p) i/lub t(4;14) i/lub t(14;16) lub/i LDH powyżej normy	40%

b2-M - B2-mikroglobulina.

Delecja chromosomu 13. (del 13) wykryta w standardowym badaniu cytogenetycznym również wiąże się ze zdecydowanie krótszym czasem przeżycia (Jurczyszyn 2007).

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 (Becker 2011). Według innych doniesień, przeprowadzone badania populacyjne wykazały wydłużenie względnego przeżycia 5-letniego i 10-letniego do odpowiednio 57% i 41% w latach 1990-2000, co było szczególnie widoczne u młodych chorych, poniżej 60. roku życia (Brenner 2008).

W badaniu przeprowadzonym na danych pochodzących od ponad 40 tys. amerykańców 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 (Kaya 2012). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do OS dla chorych rasy czarnej i białej (Kaya 2012), pomimo że inne analizy wskazują na wyższą częstość występowania szpiczaka plazmocytozowego i wyższą przeżywalność Afroamerykanów w porównaniu z przedstawicielami rasy białej (Ailawadhi 2012). Na przeżywalność wpływ ma również wiek: chorzy <65. r.ż. charakteryzują się większą przeżywalnością w porównaniu z chorymi w wieku 65.-75. r.ż. i znacznie większą w porównaniu z chorymi w wieku >75. r.ż. (Kaya 2012).

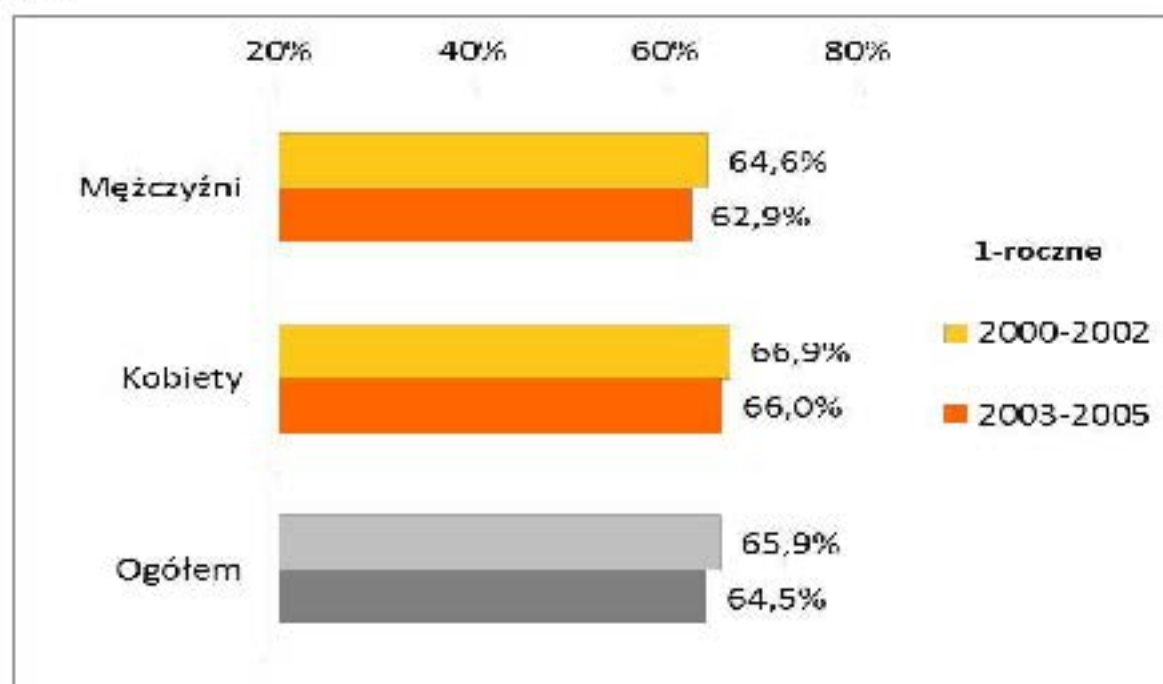
W badaniu, którego celem było wykazanie różnic zachorowalności i umieralności na szpiczaka plazmocytozowego w zależności od grupy etnicznej przeprowadzonym na populacji amerykańskiej wykazano, że Azjaci wyróżniają się najlepszym średnim OS (2,7 roku) i przeżyciem specyficznym dla chorych ze szpiczakiem plazmocytozowym (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 (Ailawadhi 2012).

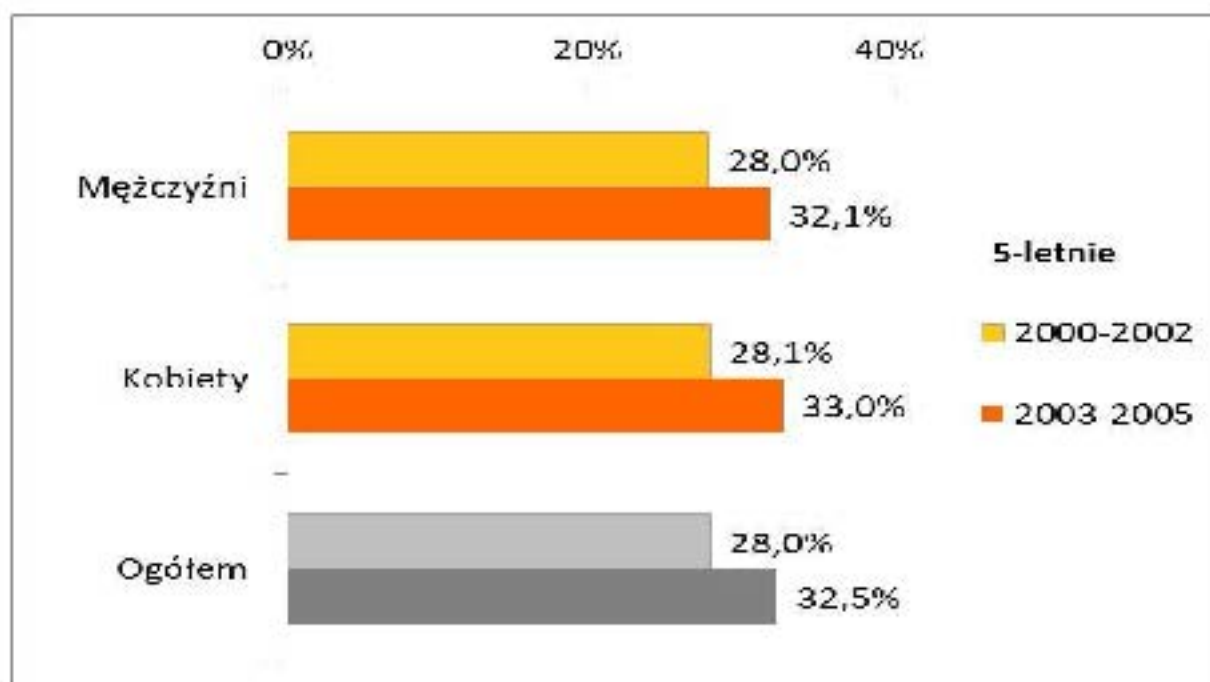
Według SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*) w Stanach Zjednoczonych średnie 5-letnie przeżycie wyniosło 53,9% w latach 2010-2016 (NCI SEER).

W Polsce wśród pacjentów, u których zdiagnozowano szpiczaka plazmocytozy 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 wyniósł 62,9%, wśród kobiet 66,0% (patrz Rys. 2). Przeżycia 5-letnie wśród pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozym 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) (KRN-PCM C90).

**Rys. 2. Wskaźniki 1-roczych przeżyć względnych u chorych na szpiczaka w Polsce (KRN - PCM C90).**



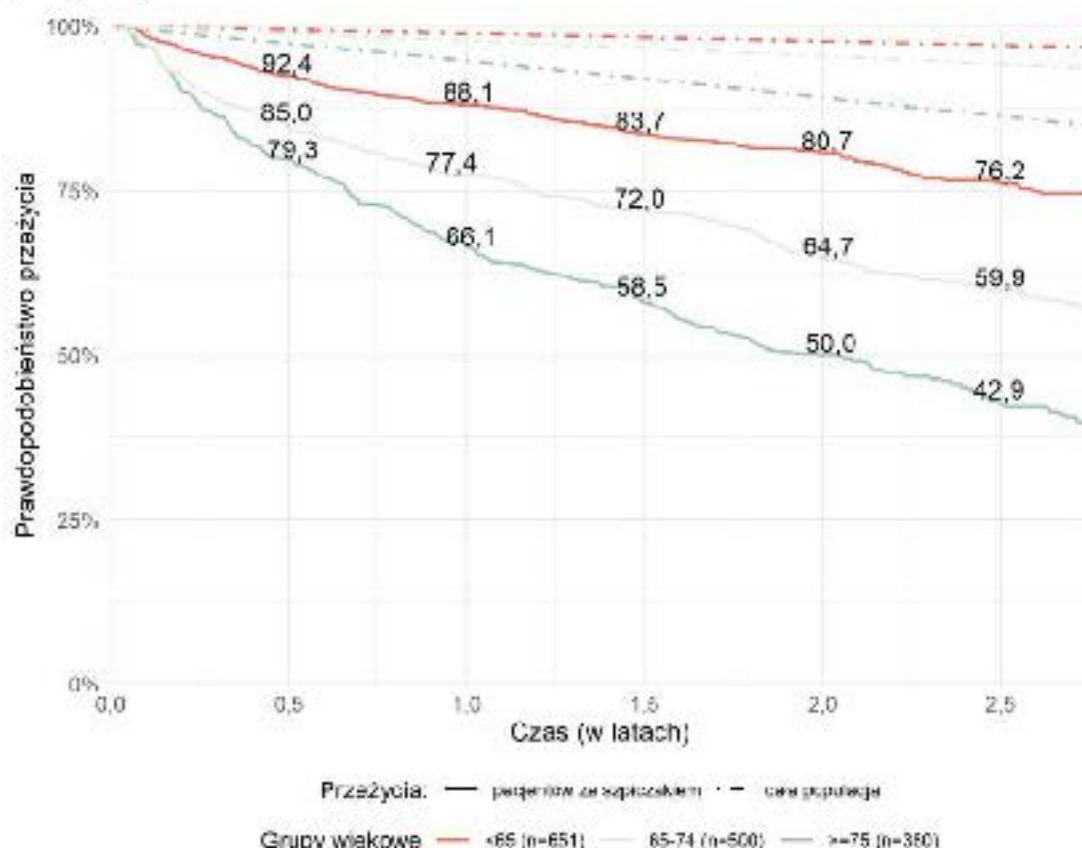
Rys. 3. Wskaźniki 5-letnich przeżyć względnych u chorych na szpiczaka w Polsce (KRN - PCM C90).



Zgodnie z raportem NFZ dotyczącym leczenia szpiczaka z 2019 roku, spośród 1,5 tys. rozpoznanych pacjentów leczonych chemioterapią dedykowaną szpiczakowi plazmocytowemu, ok. 20% zmarło w ciągu roku od daty pierwszego świadczenia udzielonego z powodu szpiczaka plazmocytoowego. Okresu dwóch lat nieprzeżyło 32% pacjentów. Należy mieć jednak na uwadze strukturę wiekową pacjentów - 25% stanowiły osoby powyżej 75. roku życia. Poniższy wykres przedstawia krzywe przeżycia w podziale na grupy wiekowe dla rozpoznanych w 2016 r. pacjentów leczonych chemioterapią dedykowaną szpiczakowi (linia ciągła) oraz krzywe dla całej populacji (linie przerywane). Krzywe przeżycia dla pacjentów ze szpiczakiem zostały oszacowane estymatorem Kaplana-Meiera ze względu na cenzorowanie obserwacji (nie dla każdego nowo rozpoznanego pacjenta występuje 2,5 roczne „okno” obserwacji). Krzywe przeżycia wskazują, że prawdopodobieństwo przeżycia roku (liczonego od daty początku pierwszego świadczenia z powodu szpiczaka) dla pacjentów leczonych chemioterapią dedykowaną szpiczakowi wynosi 88% dla osób w wieku poniżej 65 lat, 77% dla osób z grupy wiekowej 65-74 i 66% dla pacjentów powyżej 75. roku życia (NFZ Raport 2019).



**Rys. 4. Przeżycia pacjentów z rozpoznaniem w 2016 r. szpiczakiem, którzy byli leczeni chemioterapią dedykowaną szpiczakowi (n = 1 531, linia ciągła) w porównaniu do całej populacji (linia przerywana).**



## 2.1.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

### Epidemiologia

Na całym świecie szpiczak plazmocytozy stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych występujących u ludzi, ok. 10-15% nowotworów układu krwiotwórczego (hematologicznych) (Szczekliak 2016, PTOK /PUO 2019) i jest drugim najczęstszym nowotworem krwi po chłoniakach niezłośliwych (Jurczyszyn 2011, Kazandijan 2016). Występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet (ok. 1,2-1,5-krotnie większe ryzyko wystąpienia) (PTOK /PUO 2019), 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. (Szczekliak 2016). Zachorowalność na szpiczaka plazmocytozy w Europie wynosi średnio 5,5 na 100 tys. osób rocznie (PTOK /PUO 2019) 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 (Jurczyszyn 2011).

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 (Becker 2011). Ponadto, w innych badaniach wykazano, że szpiczak plazmocytowy częściej występuje w afro-karaibskich grupach etnicznych w porównaniu z rasą kaukaską (BCSH/UKMF 2014). 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 (Becker 2011). W ostatniej dekadzie zaobserwowano znaczną poprawę wskaźników przeżycia dla całej populacji najprawdopodobniej ze względu na dostęp do skutecznych opcji terapeutycznych (Kazandijan 2016).

W Stanach Zjednoczonych rocznie na szpiczaka plazmocytoowego zapada średnio 20 tys. osób, a umiera 10 tys. osób (Ailawadhi 2012). Według najnowszych danych *The American Cancer Society* (ACS Statistics) oraz *National Cancer Institute* (NCI SEER) zachorowalność na szpiczaka plazmocytoowego w 2020 roku szacuje się na poziomie 32 270 nowych przypadków zachorowań (1,8% wszystkich nowych zachorowań na raka) oraz śmiertelność na poziomie 12 830 zgonów (2,1% wszystkich zgonów z powodu raka). Szpiczak plazmocytowy jest najczęściej rozpoznawany u osób w wieku 65-74 lat (mediana wieku chorych w momencie rozpoznania szpiczaka wynosi 69 lat) (NCCN 2021). Szpiczak plazmocytowy jest bardzo rzadki u pacjentów w wieku poniżej 30 r.ż.; występuje bowiem z częstością około 0,02-0,3%, częściej u mężczyzn, niż u kobiet. W badaniu, którego celem było wykazanie różnic zachorowalności i umieralności na szpiczaka plazmocytoowego 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) (Ailawadhi 2012).

Częstość występowania szpiczaka plazmocytoowego 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 (Harousseau 2010). 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 (Becker 2011).

Roczna zapadalność na szpiczaka plazmocytoowego 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 (BCSH/UKMF 2014).

W 2009 roku szpiczak stanowił w Polsce drugą pod względem liczby nowych zarejestrowanych przypadków chorobę nowotworową układu chłonnego u dorosłych (KRN - PCM).

Zgodnie z raportem NFZ w 2016 r. w systemie płatnika publicznego w Polsce odnotowano blisko 2,6 tys. nowych zachorowań na szpiczaka plazmocytozowego (osób, w przypadku których od 2008 r. nie odnotowano udzielenia świadczeń z powodu szpiczaka plazmocytozowego, a dla których w latach 2016-2018 odnotowano co najmniej dwa takie świadczenia). Była to wartość nieznacznie wyższa niż w latach 2014-2015. Struktura demograficzna pacjentów w latach 2014-2016 utrzymywała się na podobnym poziomie - wśród rozpoznanych pacjentów nieznacznie przeważały kobiety (ok. 55%) i osoby powyżej 65. roku życia (ok. 60%). Udział pacjentów w wieku powyżej 75. roku życia wynosił blisko 30%. Należy jednak zauważyć, że odniesienie liczby pacjentów do liczby ludności wskazuje, że w przypadku osób powyżej 65. roku życia szpiczak plazmocytozowy występował częściej u mężczyzn. Dodatkowo, liczba rozpoznanych pacjentów powyżej 40. roku życia w przeliczeniu na 100 tys. ludności wzrastała w latach 2014-2016, w szczególności w przypadku mężczyzn powyżej 75. roku życia (NFZ Raport 2019).

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. 0,95% zapadalności na wszystkie nowotwory i w 2018 roku wyniosła 1583 nowych zachorowań, w tym 806 nowych zachorowań u kobiet i 777 nowych zachorowań u mężczyzn, co stanowi odpowiednio 0,96% i 0,93% spośród wszystkich zachorowań na nowotwory. Surowy współczynnik zachorowalności dla kobiet i mężczyzn wyniósł odpowiednio 4,06 i 4,19, natomiast standaryzowany współczynnik zachorowalności - 1,76 i 2,35 (patrz Tab. 7) (KRN). Liczbę nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2018 w Polsce zgodnie z Krajową Bazą Danych Nowotworowych przedstawiono w Tab. 6.

Zgodnie z danymi Krajowej Bazy Danych Nowotworowych rejestrowana śmiertelność z powodu szpiczaka mnogiego i nowotworów z komórek plazmatycznych w Polsce to 1434 zgonów w roku 2018 (1,41% zgonów z powodu wszystkich nowotworów), w tym 760 zgonów kobiet i 674 zgonów mężczyzn, co stanowi odpowiednio 1,65% i 1,22% spośród wszystkich zgonów nowotworowych. Surowy współczynnik umieralności dla kobiet i mężczyzn wyniósł odpowiednio 3,83 i 3,63, natomiast standaryzowany współczynnik umieralności - 1,41 i 1,85 (patrz Tab. 7) (KRN). W poniższej tabeli przedstawiono liczbę zachorowań oraz liczbę zgonów z powodu szpiczaka mnogiego i nowotworów z komórek plazmatycznych w latach 1999-2018 (KRN).

**Tab. 6. Liczba zachorowań i liczba zgonów na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2018 w Polsce (KRN).**

Rok	Liczba zachorowań	Liczba zgonów
1999	829	762
2000	863	875
2001	893	899
2002	969	984

Rok	Liczba zachorowań	Liczba zgonów
2003	1006	975
2004	1122	1090
2005	1205	1084
2006	1135	1130
2007	1120	1132
2008	1172	1092
2009	1132	1169
2010	1247	1123
2011	1306	1146
2012	1413	1223
2013	1504	1164
2014	1498	1282
2015	1541	1327
2016	1452	1332
2017	1600	1407
2018	1583	1434

Tab. 7. Dane epidemiologiczne w odniesieniu do zachorowań i zgonów na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2018 w Polsce w podziale na płeć chorych (KRN).

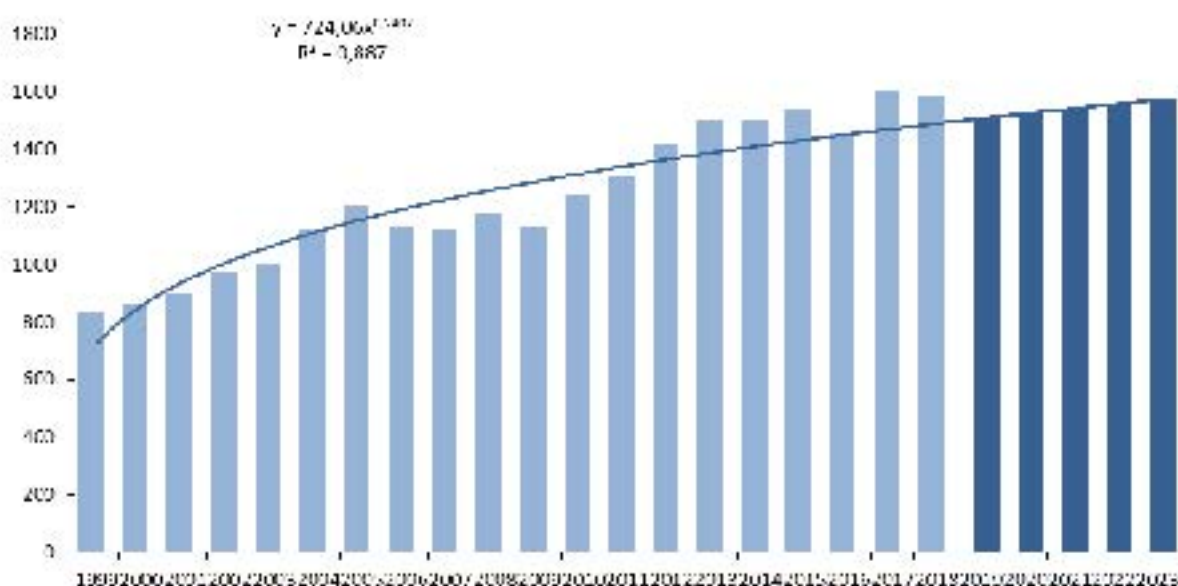
Rok	Liczba zachorowań	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W <sup>o</sup> )	Ryzyko skumulowane	Liczba zgonów	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W <sup>o</sup> )	Ryzyko skumulowane
<b>Mężczyźni</b>								
1999	373	1,99	1,58	0,20	356	1,89	1,51	0,20
2000	408	2,17	1,70	0,21	429	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

Rok	Liczba za choroan	Wspóczynnik surowy	Wspóczynnik standaryzowany (W <sup>®</sup> )	Ryzyko skumulowane	Liczba z gonów	Wspóczynnik surowy	Wspóczynnik standaryzowany (W <sup>®</sup> )	Ryzyko skumulowane
2018	777	4,18	2,28	0,28	674	3,63	1,85	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
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
2018	806	4,06	1,76	0,23	760	3,83	1,41	0,17

\* populacja swiata.

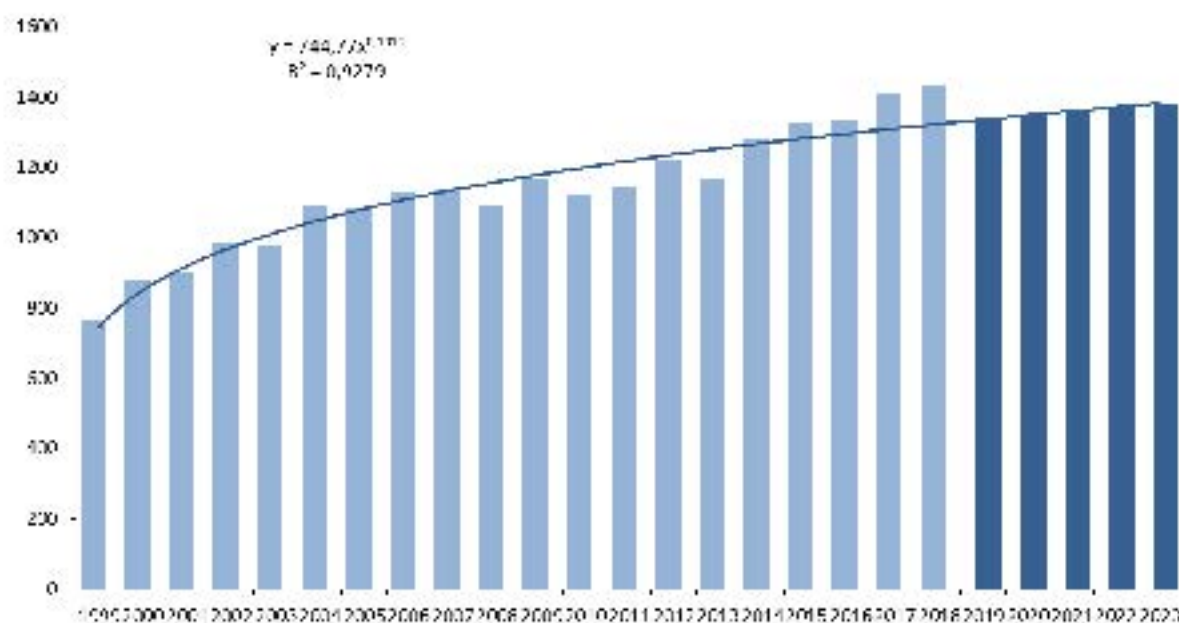
Zgodnie z liczbą zachorowań na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych oraz liczbą zgonów z powodu szpiczaka mnogiego i nowotworów z komórek plazmatycznych w latach 1999-2018 w Polsce oraz przewidywaną liczbą chorych i zgonów w latach 2019-2023 - patrz poniższe rysunki, zachorowalność i umieralność na szpiczaka plazmocytozowego wzrasta. Większość zachorowań na szpiczaka występuje u osób starszych (75% zachorowań występuje po 60 roku życia). Ryzyko zachorowania na nowotwór wzrasta wraz z wiekiem począwszy od szóstej dekady życia osiągając w ósmej dekadzie życia najwyższą wartość (około  $20/10^5$  u mężczyzn i około  $15/10^5$  u kobiet). W latach 1990-2010 trend zachorowalności na szpiczaka plazmocytozowego wśród osób w średnim wieku (45-64 lat) charakteryzuje się niewielkim wzrostem - patrz Rys. 7. Większość zgonów z powodu szpiczaka plazmocytozowego występuje u osób starszych (80% zgonów u mężczyzn i 90% u kobiet po 60 roku życia). Ryzyko zgonu z powodu tego nowotworu wzrasta wraz z wiekiem począwszy od szóstej dekady życia osiągając maksimum w ósmej dekadzie życia (ponad  $25/10^5$  u mężczyzn i około  $18/10^5$  u kobiet). Umieralność z powodu szpiczaka plazmocytozowego wśród osób w średnim wieku (45.-64. r.ż.) utrzymywała się na stałym poziomie u obu płci (patrz Rys. 8). W najstarszej grupie wiekowej (powyżej 65. r.ż.) u obu płci obserwuje się wzrost zachorowalności i umieralności (KRN - PGM C90).

**Rys. 5. Liczba zachorowań na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2018 (KRN) oraz przewidywana liczba chorych w latach 2019-2023 w Polsce.**

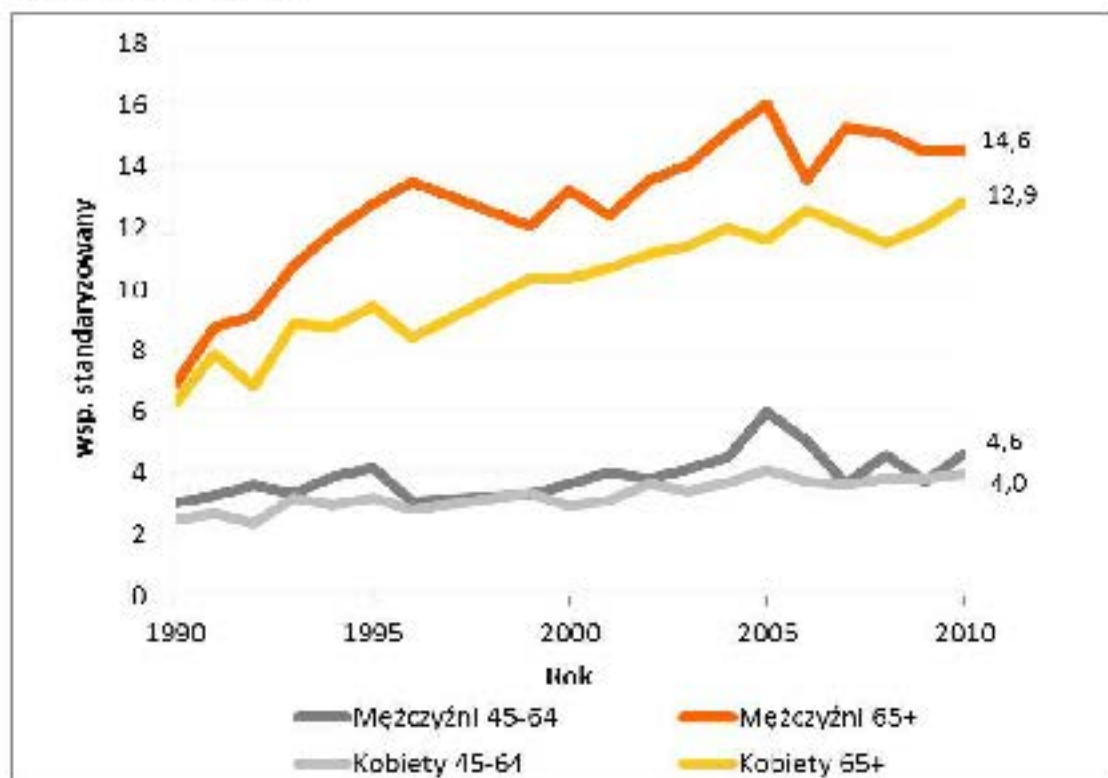




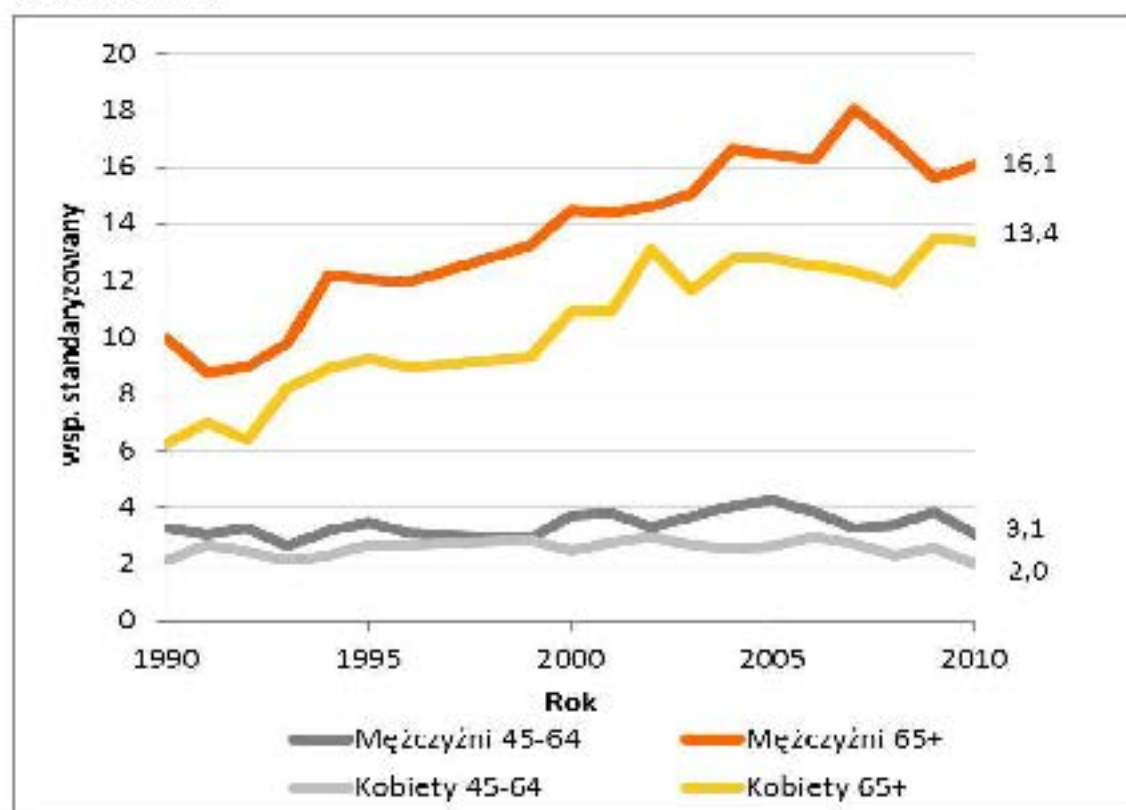
**Rys. 6. Liczba zgonów z powodu szpiczaka mnogiego i nowotworów z komórek plazmatycznych w latach 1999-2018 (KRN) oraz przewidywana liczba zgonów w latach 2019-2023 w Polsce.**



**Rys. 7. Trendy zachorowalności na szpiczaka w Polsce w latach 1990-2010 w wybranych grupach wieku (KRN - PCM C90).**



Rys. 8. Trendy umieralności na szpiczaka w Polsce w latach 1990-2010 w wybranych grupach wieku (KRN - PCM C90).



Według danych NFZ liczebności pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym z rozpoznaniem głównym w 2017 roku wynosiła 9 190, a z rozpoznaniem głównym bądź współistniejącym - 10 027 (10 452 w 2018 roku). Dane NFZ dotyczące liczebności populacji ze szpiczakiem plazmocytowym w latach 2012-2017 przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 8. Liczebność pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, ICD-10 C90.0 (rozpoznanie główne) na podstawie danych NFZ (AOTMiT AWA Darzalex 2018).

ICD-10	2012	2013	2014	2015	2016	2017
C90.0	6 494	6 933	7 737	8 354	8 814	9 190

Tab. 9. Liczebność pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, ICD-10 C90.0 (rozpoznanie główne bądź współistniejące) na podstawie danych NFZ (AOTMiT AWA Kyprolis 2018, AOTMiT AWA Kyprolis 2020).

ICD-10	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
C90.0	7 320	7 777	8 558	9 154	9 548	10 027	10 452

Nie odnaleziono danych epidemiologicznych odnoszących się bezpośrednio do wskazanej w programie lekowym subpopulacji chorych. Wielkość docelowej populacji chorych ustalono w oparciu o badanie ankietowe (patrz rozdz. 2.2.1).

### Obciążenie chorobą

W opisie obciążenia chorobą (GBD, ang. *Global Burden Disease*) wykorzystano wskaźnik DALYs, lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. *disability-adjusted life years*). Jeden DALY oznacza utratę jednego roku w zdrowiu, suma DALYs wyraża różnicę pomiędzy obecnym stanem zdrowia, a idealną sytuacją zdrowotną, w której cała populacja żyje do zaawansowanego wieku, wolnego od chorób i niepełnosprawności. Wskaźnik DALYs obliczany jest jako suma YLLs (lata życia utracone z powodu niepełnosprawności dla osób żyjących z daną chorobą lub jej konsekwencjami, ang. *Years Lost due to Disability*) oraz YLDs (lata życia utracone z powodu przedwczesnej umieralności w populacji, ang. *Years of Life Lost*; WHO Health Statistics).

W 2016 roku przeprowadzono badanie oceniające globalne obciążenie chorobą dla szpiczaka plazmocytozy w latach 1990-2016. Według badania, szpiczak plazmocytozy przyczynił się do utraty 2,1 miliona lat życia w zdrowiu (95%CI: 1,9; 2,3 miliona) na całym świecie w 2016 roku (Cowan 2018).

W celu przedstawienia odpowiednich danych dla Polski skorzystano z danych Instytutu Pomiaru i Oceny Zdrowia (ang. *Institute for Health Metrics and Evaluation, IHME*) dotyczących globalnych obciążeń różnymi chorobami (IHME GBD). W 2019 roku szpiczak plazmocytozy przyczynił się do utraty 83,33 lat życia w zdrowiu na 100 000 osób, co stanowi 0,27% DALYs utraconych w wyniku wszystkich chorób w Polsce. Obciążenie chorobą w Polsce w zależności od wieku i płci przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tab. 10. Szpiczak plazmocytozy - obciążenie chorobą w Polsce (1990 i 2019 r.) - DALY, YLL, YLD\* (IHME GBD).**

Rok	DALY	YLL	YLD
1990	41,35	40,59	0,76
2019	83,33	86,53	1,79

\*na 100 000 osób

**Tab. 11. Szpiczak plazmocytozy - obciążenie chorobą w Polsce w 2019 r w podziale ze względu na płeć - DALY, YLL, YLD\* (IHME GBD).**

Płeć	DALY	YLL	YLD
Mężczyźni	95,8	94,05	1,75
Kobiety	81,32	79,48	1,84

\*na 100 000 osób

**Tab. 12. Szpiczak plazmocytozy - obciążenie chorobą w Polsce w 2019 r w podziale ze względu na wiek - DALY, YLL, YLD\* (IHME GBD).**

Wiek	DALY	YLL	YLD
15-49	9,51	9,36	0,16
50-69	153,56	149,84	3,73
≥70	261,54	255,92	5,62
≥80	204,72	199,7	5,01

\*na 100 000 osób

## 2.1.6 Aktualne postępowanie medyczne

Szpiczak plazmocytowy nadal pozostaje chorobą nieuleczalną. Celem leczenia nawrotu szpiczaka jest, podobnie jak przy rozpoznaniu, uzyskanie kontroli nad aktywnością choroby, regresja objawów i poprawa jakości życia oraz wydłużenie przeżycia (PGSz 2021).

Bezobjawowy szpiczak plazmocytowy nie jest obecnie wskazaniem do rozpoczęcia terapii. Chorzy na szpiczaka o powolnym przebiegu („tłącego”) wymagają tylko obserwacji (Szczeklik 2016).

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 młodzi chorzy poniżej ok. 70. roku życia bez współistniejących innych chorób, które wpływają na stan ogólny pacjenta. Tych chorych klasyfikuje się do leczenia mieloablacyjnego (HDT, ang. *High Dose Therapy*) wspomaganego przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych (auto-HSCT, ang. *auto-Hematopoietic Stem Cell Transplantation*) (PGSz 2021).

Podstawą do stwierdzenia reakcji na leczenie jest ustępowanie objawów choroby związanych ze szpiczakiem oraz redukcja monoklonalnych plazmocytów w szpiku/zmniejszenie rozmiarów guza plazmocytoma z towarzyszącą redukcją ilości białka M w surowicy i moczu (pod warunkiem możliwości pomiaru ilościowego białka M metodą elektroforezy lub immunofiksacji, tzn. w surowicy stężenie  $\geq 10$  g/l, a w moczu wydalanie  $\geq 200$  mg/24 h obliczane na podstawie próbki z moczu zagęszczonego) (PGSz 2021).

Dla ułatwienia precyzyjnej oceny skuteczności prowadzonej terapii zaleca się dokonywanie oceny odpowiedzi szpiczaka plazmocytowego na leczenie wg ujednoczonych kryteriów przyjętych przez *International Myeloma Working Group* w 2006 roku oraz aktualizowanych w 2014 (patrz poniższa tabela).

**Tab. 13. Definicje odpowiedzi na leczenie wg *International Myeloma Working Group* dla postaci wydzielających szpiczaka (PGSz 2021).**

Stan	Opis
Remisja całkowita (ang. <i>complete remission</i> , CR)	Ujemna immunofiksacja w surowicy i moczu (2 ×). Mniej niż 5% plazmocytów w szpiku. Całkowite zniknięcie guzów plazmocytoma w tkankach miękkich.
Rygorystyczna remisja całkowita (ang. <i>stringent CR</i> , sCR)	Jak w CR + oba poniższe warunki: <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>
Immunofenotypowa remisja całkowita	Jak w CR oraz: <ul style="list-style-type: none"><li>• nieobecność klonalnych komórek w szpiku badana metodą cytometryczną (analiza co najmniej miliona komórek oraz użycie co najmniej 4 kolorowej cytometrii)</li></ul>

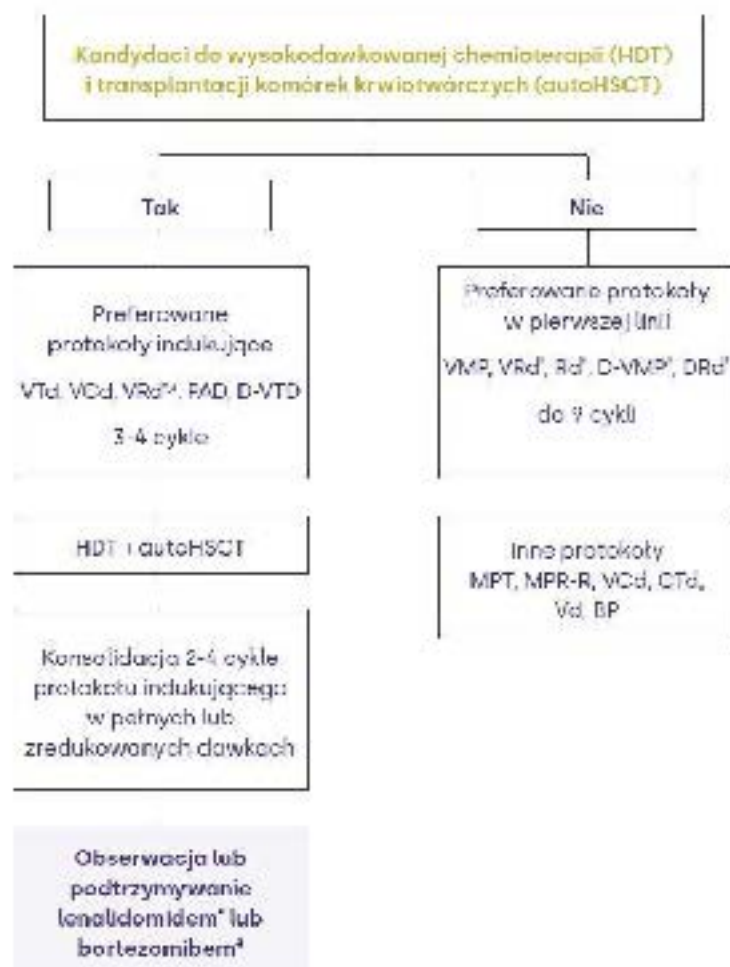
Stan	Opis
Molekularna remisja cakowita	Jak w CR o raz: <ul style="list-style-type: none"> <li>nieobecnośc klonalnych komorek w szpiku badana przy użyciu allelo-swoistej polimerazowej reakcji łańcuchowej (ASO-PCR) przy czułości 10<sup>-6</sup></li> </ul>
Bardzo dobra remisja częściowa (ang. <i>very good partial remission</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.
Remisja częściowa (ang. <i>partial remission</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>plasmocytoma</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 plasmocytoma w tkankach miękkich albo udokumentowane powiększenie rozmiaru zmian kostnych lub nacieków tkanek miękkich;</li> <li>hiperkalcemia (skorygowany Ca<sup>2+</sup> w surowicy &gt; 11,5 mg/dl lub 2,65 mmol/l) jednoznacznie związana z proliferacją.</li> </ul>

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

## Leczenie pierwszej linii

Algorytm postępowania leczniczego u chorych z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytozym przedstawiono na poniższym schemacie.

**Rys. 9. Algorytm postępowania leczniczego u chorych z noworozpoznanym szpiczakiem plazmocyto-  
wym (PGSz 2021).**



Vtd - bortezomib, talidomid, deksametazon; Vcd - bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon; VRd\* - bortezomib, lenalidomid, deksametazon; PAD - bortezomib, antracyklina, deksametazon; VMP - bortezomib, melfalan, prednizon; Rd - lenalidomid, deksametazon; D - daratumumab; DRd - daratumumab, lenalidomid, deksametazon; MPT - melfalan, prednizon, talidomid; MPR-R - melfalan, prednizon, lenalidomid; Vd - bortezomib, deksametazon; BP - bendamustyna, prednizon; CTd - cyklofosfamid, talidomid, deksametazon;

\* obecnie brak finansowania w Polsce; # off label.

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

Chorzy kwalifikujący się do auto-HSCT powinni otrzymać leczenie indukujące wg protokołów VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon), VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon), VRD (bortezomib, lenalidomid, deksametazon) lub PAD (bortezomib, dokсорubicyna, deksametazon). Nowością jest możliwość dodania do schematu VTD daratumumabu (D-VTD) na podstawie wyników badania CASSIOPEIA. Do procedury autoHSCT kwalifikuje się chorych w wieku < 70 r.ż. w dobrym stanie biologicznym. Obecnie uznaje się, że procedura pobierania komórek krwiotwórczych (mobilizacja), jak również przeszczepienie powinny być wykonywane wcześnie, tj. po 3 - 4 cyklach terapii indukującej. Stosowane schematy terapeutyczne umożliwiają uzyskanie odpowiedzi u dużego odsetka na wczesnym etapie leczenia. Przeświadczenie, że materiał przeszczepowy pobrany wcześnie

przed uzyskaniem glębszych 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 (PGSz 2021).

Zgodnie z rekomendacjami europejskimi i amerykańskimi wszyscy kwalifikujący się do procedury autoHSCT 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) (PGSz 2021).

Zgodnie z zaleceniami *European Myeloma Network* podkreśla się, że protokół indukujący przed auto-HSCT powinien zawierać 3 leki. Schematy, które uzyskały największą siłę rekomendacji to: VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon) i PAD (bortezomib, doksorubicyna, deksametazon) (PGSz 2021).

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

Leczenie grupy chorych niekwalifikujących się do procedury auto-HSCT bazuje na protokołach opartych na melfalanie w małych dawkach z dodatkiem nowszych leków tj.: bortezomibu, talidomidu i lenalidomidu lub też bazujące na lenalidomidzie. Protokoły te to: VMP (bortezomib, melfalan, prednizon) i MPT (melfalan, prednizon, talidomid) i oraz Rd (lenalidomid, deksametazon) lub MPR-R (melfalan, prednizon, lenalidomid) (PGSz 2021).

Inną możliwością terapii jest rozpoczynanie terapii schematami bazującymi na lenalidomidzie Rd (lenalidomid, deksametazon) lub RVD (lenalidomid, bortezomib, deksametazon), choć te schematy w pierwszej linii leczenia nie są 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 (PGSz 2021).

#### Leczenie konsolidujące i podtrzymujące

W leczeniu poremisyjnym u chorych na szpiczaka plazmocytozy wyróżnia się obecnie 2 dodatkowe fazy: 1. leczenie konsolidujące (krótkotrwałe, o większej intensywności); 2. leczenie podtrzymujące (przewlekłe, o małej intensywności) (PTOK/PUO 2019).

Wyniki badań wskazują na korzyść przedłużonego leczenia chorych na szpiczaka plazmocytozy. Wykazano zarówno korzyść leczenia konsolidującego, jak również podtrzymującego. Podejmując decyzję należy wziąć pod uwagę toksyczność leczenia oraz odległe skutki terapii. Leczenie konsolidujące polega na podaniu 2-3 cykli leczenia indukującego po autoHSCT w pełnych lub zredukowanych dawkach (np.: po leczeniu indukującym VTD, autoHSCT można podać VD ograniczając ekspozycję na 2 potencjalnie neurotoksyczne leki) (PGSz 2021).

Leczenie podtrzymujące oparte jest zwykle na jednym leku (talidomid, lenalidomid lub bortezomib), a jego celem jest zapobieganie progresji choroby (PTOK/PUO 2019).

#### **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 (Nijhof 2018).

Szpiczak plazmocytozy mimo stosowania nowoczesnych terapii pozostaje chorobą nieuleczalną i nawrotową. Przebyta terapia usuwając kłony lekowrażliwe, zwalnia zasoby niszy szpikowej dla klonów agresywnych, czemu towarzyszy kumulacja aberracji wywołana niestabilnością genomu, co implikuje konieczność sekwencyjnego stosowania wielolekowych terapii o możliwie najwyższej skuteczności wobec różnorodnych klonów szpiczaka. O ile odpowiedź na leczenie pierwszoliniowe u większości chorych zwykle przekracza 3 lata, to czas jej trwania skraca się po każdym kolejnym nawrocie lub progresji (PGSz 2021).

Szpiczak pierwotnie oporny definiowany jest jako brak przynajmniej minimalnej odpowiedzi (MR) na stosowaną terapię. Progresja szpiczaka definiowana jest jako wzrost stężenia białka M o co najmniej 25% od najniższej uzyskanej wartości, bądź co najmniej dwudziestopięcioprocentowy wzrost różnicy między stężeniem wolnych łańcuchów lekkich w surowicy związanych ze szpiczakiem a stężeniem łańcuchów niezwiązanych. W przypadku braku tych objawów rozpoznajemy wznowę biochemiczną, które nie wymaga natychmiastowej terapii. Szpiczak oporny i nawrotowy jest definiowany jako brak odpowiedzi lub progresja w trakcie terapii lub w czasie 60 dni od jej zakończenia, u chorych u których w trakcie poprzedniej terapii rozpoznano co najmniej MR. Wskazaniem do leczenia jest pojawienie się co najmniej jednego objawu CRAB (PGSz 2021).

Rozpoznanie nawrotu szpiczaka dotyczy sytuacji klinicznej chorego i nie jest stosowane wprost do obliczania TTP (czas do progresji, ang. *time to progression*) i PFS (przeżycie bez progresji choroby, ang. *progression-free survival*) (do obliczania TTP i PFS obowiązują kryteria PD). Wymaga 2-krotnego pomiaru (głównie pomiaru białka M) wykonanego w dowolnym odstępie czasu przed sklasyfikowaniem jako nawrót i wprowadzeniem nowej linii leczenia (PGSz 2021). Zdefiniowane przez IMWG kategorie nawrotu szpiczaka ujęte zostały w tabeli poniżej.

**Tab. 14. Definicje nawrotu szpiczaka wg IMWG (PGSz 2021).**

Kategoria	Opis
Nawrót ( <i>relapse</i> )	- wystąpienie progresji (PD) u chorego, który uzyskał uprzednio odpowiedź na leczenie (nawrotowy szpiczak) gdy brak kryteriów nawrotowego i opornego szpiczaka ( <i>relapsed and refractory myeloma</i> )
Nawrót z CR ( <i>relapse from CR</i> ) - pojęcie stosowane wyłącznie do obliczania DFS	Wystąpienie co najmniej 1 z następujących objawów: - pojawienie się białka M w surowicy lub moczu, w immunofiksacji albo elektroforzezie (np. „ślady”) - zwiększenie plazmocytoz w szpiku > 5% (dla innych kategorii nawrotu wymagane minimum 10%, podobnie jak w progresji) - wystąpienie jakiegokolwiek innego objawu progresji (np. nowy plazmocytoz, nowe ognisko osteolizy, hiperkalcemia) - nawrotowy i oporny szpiczak ( <i>relapsed and refractory myeloma</i> ) - nawrót choroby w czasie terapii ratunkowej progresja w ciągu 60 dni od ostatniego leczenia - progresja w ciągu 60 dni od ostatniego leczenia
Nawrót kliniczny - definiowany tylko dla celów	Min. 1 jeden objaw kliniczny choroby +/- obj. CRAB: - nowe zmiany kostne lub guzy plazmocytozowe



Kategoria	Opis
klinicznych, niestosowany do analizy statystycznej	- znamienne powiększenie rozmiarów istniejących plasmocytoma lub zmian kostnych – powiększenie o 50% (ale min. o 1 cm) łącznej sumy iloczynów przekątnych mierzalnych zmian - hiperkalcemia >11,5 mg/dl (2,65 mmol/l) - obniżenie hemoglobiny o >2 g/dl (1,25 mmol/l) - zwiększenie kreatyniny o >2 mg/dl (177 mmol/l)

Przy dostępności wielu klas leków stosowanych w terapii szpiczaka plazmocytozowego obejmujących poza lekami alkilującymi oraz glikokortykosteroidami: leki immunomodulujące (thalidomid, lenalidomid i pomalidomid), inhibitory proteasomów (bortezomib, karfilzomib, iksazomib), przeciwciała monoklonaalne (elotuzumab, daratumumab, izatuksymab, belantamab), inhibitor deacetylazy histonowej (panobinostat), transplantacji autologicznej oraz oczekujących na rejestrację: selektywnego inhibitora eksportu jądrowego (selineksor) i terapii komórkowych CAR-T (ide-cel i cita-cel) wybór optymalnej terapii nawrotu lub progresji choroby pozostaje dużym wyzwaniem (PGSz 2021).

Ocenę porównawczą skuteczności poszczególnych programów leczenia utrudnia zróżnicowanie badanych grup chorych, prezentowanie wyników badań klinicznych w różnych punktach czasowych, a przede wszystkim brak w randomizowanych badaniach bezpośrednich porównań układów leczenia opartych na nowych lekach między sobą. Tak więc obecny stan wiedzy nie pozwala jednoznacznie wskazać optymalnej sekwencji terapii. Wobec tego nie można sformułować jednolitego standardu postępowania w nawrocie szpiczaka i zaleca się zindywidualizowane podejście do chorego w oparciu o ogólne wskazówki. Wybór sposobu leczenia nawrotu lub progresji jest uwarunkowany szeregiem czynników takich jak stan biologiczny, wiek, choroby współistniejące, stosowane wcześniej leczenie w kontekście nie tylko skuteczności, ale także toksyczności oraz preferencje pacjenta (PGSz 2021).

Celem leczenia nawrotu szpiczaka jest podobnie jak przy rozpoznaniu uzyskanie kontroli nad aktywnością choroby, regresja objawów i poprawa jakości życia oraz wydłużenie życia (PGSz 2021).

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/opornego szpiczaka plazmocytozowego, jeżeli istnieje możliwość ich zastosowania (PTOK/PUO 2019).

### Terapia wspomagająca

Leczenie wspomagające obejmuje:

- zapobieganie niewydolności nerek - plazmafereza zmniejszająca stężenie białka całkowitego w osoczu, 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 hiperurykემii (allopuryndol), dostosowanie dawek niektórych leków (lenalidomidu, kwasu zoledronowego, heparyny) do klirensu kreatyniny, leczenie nerkozastępcze;

- przeciwdziałanie osteidzie - 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 oraz coroczne szczepienie przeciw grypie, substytucja dożylna immunoglobuliny u chorych z nawracającymi ciężkimi zakażeniami, u chorych leczonych bortezomibem profilaktyka reaktywacji zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca (acyklowir lub walacyklowir);
- profilaktyka przeciwzakrzepowa - aspiryna lub heparyna drobnocząsteczkowa (u chorych leczonych talidomidem lub lenalidomidem);
- leczenie polineuropatii polekowej;
- leczenie zespołu ucisku rdzenia kręgowego (Szczekliak 2016).

Szczegółowe schematy postępowania w leczeniu chorych ze szpiczakiem plazmocytozym, z wyszczególnieniem postaci nawrotowych lub opornych na leczenie, przedstawiono w rozdziale 2.1.7.

## 2.1.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie rekomendacji i wytycznych klinicznych przeprowadzono w dniu 22 lutego 2021 r. Odnaleziono następujące wytyczne praktyki klinicznej:

- **Wytyczne polskie**
  - Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz), dostępne wytyczne z 2021 r.,
  - PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej), PUO (Polska Unia Onkologii), dostępne wytyczne z 2019 r.,
- **Wytyczne zagraniczne**
  - *International Myeloma Working Group (IMWG)*, dostępne wytyczne z 2021 r.,
  - *The European Hematology Association, European Society for Medical Oncology (EHA-ESMO)*, dostępne wytyczne z 2021 r.,
  - *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, dostępne wytyczne z 2021 r.,
  - *National Cancer Institute (NCI)*, aktualizacja wytycznych z 2021 r.,
  - *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*, dostępne wytyczne z 2019 r.,
  - *Medical Scientific Advisory Group* (aktualizacja MSAG z 2019 r.),
  - *Mayo Stratification*, dostępne wytyczne z 2017 r.,
  - *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, wytyczne z 2016 r., dostępna aktualizacja wytycznych z 2018 r. oraz aktualne ścieżki terapeutyczne (tj. z 2020 r.),

- o *British Committee for Standards in Haematology* oraz *UK Myeloma Forum* (BCSH i UKMF), dostępne wytyczne z 2013 i ich aktualizacja z 2014 r.

Uwzględniono rekomendacje praktyki klinicznej w leczeniu szpiczaka plazmocytozy. W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych. W wytycznych i zaleceniach uwzględniono informacje dotyczące leczenia opornego/nawrotowego szpiczaka plazmocytozy.

Nawroty szpiczaka plazmocytozy i oporność na chemioterapię (brak odpowiedzi lub odpowiedź krótsza niż 60 dni) występują podczas leczenia każdym z dotychczas testowanych nowych leków i schematów chemioterapii (PTOK/PUO 2019), a nowotwór ten pozostaje nadal chorobą nieuleczalną (PGSz 2021). Optymalne planowanie leczenia nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocytozy ma więc kluczowe znaczenie dla osiągnięcia maksymalnego czasu i jakości życia chorych. Wybór odpowiedniej strategii leczenia jest znacznie trudniejszy niż w okresie rozpoznania i ulega dalszej komplikacji wraz z kolejnymi nawrotami ze względu na narastającą oporność nowotworu oraz pogarszający się stan pacjenta (Jamrozik 2011).

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej przedstawiają **różne opcje terapeutyczne** w leczeniu szpiczaka plazmocytozy, w tym nawrotowego lub opornego. Jednocześnie wskazują, że wybór sposobu leczenia nawrotu (schematu leczenia) powinien być dokonany z uwzględnieniem czynników, takich jak przebyte leczenie i jego skuteczność, czas utrzymywania się odpowiedzi na ostatnie leczenie, toksyczne następstwa leczenia, stan chorego, wiek, choroby współistniejące, wydolność nerek i szpiku oraz preferencje pacjenta (PGSz 2021, ASO 2019, MSAG 2017, PTOK/PUO 2019).

Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem pomimo niedawnej daty rejestracji (rozszerzenie wskazań dla pomalidomidu przez EMA miało miejsce 13.05.2019 r.; Imnovid EPAR) został wymieniony w większości wytycznych. Stosowanie pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka plazmocytozy zostało uwzględnione w najnowszych wytycznych, a więc:

- Polskiej Grupy Szpiczakowej (PGSz) z 2021 r.,
- Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej/Polskiej Unii Onkologii (PTOK/PUO) z 2019 r.,
- *The European Hematology Association, European Society for Medical Oncology* (EHA-ESMO) z 2021 r.,
- *National Cancer Institute* (NCI) z 2021 r.,
- *International Myeloma Working Group* (IMWG) z 2021 r.,
- *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) z 2021 r.,
- *Medical Scientific Advisory Group* (MSAG) z 2019 r.

W wytycznych Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2021 roku zaznaczono, że lenalidomid jest rekomendowanym, podstawowym lekiem pierwszej linii i stąd terapia szpiczaka opornego na lenalidomid jest jednym z podstawowych problemów klinicznych. W Polsce lenalidomid nie jest jednak powszechnie stosowany w pierwszej linii z powodu braku refundacji. Zgodnie z wytycznymi, w przypadku pierwszej wznowy/progresji u chorych opornych na lenalidomid preferowane jest stosowanie m.in. **pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem**

**i deksametazonem**, zarejestrowanego na podstawie badania Optimism. W badaniu porównującym terapię Pvd z terapią Vd u chorych leczonych wcześniej lenalidomidem mediana czasu wolnego od progresji (PFS) wyniosła 11,2 miesiąca dla grupy badanej w porównaniu do 7,1 dla grupy kontrolnej (HR=0,61). Należy zaznaczyć, że ponad 70% chorych biorących udział w tym badaniu było opornych na lenalidomid, stąd **rekomendacja dla tej terapii w tej właśnie populacji chorych jest bardzo silna** (PGSz 2021).

W przypadku chorych z brakiem oporności na lenalidomid lub u których w pierwszej linii nie stosowano lenalidomidu w warunkach polskich terapia drugiej linii z racji braku finansowania rekomendowanych leków obejmuje terapię dwulekową **lenalidomid+deksametazon**. U chorych ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia rekomenduje się terapię **PD** (pomalidomid, deksametazon), przy czym poprawę wyników terapii PD można uzyskać przez dodanie trzeciego leku, w tym bortezomibu (**PVD**) (PGSz 2021).

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi schematy leczenia takie jak m.in. **pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem** powinny być rozważane jako pierwszy wybór u chorych na nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocytozy, jeżeli istnieje możliwość ich zastosowania (PTOK/PUO 2019).

EHA-ESMO wskazuje, że **pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jest terapią z najlepszymi wynikami w zakresie PFS, zatwierdzoną jako leczenie drugiego rzutu u pacjentów opornych na lenalidomid** (EHA-ESMO 2021), natomiast zgodnie z wytycznymi NCCN z 2021 roku, **pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stanowi jedną z terapii preferowanych** w leczeniu pacjentów, którzy otrzymywali co najmniej dwie inne opcje terapeutyczne, w tym z udziałem czynnika immunomodulującego i inhibitora proteasomu, u których wystąpiła progresja w ciągu  $\leq 60$  dni po zakończeniu jednej z terapii (wskazanie inne niż analizowane) (NCCN 2021). W wytycznych IMWG z 2021 roku **pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem stanowi jedną z preferowanych opcji terapeutycznych u chorych po pierwszym nawrocie szpiczaka plazmocytozy opornych na leczenie lenalidomidem oraz jedną z alternatywnych opcji terapeutycznych u chorych bez oporności na lenalidomid**. Co więcej, **jest to schemat zalecany w przypadku drugiego i kolejnego nawrotu szpiczaka plazmocytozy, jeśli nie był stosowany wcześniej** (IMWG 2021). *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* nie ustosunkował się jeszcze do Pvd ze względu na brak złożenia dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny (NICE 2019).

W leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozy rekomendowany jest również m.in. daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (PGSz 2021, PTOK/PUO 2019, NICE 2020, EHA-ESMO 2021, NCCN 2021).

Tab. 15. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<b>Wytyczne polskie</b>	
<b>Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz 2021)</b>	<b><u>Leczenie na wrótowych i opornych postaci szpiczaka</u></b> <b><u>Chorzy oporni na lenalidomid stosowany w pierwszej linii</u></b> W Polsce lenalidomid nie jest niestety stosowany w pierwszej linii z powodu braku refundacji. Jest on jednak rekomendowanym, podstawowym lekiem

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>W pierwszym i drugim etapie leczenia szpiczaka opornego na lenalidomid jest jednym z podstawowych problemów klinicznych. W przypadku pierwszej wznowy/progresji u chorych opornych na lenalidomid, w tym leczonych w ramach leczenia podtrzymującego preferowane jest stosowanie terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PVD</b> (pomalidomid, bortezomib oraz deksametazon),</li> <li>• <b>DVD</b> (daratumumab, bortezomib oraz deksametazon),</li> <li>• <b>KD</b> (karfilzomib-56mg/m<sup>2</sup>, deksametazon),</li> <li>• <b>PanoVD</b> (panobinostat w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem),</li> <li>• U pacjentów, u których wcześniej nie stosowano bortezomibu lub stosowanie bortezomibu jest zasadne ze względu na długotrwały efekt opcją jest rozważenie <b>ponownej terapii z powtórnią transplantacją autologiczną</b>. Procedura ta jest rekomendowana chorym, u których pierwsza transplantacja prowadziła do długotrwałej odpowiedzi tj. trwającej co najmniej 2 lata.</li> </ul> <p><u>Chorzy nieoporni na lenalidomid lub u których w pierwszej linii nie stosowano lenalidomidu</u></p> <p>W przypadku pierwszej wznowy/progresji u chorych nieleczonych wcześniej lenalidomidem lub tych którzy nie są oporni na lenalidomid należy rozważyć według poniższej kolejności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DRD</b> (daratumumab, lenalidomid, deksametazon),</li> <li>• <b>KRD</b> (karfilzomib 27mg/m<sup>2</sup>, lenalidomid, deksametazon).</li> </ul> <p>W dalszej kolejności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>IksaRD</b> (iksazomib, lenalidomid, deksametazon),</li> <li>• <b>EloRD</b> (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon).</li> </ul> <p>W warunkach polskich terapia drugiej linii z racji braku finansowania powyższych leków obejmuje terapię dwulekową <b>RD</b>. Leczenie RD można zintensyfikować przez dodanie bortezomibu (<b>RVD</b>) lub cyklofosfamid (<b>RCD</b>).</p> <p><u>Chorzy, u których rozpoznaje się wznowę lub progresję po co najmniej dwóch liniach leczenia</u></p> <p>U chorych ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia rekomenduje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapię <b>PD</b> (pomalidomid, deksametazon), poprawę wyników w terapii PD można uzyskać przez dodanie trzeciego leku <b>izatuzymabu</b> lub <b>elotuzymabu</b>. Opcjonalnie do pomalidomidu mogą być dołączane powszechnie dostępne: cyklofosfamid (<b>PCD</b>) i bortezomib (<b>PVD</b>),</li> <li>• <b>KD</b> (karfilzomib, deksametazon) bądź przy zasadności powtórzenia leczenia bortezomibem (brak istotnej toksyczności oraz brak oporności), <b>chemioterapię VD</b> (bortezomib, deksametazon) <b>lub DVD</b> (daratumumab, bortezomib, deksametazon),</li> <li>• <b>belantamab mafodotin</b>,</li> <li>• <b>bendamustynę</b>, która jest wskazana zarówno w leczeniu chorych, u których nie można zastosować talidomidu lub bortezomibu w skojarzeniu z powodu polineuropatii ale także w schematach dla opornych/nawrotowych postaci w skojarzeniu z talidomidem (<b>BTD</b> - bendamustyna, talidomid, deksametazon/<b>BTP</b> - bendamustyna, talidomid, prednizon) lub bortezomibem (<b>BBD</b> - bendamustyna, bortezomib, deksametazon).</li> </ul>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• u chorych z wskaźnikami wysokiego ryzyka cytogenetycznego lub potwierdzoną klinicznie opornością na leczenie (np. nieskuteczność wcześniejszego leczenia z wykorzystaniem autotransplantacji) i w dobrym stanie biologicznym, należy rozważyć <b>przeszczepienie allogeniczne</b>.</li> <li>• krótkotrwałą stabilizację aktywnej choroby u młodych chorych z perspektywą konsolidacji odpowiedzi przy użyciu transplantacji autologicznej lub allogenicznej można uzyskać stosując terapię <b>DT-PACE</b>. Należy pamiętać jednak o wysokiej toksyczności tej formy leczenia.</li> <li>• Wszystkim chorym należy proponować <b>udział w badaniach klinicznych</b>, w tym szczególnie obejmujących immunoterapię.</li> </ul> <p>Zalecenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wybór sposobu leczenia nawrotu/progresji powinien być dokonany z uwzględnieniem czynników takich jak przebyte leczenie: jego skuteczność, toksyczność, czas utrzymywania się odpowiedzi oraz stan biologiczny chorego i jego preferencje.</li> <li>• W przypadku pierwszej wznowy/progresji u chorych opornych na lenalidomid, w tym leczonych w ramach leczenia podtrzymującego preferowane jest stosowanie terapii:             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ <b>PVD</b> - pomalidomid, bortezomib, deksametazon, <b>DVD</b> - daratumumab, bortezomib, deksametazon, <b>KD</b> - karfilzomib, deksametazon,</li> <li>◦ u pacjentów, u których skuteczność transplantacji autologicznej trwała co najmniej 2 lata i u których nie ma przeciwwskazań rekomenduje się ponowną indukację i <b>powtórą transplantację autologiczną</b>,</li> </ul> </li> <li>• W przypadku pierwszej wznowy/progresji u chorych nieleczonych wcześniej lenalidomidem lub tych którzy nie są oporni na lenalidomid należy rozważyć:             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ <b>DRD</b> - daratumumab, lenalidomid, deksametazon, <b>KRD</b> - karfilzomib, lenalidomid, deksametazon, <b>IksaRD</b> - iksazomib, lenalidomid, deksametazon, <b>EloRD</b> - elotuzumab, lenalidomid, deksametazon,</li> </ul> <p>Z powodu ograniczeń refundacyjnych stosowanie tych terapii jest ograniczone. Terapia drugiej linii powinna obejmować <b>RD</b> (lenalidomid, deksametazon) <b>optymalnie w terapii trójlekowej RVD</b> (lenalidomid, bortezomib, deksametazon) <b>lub RCD</b> (lenalidomid, cyklofosfamid, deksametazon).</p> </li> <li>• U chorych ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia rekomenduje się:             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ terapię <b>PD</b> (pomalidomid, deksametazon) <b>optymalnie w skojarzeniu trójlekowym: IzaPD</b> (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon) <b>lub EloPD</b> (elotuzumab, pomalidomid, deksametazon), <b>opcjonalnie PCD</b> (pomalidomid, cyklofosfamid, deksametazon) <b>lub PVD</b> (pomalidomid, bortezomib, deksametazon),</li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>o <b>KD</b> (karfilzomib, deksametazon), <b>VD</b> (bortezomib, deksametazon), <b>DVD</b> (daratumumab, bortezomib, deksametazon)</li> <li>o <b>daratumumab</b> w monoterapii</li> <li>o <b>belantamab mafodotin</b></li> <li>o <b>bendamustynę</b></li> <li>o u chorých z wskaźnikami wysokiego ryzyka, w dobrym stanie biologicznym, rozważenie <b>przeszczepienie allogeniczne</b>.</li> <li>o <b>DT-PACE</b> jako krótkotrwałą kontrolę choroby z następową konsolidacją auto lub allo transplantacją</li> <li>o <b>udział w badaniach</b> klinicznych, w tym szczególnie obejmujących immunoterapię.</li> </ul> <p>Schematy leczenia chorých opornych /nawrotowych podsumowano w Tab. 16.</p>
<p><b>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Polska Unia Onkologii, (PTOK/PUO 2019)</b></p>	<p>Ze względu na różnorodność sytuacji klinicznych oraz dużą liczbę nowo zarejestrowanych leków i schematów terapeutycznych, brak bezpośrednich porównań między poszczególnymi 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 oporności PCM. Przy podejmowaniu decyzji o wyborze terapii należy uwzględnić wiele różnych parametrów, w tym wiek i stan kliniczny chorego, wywiad dotyczący chorób współistniejących i powikłań związanych z poprzednio stosowanymi lekami, rodzaj wcześniej stosowanych leków i schematów w chemioterapii, głębokość i długość odpowiedzi po każdym z wcześniej stosowanych schematów oraz aktualną dostępność nowoczesnych terapii. W wielu krajach, w tym również w Polsce, istnieją ekonomiczne ograniczenia w dostępie do ostatnio zarejestrowanych leków, takich jak pomalidomid, karfilzomib, iksazomib, elotuzumab, panobinostat i daratumumab. Ponieważ często refundacja takich leków obejmuje tylko wybrane sytuacje kliniczne (np. określone linie terapii lub terapie skojarzone), wpływa to istotnie na indywidualne decyzje terapeutyczne. Z tych względów strategia leczenia nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocytozy powinna być ustalana indywidualnie na podstawie następujących możliwości:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania kliniczne z nowym lekiem - zalecane w każdej sytuacji;</li> <li>• zastosowanie innego schematu terapeutycznego lub rozszerzenie stosowanego poprzednio schematu o dodatkowy lek/leki o innym mechanizmie działania (z założenia należy wykorzystywać najbardziej aktywne nowoczesne schematy leczenia w jak najwcześniejszych liniach terapii) – zalecane zawsze, gdy odpowiedź na poprzednio stosowany schemat trwała krócej niż 6 miesięcy, i jako opcja, gdy odpowiedź utrzymywała się dłużej;</li> <li>• powtórzenie leczenia zgodnie z ostatnio stosowanym schematem – możliwe do rozważenia, gdy odpowiedź utrzymywała się co najmniej 6 miesięcy;</li> </ul>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kolejne leczenie HDMe1 i auto-HSCT - zalecane, gdy remisja po poprzedniej takiej procedurze utrzymywała się co najmniej 12-18 miesięcy;</li> <li>• allo-HSCT z pełnym lub zredukowanym kondycjonowaniem – do rozważenia u młodszych chorych z grupy wysokiego ryzyka i krótkotrwałą odpowiedzią na optymalną chemioterapię;</li> <li>• postępowanie paliatywne (radioterapia lub długotrwałe stosowanie małych dawek cyklofosfamid z prednizonem) – zalecane po wyczerpaniu innych opcji leczenia i/lub u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem powikłań.</li> </ul> <p>W ostatnich kilku latach opracowano wiele przełomowych terapii nawrotowego/opornego PCM, opartych na nowych inhibitorach proteasomu (karfilzomib, iksazomib), nowym leku immunomodulującym (<b>pomalidomid</b>), a także lekach z całkowicie nowych grup – przeciwciałach monoklonalnych (daratumumab, elotuzumab) i inhibitorze deacetylazy histonów (panobinostat). Należy podkreślić, że wszystkie oceniane w dużych badaniach trzeciej fazy trójlekowe skojarzenia tych preparatów, oparte na podstawie Rd lub Vd, wykazały przewagę pod kątem PFS, a w części badań również OS, nad schematami Rd lub Vd. Na podstawie tych badań należy stwierdzić, że takie schematy, jak <b>DRd</b> (daratumumab, lenalidomid, deksametazon), <b>DVd</b> (daratumumab, bortezomib, deksametazon), <b>KRd</b> (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon), <b>IRd</b> (iksazomib, lenalidomid, deksametazon), <b>ERd</b> (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon) i <b>PVd</b> (pomalidomid, bortezomib, deksametazon), powinny być rozważane jako pierwszy wybór u chorych na nawrotowego/opornego PCM, jeżeli istnieje możliwość ich zastosowania.</p> <p>Bardzo aktywne, w tym również u ciężko przeleczonych pacjentów, okazały się nowe kombinacje dwulekowe, takie jak skojarzenie karfilzomibu z deksametazonem (<b>Kd</b>) lub pomalidomidu z deksametazonem (<b>Pd</b>).</p> <p>W kolejnych nawrotach istnieje możliwość zastosowania leczenia opartego na starszych lekach, między innymi <b>bendamustynie</b>. Możliwe jest skojarzenie z prednizonem (<b>schemat BP</b>) lub schematy trójlekowe, z których najbardziej aktywny wydaje się <b>BVD</b> (bendamustyna, bortezomib, deksametazon).</p>
<b>Wytyczne zagraniczne</b>	
<p><b>National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2018, NICE 2020)</b></p>	<p><u>Pierwszy nawrót choroby</u></p> <p><b>Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem</b> jest rekomendowany jako opcja leczenia nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, u osób, u których stosowano uprzednio jeden schemat leczenia.</p> <p>Karfilzomib jest rekomendowany w połączeniu z deksametazonem w leczeniu szpiczaka plazmocytozy u dorosłych, którzy otrzymali uprzednio jeden schemat leczenia.</p> <p>Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest rekomendowany w leczeniu szpiczaka plazmocytozy u dorosłych, którzy otrzymali uprzednio jeden schemat leczenia bortezomibem.</p> <p>Monoterapia bortezomibem jest rekomendowana jako opcja terapeutyczna leczenia progresywnego szpiczaka plazmocytozy u chorych po pierwszym nawrocie choroby po jednym wcześniejszym schemacie leczenia oraz u chorych</p>



Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>po transplantacji szpiku lub niekwalifikujących się do niego, w okolicznościach uzależnionych od odpowiedzi na leczenie.</p> <p><u>Drugie autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych</u> stanowi opcję dla chorych z nawrotowym szpiczakiem plazmocytozym, którzy ukończyli terapię indukcyjną bez progresji choroby i u których czas trwania odpowiedzi na leczenie wynosił ponad 24 miesiące lub 12-24 miesiące po pierwszym autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych.</p> <p><u>Dalsza terapia</u></p> <p>Iksazomib w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem jest rekomendowany w leczeniu dorosłych ze szpiczakiem plazmocytozym, którzy otrzymali i uprzednio dwa lub trzy schematy leczenia.</p> <p>Panobinostat w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jest rekomendowany w ramach wskazań rejestracyjnych w leczeniu dorosłych z nawrotowym i/lub opornym szpiczakiem plazmocytozym, którzy otrzymali co najmniej dwa wcześniejsze schematy leczenia, w tym bortezomib i lek immunomodulujący.</p> <p>Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest rekomendowany, w ramach wskazań rejestracyjnych, jako opcja terapeutyczna leczenia szpiczaka plazmocytozy jedynie u chorych, którzy otrzymali dwie lub więcej wcześniejszych terapii.</p> <p>Izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna leczenia nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytozy u dorosłych leczonych wcześniej lenalidomidem i inhibitorem proteasomu, u których nastąpiła progresja choroby podczas ostatniej terapii i którzy otrzymali trzy wcześniejsze terapie.</p> <p>Monoterapia daratumumabem jest rekomendowana jako opcja terapeutyczna w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytozy u osób dorosłych, których poprzednia terapia obejmowała leczenie inhibitorem proteasomu i lekiem immunomodulującym, u których nastąpiła progresja choroby podczas ostatniej terapii, tylko jeśli otrzymywali daratumumab po trzech wcześniejszych terapiach.</p> <p><b>Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem</b> (w niskiej dawce) jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna leczenia szpiczaka plazmocytozy u dorosłych przy trzecim lub kolejnym nawrocie, to jest po uprzednim stosowaniu trzech wcześniejszych schematów leczenia obejmujących zarówno lenalidomid, jak i bortezomib.</p>
<p><b>The European Hematology Association, European Society for Medical Oncology (EHA-ESMO 2021)</b></p>	<p>Zgodnie z wytycznymi <i>The European Hematology Association European Society for Medical Oncology</i> (EHA-ESMO) opublikowanymi w 2021 roku rekomendacje dotyczące leczenia nawrotowego i opornego na leczenie szpiczaka plazmocytozy obejmują:</p> <p><u>Pacjenci po pierwszym nawrocie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych drugiej linii stanowi opcję terapeutyczną dla pacjentów po przeszczepie, którzy otrzymali następnie leczenie podtrzymujące lenalidomidem i których początkowy okres remisji wynosił 36 miesięcy [konsensus].</li> <li>• Pacjenci, którzy otrzymali terapię opartą na bortezomibie bez lenalidomidu lub daratumumabu, powinni otrzymać schemat oparty na</li> </ul>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>Rd, tj. <b>KRd</b> (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon), <b>DRd</b> (daratumumab, lenalidomid, deksametazon), <b>IRd</b> (iksazomib, lenalidomid, deksametazon) <b>lub</b> <b>EloRd</b> (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon) [I, A].</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci oporni na lenalidomid mogą otrzymać <b>PVD</b> (pomalidomid, bortezomib, deksametazon), <b>DKd</b> (daratumumab, karfilzomib, deksametazon), <b>IsaKd</b> (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon) <b>lub</b> <b>DVd</b> (daratumumab, bortezomib, deksametazon), [I, A]. <b>PVD jest terapią z najlepszymi wynikami w zakresie PFS, zatwierdzoną jako leczenie drugiego rzutu u pacjentów opornych na lenalidomid.</b> Bardzo dobre wyniki w zakresie PFS obserwowano także dla schematu DKd, jednak nie uzyskał on jeszcze rejestracji jako terapia drugiej linii w leczeniu pacjentów opornych na lenalidomid. Podobna sytuacja dotyczy schematów <b>IsaKd</b> i <b>SVd</b> (selineksor, bortezomib, deksametazon) [I, A].</li> <li>• <b>VenVd</b> (wenetoklaks, bortezomib, deksametazon) stanowi odpowiednią opcję terapeutyczną dla pacjentów z t(11; 14), po nieskuteczności lenalidomidu, którzy są wrażliwi na leczenie inhibitorem proteasomu [I, A].</li> </ul> <p>Schemat postępowania w II linii leczenia chorych ze szpiczakiem plazmocytoowym, którzy otrzymali uprzednio lenalidomid, bortezomib, deksametazon lub terapię opartą na daratumumabie przedstawiono na Rys. 10.</p> <p><u>Pacjenci w trzeciej i kolejnych liniach leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku pacjentów, u których obserwowano oporność na bortezomib i lenalidomid, zaleca się stosowanie <b>DKd</b> (daratumumab, karfilzomib, deksametazon) [I, A], <b>IsaPd</b> (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon) [I, A], <b>IsaKd</b> (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon) [I, A] i <b>EloPd</b> (elotuzumab, pomalidomid, deksametazon) [II, B].</li> <li>• Pacjenci z t(11; 14), oporni na lenalidomid i wrażliwi na leczenie inhibitorem proteasomu, mogą być leczeni <b>VenVd</b> (wenetoklaks, bortezomib, deksametazon) [I, A], jeśli jest dostępny.</li> <li>• U chorych opornych na trzy klasy leków zaleca się <b>Sd</b> (selineksor, deksametazon) lub <b>monoterapię belantamabem mafodotin</b> [II, B], jeśli są dostępne. Oczekiwane są wyniki badań III fazy dla melflufeny, aktywatorów komórek T (ang. <i>T-cell engager</i>, TCE) i terapii limfocytami T posiadającymi chimeryczny receptor antygenowy (ang. <i>chimeric antigen receptor T-cell based therapy</i>, CART) u chorych opornych na trzy klasy leków.</li> </ul> <p>Schemat postępowania w III i kolejnych liniach leczenia chorych ze szpiczakiem plazmocytoowym przedstawiono na Rys. 11.</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>I - dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędów systematycznych) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań z randomizacją bez heterogeniczności;</p> <p>II - małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją, w przypadku których istnieje podejrzenie błędów systematycznych (niższa jakość</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>metodologiczną) lub metaanalizy takich badań lub badań o wykazanej heterogeniczności;</p> <p>III - prospektywne badania kohortowe;</p> <p>IV - retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne;</p> <p>V - badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów;</p> <p><u>Stopnie rekomendacji:</u></p> <p>A - silne dowody na skuteczność z istotnymi korzyściami klinicznymi, zdecydowanie zalecane</p> <p>B - silne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane</p> <p>C - niewystarczające dowody dotyczące skuteczności lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem (zdarzenia niepożądane, koszty itp.), opcjonalnie zalecane</p> <p>D - umiarkowane dowody wskazujące na brak skuteczności lub działania niepożądane, generalnie nie są zalecane</p> <p>E - silne dowody na brak skuteczności lub działania niepożądane, nigdy nie zalecane</p>
<p><b>National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2021)</b></p>	<p>Zalecenia w odniesieniu do terapii stosowanych w nawrotowym/opornym szpiczaku plazmocytozym wcześniej leczonym farmakologicznie, zgodnie z najnowszą aktualizacją wytycznych <i>National Comprehensive Cancer Network</i> (NCCN, wersja 4.2021) dotyczących leczenia szpiczaka plazmocytozy, przedstawiono w Tab. 17.</p> <p>NCCN wskazuje terapię <b>pomalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, jako jedną z terapii preferowanych w leczeniu pacjentów, którzy otrzymywali co najmniej dwie inne opcje terapeutyczne, w tym z udziałem czynnika immunomodulującego i inhibitora proteasomu, u których wystąpiła progresja w ciągu ≤60 dni po zakończeniu jednej z terapii.</b></p>
<p><b>American Society of Clinical Oncology (ASCO 2019)</b></p>	<p>Zalecenia ASCO w leczeniu chorych z nawrotowym szpiczakiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia powinna być dobrana indywidualnie, w zależności od np.: tolerancji pacjenta na wcześniejsze leczenie, ryzyko cytogenetyczne, obecność chłrób współistniejących, preferencji pacjenta. Pacjentów z wysokim ryzykiem cytogenetycznym oraz pacjentów po wczesnym nawrocie choroby po transplantacji/leczeniu początkowym należy poddać natychmiastowemu leczeniu.</li> <li>• <b>Przy pierwszym nawrocie należy podać terapię trójlekową</b>, przy czym należy rozważyć tolerancję pacjenta na zwiększoną toksyczność. <b>Terapię trójlekową definiuje się jako dwa nowe leki (lenalidomid, pomalidomid, talidomid, iksazomib, bortezomib, karfilzomib, daratumumab, elotuzumab) w połączeniu ze sterydem.</b> Terapia dwulekowa definiowana jest jako nowy lek w połączeniu ze sterydami. <b>Schematy trójlekowe są skuteczniejsze niż schematy dwulekowe.</b></li> <li>• Leczenie nawrotowego szpiczaka plazmocytozy może być kontynuowane do momentu wystąpienia progresji choroby.</li> <li>• U pacjentów kwalifikujących, można rozważyć przeszczep komórek macierzystych (brak przeszczepu po podstawowej terapii indukcyjnej).</li> </ul>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>Ponowny przeszczep można rozważyć w przypadku PFS <math>\geq</math> 18 miesięcy po pierwszej transplantacji.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z niewydolnością nerek należy zmienić dawkowanie przyjmowanych leków (lenalidomid, pomalidomid).</li> </ul>
<p><b>National Cancer Institute (NCI 2021)</b></p>	<p><u>Leczenie nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocyto- wego:</u> Kombinacje lekowe lub środki terapeutyczne w monoterapii mogą być podawane kolejno, w razie potrzeby. Celem jest unikanie objawów i negatywnych konsekwencji nawrotu choroby. Początek terapii może być opóźniony w przypadku powolnej progresji choroby lub dobrego stanu sprawności. W leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocyto- wego dostępne są następujące opcje leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeciwciała monoklonalne: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ daratumumab (wyniki badań klinicznych dla połączeń DVd, DRd, DKd i daratumumabu w monoterapii),</li> <li>◦ elotuzumab (wyniki badań klinicznych dla połączeń EloPd, EloRd),</li> </ul> </li> <li>• inhibitory proteasomu: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ bortezomib (wyniki badań klinicznych dla monoterapii i połączeń takich jak VMP i VTP),</li> <li>◦ karfilzomib (wyniki badań klinicznych dla połączeń KRd, Kd),</li> <li>◦ iksazomib (wyniki badań klinicznych dla połączenia IxARd),</li> </ul> </li> <li>• czynniki immunomodulujące: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ <b>pomalidomid (wyniki badań klinicznych dla połączeń HoPd, Pvd, Pd),</b></li> <li>◦ lenalidomid (wyniki badań klinicznych dla połączenia Rd),</li> <li>◦ talidomid (wyniki badań klinicznych dla połączenia MPT),</li> </ul> </li> <li>• chemioterapia (połączenia MP, VAD [winkrystyna, dokсорubicyna, deksametazon], CyBoiD),</li> <li>• komórki T CAR,</li> <li>• selineksor (wyniki badań klinicznych dla połączenia Sd),</li> <li>• wenetoklaks,</li> <li>• inhibitory deacetylazy histonowej (połączenie PanoVd),</li> <li>• terapia ukierunkowana na BCMA,</li> <li>• kortykosteroidy (np. deksametazon).</li> </ul> <p>W wytycznych nie podano szczegółowej ścieżki terapeutycznej chorych na nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocyto- wego. Przedstawiono jedynie dowody kliniczne dla poszczególnych leków.</p>
<p><b>British Committee for Standards in Haematology oraz UK Myeloma Forum (BCSH/UKMF 2014)</b></p>	<p>Aktualizację wytyczne <i>British Committee for Standards in Haematology (BCSH)</i> i <i>UK Myeloma Forum (UKMF)</i> opublikowano w lutym 2014 roku. U chorych z nawrotowym szpiczakiem plazmocyto- wym BCSH i UKMF zalecają:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• indywidualny dobór terapii w zależności od czasu nawrotu, wieku pacjenta, poprzedniej terapii, czynności szpiku kostnego, chorób współtowarzyszących oraz preferencji pacjenta;</li> </ul>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• schematy zawierające lenalidomid, talidomid, bortezomib (efektywność kliniczna tych leków nie zależy od poprzednich linii leczenia czy rodzaju otrzymanej wcześniej terapii);</li> <li>• w przypadku przeciwwskazań do leczenia talidomidem, należy zastosować bortezomib lub lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem oraz opcjonalnie dodatkową chemioterapią;</li> <li>• ponowny autologiczny przeszczep komórek macierzystych, jeśli odpowiedź na pierwszy była wystarczająca (progresja choroby wystąpiła najwcześniej po 18 miesiącach);</li> <li>• udział w badaniach klinicznych, najlepiej I/II fazy;</li> <li>• dobra terapia wspomaga jąca - ma istotne znaczenie.</li> </ul> <p>U chorych z oporną na leczenie indukcyjne postacią szpiczaka plazmocytozy szczególnie zalecane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• udział w badaniach klinicznych;</li> <li>• schematy z udziałem bortezomibu u chorych, którzy nie tolerują talidomidu bądź nie odpowiedzieli na II linię leczenia;</li> <li>• schematy z udziałem lenalidomidu u chorych z neuropatią obwodową stopnia <math>\geq 2</math>.</li> </ul> <p>Wśród strategii uwzględniających nowe leki w leczeniu chorych z nawrotowym szpiczakiem plazmocytozym wymieniane są: <b>pomalidomid</b>, karfilzomib i bendamustyna.</p>
<p><b>Medical Scientific Advisory Group (MSAG 2019)</b></p>	<p>Według <i>Medical Scientific Advisory Group (MSAG)</i> nie ma jednego standardowego schematu postępowania w przypadku nawrotowego szpiczaka plazmocytozy, a wybór terapii powinien być indywidualny i uwzględniać rodzaj poprzedniej terapii i związaną z nią toksyczność, czas odpowiedzi na poprzednią terapię, tempo postępu choroby oraz ogólny stan chorego.</p> <p>W nawrotowym lub opornym szpiczaku plazmocytozym <i>MSAG</i> zaleca w pierwszej kolejności udział w badaniu klinicznym, jeśli jest dostępne.</p> <p>Należy zmienić klasę stosowanych leków jeśli remisja po poprzedniej terapii była krótka lub wystąpiła znaczna toksyczność.</p> <p>Jeśli nawrót choroby nastąpił po &gt;12 miesiącach od zakończenia poprzedniej terapii, można ponownie podać ten sam schemat leczenia jednak należy spodziewać się gorszego czasu i jakości odpowiedzi.</p> <p>Drugie ASCT może być rozważone u chorych osiagających przynajmniej częściową odpowiedź na leczenie i trwałą remisję choroby (np. &gt;9 miesięcy) po pierwszym ASCT.</p> <p>Jeśli wszystkie nowoczesne leki i ich różne kombinacje zostały wyczerpane można rozważyć użycie cyklofosfamidu w umiarkowanych dawkach, bendamustyny, melfalanu w dawkach niemieloablacyjnych lub kortykosteroidów w niskich dawkach w celu złagodzenia objawów choroby u pacjentów, którzy nie tolerują żadnych dalszych terapii.</p> <p>W wytycznych wskazano, że główne terapie w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozy obejmują schematy oparte na lekach immunomodulujących (talidomid, lenalidomid, <b>pomalidomid [w tym schemat Pvd]</b>), inhibitorach proteasomu (bortezomib, karfilzomib), czynnikach alkilujących, antracyklinach i kortykosteroidach, podawanych w monoterapii</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>bądź w różnych skojarzeniach i w różnej kolejności. Nie określono najlepszej sekwencji leczenia.</p>
<p><b>Mayo Stratification (Mayo 2017)</b></p>	<p>Leczenie po nawrocie szpiczaka plazmocytozy zależy od charakterystyki nawrotu (łagodny vs agresywny), stanu pacjenta, cech molekularnych choroby i historii leczenia.</p> <p><u>Schematy leczenia pierwszego nawrotu</u></p> <p>Utrzymanie choroby/utrzymanie leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Pacjent sprawny: <ul style="list-style-type: none"> <li>otrzymujący lenalidomid: karfilzomib + pomalidomid + deksametazon (KPd); daratumumab + bortezomib + deksametazon (DVd);</li> <li>otrzymujący bortezomib: daratumumab + lenalidomid + deksametazon (DRd);</li> </ul> </li> <li>łagodny nawrót lub słaby pacjent: <ul style="list-style-type: none"> <li>otrzymujący lenalidomid: DVd, iksazomib + cyklofosfamid + deksametazon (ICd),</li> <li>otrzymujący bortezomib: iksazomib + lenalidomid + deksametazon (IRd), DRd;</li> </ul> </li> </ol> <p>Przerwanie leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Pacjent sprawny: karfilzomib + lenalidomid + deksametazon (KRd), DRd</li> <li>łagodny nawrót lub słaby pacjent: IRd, elotuzumab + lenalidomid + deksametazon (ERd)</li> </ol> <p>Przeszczep komórek macierzystych jest opcją dla wybranych pacjentów.</p> <p><u>Schematy leczenia drugiego i kolejnych nawrotów</u></p> <p>Pojedyncza opomość (lek immunomodulujący lub inhibitor proteasomu, ale nie obydwa):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Opomość na lek immunomodulujący: DVd;</li> <li>Opomość na inhibitor proteasomu: DRd;</li> </ol> <p>Podwójna opomość (lenalidomid i bortezomib/iksazomib):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Oparty na pomalidomidzie: daratumumab + pomalidomid + deksametazon (DPd), daratumumab + pomalidomid + cyklofosfamid + deksametazon (DPCd);</li> <li>Oparty na karfilzombie: KPd, KRd;</li> </ol> <p>Potrójna opomość (lenalidomid, bortezomib/iksazomib, karfilzomib):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Oparty na pomalidomidzie: DPd, DPCd</li> </ol> <p>Potrójna opomość (bortezomib/iksazomib, lenalidomid, pomalidomid):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Oparty na daratumumabie</li> <li>Oparty na leku alkilującym</li> <li>Inhibitor proteasomu i panobinostat</li> </ol> <p>Poczwórna opomość (lenalidomid, pomalidomid, bortezomib, karfilzomib):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>VDT-PACE (bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, cyklofosfamid, etopozyd), 2 cykle,</li> <li>Kandydaci do ASCT: <ul style="list-style-type: none"> <li>ASCT,</li> </ul> </li> </ol>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia konsolidacyjna (wzocnienie),</li> <li>• terapia utrzymujaca (podtrzymujaca)</li> </ul> <p>3. Niekwalifikujacy sie do SCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia oparta na daratumumabie,</li> <li>• terapia oparta na panobinostacie,</li> <li>• terapia oparta na bendamustynie,</li> <li>• kombinacja zawierajace lek alkilujacy,</li> <li>• terapia oparta na antracyklinie.</li> </ul> <p>W wytycznych wspomniano rowniez o prowadzonych badaniach klinicznych oceniajacych stosowanie <b>pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem</b> w populacjach chorych z nawrotowym szpiczakiem plazmocytozym.</p>
<p><b>International Myeloma Working Group (IMWG 2021)</b></p>	<p><u>Pierwszy nawrot</u></p> <p>W przypadku wystapienia pierwszego nawrotu szpiczaka plazmocytozowego nalezy rozwazyc ASCT u pacjentow kwalifikujacych sie do przeszczepu.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chorzy bez opomosci na lenalidomid: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Preferowane opcje terapeutyczne: DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon) lub KRd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon)</li> <li>o Alternatywne opcje terapeutyczne: DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon), Kd (karfilzomib, deksametazon), DKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon), ka-Kd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon), IRd (iksazomib, lenalidomid, deksametazon), Elo-Rd (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon), <b>PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon)</b> lub SVd (selineksor, bortezomib, deksametazon)</li> </ul> <p>Jeśli daratumumab, izatuksymab lub karfilzomib nie są dostępne: Rd (lenalidomid, deksametazon), Vd (bortezomib, deksametazon), Vd (bortezomib, talidomid, deksametazon), Vcd (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon) lub VMP (bortezomib, melfalan, prednizon)</p> </li> <li>• Chorzy oporni na leczenie lenalidomidem: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Preferowane opcje terapeutyczne: <b>PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon)</b>, D-Kd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon) lub Isa-Kd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon)</li> <li>o Alternatywne opcje terapeutyczne: DVd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon), Kd (karfilzomib, deksametazon)</li> <li>o Inne opcje terapeutyczne: KPd (karfilzomib, pomalidomid, deksametazon), DPd (daratumumab, pomalidomid, deksametazon) lub IPd (iksazomib, pomalidomid, deksametazon)</li> <li>o Jeśli daratumumab, izatuksymab, karfilzomib lub pomalidomid nie są dostępne: Vcd (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon), Vd (bortezomib, deksametazon), or VMP (bortezomib, melfalan, prednizon)</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Drugi i kolejny nawrot</u></p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preferowane opcje terapeutyczne: <b>każde opcje terapeutyczne dla pierwszego nawrotu, które nie były jeszcze stosowane</b>; Is-Pd (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon), DKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon), DPd (daratumumab, pomalidomid, deksametazon) lub Is-Kd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon) (na podstawie badań III fazy); lub Elo-Pd (elotuzumab, pomalidomid, deksametazon) lub KPd (karfilzomib, pomalidomid, deksametazon) (na podstawie badań III fazy) Jeśli daratumumab, karfilzomib lub elotuzumab nie są dostępne: PCd (pomalidomid, cyklofosfamid, deksametazon) lub Pd (pomalidomid, deksametazon)</li> <li>• Alternatywne opcje terapeutyczne: selineksor, panobinostat z inhibitorem proteasomu, VdT-PACE, belantamab mafodotin (4 linia)</li> <li>• Inne opcje terapeutyczne (w fazie badań): melflufen, terapia ukierunkowana na BCMA, w tym terapia limfocytami T posiadającymi chimeryczny receptor antygenowy (CART) lub przeciwciałami bispecyficznymi, wetenoklaks u pacjentów z t(11;14) lub wysokim poziomem BCL2.</li> </ul> <p>Dostępna opcją terapeutyczną w przypadku nawrotowego szpiczaka plazmocyto wymo jest również przeszczep komórek macierzystych.</p> <p>Zalecenia w pierwszym oraz drugim i kolejnym nawrocie szpiczaka plazmocyto wymo przedstawiono na Rys. 12 i Rys. 13.</p>

Tab. 16. Schematy leczenia chorych z nawrotowym/opornym szpiczakiem plazmocyto wymo (PGSz 2021).

Lek	Dawka	Droga podania	Dzień stosowania	Uwagi
<b>PVD</b>				
Pomalidomid	4 mg	p.o.	1-4	Cykl 21 dni do progresji
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	i.v. lub s.c.	1, 4, 8, 11 (1 i 8 od 9 cyklu)	
Deksametazon	20 mg (10 mg >75 r.ż.)	p.o.	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11	
<b>DVD</b>				
Daratumumab	16 mg/kg i.v. 1800 mg s.c.	i.v. lub s.c.	co tydzień przez 8 tygodni, co 2 tygodnie (tygodnie 9-24) i co 4 tygodnie (od tygodnia 25 do progresji)	Cykle 21-dniowe, od 25 tygodnia 28 dni do progresji
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	s.c.	1, 4, 8, 11 1, 8 od cyklu 9	
Deksametazon	20 mg (10 mg >75 r.ż.)	p.o.	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 1, 2 oraz 8, 9 od cyklu 9	



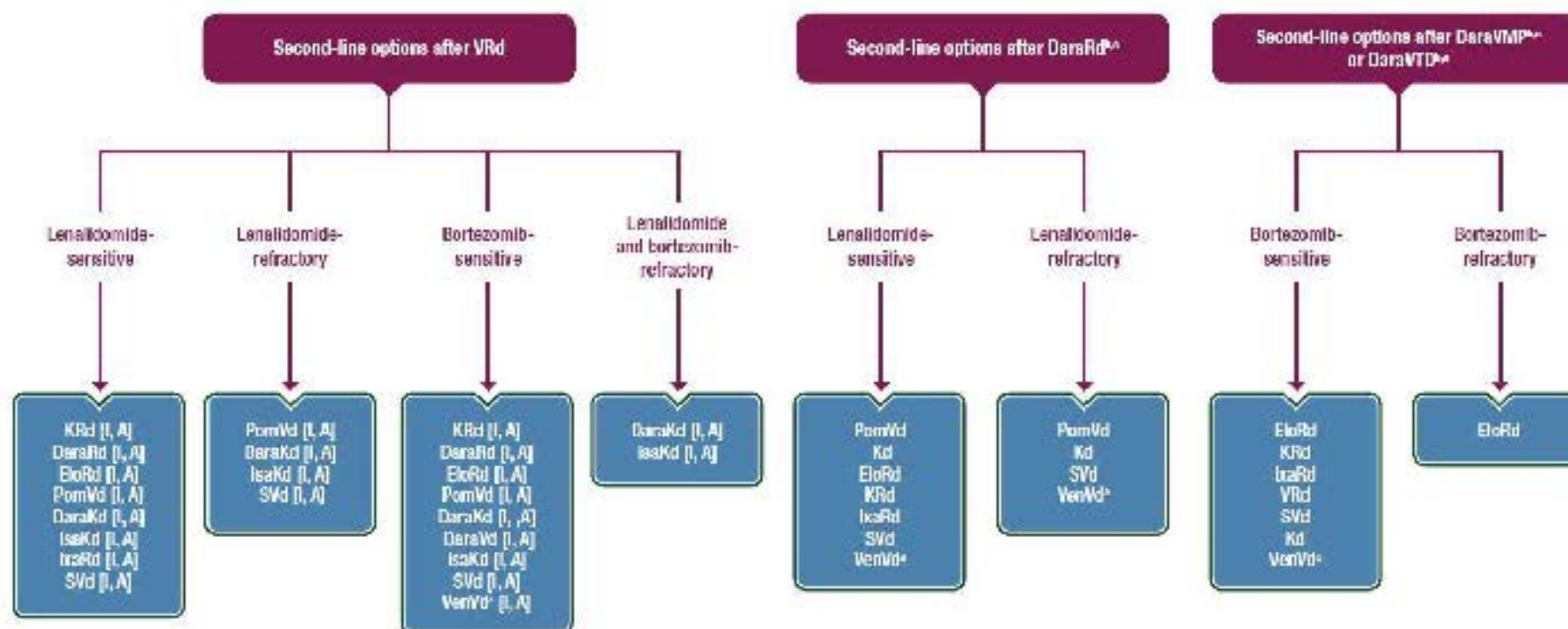
Lek	Dawka	Droga podania	Dzień stosowania	Uwagi
<b>KD</b>				
Karfilzomib	20 mg/m <sup>2</sup> dzień 1 i 2 cyklu 1 56 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1, 2, 8, 9 oraz 15 i 16 dzień	Cykl 28 dni do progresji
Deksametazon	20 mg	i.v. lub p.o.	1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23	
<b>PanoVD</b>				
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	i.v. lub s.c.	1, 4, 8 i 11 cykli 21-dniowych (cykle 1-8) oraz 1, 8, 22 i 29 cykli 42-dniowych (cykle 9-12)	Cykl 1-8 21-dniowe, cykl 9-12 42-dniowe
Deksametazon	40 mg	p.o.	1, 2, 4, 5, 8, 9 i 11, 12 cykli 21-dniowych (cykle 1-8) oraz 1, 2, 8, 9, 22, 23 i 29, 30 cykli 42-dniowych (cykle 9-12)	
Panobinosat	20 mg	p.o.	1, 3, 5, 8, 10 i 12 cykli 21-dniowych (cykle 1-8) oraz 1, 3, 5, 8, 10, 12, 22, 24, 26, 29, 31 i 33 cykli 42-dniowych (cykle 9-12)	
<b>DRD</b>				
Daratumumab	16 mg/kg i.v. lub 1800 mg s.c.	i.v. lub s.c.	co 7 dni w cyklu 1 oraz 2, co 14 dni w cyklach 3-6, następnie co 28	Cykl 28 dni do progresji
Lenalidomid	25 mg	p.o.	1-21	
Deksametazon	40 mg (20 mg >75 r.ż.)	p.o.	1, 8, 15, 22	
<b>KRD</b>				
Karfilzomib	20 mg/m <sup>2</sup> dzień 1 i 2 cyklu 1 27 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1, 2, 8, 9, 15, 16 od 13 cyklu 1, 2, 15, 16	Cykl 28 dni, rekomendu je się stosowanie przez 18 cykli chociaż stosowanie do progresji jest do pu szczalne
Lenalidomid	25 mg	p.o.	1-21	
Deksametazon	40 mg	p.o.	1, 8, 15, 22	
<b>BoRD</b>				
Elotuzumab	10 mg/kg	i.v.	1, 8, 15 i 22 1 i 15 od cyklu 3	Cykl 28 dni do progresji
Lenalidomid	25 mg	p.o.	1-21	

Lek	Dawka	Droga podania	Dzień stosowania	Uwagi
Deksametazon	36 mg 40 mg	p.o. /i.v. p.o.	28 mg doustnie , 3-24 godziny przed elotuzumabem i 8 mg i.v. 45-90 minut przed elotuzumabem 8 oraz 22 cyklu 3 oraz kolejnych	
<b>ksaRD</b>				
ksazomib	4 mg	p.o.	1, 8, 15	Cykl 28 dni do progresji
Lenalidomid	25 mg	p.o.	1-21	
Deksametazon	40 mg	p.o.	1, 8, 15, 22	
<b>RD</b>				
Lenalidomid	25 mg	p.o.	1, 8, 15	Cykl 28 dni do progresji
Deksametazon	40 mg	p.o.	1-4, 9-12, 17-20	
<b>RVD</b>				
Lenalidomid	25 mg	p.o.	1-14	Cykl 28 dni do 8 cykli
Bortezomib	1,0 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1, 4, 8, 11	
Deksametazon	20 mg 10 mg od 5 cyklu	p.o.	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	
<b>VD</b>				
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup> /d	i.v. lub s.c.	1, 4, 8, 11	Cykl 21 dni do progresji
Deksametazon	20 mg	p.o.	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	
<b>PD</b>				
Pomalidomid	4 mg	p.o.	1-21	Cykl 28 dni do progresji
Deksametazon	40 mg 20 mg >75 r.ż.	p.o.	1, 8, 15, 22	
<b>ksaPD</b>				
ksatuksymab	25 mg	p.o.	1-14	Cykl 28 dni do progresji
Pomalidomid	4 mg	p.o.	1-21	
Deksametazon	40 mg 20 mg >75 r.ż.	p.o. /i.v.	1, 8, 15, 22	
<b>EloPD</b>				
Elotuzumab	10 mg/kg	i.v.	1, 8, 15 i 22 1 i 15 od cyklu 3	Cykl 28 dni do progresji
Pomalidomid	4 mg	p.o.	1-21	
Deksametazon	36 mg 16 mg >75 r.ż.	p.o. /i.v.	28 mg (8 mg >75 rż) po , 3-24 godziny przed Elo i 8 mg i.v. 45-90 minut przed Eo	

Fomalidomid (Imrovid®) wskazuje się z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu atonyzacji narządów lub opornym szpiczakiem plazmocytowym wcześniej leczonych leśa lidomidem

Lek	Dawka	Droga podania	Dzień stosowania	Uwagi
	40 mg 20 mg >75 r.ż.		8 oraz 22 cyklu 3 oraz kolejnych 1, 8, 15, 22	
<b>PCD</b>				
Pomalidomid	4 mg	p.o.	1-21	Cykl 28 dni do progresji
Cyklofosfamid	300 mg	p.o.	1, 8, 15, 22	
Deksametazon	40 mg	p.o.	1-4, 15-18	
<b>Belantamab mafodotin</b>				
Belantamab mafodotin	2,5 mg/kg	i.v.	Co 3 tygodnie	Do progresji
<b>BBD</b>				
Bendamustyna	70 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1, 8	Cykl 28 dni do 4 cykli
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	i.v. lub s.c.	1, 4, 8, 11	
Deksametazon	20 mg	p.o.	1-4, 8-11	
<b>BTP</b>				
Bendamustyna	70 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1, 2	Cykl 28 dni do 10 cykli
Talidomid	100 mg	p.o.	Stosowanie ciągłe	
Prednizon	100 mg	p.o.	1, 8, 15, 22	
<b>DT PACE</b>				
Talidomid	400 mg	p.o.	Stosowanie ciągłe	Do objawów nietolerancji
Deksametazon	40 mg	i.v.	1-4	
Cisplatyna	10 mg	i.v.	1-4	
Doksorubicyna	10 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1-4	
Cyklofosfamid	400 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1-4	
Etopozyd	40 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1-4	

Rys. 10. II linia leczenia chorych ze szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali uprzednio lenalidomid, bortezomib, deksametazon lub terapie oparte na daratumumabie (EHA-ESMO 2021).



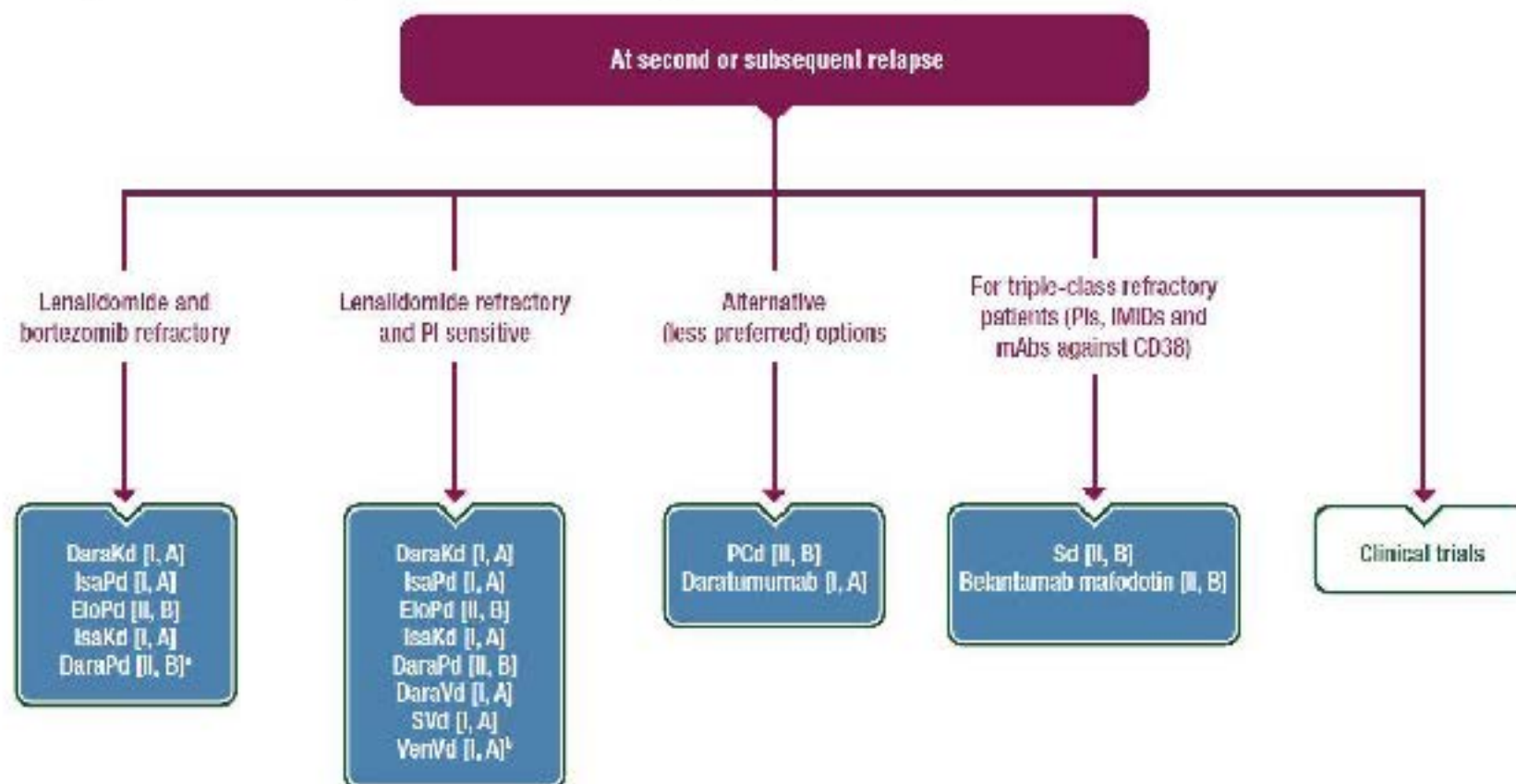
V - bortezomib; R - lenalidomid; d - deksametazon; K - karfilzomib; Dara - daratumumab; Elo - elotuzumab; Pom - pomalidomid; isa - izatuksymab; Ixa - iksazomib; S - selineksor; Ven - wenetoklaks;

a - pacjenci z t (11; 14);

b - pacjenci, u których następuje progresja podczas miesięcznego podawania daratumumabu, są uważani za opornych na daratumumab;

c - wszystkie zalecenia dla pacjentów, którzy w pierwszej linii otrzymali terapię opartą na daratumumabie, opierają się na konsensusie panelu ekspertów, ponieważ nie ma badań oceniających schematy terapii drugiej linii, które obejmowałyby pacjentów opornych na leczenie lub narażonych na działanie daratumumabu.

Rys. 11. III i kolejne linie leczenia chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (BHA-ESMO 2021).

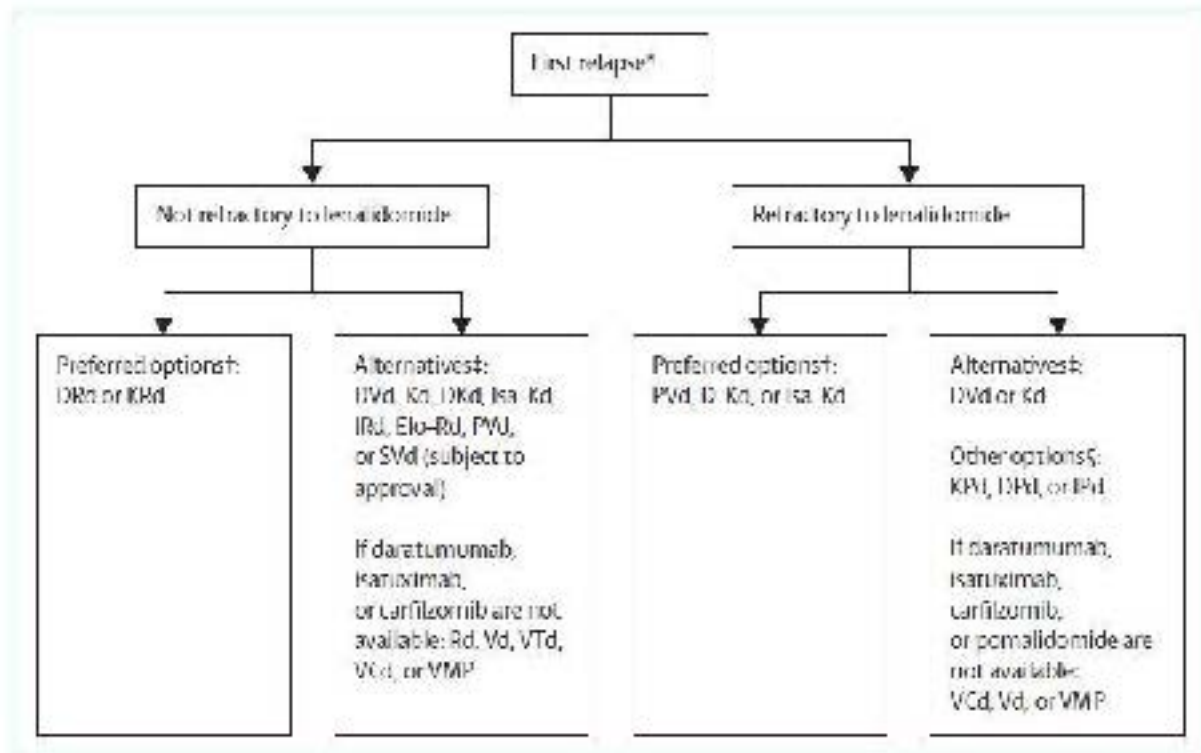


Dara - daratumumab; K - karfilzomib; d - deksametazon; isa - iza-tuksymab; Elo - elotuzumab; P - pomalidomid; V - bortezomib; S - selineksor; Ven - wenetoklaks; C - cyklofosfamid;

a - dla DaraPd publikowane są tylko wyniki badania fazy IB, publikacja wyników badania III fazy spodziewana jest w 2021 r.;

b - dla pacjentów z t(11; 14) lub wysokim poziomem BCL2.

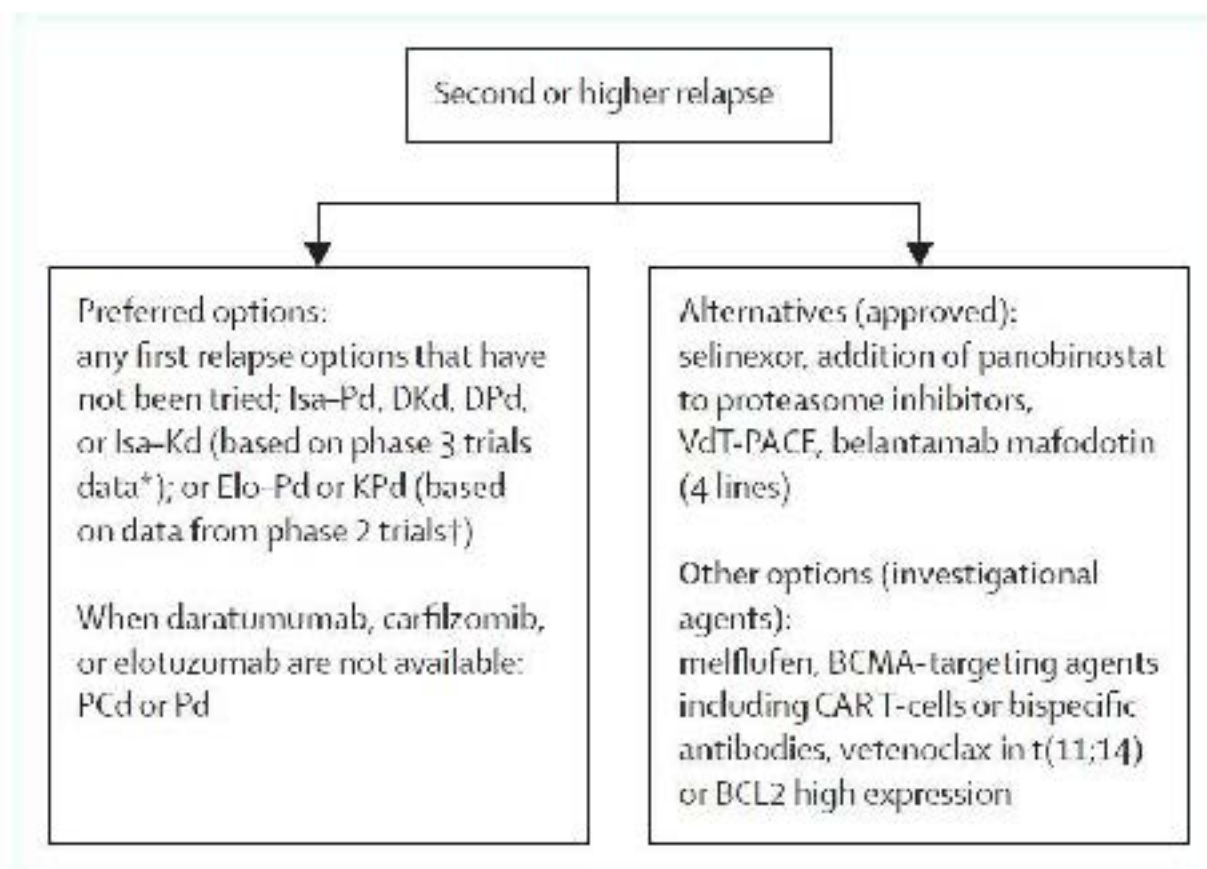
Rys. 12. Schemat leczenia chorych po pierwszym nawrocie szpiczaka plazmocytozy (IMWG 2021).



DKd - daratumumab, karfilzomib, deksametazon; DPd - daratumumab, pomalidomid, deksametazon; DRd - daratumumab, lenalidomid, deksametazon; DVd - daratumumab, bortezomib, deksametazon; Elo-Rd - elotuzumab, lenalidomid, deksametazon; IPd - iksazomib, pomalidomid, deksametazon; IRd - iksazomib, lenalidomid, deksametazon; Ia-Kd - izatuksymab, karfilzomib, deksametazon; Kd - karfilzomib, deksametazon; KPd - karfilzomib, pomalidomid, deksametazon; KRd - karfilzomib, lenalidomid, deksametazon; PVd - pomalidomid, bortezomib, deksametazon; Rd - lenalidomid, deksametazon; SVd - selineksor, bortezomib, deksametazon; VCd - bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon; Vd - bortezomib, deksametazon; VMP - bortezomib, melfalan, prednizon; VTd - bortezomib, talidomid, deksametazon;

\*Należy rozważyć ASCT u kwalifikujących się pacjentów; †Stopień rekomendacji: 1A; ‡ Stopień rekomendacji: 1B; § Stopień rekomendacji: 1C.

Rys. 13. Schemat leczenia chorych po drugim i kolejnym nawrocie szpiczaka plazmocytozowego (MWG 2021).



BCMA - *B-cell maturation antigen*; CAR - chimericzny receptor antygenu (ang. *chimeric antigen receptor*); DKd - daratumumab, karfilzomib, deksametazon; DPd - daratumumab, pomalidomid, deksametazon; Elo-Pd - elotuzumab, pomalidomid, deksametazon; Isa-Kd - izatuksymab, karfilzomib, deksametazon; Isa-Pd - izatuksymab, pomalidomid, deksametazon; KPd - karfilzomib, pomalidomid, deksametazon; PCd - pomalidomid, cyklofosfamid, deksametazon; Pd - pomalidomid, deksametazon. VdT-PACE - bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd;

\*Stopień rekomendacji: 1A. †Stopień rekomendacji: 1B.

Tab. 17. Wytyczne NCCN dotyczące leczenia opornego/nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego po wcześniejszym leczeniu farmakologicznym (NCCN 2021).<sup>1</sup>

Terapia zalecana	Inne zalecane terapie
<ul style="list-style-type: none"> <li>bortezomib / lenalidomid / deksametazon,</li> <li>karfilzomib / lenalidomid / deksametazon (kat. 1),<sup>2</sup></li> <li><b>daratumumab<sup>3</sup> / bortezomib / deksametazon (kat. 1),</b></li> <li>daratumumab<sup>5</sup> / karfilzomib / deksametazon (kat. 1),</li> <li>daratumumab<sup>5</sup> / lenalidomid / deksametazon (kat. 1),</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>belantamab mafodotin,<sup>6</sup></li> <li>bendamustyna / bortezomib / deksametazon,</li> <li>bendamustyna / lenalidomid / deksametazon,</li> <li>bortezomib / doksorubicyna liposomalna / deksametazon (kat. 1),</li> <li>bortezomib / cyklofosfamid / deksametazon,</li> <li>karfilzomib / cyklofosfamid / deksametazon,</li> <li>karfilzomib (2 razy w tygodniu) / deksametazon (kat. 1),</li> </ul>

Terapia zalecana	Inne zalecane terapie
<ul style="list-style-type: none"> <li>• iza-tuksymab/pomalidomid/deksametazon,<sup>4</sup></li> <li>• iksazomib/lenalidomid/deksametazon (kat. 1),<sup>2</sup></li> <li>• iksazomib/pomalidomid<sup>3</sup>/deksametazon,</li> <li>• <b>pomalidomid<sup>3</sup>/bortezomib/deksametazon</b> (kat. 1).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• cyklofosfamid/lenalidomid/deksametazon,</li> <li>• dara-tumumab<sup>5</sup>/cyklofosfamid/bortezomib/deksametazon,</li> <li>• dara-tumumab<sup>5</sup>/pomalidomid<sup>6</sup>/deksametazon,</li> <li>• elotuzumab/bortezomib/deksametazon,</li> <li>• elotuzumab<sup>8</sup>/lenalidomid/deksametazon (kat. 1),<sup>2</sup></li> <li>• elotuzumab/pomalidomid<sup>6</sup>/deksametazon<sup>7</sup>,</li> <li>• iksazomib/cyklofosfamid/deksametazon,</li> <li>• panobinosat<sup>9</sup>/bortezomib/deksametazon (kat. 1),</li> <li>• pomalidomid<sup>3</sup>/cyklofosfamid/deksametazon,</li> <li>• pomalidomid<sup>3</sup>/karfilzomib/deksametazon,</li> <li>• selineksor/bortezomib/deksametazon (raz w tygodniu) (kat. 1).</li> </ul>

kat. - kategoria; kategoria 1 - rekomendacja na podstawie dowodu o wysokiej jakości (np. randomizowane badania kliniczne), powszechna zgoda wśród członków NCCN;

<sup>1</sup> wybrane schematy, nie wszystkie możliwe;

<sup>2</sup> do badań klinicznych dla tych schematów włączono chorych wcześniej nieleczonych lenalidomidem lub ze szpiczakiem plazmocytozym wrażliwym na leczenie lenalidomidem;

<sup>3</sup> podanie i.v. lub s.c.

<sup>4</sup> wskazany u chorych, którzy otrzymali co najmniej dwie linie leczenia, w tym zawierającą lenalidomid i inhibitor proteasomu;

<sup>5</sup> wskazany u chorych leczonych uprzednio co najmniej dwoma schematami, w tym z udziałem czynnika immunomodulującego i inhibitora proteasomu, u których stwierdzono progresję choroby w ciągu ≤60 dni od zakończenia ostatniej terapii;

<sup>6</sup> wskazany u chorych leczonych uprzednio co najmniej czterema schematami, w tym zawierającymi przeciwciało monoklonalne anti-CD38, inhibitor proteasomu i czynnik immunomodulujący;

<sup>7</sup> wskazany u chorych leczonych uprzednio co najmniej dwoma schematami, w tym zawierającymi czynnik immunomodulujący i inhibitor proteasomu;

<sup>8</sup> wskazany u chorych leczonych uprzednio 1-3 schematami;

<sup>9</sup> wskazany u chorych leczonych uprzednio co najmniej dwoma schematami, w tym zawierającymi bortezomib i czynnik immunomodulujący.

## 2.1.8 Leczenie szpiczaka plazmocytozy w dobie pandemii COVID-19

W związku z pandemią COVID-19 wiele towarzystw naukowych opracowało wytyczne postępowania z chorymi dotyczące obecnej sytuacji epidemicznej. Wytyczne te obejmują m.in. ograniczenie wizyt w placówkach oraz zmianę terapii na stosowaną z mniejszą częstością lub zmianę terapii podawanej podskórnie/dożylnie na podawaną doustnie.

Zgodnie z wytycznymi ESMO z 2020 roku dotyczącymi leczenia szpiczaka plazmocytozy w dobie pandemii COVID-19, u chorych z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem



plazmocytowym, którzy kontynuują leczenie, i którzy odpowiedzieli na leczenie lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem, należy rozważyć modyfikację schematu leczenia w celu minimalizacji potrzeby wizyt w przychodni/szpitalu, np. przez stosowanie leków podawanych raz w tygodniu zamiast dwa razy w tygodniu (np. karfilzomib, bortezomib). **Preferowane są leki stosowane doustnie** (tj. **pomalidomid**, iksazomib, lenalidomid; ESMO COVID-19 2020).

Doustny schemat dawkowania u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym jest zalecany jako preferowany także w wytycznych *European Myeloma Network* (Terpos 2020), *International Myeloma Society* (IMS COVID-19), *American Society of Hematology* (ASH 2021) oraz *National Health Service UK* (NHS COVID-19).

## 2.2 Wybór populacji docelowej

Populację docelową stanowią dorośli chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid i u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu.

Populacja wnioskowana różni się od populacji, w której zarejestrowany jest pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem - leczenie pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat zawierający lenalidomid (Imnovid ChPL). Populacja wnioskowana jest ograniczona w stosunku do zarejestrowanego wskazania, do pacjentów ze szpiczakiem nawrotowym lub opornym na leczenie oraz jednocześnie nie obejmuje pacjentów leczonych w 5 i kolejnych liniach zgodnie z kryteriami włączenia do badania klinicznego.

### 2.2.1 Liczebność populacji docelowej

Szczegółowe informacje dotyczące oszacowania liczebności populacji docelowej przedstawiono w *Analiźcie wpływu na budżet*.

Populację docelową dla ocenianej technologii medycznej stanowią dorośli chorzy z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid i u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu.

Populacja docelowa wskazana we wniosku (wraz ze strukturą stosowanych leków) została określona na podstawie badania ankietowego (patrz *Analiza wpływu na budżet*) przeprowadzonego w lutym 2021 r. wśród 4 ekspertów w dziedzinie hematologii (afiliacje zebrano w osobnym dokumencie).

#### **Aktualny schemat leczenia zgodnie z programem lekowym oraz nowy schemat leczenia po wprowadzeniu PVd**

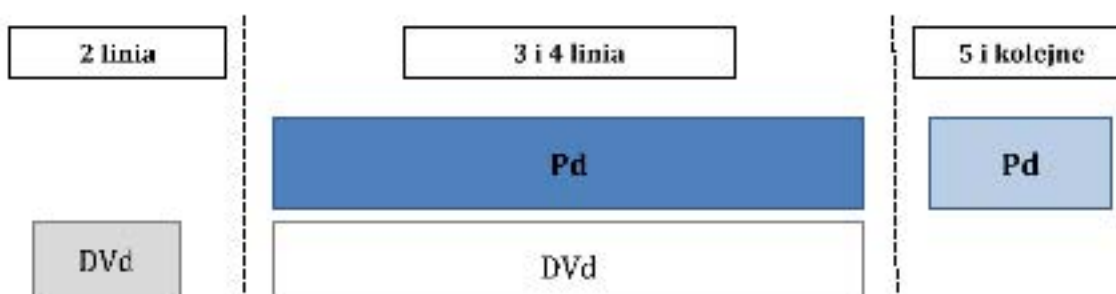
Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ) obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu B. (Leki dostępne w ramach programu lekowego) w rozpoznaniu COVID są następujące substancje czynne:

- lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Rd),
- pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd),
- daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd),
- karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem,

Mając na uwadze zapisy programu lekowego dla KRd: „pacjent kwalifikuje się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i **przeszczepieniem komórek krwiotwórczych**”, stosowanie schematu KRd nie będzie dotyczyło chorych kwalifikujących się do leczenia Pd ani kwalifikujących się do leczenia DVd. Populacji chorych kwalifikująca się do leczenia KRd jest zatem rozłączna z populacją Pd/DVd stąd została ona pominięta w niniejszej analizie.

Schematyczny rysunek potencjalnych populacji chorych kwalifikujących się do leczenia Pd albo DVd w oparciu o zapisy obowiązującego programu lekowego przedstawiono poniżej.

**Rys. 14. Aktualny schemat leczenia zgodnie z programem lekowym\*.**



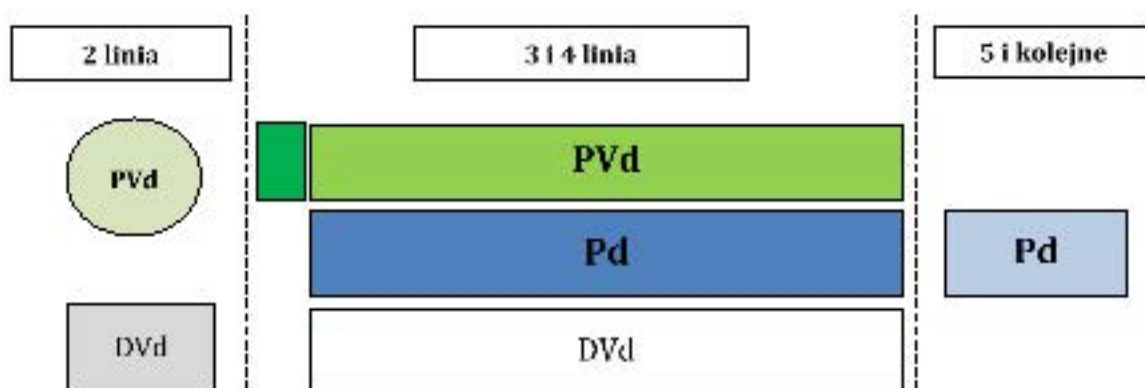
	Pd (w 3 i 4 linii); tj. po leczeniu bortezomibem i lenalidomidem
	Pd (w 5 i kolejnych liniach); tj. po leczeniu bortezomibem i lenalidomidem
	DVd (w 3 i 4 linii); tj. po leczeniu bortezomibem i lenalidomidem
	DVd (w 2 linii); tj. po leczeniu bortezomibem

\* pominięto schemat KRd (opis w tekście powyżej).

Zgodnie z proponowanymi zapisami programu lekowego dla PVd, schemat ten może być wykorzystany u chorych, u których stosowano uprzednio **co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający LEN (założono brak refundacji LEN w pierwszej linii zgodnie ze stanem aktualnym)**.

Nowy schemat leczenia zgodnie z programem lekowym po wprowadzeniu do programu PVd przedstawiono poniżej.

Rys. 15. Nowy schemat leczenia zgodnie z programem lekowym po wprowadzeniu do programu PVd\*



○	PVd (w 2 linii); tj. po leczeniu <b>LEN (stosowanie LEN poza refundacją)</b>
■	PVd (w 3 i 4 linii); tj. po leczeniu LEN i BOR
■	PVd (w 3 i 4 linii); tj. po leczeniu <b>LEN i bez BOR</b>
■	Pd (w 3 i 4 linii); tj. po leczeniu LEN i BOR
■	Pd (w 5 i kolejnych liniach); tj. po leczeniu BOR i LEN
■	DVd (w 3 i 4 linii); tj. po leczeniu LEN i BOR
■	DVd (w 2 linii); tj. po leczeniu <b>BOR</b>

\* pominięto schemat KRd (opis w tekście powyżej).

#### Liczebność populacji dla PVd w 3 i 4 linii

PVd w 3 i 4 linii po leczeniu LEN i bez BOR


Tab. 18. Liczebność populacji dla PVd w 3 i 4 linii po leczeniu LEN i bez BOR.

Parametr	Wartość	Źródło

PVd w 3 i 4 linii po leczeniu LEN i BOR


[Redacted text block]

Tab. 19. Liczebnośc populacji dla PVd w 3 i 4 linii po leczeniu LEN i BOR.

Populacja	Liczebnośc w I roku	Liczebnośc w II roku	Źródło
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Liczebnośc populacji dla PVd w 2 linii

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tab. 20. Liczebnośc chorych ze szpiczakiem plazmocytowym w 2 linii, tj. po leczeniu LEN (stosowanie LEN poza refundacją).

Populacja	Liczebnośc w I roku	Liczebnośc w II roku	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

\* [REDACTED]

**Podsumowanie**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 21. Szacowanie wielkośc populacji docelowej.

Parametr	Wartość	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]





[Redacted text block]

**Tab. 23 Struktura stosowanego aktywnego leczenia 2 linii po leczeniu LEN u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym.**

[Redacted header]		
Schemat leczenia	[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]

**Podsumowanie**

[Redacted text block]

**Tab. 24. Szacowanie wielkość populacji docelowej.**

Parametr	Wartość	Źródło
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



Fornalidomid (Imrovid®) wskazywany z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu atonyah z nawrotnym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym wazniej lezonych lenalidomidem

Parametr	Wartość	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 3 Interwencja

Analizowaną interwencją jest pomalidomid (Imnovid®, Celgene) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocyto wym, u których stosowano uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid i u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu. Dane dotyczące bortezomibu i deksametazonu przedstawiono w aneksie: rozdz. 7.3.1 i 7.3.2.

### 3.1 Dane produktu

Pomalidomid (Imnovid®) w październiku 2009 roku otrzymał status **leku sierocego w terapii chorych ze szpiczakiem plazmocyto wym** (Imnovid EMA), zgodnie z obowiązującym prawem europejskim (EMA orphan), a w sierpniu 2013 roku uzyskał dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej (Imnovid ChPL). W maju 2019 roku rozszerzono wskazania dla pomalidomidu i uwzględniono stosowanie pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem u chorych ze szpiczakiem plazmocyto wym, u których stosowano co najmniej jeden schemat leczenia zawierający lenalidomid (Imnovid EPAR).

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

**Tab. 25. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.**

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN</b>	Imnovid® kapsułka twarda: 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg. Produkt Innovid® dostępny jest w opakowaniu zawierającym 21 kapsułek: <ul style="list-style-type: none"><li>• 1 mg, 21 kaps., 05909991185589;</li><li>• 2 mg, 21 kaps., 05909991185596;</li><li>• 3 mg, 21 kaps., 05909991185602;</li><li>• 4 mg, 21 kaps., 05909991185619.</li></ul> Do obrotu dopuszczone są również opakowania zawierające 14 kapsułek.
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Leki immunosupresyjne, inne leki immunosupresyjne, Kod ATC: L04AX06
<b>Substancja czynna</b>	pomalidomid
<b>Wskazanie rejestracyjne</b>	Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocyto wym, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat zawierający lenalidomid. Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocyto wym, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno

	lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie do rosnących pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozym, u których stosowano uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid i u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu.
<b>Dawkowanie dla terapii skojarzonej z deksametazonem i bortezomibem</b>	<p>Leczenie musi być rozpoczęte i prowadzone pod nadzorem lekarzy, którzy mają doświadczenie w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozym.</p> <p><u>Dawkowanie - pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem</u></p> <p>Zalecana dawka początkowa pomalidomidu to 4 mg raz na dobę, przyjmowana doustnie w dniach od 1 do 14, w powtarzanych 21-dniowych cyklach. Zalecana dawka początkowa bortezomibu to 1,3 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała raz na dobę, dożylnie lub podskórnie, w dniach 1, 4, 8 i 11 w cyklach 1-8 oraz w dniach 1 i 8 w cyklu 9 i kolejnych. Zalecana dawka deksametazonu to 20 mg przyjmowana doustnie raz na dobę w dniach 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 w cyklach 1-8 oraz w dniach 1, 2, 8 i 9 w cyklu 9 i kolejnych.</p> <p>Leczenie z zastosowaniem pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych objawów toksyczności.</p> <p><u>Dostosowanie dawki pomalidomidu lub przerwanie leczenia</u></p> <p>Warunkiem rozpoczęcia nowego cyklu leczenia pomalidomidem jest liczba neutrofili <math>\geq 1 \times 10^9/l</math> oraz liczba płytek krwi <math>\geq 50 \times 10^9/l</math>.</p> <p>Wytyczne dotyczące przerywania leczenia lub zmniejszania dawki pomalidomidu w przypadku wystąpienia działań niepożądanych przedstawiono w Tab. 26, natomiast poziomy dawek określono w Tab. 27.</p> <p>W przypadku wystąpienia neutropenii, lekarz powinien rozważyć zastosowanie czynników wzrostu.</p> <p>Jeśli z pomalidomidem podawane są silne inhibitory CYP1A2 (np. cyprofloksacyna, enoksacyna i fluwoksamina), należy zmniejszyć dawkę pomalidomidu o 50%.</p> <p><u>Dostosowanie dawki bortezomibu lub przerwanie leczenia</u></p> <p>Wytyczne dotyczące przerywania leczenia i zmniejszania dawki bortezomibu w przypadku wystąpienia związanych z nim działań niepożądanych lekarsze mogą znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego bortezomibu.</p> <p><u>Dostosowanie dawki deksametazonu lub przerwanie leczenia</u></p> <p>Wytyczne dotyczące przerywania leczenia i zmniejszania dawki deksametazonu stosowanego w małej dawce w przypadku wystąpienia związanych z nim działań niepożądanych przedstawionych w Tab. 28, Tab. 29. Jednak decyzje dotyczące</p>

	<p>przerwywania lub wznowienia leczenia powinien podejmować lekarz zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).</p> <p>Jeśli objawy toksyczności nie ustąpią w ciągu 14 dni, leczenie deksametazonem należy wznowić w dawce obniżonej o jeden poziom w stosunku do wcześniejszostosowanej dawki.</p> <p>W przypadku trwałego zakończenia podawania dowolnego produktu leczniczego wchodzącego w skład schematu leczenia dalsze podawanie pozostałych produktów leczniczych zależy od decyzji lekarza.</p>
<b>Droga podania</b>	Podanie doustne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Pomalidomid wykazuje bezpośrednie działanie przeciwnowotworowe na szpiczaka, działanie immunomodulujące oraz hamuje wzrost szpiczaka plazmocytozy poprzez zahamowanie wzrostu guza.</p> <p>Pomalidomid hamuje w szczególności proliferację i indukuje apoptozę nowotworowych komórek hematopoetycznych.</p> <p>Ponadto, pomalidomid hamuje proliferację linii komórkowych szpiczaka plazmocytozy opornych na lenalidomid i wykazuje działanie synergistyczne z deksametazonem w indukowaniu apoptozy komórek guza, zarówno na linii komórkowej wrażliwej na lenalidomid, jak i na linii komórkowej odpornej na lenalidomid.</p> <p>Pomalidomid zwiększa odporność komórkową zależną od komórek T i komórek NK (<i>Natural Killer</i>) oraz hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. TNF-<math>\alpha</math> i IL-6) przez monocyty. Pomalidomid hamuje angiogenezę przez hamowanie migracji i adhezji komórek śródbłonka.</p>

Tab. 26. Wytyczne dotyczące dostosowania dawki pomalidomidu.

<b>Toksyczność</b>	<b>Dostosowanie dawki</b>
<b>Neutropenia</b> ANC < $0,5 \times 10^9/l$ lub gorączka neutropeniczna (gorączka $\geq 38,5^{\circ}C$ i ANC < $1 \times 10^9/l$ )	Przerwać leczenie pomalidomidem na resztę cyklu. Wykonywać CBC** raz w tygodniu.
ANC powróci do $\geq 1 \times 10^9/l$	Wznowić leczenie pomalidomidem w dawce obniżonej o jeden poziom w stosunku do wcześniejszostosowanej dawki
Ponowne zmniejszenie się do < $0,5 \times 10^9/l$	Przerwać leczenie pomalidomidem.
ANC powróci do $\geq 1 \times 10^9/l$	Wznowić leczenie pomalidomidem w dawce obniżonej o jeden poziom w stosunku do wcześniejszostosowanej dawki.
<b>Trombocytopenia</b> Liczba płytek krwi < $25 \times 10^9/l$	Przerwać leczenie pomalidomidem na resztę cyklu. Wykonywać CBC** raz w tygodniu.
Liczba płytek krwi powróci do $\geq 50 \times 10^9/l$	Wznowić leczenie pomalidomidem w dawce obniżonej o jeden poziom w stosunku do wcześniejszostosowanej dawki.
Ponownie zmniejszy się do < $25 \times 10^9/l$	Przerwać leczenie pomalidomidem.

Toksycznosc	Dostosowanie dawki
Liczba plytek krwi powroci do $\geq 50 \times 10^9/l$	Wznowic leczenie pomalidomidem w dawce obnizonej o jeden poziom w stosunku do wczesniej stosowanej dawki.
<u>Wysypka</u> Wysypka = 2-3. Stopnia	Rozwazyc przerwanie lub zakonczenie leczenia pomalidomidem
Wysypka = 4. Stopnia lub wysypka z powstawaniem pęcherzy (w tym obrzek naczynto rucho wy, wysypka złuszcza jąca lub pęcherzowa bądź podejrzenie zespołu Stevensa-Johnsona (SJS, ang. <i>Stevens-Johnson Syndrome</i> ), toksyczne j rozptywne j martwicy naskórka (TEN, ang. <i>Toxic Epidermal Necrolysis</i> ) lub wysypki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS, ang. <i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i> ).	Trwale zakonczyć leczenie.
<u>Inne</u> Inne dzialania niepoządane stopnia $\geq 3$ . Związane z pomalidomidem	Przerwac leczenie pomalidomidem na reszte cyklu. Wznowic leczenie w następnym cyklu w dawce obnizonej o jeden poziom w stosunku do wczesniej stosowanej dawki (by móc wznowic leczenie, konieczne jest ustapienie dzialania niepoządanego lub zmniejszenie jego nasilenia do $\leq 2$ stopnia.

\*ANC - bezwzględna liczba neutrofilów (ang. Absolute Neutrophil Count); \*\*CBC - morfologia krwi z rozmazem (ang. Complete Blood Count).

\*\*CBC - morfologia krwi z rozmazem (ang. Complete Blood Count)

Tab. 27. Zmniejszanie dawki pomalidomidu.

Poziom dawki	Doustna dawka pomalidomidu
Dawka początkowa	4 mg
Poziom dawki -1	3 mg
Poziom dawki -2	2 mg
Poziom dawki -3	1 mg

Tab. 28. Wytyczne dotyczące dostosowania dawki deksametazonu.

Toksycznosc	Dostosowanie dawki
Dyspepsja = 1.-2. Stopnia	Utrzymac dawke i zastosowac leczenie antagonistami recepto rów histaminowych ( $H_2$ ) lub odpowiednikiem. Ješli objawy nie ustępują, obnizyc dawke o jeden poziom.
Dyspepsja $\geq 3$ . Stopnia	Przerwac podawanie leku do momentu uzyskania kontroli nad objawami. Po wznowieniu leczenia dodac antagonistę recepto ra $H_2$ lub odpowiednik i wznowic leczenie w dawce obnizonej o jeden

Toksycznosc	Dostosowanie dawki
	poziom w stosunku do wczesniej stosowanej dawki.
Obrzek $\geq 3$ . Stopnia	W razie potrzeby zastosowac leki diuretyczne i obnizyc dawke o jeden poziom.
Splatanie lub wahania nastroju $\geq 2$ . Stopnia	Przerwac podanie leku do momentu ustapienia objawow. Wznowic leczenie w dawce obnizonej o jeden poziom w stosunku do wczesniej stosowanej dawki.
Oslabienie miesni $\geq 2$ . Stopnia	Przerwac podawanie leku do momentu oslabienia miesni $\leq 1$ . Stopnia. Wznowic leczenie w dawce obnizonej o jeden poziom w stosunku do wczesniej stosowanej dawki.
Hiperglikemia $\geq 3$ . Stopnia	Obnizyc dawke o jeden poziom. W razie koniecznosci zastosowac insuline lub doustne leki hipoglikemizujace.
Ostre zapalenie trzustki	Usunac deksametazon ze schematu leczenia.
Inne dzialania niepozadane $\geq 3$ . Stopnia zwiazane z deksametazonem	Zaprzestac podawania deksametazonu do momentu zlagodzenia dzialan niepozadanych do $\leq 2$ . stopnia. Wznowic leczenie w dawce obnizonej o jeden poziom w stosunku do wczesniej stosowanej dawki.

Tab. 29. Zmniejszenie dawki deksametazonu (dla schematu Pvd).

Poziom dawki	Wiek $\leq 75$ lat	Wiek $> 75$ lat
Dawka poczatkowa	20 mg	10 mg
Poziom dawki -1	12 mg	6 mg
Poziom dawki -2	8 mg	4 mg

Nalezy zakonczyc leczenie deksametazonem, jezli pacjent w wieku  $\leq 75$  lat nie toleruje dawki 8 mg lub jezli pacjent w wieku  $> 75$  lat nie toleruje dawki 4 mg.

### 3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 30. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05 sierpnia 2013 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 lipca 2018 r. Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/13/850/001-008
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozym, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat zawierający lenalidomid. Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytozym, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, iu których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.
<b>Status leku sierocego</b>	Przyznany przez Komisję Europejską 8 października 2009 r. w szpiczaku plazmocytozym (EU/3/09/672). Ponownie oceniony i podtrzymany w związku z nowym wskaźnikiem (Imnovid EMA Maintenance).
<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 dotyczące jleków.

### 3.1.2 Przeciwwskazania

- Cięża.
- Kobiety mogące zajść w ciążę, chyba że spełnione są wszystkie warunki programu zapobiegania ciąży.
- Pacjenci płci męskiej niezdolni do przestrzegania metod antykoncepcji lub postępowania zgodnie z ich wymaganiami.
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

### 3.1.3 Przedawkowanie

W badaniach, w których pomalidomid podawano w dawce pojedynczej 50 mg zdrowym ochotnikom, a w dawce wielokrotnej 10 mg raz na dobę pacjentom ze szpiczakiem

plazmocytozym, nie zgłaszano ciężkich działań niepożądanych w związku z przedawkowaniem. Pomalidomid był usuwany przez hemodializę.

W przypadku przedawkowania zaleca się leczenie podtrzymujące.

### 3.1.4 Działania niepożądane

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi zaburzeniami krwi i układu chłonnego były neutropenia (46,8%), trombocytopenia (36,7%) i niedokrwistość (28,4%). Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym była neuropatia obwodowa czuciowa (47,8%). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi 3. lub 4. stopnia były zaburzenia krwi i układu chłonnego, w tym neutropenia (41,7%), trombocytopenia (27,3%) i niedokrwistość (14,0%). Najczęściej zgłaszanym ciężkim działaniem niepożądanym było zapalenie płuc (11,5%). Do innych zgłaszanych ciężkich działań niepożądanych należały: gorączka (4,0%), zakażenie dolnych dróg oddechowych (2,9%), zatorowość płucna (2,9%), grypa (2,9%) i ostra niewydolność nerek (2,9%).

#### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W randomizowanym badaniu CC-4047-MM-007 278 pacjentów otrzymywało pomalidomid, bortezomib i deksametazon (grupa Pom+Btz+Dex).

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych pomalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem wymieniono w poniższej tabeli, według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania wszystkich działań niepożądanych oraz działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia.

Częstości występowania działań niepożądanych (dowolnego stopnia) występujących w czasie stosowania schematu Pom+Btz+Dex zdefiniowano zgodnie z aktualnymi wytycznymi i są one następujące: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ).

**Tab. 31. Działania niepożądane zgłoszone w badaniu klinicznym MM-007 u pacjentów leczonych pomalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem.**

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 Zapalenie oskrzeli Zakażenie górnych dróg oddechowych Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych <u>Często</u> Posocznica Wstrząs septyczny Zapalenie jelita grubego wywołane przez <i>Clostridium difficile</i>	<u>Bardzo często</u> Zapalenie płuc <u>Często</u> Posocznica Wstrząs septyczny Zapalenie jelita grubego wywołane przez <i>Clostridium difficile</i> Zapalenie oskrzeli Zakażenie górnych dróg oddechowych



Klasy ukadów i narządów/Zalecana terminologia	Wszystkie dzialania niepozadane/ Czestosc wystepowania	Dzialania niepozadane 3.-4. Stopnia/ Czestosc wystepowania
	Zakazenie dróg oddechowych Zakazenie dolnych dróg oddechowych Zakazenie płuc Grypa Zapalenie oskrzelików Zakazenie dróg moczowych	Zakazenie dróg oddechowych Zakazenie dolnych dróg oddechowych Zakazenie płuc Grypa Zapalenie oskrzelików Zakazenie dróg moczowych
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	<u>Często</u> Rak podstawniokomórkowy	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Bardzo często</u> Neutropenia Trombocytopenia Leukopenia Niedokrwistość <u>Często</u> Gorączka neutropeniczna Limfopenia	<u>Bardzo często</u> Neutropenia Trombocytopenia Niedokrwistość <u>Często</u> Gorączka neutropeniczna Leukopenia Limfopenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<u>Bardzo często</u> Hipokaliemia Hiperglikemia <u>Często</u> Hipomagnezemia Hipokalcemia Hipofozfatemia Hiperkaliemia Hiperkalcemia	<u>Często</u> Hipokaliemia Hiperglikemia Hipomagnezemia Hipokalcemia Hipofozfatemia Hiperkaliemia Hiperkalcemia
Zaburzenia psychiczne	<u>Bardzo często</u> Bezsenność <u>Często</u> Depresja	<u>Często</u> Depresja Bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Często</u> Neuropatia obwodowa czuciowa Zawroty głowy Drżenie <u>Często</u> Omdlenie Neuropatia obwodowa czuciowo-ruchowa Parestezje Zaburzenia smaku	<u>Często</u> Omdlenie Neuropatia obwodowa czuciowa Neuropatia obwodowa czuciowo-ruchowa <u>Niezbyt często</u> Zawroty głowy Drżenie
Zaburzenia oka	<u>Często</u>	<u>Często</u>

Klasy układów i narządów/Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane/ Częstość występowania	Działania niepożądane 3.-4. Stopnia/ Częstość występowania
	Zaćma	Zaćma
Zaburzenia serca	<u>Często</u> Migotanie przedsionków	<u>Często</u> Migotanie przedsionków
Zaburzenia naczyniowe	<u>Często</u> Zakrzepica żył głębokich Niedociśnienie tętnicze Nadciśnienie tętnicze	<u>Często</u> Niedociśnienie tętnicze Nadciśnienie tętnicze <u>Niezbyt często</u> Zakrzepica żył głębokich
Zaburzenie układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<u>Bardzo często</u> Duszność Kaszel <u>Często</u> Zatorowość płucna	<u>Często</u> Zatorowość płucna Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	<u>Bardzo często</u> Biegunka Wymioty Nudności Zaparcia <u>Często</u> Ból brzucha Ból nadbrzusza Zapalenie jamy ustnej Suchość w jamie ustnej Rozdęcie jamy brzusznej	<u>Często</u> Biegunka Wymioty Ból brzucha Zaparcia <u>Niezbyt często</u> Ból w nadbrzuszu Zapalenie jamy ustnej Nudności Rozdęcie jamy brzusznej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Często</u> Wysypka	<u>Często</u> Wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<u>Bardzo często</u> Ostabienie mięśni Ból pleców <u>Często</u> Ból kości Kurcze mięśni	<u>Często</u> Ostabienie mięśni Ból pleców <u>Niezbyt często</u> Ból kości
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<u>Często</u> Ostre uszkodzenie nerek Przewlekłe uszkodzenie nerek Zatrzymanie moczu	<u>Często</u> Ostre uszkodzenie nerek Przewlekłe uszkodzenie nerek Zatrzymanie moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Bardzo często</u> Zmęczenie Gorączka Obrzęk obwodowy	<u>Często</u> Zmęczenie Gorączka Ból w klatce piersiowej pochodzenia pozasecowego

Klasy układów i narządów/Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane/ Częstość występowania	Działania niepożądane 3.-4. Stopnia/ Częstość występowania
	<u>Często</u> Ból w klatce piersiowej pochodzenia pozasekowego Obrzęk	Obrzęk obwodowy Obrzęk
Badania diagnostyczne	<u>Często</u> Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej Zmniejszenie masy ciała	<u>Często</u> Spadek masy ciała <u>Niezbýt często</u> Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej
Urazy, zatrucia i po wiktania po zabiegach	<u>Często</u> Wywracanie się	<u>Niezbýt często</u> Wywracanie się

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Teratogenność*

Pomalidomid ma budowę zbliżoną do talidomidu. Talidomid jest substancją czynną o znanym działaniu teratogennym u ludzi, która powoduje ciężkie, zagrażające życiu wady wrodzone. Stwierdzono, że pomalidomid po podaniu w okresie głównej organogenezy, działa teratogennie zarówno u szczurów jak i u królików. W przypadku stosowania pomalidomidu w okresie ciąży można spodziewać się wystąpienia działania teratogennego pomalidomidu u ludzi.

#### *Neutropenia i trombocytopenia*

Wśród pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone pomalidomidem w badaniach klinicznych neutropenia wystąpiła u maksymalnie 46,8% osób (stopnia 3. lub 4. u 41,7%). Neutropenia nie doprowadziła do zakończenia leczenia pomalidomidem u żadnego pacjenta i rzadko była ciężka.

Gorączkę neutropeniczną zgłoszono u 3,2-6,7% pacjentów i miała ona ciężkie nasilenie u 1,8-4,0% pacjentów.

Wśród pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone pomalidomidem w badaniach klinicznych trombocytopenia wystąpiła u 27,0-36,7% osób. Trombocytopenia 3. lub 4. stopnia wystąpiła u 20,7- 27,3% pacjentów, prowadziła do zakończenia leczenia pomalidomidem u 0,7% pacjentów i była ciężka u 0,4-1,7% pacjentów.

Neutropenia i trombocytopenia występowały częściej w trakcie pierwszych 2 cykli leczenia pomalidomidem.

#### *Zakażenia*

Zakażenia były najczęstszymi niehematologicznymi i objawami toksyczności.

Wśród pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone pomalidomidem w badaniach klinicznych zakażenie wystąpiło u 55,0-80,2% osób (stopnia 3. lub 4. u 24,0-30,9%). Zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie płuc były najczęściej występującymi

zakażeniami. Zakażenia ze skutkiem śmiertelnym (5. Stopnia) wystąpiły u 2,7-4,0% pacjentów. Zakażenia doprowadziły do zakończenia leczenia pomalidomidem u 2,0-2,9% pacjentów.

#### *Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe*

Wszystkim pacjentom uczestniczącym w badaniach klinicznych obowiązkowo podawano zapobiegawczo kwas acetylosalicylowy (lub inne przeciwzakrzepowe produkty lecznicze u pacjentów 23 z grupy podwyższonego ryzyka). Zaleca się leczenie przeciwzakrzepowe, o ile nie jest przeciwwskazane.

Wśród pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone pomalidomidem w badaniach klinicznych zymna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) wystąpiła u 3,3-11,5% osób (stopnia 3. lub 4. U 1,3-5,4%). ŻChZZ określono jako ciężką u 1,7-4,3% pacjentów. Nie zgłoszono żadnych działań ze skutkiem śmiertelnym, a wystąpienie ŻChZZ wiązało się z zakończeniem leczenia pomalidomidem u maksymalnie 1,8% pacjentów.

#### *Neuropatia obwodowa*

Pacjentów z aktualnie trwającą neuropatią obwodową  $\geq 2$ . Stopnia z występowaniem bólu w ciągu 14 dni poprzedzających randomizację wykluczono z badań klinicznych. Neuropatia obwodowa wystąpiła u 55,4% pacjentów (stopnia 3. U 10,8%; stopnia 4. U 0,7%). Częstość występowania skorygowana względem ekspozycji była porównywalna we wszystkich leczonych grupach. W przybliżeniu u 30% pacjentów doświadczających neuropatii obwodowej stwierdzono na początku badania występowanie neuropatii w wywiadzie. Neuropatia obwodowa prowadziła do zakończenia leczenia bortezomibem, pomalidomidem i deksametazonem odpowiednio u około 12,9%, 1,8% i 2,2- 8,9% pacjentów.

#### *Krwawienia*

Zgłaszano występowanie zaburzeń krwotocznych u pacjentów stosujących pomalidomid, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka, takimi jak jednoczesne stosowanie produktów leczniczych zwiększających skłonność do krwawień. Zdarzenia krwotoczne obejmowały krwawienie z nosa, krwotok wewnątrzczaszkowy oraz krwawienie z przewodu pokarmowego.

## **3.2 Status refundacyjny w Polsce**

Obecnie w Polsce leczenie szpiczaka plazmocytozy PVd nie jest refundowane zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ z dnia 18 lutego 2021 r.).

Pomalidomid jest aktualnie refundowany w skojarzeniu z deksametazonem w ramach programu lekowego w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (B.54) (Obwieszczenie MZ z dnia 18 lutego 2021 r.), a więc w innym schemacie dawkowania niż w przypadku schematu PVd (Imnovid EMA).

### **3.2.1 Warunki refundacji dla PVd**

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań programu lekowego B.54 (Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy) o nowe wskazanie refundacyjne: pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem

plazmocytozym, u których stosowano uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid i u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu. Obecnie pomalidomid jest refundowany w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozym w wieku 18 lat i powyżej, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.

**Tab. 32. Wnioskowany sposób finansowania.**

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	██████████
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Program lekowy
<b>Poziom odpłatności</b>	Bezpłatny (0,00 PLN)
<b>Grupa limitowa</b>	Grupa limitowa: 1182.0 Pomalidomid
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	Tak

**Tab. 33. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.**

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Leczenie pomalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem u chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy zgodnie z obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego.
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	Do programu kwalifikowani są pacjenci: <ul style="list-style-type: none"> <li>• z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozym,</li> <li>• w wieku 18 lat i powyżej,</li> <li>• u których stosowano uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid i u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu.</li> </ul>
<b>Monitorowanie w programie</b>	<p><b>Monitorowanie leczenia:</b></p> <p><b>Przed każdym cyklem leczenia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi ze wzorem odsetkowym,</li> <li>2) w przypadku leczenia lenalidomidem lub pomalidomidem - test ciążowy o czułości min. 25mIU/ml u pacjentek mogących zajść w ciążę, zgodnie z zaleceniami z Charakterystyki Produktu Leczniczego.</li> </ol> <p><b>Ocena skuteczności:</b></p> <p>W przypadku leczenia lenalidomidem lub pomalidomidem: po 6. cyklu leczenia należy wykonać:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) stężenie wapnia w surowicy;</li> <li>2) AspAT, AlAT;</li> <li>3) stężenie bilirubiny;</li> <li>4) stężenie kreatyniny;</li> <li>5) klirens kreatyniny;</li> <li>6) stężenie białka M;</li> <li>7) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (do decyzji lekarza).</li> </ol>

	<p><i>Zalecana jest oznaczenie stężenia białka M w surowicy lub moczu nie rzadziej niż co 2 cykle leczenia.</i></p> <p><b>Monitorowanie programu:</b> gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez ONZ NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ; informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	Leczenie pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem kontynuuje się do progresji choroby (z zastrzeżeniem wystąpienia progresji po więcej niż 2 cyklach) lub wystąpienia nietolerancji leku mimo zastosowania redukcji dawki do 3, 2 lub 1 mg zgodnie z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego.
<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	<p><b>Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• bezwzględna liczba neutrofilii <math>&lt; 1 \times 10^9/l</math> i/lub liczba płytek krwi <math>&lt; 50 \times 10^9/l</math> o ile nie wynika to z aktywności choroby;</li><li>• ciąża;</li><li>• niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn);</li><li>• nadwrażliwość na pomalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą.</li></ul>

### 3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla Pvd

Pomalidomid jest obecnie refundowany w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym w wieku 18 lat i powyżej, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby, **w ramach grupy limitowej 1182.0**, Pomalidomid w programie lekowym B.54 Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytego (ICD 10 C90.0) (Obwieszczenie MZ z dnia 18 lutego 2021 r.), w związku z czym w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej utworzenie nowej grupy limitowej nie będzie konieczne.

Wnioskowane jest **rozszerzenie wskazań dla pomalidomidu w ramach istniejącego programu lekowego** o wskazanie do stosowania pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najwyżej trzy schematy w leczeniu, w tym schemat zawierający lenalidomid i u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu.

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 zywnieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN (Ustawa refundacyjna 2011).

**W związku z powyższym, pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Tab. 34. Wnioskowana cena preparatu Imrovid® – wariant bez RSA (dane Wnioskodawcy).**

Parametr	Wartość	Komentarz
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, proponuje się zawarcie **umowy podziału ryzyka** (ang. *risk sharing agreement*, RSA). Poniższa propozycja umowy jest zgodna z zapisem Art. 11 ust. 5 pkt. 4 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa refundacyjna).

[Redacted text block]

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

Tab. 35. Wysokość refundacji preparatu Innovid® - z uwzględnieniem RSA (dane Wnioskodawcy).

Parametr	Wartość	Komentarz
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem nie był wcześniej oceniany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w analizowanym wskazaniu.

Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTMiT dotyczące innych terapii stosowanych w szpiczaku plazmocytozym przedstawiono poniżej.



Tab. 36. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia chorych ze szpiczakiem plazmocytozym.

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa ADTM/AOTM/T
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 325/2020 z dnia 7 grudnia 2020 roku</b></p> <p><b>Opinia nr 163/2020 z dnia 9 grudnia 2020r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</b></p>	<p><u>Opinia</u></p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde à 25 mg, we wskazaniu: szpiczak plazmocytozy (ICD-10: C90.0).</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Wniosek dotyczy pacjentki chorej na szpiczaka plazmocytozy po wcześniejszych 3 liniach leczenia terapeutycznymi a także po autologicznym i allogenicznym przeszczepieniach macierzystych komórek układu krwiotwórczego. Obecnie pacjentka jest w trakcie progresji. Zgodnie z opinią Konsultanta Wojewódzkiego, popartą zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej, optymalnym leczeniem chorej jest stosowanie Revlimidu, w ramach terapii KRd (lenalidomid + karfilzomib + deksametazon). Pacjentka otrzymała już zgodę na terapię karfilzomibem w ramach procedury RDTL. Revlimid jest refundowany m.in. w schemacie KRd ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na pierwotnego lub wtórnego szpiczaka plazmocytozy (ICD-10 C90.0)”. Terapia KRd jest dostępna dla pacjentów tylko wówczas gdy m.in. stosowano jeden, dwa lub trzy poprzedzające protokoły leczenia, a pacjent kwalifikuje się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i przeszczepieniem komórek krwiotwórczych. Pacjentka, której dotyczy wniosek nie spełnia kryteriów kwalifikacji do programu lekowego B.54.</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. 2020 poz. 357 z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: szpiczak plazmocytozy (ICD-10: C90.0) po zastosowaniu więcej niż trzech poprzedzających protokołów leczenia, w tym przeszczepienia komórek krwiotwórczych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: szpiczak plazmocytozy (ICD-10: C90.0) po zastosowaniu więcej niż trzech poprzedzających protokołów leczenia, w tym przeszczepienia komórek krwiotwórczych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p>W opinii uwzględniono wnioski z analizy klinicznej, przeprowadzonej w oparciu o cztery badania (1 badanie kliniczne-Suzuki 2017 oraz 3 badania obserwacyjne), gdzie oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem i karfilzomibem u chorych z pierwotnym lub wtórnym szpiczakiem plazmocytozym. W badaniu Suzuki 2017 mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta, natomiast mediany: przeżycia wolnego od progresji oraz czasu do wystąpienia progresji wynosiły 19,5</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RKG/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTM/T
		<p>mieściąca. Odpowiedź na leczenie uzyskało 88,5% chorych, w tym odpowiedź całkowitą lub lepszą odpowiedź: 30,8%. W badaniu wykazano, że korzyść kliniczną z leczenia terapią trójlekową uzyskało 96,2% pacjentów. Ponadto w uwzględnionych w analizie badaniach obserwacyjnych (Rocchi 2020, Conticello 2019, Palmieri 2020) za raportowano odsetki odpowiedzi na leczenie w zakresie od 61 do 85%. Pod uwagę wzięto również fakt, że chory nie spełnia kryteriów kwalifikacji do leczenia lenalidomidem w aktualnie finansowanym programie lekowym, który zakłada możliwość terapii trójlekowej (lenalidomid+karfilzomib+deksametazon), gdy m.in. stosowano jeden, dwa lub trzy poprzedzające protokoły leczenia. Niniejszy wniosek dotyczy natomiast szóstej linii leczenia po autologicznym i allogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych, a w takim przypadku wnioskowany schemat nie jest refundowany. Ponadto odnalezione rekomendacje kliniczne zalecają stosowanie schematów wielolekowych u chorych opornym lub nawrotnym szpiczakiem plazmocytoowym. Jednocześnie schemat lenalidomidu w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem jest wskazywany przez NCCN 2020 jako jedna z preferowanych opcji leczenia pacjentów z wcześniej leczonym szpiczakiem plazmocytoowym.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 94/2020 z dnia 14 grudnia 2020 roku</b></p> <p><b>Rekomendacja nr 94/2020 z dnia 22 grudnia 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</b></p>	<p><b>Stanowisko</b></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 5 mg, 21, kaps., EAN:05909990086696,</li> <li>• Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 10 mg, 21, kaps., EAN:05909990086702,</li> <li>• Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 15 mg, 21, kaps., EAN:05909990086764,</li> </ul>	<p><b>Rekomendacja</b></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją leku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 5 mg, 21, kaps., EAN: 05909990086696;</li> <li>• Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 10 mg, 21, kaps., EAN:05909990086702;</li> <li>• Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 15 mg, 21, kaps., EAN: 05909990086764;</li> </ul>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RKG/PP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMT
	<p>• Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 25 mg, 21, kaps., EAN:05909990086771,</p> <p>• Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 20 mg, 7, kaps., EAN:07640133687704,</p> <p>• Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 25 mg, 7, kaps., EAN:07640133687322,</p> <p>w ramach programu lekowego „Lenalidomid w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytozy (ICD-10 C90.0)”.</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <p>• Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 5 mg, 21, kaps., EAN:05909990086696,</p> <p>• Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 10 mg, 21, kaps., EAN:05909990086702,</p> <p>• Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 15 mg, 21, kaps., EAN:05909990086764,</p> <p>• Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 25 mg, 21, kaps., EAN:05909990086771,</p> <p>• Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 20 mg, 7, kaps., EAN:07640133687704,</p> <p>• Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 25 mg, 7, kaps., EAN:07640133687322,</p> <p>w ramach wspólnego programu lekowego, łączącego wszystkie istniejące programy leczenia szpiczaka oraz wnioskowany, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem zmodyfikowanej propozycji (RSS), [...] wnioskowane j technologii, jak również określającej maksymalny poziom wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego.</p> <p>Rada nie zgłasza uwag do zapisów proponowanego programu lekowego, pod warunkiem zintegrowania go z istniejącymi programami leczenia szpiczaka.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p>	<p>• Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 25 mg, 21, kaps., EAN:05909990086771;</p> <p>• Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 20 mg, 7, kaps., EAN: 07640133687704;</p> <p>• Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 25 mg, 7, kaps., EAN: 07640133687322;</p> <p>W programie lekowym: „Lenalidomid w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytozy (ICD 10 C90.0)” na dotychczas proponowanych warunkach.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Wobec stanowiska Rady Przejrzystości, możliwych korzyści wynikających z wydłużenia przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji oraz mając na względzie istotność problemu zdrowotnego, Prezes Agencji uznaje za zasadne ewentualne finansowanie ze środków publicznych lenalidomidu skojarzonego z bortezomibem i deksametazonem w ramach zintegrowanego programu lekowego dotyczącego leczenia szpiczaka pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka zapewniającego efektywność kosztową, jak i również określającego maksymalny poziom wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego. Biorąc pod uwagę rosnące wydatki związane z refundacją lenalidomidu w nawrotowym i opornym szpiczaku plazmocytozy oraz trudny do przewidzenia czas ustalenia równowagi rynkowej w populacji z opornym i nawrotowym jak i uprzednio nieleczonym szpiczaku plazmocytozy [...]. W takiej sytuacji mógłby się sprawdzić instrument podziału ryzyka typu price volume agreement (PVA), o ile zapewnia także opłacalność ocenianej terapii.</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RKG/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMT
	<p>Lenalidomid jest lekiem standardowo stosowanym w leczeniu szpiczaka, także w populacji pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia przy pomocy autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych szpiku. Rekomendowanym schematem jest schemat RVD. Wyniki analizy klinicznej wskazują na przewagę schematu RVD nad innymi wykorzystywanymi w praktyce klinicznej, zarówno pod względem wpływu na PFS jak i OS. Rekomendacje refundacyjne są rozbieżne ale należy zwrócić uwagę, że większość negatywnych rekomendacji wynikała z braku złożenia wniosku refundacyjnego. Analiza ekonomiczna wykazała [...], niezależnie od zastosowania RSS jak również [...] w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej.</p> <p>W związku z powyższym Rada uważa finansowanie wnioskowanej technologii za zasadne pod warunkiem zaproponowania nowego RSS, [...]. Ponadto w związku z niepewnością związaną z wielkością populacji docelowej określenie maksymalnych wydatków w płatnika publicznego.</p> <p>Uwaga Rady</p> <p>Rada uważa, że powinien być refundowany najtańszy dostępny w Polsce preparat lenalidomidu.</p>	
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 40/2020 z dnia 13 lipca 2020 roku</b></p> <p><b>Rekomendacja nr 40/2020 z dnia 12 sierpnia 2020 roku Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</b></p>	<p><u>Stanowisko</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde, 2,5 mg, 21 kaps., kod EAN: 05909991185626, • Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde, 5 mg, 21 kaps., kod EAN: 05909990086696,</li> <li>• Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde, 10 mg, 21 kaps., kod EAN: 05909990086702, • Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde, 15 mg, 21 kaps., kod EAN: 05909990086764,</li> <li>• Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde, 25 mg, 21 kaps., kod EAN: 05909990086771,</li> </ul>	<p><u>Rekomendacja</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Revlimid (lenalidomid) w skojarzeniu z deksametazonem, w ramach programu lekowego „Lenalidomid w leczeniu dorostych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytozowym (ICD 10: C90.0)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka i przyjęcia dodatkowego rozwiązania, które umożliwi ograniczenie wpływu na budżet płatnika.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RKG/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMT
	<p>w ramach programu lekowego: „Lenalidomid w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytozowym (ICD-10: C90.0)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa, że w celu zmniejszenia obciążenia budżetu, [...] Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Dowody naukowe</p> <p>Pochodzą z badania klinicznego wysokiej jakości - FIRST, w którym wnioskowana terapia, w porównaniu do komparatora, zwiększała przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie całkowite.</p> <p>Problem ekonomiczny</p> <p>Schemat oparty o Revlimid jest [...] od komparatora. W wariantach podstawowym analizy, [...], ICUR znajdował się [...]. [...] wydatków płatnika publicznego wyniesie [...] PLN w I roku i ok. [...] PLN w II roku refundacji, w wariantach [...].</p> <p>Główne argumenty decyzji</p> <p>Za refundacją leku przemawiają: poprawa przeżycia wolnego od progresji, wytyczne towarzystw naukowych. Bardzo duże obciążenie budżetu powinno być zmniejszone [...].</p>	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde à 2,5, 5, 10, 15 oraz 25 mg w skojarzeniu z deksametazonem, w ramach programu lekowego „Lenalidomid w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytozowym (ICD 10: C90.0)”, niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych, bez obecności mutacji del(17p), t(4;14), y(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem poprawy instrumentu dzielenia ryzyka i tym samym zmniejszenia wpływu na budżet.</p>
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2020 z dnia 10 lutego 2020 roku</b></p> <p><b>Opinia nr 12/2020 z dnia 12 lutego 2020r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</b></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><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 2019poz. 784z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Darzalex (daratumumab) w terapii skojarzonej z deksametazonem, we wskazaniu: nawracający i oporny szpiczak</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RKG/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMT
	<p>w terapii skojarzonej z deksametazonem, we wskazaniu: nawracający oporny szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0).</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u></p> <p>Chorzy ze szpiczakiem plazmocytowym opornym na 3 leki, z różnych grup, mają przed sobą 8-9 miesięcy życia. Ta grupa chorych leczona jest obecnie (w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem) w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na opornego lub nawrotnego 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>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, 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 oporny szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0) za zasadne.</p>
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 155/2019 z dnia 3 czerwca 2019 r.</b></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 plazmocytowy.</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> <p>Rada bierze pod uwagę fakt, że niemożliwe było oszacowanie efektów obciążenia budżetu w wyniku pozytywnej decyzji.</p>	

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RKG/OP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMT
	W chwili obecnej chorzy mają dostęp do interferonów w formie niepegylowanej.	
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 276/2019 z dnia 2 września 2019 roku</b></p> <p><b>Opinia nr 72/2019 z dnia 4 września 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</b></p>	<p><u>Opinia:</u> 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, fiołka à 60 mg, we wskazaniu: szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0).</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u> Szpiczak plazmocytowy jest nadal nieuleczalnym nowotworem układu krwiotwórczego cechującym się nawrotowym przebiegiem. Rada podtrzymuje zasadną opinię co do terapii lekiem, wydaną w stosunku do omawianego w czwartym programie lekowego dotyczącego Kyprolis. Omawiany wniosek dotyczy przypadku, w którym nie można dokonać przeszczepu komórek macierzystych i wykorzystano wszystkie dostępne w Polsce schematy leczenia. Karfilzomib jest inhibitorem proteosomów o właściwościach antyproliferacyjnych i proapoptycznych w nowotworach układu krwiotwórczego. 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). Produkt leczniczy Kyprolis jest zarejestrowany we wskazanym wskazaniu. Na tej podstawie można przyjąć, że relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona jako korzystna. Mając na uwadze indywidualny przypadek, gdzie wykorzystano wszystkie dostępne opcje terapeutyczne oraz udowodniony, wydłużony całkowity czas przeżycia i</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 2019 poz. 784 z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Kyprolis (karfilzomib) we wskazaniu szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u> 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). Zgodnie z odczytaniem 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. Wszystkie odnalezione wytyczne rekomendują stosowanie karfilzomibu u pacjentów z opornym szpiczakiem plazmocytowym. Karfilzomib jest wymieniany głównie w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem, jednak przydatne są również inne</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RKG/PP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTM/T
	uwzględnienie terapii w najnowszych wytycznych leczenia szpiczaka, Rada uznaje za zasadną refundację leku w ramach RDTL.	schematy, np. z deksametazonem, cyklofosfamidem czy panobinostatem. Karfilzomib zalecany jest jako kolejna terapia u pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozy.
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 101/2019 z dnia 4 listopada 2019 roku</b></p> <p><b>Rekomendacja nr 99/2019 z dnia 5 listopada 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</b></p>	<p><u>Opinia:</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: Kypriolis (karfilzomib), 10 mg, 1 fiołka, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, EAN 0 5909 9912 98463, Kypriolis (karfilzomib), 30 mg, 1 fiołka, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, EAN 0 5909 9912 98470, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (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.</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u> W badaniu ENDEAVOUR Kypriolis wydłużył OS o 7,6 miesiący i PFS o 9,3 miesiący. Stwierdzono też statystycznie istotnie większe odsetki odpowiedzi w ramieniu Kd względem Vd (ORR wynosił 77% vs 63%), w tym odpowiedzi całkowitej u 11% vs 4%. W Polsce, od 30 sierpnia 2019 r. lek jest finansowany, w skojarzeniu z Rd, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD-10 C90.0)”. Z uwagi na nieefektywność kosztową i niepewność dotyczącą wielkości leczonej populacji (głównie wielkość przejęcia rynku), koszt terapii Kypriolis powinien być znacznie obniżony. Oceniany program powinien być scalony z obecnym programem leczenia chorych na opornego i nawrotowego szpiczaka plazmocytozy.</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Kypriolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD-10 C90) pod warunkiem pogłębienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz wprowadzeniu dodatkowego mechanizmu uzależnionego od wielkości sprzedaży.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> 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 ENDEAVOR, oceniające efektywność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem (Kd) w porównaniu z bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem (Vd) w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozy, 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).</p>



Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RKG/PP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMT
		<p>Nie odnaleziono również badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego ani wykonanie analizy sieciowej.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 73/2019 z dnia 19 sierpnia 2019 roku</b>  <b>Rekomendacja nr 71/2019 z dnia 22 sierpnia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</b></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,                      w ramach programu lekowego „Iksazomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C.90)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.                      Rada Przejrzystości nie akceptuje propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.                      Rada uważa, że w projekcie programu lekowego należy doprecyzować definicję progresji choroby.  <u>Uzasadnienie:*</u>                      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</p>	<p><u>Rekomendacja:</u>                      Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Ninlaro (ixazomib) w ramach programu lekowego „Iksazomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (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 finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RKG/PP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMT
	się zasadne. Oszacowanie wartości ICUR dla ocenianej technologii i komparatora jest, za razem, obciążone dużą niepewnością: [...]	
<p><b>Stanowiska Rady Przejrzystości nr 50/2017, 51/2017, 52/2017 i 53/2017 z dnia 29 maja 2017 r.</b></p> <p><b>Rekomendacja nr 31/2017 z dnia 2 czerwca 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</b></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 szpiczaku plazmocytozy, u pacjentów dorosłych, uprzednio leczonych co najmniej dwoma schematami chemioterapii, zawierającymi lenalidomid i bortezomib, u których nastąpiła progresja choroby. Wskazanie to oparte jest na wynikach jednego badania randomizowanego, w którym efekty pomalidomidu w kombinacji z niską dawką deksametazonu porównano z efektami deksametazonu w wysokich dawkach, przy czym połowie pacjentów biorących udział w badaniu testowane leczenie stosowano jako co najmniej piątą linię leczenia. W badaniu tym pomalidomid z niską dawką deksametazonu, w porównaniu z monoterapią wysoką dawką deksametazonu, przedłużył medianę czasu do progresji choroby z 1,9 miesiąca do 4 miesięcy, a medianę</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Imnovid (pomalidomid), kaps. twarde, 1 mg, 21 kaps.; kod EAN 5909991185589;</li> <li>• Imnovid (pomalidomid), kaps. twarde, 2 mg, 21 kaps.; kod EAN 5909991185596;</li> <li>• Imnovid (pomalidomid), kaps. twarde, 3 mg, 21 kaps.; kod EAN 5909991185602;</li> <li>• Imnovid (pomalidomid), kaps. twarde, 4 mg, 21 kaps.; kod EAN 5909991185619;</li> </ul> <p>w ramach programu „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa że dostępne dowody nie uzasadniają proponowanej ceny nawet po uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka załączonego do wniosku.</p> <p>Przedstawiona analiza ekonomiczna wskazuje, że wnioskowana technologia, nawet po uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka, w porównaniu z deksametazonem w wysokich dawkach jest nieefektywna kosztowo. Dodatkowo model ekonomiczny został oparty na analizie klinicznej, którą cechują znaczne ograniczenia, do których należy</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RKG/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMT
	<p>czasu przeżycia z 8,1 do 13,1 miesiąca, przy czym efekt leczenia nie był uzależniony od liczby i rodzaju uprzednio stosowanych terapii (San Miguel i wsp., Hematologica 100(10) 2015). Nie przedstawiono dokładnych danych na temat liczby pacjentów z badania MM-003, którzy przeszli z grupy deksametazonu na terapię pomalidomidem w połączeniu z deksametazonem.</p> <p>W Polsce schematy zawierające lenalidomid są stosowane w drugiej lub dalszych, a schematy zawierające bortezomib w pierwszej lub dalszych liniach leczenia szpiczaka plazmocytoowego. 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 plazmocytoowego i ewentualnej celowości finansowania tego leku, w ramach programu lekowego, wymaga przedstawienia przez wnioskodawcę wyników porównań skuteczności tego leku i wspomnianych stosowanych w Polsce terapii alternatywnych.</p>	<p>między innymi fakt, że deksametazon nie jest jedyną refundowaną opcją terapeutyczną we wnioskowanym wskazaniu. Dlatego też oprócz porównania z deksametazonem (w monoterapii), wnioskodawca powinien przeprowadzić porównanie pośrednie pomalidomidu ze schematami opartymi na talidomidzie, bendamustynie, melfalanie i cyklofosfamidzie, stanowiące technologie opcjonalne do oceny. Pomimo niepewności co do wiarygodności oraz mając na uwadze ograniczenia metodologiczne porównań pośrednich, niniejsze porównanie dałoby pełniejszy obraz efektywności klinicznej i kosztowej, a także miejsca pomalidomidu w terapii nawrotnego i opornego szpiczaka plazmocytoowego 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.</p> <p>Wspomniane powyżej wyniki sugerują, że lek może stanowić wartościową alternatywę w terapii pacjentów z rozpoznaniem nawrotnego i opornego szpiczaka plazmocytoowego.</p> <p>Dlatego też mając na uwadze powyższe oraz dostęp do alternatywnych terapii Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie omawianej technologii w przypadku pogłębienia przez wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka, który zapewni obniżenie kosztu terapii co najmniej do poziomu terapii lenalidomidem.</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RKG/PP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMT
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości 55/2018 z dnia 4 czerwca 2018 r.</b></p> <p><b>Rekomendacja nr 54/2018 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</b></p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>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.</p> <p>Rada nie akceptuje zaproponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka, a także wnioskuje o obniżenie ceny leku oraz wprowadzenie dodatkowego mechanizmu RSS ograniczającego niepewność wpływu na budżet płatnika.</p> <p>Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Szpiczak plazmocytozy 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</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>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.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Prezes Agencji uważa objęcie refundacją omawianej interwencji (definiowanej przez omawiany program lekowy) za niezasadne we wnioskowanym brzmieniu programu ze względu na brak dowodów naukowych odnoszących się do całej populacji wnioskowanej oraz potwierdzających skuteczność karfilzomibu (dodawanego do lenalidomidu i deksametazonu) jako terapii poprzeczającej 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 plazmocytozy. 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/Stanowisko/Opinia RKG/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMT
	<p>stosunkowo niskie. Refundacja leku spowoduje istotny wzrost wydatków płatnika publicznego. Oszacowanie tego wzrostu obarczone jest niepewnością, ponieważ liczebność populacji docelowej jest trudna do dokładnego oszacowania. Zdaniem Rady zasadne jest zatem uzupełnienie mechanizmu dzielenia ryzyka i wprowadzenie górnego limitu wydatków płatnika publicznego (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><b>Stanowisko Rady Przejrzystości 69/2018 z dnia 16 lipca 2018 r.</b>  <b>Rekomendacja nr 68/2018 z dnia 20 lipca 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</b></p>	<p><u>Stanowisko*:</u>                      Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20mg/ml, 1, fiol. 5 ml, EAN: 5909991275228,</li> <li>• Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20mg/ml, 1, fiol. 20 ml, EAN: 5909991275235,</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego „Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego (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>                      Głównym argumentem przemawiającym za zasadnością finansowania daratumumabu w omawianym wskazaniu jest</p>	<p><u>Stanowisko:</u>                      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 plazmocytoowego (ICD 10 C90.0)”.  <u>Uzasadnienie stanowiska*:</u>                      Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii.                      W ramach analizy klinicznej przedstawiono randomizowane, niezaślepienie badanie porównujące efektywność kliniczną schematu DdM (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</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RKG/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTM/T
	<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 wia rygodności 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>obserwacji, ale jedynie w postaci doniesień konferencyjnych i raportów we wnetrznych wnioskodawcy (mediana 13,0; 19,4; 26,9 msc), co ogranicza ich wia rygodność.</p> <p>W każdym z dostępnych okresów obserwacji wnioskowana terapia istotnie statystycznie zmniejszała ryzyko wystąpienia progresji choroby. W przypadku ogólnej, obejmującej wszystkich pacjentów włączonych do badania, mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnym z analizowanych ramion. Zgodnie z oszacowanym ryzykiem względnym po medianie obserwacji 13,9 miesiąca Dvd zmniejsza o 37% ryzyko zgonu. Dla pozostałych okresów obserwacji nie wykazano różnic istotnych statystycznie.</p> <p>Analiza bezpieczeństwa wykazała, że zdarzenia niepożądane łącznie oraz zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia występowały istotnie statystycznie częściej u pacjentów stosujących schemat Dvd w porównaniu ze schematem Vd.</p> <p>Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, iż wnioskowana technologia w porównaniu ze schematem Vd, [...].</p> <p>Analiza wpływu na budżet przedstawiona przez wnioskodawcę wskazuje na znaczne obciążenie budżetu w wysokości [...].</p> <p>Większość rekomendacji klinicznych stwierdza, iż daratumumab zalecany jest w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem lub lenalidomidem i deksametazonem. Zaznaczono także, iż te dwa schematy można uznać za standard opieki w najbliższej przyszłości.</p>

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

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RKG/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTM/T
	<p>różnorodne 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 plazmocytoowego 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>DvD (daratumumab+bortezomib+deksametazon) ze schematem Vd (bortezomib+deksametazon) - badanie CASTOR.</p> <p>Większość rekomendacji klinicznych stwierdza, iż daratumumab zalecany jest w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem lub lenalidomidem i deksametazonem. Zaznaczono także, iż te dwa schematy można uznać za standard opieki w najbliższej przyszłości.</p> <p>Należy zwrócić uwagę, iż pacjenci zgodni z wnioskowaną populacją spełnialiby kryteria włączenia do programu lekowego, dla którego Prezes Agencji wydał pozytywną rekomendację (Rekomendacja nr 68/2018 z dnia 20 lipca 2018 r.) w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) w ramach programu lekowego: „Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD 10 C90.0)”.</p>
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 322/2017 z dnia 2 października 2017 r.</b></p> <p><b>Opinia Agencji nr 1/2017 z dnia 6 października 2017 r.</b></p>	<p><u>Opinia:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku DARZALEX (daratumumab) we wskazaniu: szpiczak plazmocytoowy (ICD10: C90.0).</p> <p><u>Uzasadnienie opinii:</u>*</p> <p>Darzalex (daratumumab) zarejestrowany jest do stosowania w dwóch sytuacjach klinicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w monoterapii u dorosłych z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytoowym, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący u</li> </ul>	<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 2016 r., poz. 1536 z późn. Zm.), opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Darzalex (daratumumab) we wskazaniu: szpiczak plazmocytoowy (ICD10: C90.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><u>Uzasadnienie opinii (dotyczy DARA w monoterapii):</u></p>



Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RKG/PP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTM/T
	<p>których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozytowym, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.</li> </ul> <p>W obu wskazaniach rejestracyjnych terapia dotyczy chorych na szpiczaka plazmocytozytowego, 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. Przepóźnych nawrotach ponawia się schemat stosowany w pierwszej linii, w przypadkach opomnych NCCN zaleca stosowanie leków immunomodulujących (daratumumab, karfilzomib, pomalidomid, elotuzumab, ixazomib), żaden z nich nie jest obecnie refundowany w Polsce. Konsekwencją progresji choroby i opóźnienia na leczenie jest zgon chorego.</p>	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, uważa, że dostępne dowody nie są wystarczające aby jednoznacznie stwierdzić skuteczność wnioskowanej technologii względem komparatorów. Brak jest randomizowanych badań klinicznych, gdzie omawiana technologia byłaby porównywana z aktywnym leczeniem, z placebo czy też z opieką paliatywną. Dostępne są wyłącznie jedno ramienne badania kliniczne, co w ocenie za równo 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: Empliciti (elotuzumab), Kyprolis (karfilzomib), Ninlaro (ixazomib), Farydak (panobinostat), Imnovid (pomalidomid). Produkty Leknicze Imnovid (pomalidomid) oraz Farydak (panobinostat) zostały oceniane przez Agencję, dlatego też były dostępne dla nich dane kosztowe. Oszacowano więc koszt jednego</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RKG/PP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTM/T
	<p>Daralex (daratumumab) był oceniany w badaniach klinicznych odpowiadających sytuacjom klinicznym odzwierciedlonym we wskazaniach rejestracyjnych.</p> <p>Daratumumab w monoterapii u dorosłych z nawrotnym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym, 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 możliwego 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 plazmocytowym, 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 MMY3004, w którym</p>	<p>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 Imrovidu jest tańsze od technologii wnioskowanej.</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RKG/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMT
	<p>oceniano daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem. Zdaniem 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 Darzalex należą: zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, limfopenia, obwodowa neuropatia, ból głowy, kaszel, duszność, biegunka, nudności, wymioty, skurcze mięśni, zmęczenie, gorączka, obrzęk obwodowy, reakcje związane z infuzją. Ze względu na dużą częstość ciężkich działań niepożądanych Darzalex podlega dodatkowemu monitorowaniu EMA.</p> <p>W monoterapii u dorosłych z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym, których wczesniejse leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia wydłużenie mediany czasu do progresji o (średnio) 3,7 miesiąca, wiąże się z wysokim ryzykiem wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. Brak jest wiarygodnych dowodów naukowych pozwalających ocenić wpływ zastosowania daratumumabu na przeżycie w porównaniu ze stosowanymi obecnie w Polsce strategiami leczenia.</p> <p>Zastosowanie daratumumabu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię przynosi istotną korzyść w zakresie czasu do progresji choroby (badania MMY3003 i</p>	

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RKG/RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT/AOTMiT
	<p>MMY3004). Dane dotyczące długoterminowych przeżyć całkowitych z badań MMY3003 i MMY3004 nie są jednak dostępne, a dotychczasowa obserwacja sięgająca 12 miesięcy nie wykazała istotnych klinicznie różnic skojarzenia daratumumabu z leczeniem standardowym, tj. lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem (Bhatnagar V, The Oncologist 2017). Zważywszy na stosunkowo wysoką częstość działań niepożądanych daratumumabu finansowanie tego leku wydaje się przedwczesne.</p> <p>Porównanie kosztów leczenia daratumumabu z innymi lekami jest trudne ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących te terapie. Koszt daratumumabu w jednym cyklu leczenia jest około [...] niż koszt jednego cyklu pomalidomidu i około [...] niż pabinostatu.</p> <p>Opracowanie AOTMiT w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych wskazuje, że przy założeniu, że pacjenci z grupy docelowej będą leczeni 3 cyklami daratumumabu w monoterapii u dorosłych z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytozym, 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</p>	

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RKG/PP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>liniach leczenia (bortezomib i lenalidomid są dostępne w Polsce) wiązałyby się ze znacznie wyższymi kosztami.</p> <p>Alternatywne technologie dla monoterapii u dorosłych z nawrotnym i opornym na leczenie szpizakiem plazmocytowym, których wczesniejsze 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.</p> <p>Pomalidomid i panobinostat były oceniane przez AOTMiT i uzyskały negatywną rekomendację Prezesa ze względu na niezadowalającą efektywność kosztową. Tym samym, w aktualnej sytuacji refundacyjnej realną alternatywę stanowi paliatywna chemioterapia i leczenie wspomagające (opieka paliatywna), których bezpieczeństwo jest dobrze poznane, ograniczenie stanowi natomiast ich relatywnie niewielka skuteczność w przypadkach oporności na wczesniejsze linie leczenia.</p> <p>Alternatywą dla zastosowania daratumumabu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpizakiem plazmocytowym, 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 szpizaka plazmocytoowego. Leczenie przy zastosowaniu lenalidomidu i deksametazonu lub bortezomibu i deksametazonu jest bardziej bezpieczne lecz mniej</p>	

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RKG/PP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMT
	<p>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><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 220/2013 z dnia 21 października 2013 r.</b></p> <p><b>Rekomendacja nr 143/2013 z dnia 21 października 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</b></p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej „Levact (bendamustyna) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C90 oraz C90.1”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>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 opóźnienia na wcześniejsze stosowane leczenie. Ograniczone wyniki analizy efektywności-kosztowej wskazują na akceptowalny koszt terapii.</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie bendamustyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C.90; C.90.1 - rozumianego, jako wchodzące w skład programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej „Levact (bendamustyna) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C90 oraz C90.1”.</p> <p>Poziom dowodów naukowych potwierdzających skuteczność bendamustyny w wymienionych wskazaniach jest niski. Brak jest badań porównawczych w innych niż pierwsza linia leczenia szpiczaka plazmocytozy. Pozostałe odnalezione jedno ramienne 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 rejestacyjnego Poenisch 2006 brak jest danych (m.in. analizy w podgrupach)</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RKG/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMT
		<p>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><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 49/2013 z dnia 25 lutego 2013 r.</b></p> <p><b>Rekomendacja nr 31/2013 z dnia 25 lutego 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</b></p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozy” (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></p> <p>Szpiczak plazmocytozy 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 plazmocytozy. Koszt leczenia jest bardzo wysoki i przekracza ustawowy próg opłacalności.</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>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 plazmocytozy, 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></p> <p>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 plazmocytozy” realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej</p> <p>Jednocześnie, przychylając się do uzasadnienia zawartego w Stanowisku Rady Przejrzystości, Prezes</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RKG/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMT
	<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 plazmocytowym, u których po stosowanym uprzednio co najmniej jednym schemacie leczenia nie uzyskano powodzenia lub wystąpiły objawy nietolerancji</p>	<p>Agencji uważa, iż w runkiem 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 plazmocytoowego 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 opo niego szpiczaka plazmocytoowego przedłużają czas wolny od progresji.</p> <p>Blisko połowa chorych wykazuje oporność na leczenie I linii, a ci którzy odpowiedzieli na terapię, w miarę trwania choroby wykazują narastającą oporność. Progresja występuje u większości chorych, a czas trwania remisji po nawrocie skraca się z każdą kolejną linią leczenia.</p> <p>Uzyskanie kolejnej remisji wymaga zastosowania leku o innym mechanizmie działania.</p> <p>Wnioskowana terapia zapewnia większy wybór w zakresie kolejnej opcji leczenia, wydłuża okres między remisjami oraz czas przeżycia, wyróżniając się nadto brakiem działania neurotoksycznego.</p> <p>Koszt leczenia jest wysoki, przekracza ustawowy próg opłacalności, stąd Prezes Agencji uznaje za wskazane obniżenie kosztów w terapii.</p>
<p><b>Stanowiska Rady Przejrzystości nr 209/2013, 210/2013, 211/2013 i 212/2013 z dnia 14 października 2013 r.</b></p>	<p><u>Stanowisko: *</u></p> <p>Rada uważa za zasadne finansowanie leku Revlimid (lenalidomid; kody EAN: 5909990086696, 5909990086702, 5909990086764, 5909990086771) ze środków publicznych [...]. Lek powinien być dostępny bezpłatnie w ramach</p>	<p><u>Stanowisko: *</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych:</p>



Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RKG/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMT
<p><b>Rekomendacja nr 136/2013 z dnia 14 października 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</b></p>	<p>nowej grupy limitowej. Rada nie akceptuje zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka. Rada uważa za zasadne stworzenie jednolitego programu leczenia chorych na szpiczaka plazmocytozy.</p> <p>Rada uważa za zasadne stworzenie jednolitego programu leczenia chorych na szpiczaka plazmocytozy.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Zastosowanie lenalidomidu w połączeniu z deksametazonem lub melfalanem i prednizonem, lub innymi cytostatykami, może być skuteczną opcją terapeutyczną dla chorych na szpiczaka opornego /na wtórnego. We wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych zalecano schematy oparte na lenalidomidzie do stosowania u pacjentów z nawrotnym lub opornym szpiczakiem plazmocytozy, szczególnie z neuropatią. Najczęściej rekomendowano jego skojarzenie z deksametazonem.</p> <p>Lenalidomid jest terapią doustną o poznanym profilu bezpieczeństwa stosowaną najczęściej ambulatoryjnie.</p> <p>W związku z faktem, iż wiarygodność analizy ekonomicznej oraz wpływ 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>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Revlimid (lenalidomid), kaps. Twarde, 5 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086696;</li> <li>• Revlimid (lenalidomid), kaps. Twarde, 10 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086702;</li> <li>• Revlimid (lenalidomid), kaps. Twarde, 15 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086764;</li> <li>• Revlimid (lenalidomid), kaps. Twarde, 25 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086771;</li> </ul> <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 stosującej 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. Mając na uwadze powyższe oraz światowe wytyczne kliniczne, które przemawiają na korzyść lenalidomidu</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RKG/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMT
		<p>w terapii skojarzonej z deksametazonem, finansowanie wnioskowanej technologii medycznej ze środków publicznych należy uznać za zasadne.</p> <p>Jednocześnie Prezes uważa za konieczne do celowe stworzenie jednolitego programu leczenia chorych na szpiczaka plazmocytozowego, obejmującego kilka schematów leczenia.</p> <p>Zdaniem Prezesa, zaproponowany mechanizm podziału ryzyka jest niewystarczający i powinien zostać zmodyfikowany.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 114/2012 z dnia 12 listopada 2012 r.</b></p> <p><b>Rekomendacja nr 106/2012 z dnia 12 listopada 2012 r.</b></p> <p><b>Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</b></p>	<p><u>Stanowisko:</u><sup>*</sup></p> <p>Rada uważa za zasadne finansowanie Thalidomide Celgene (thalidomid) 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></p> <p>Dostępne analizy wskazują, że Thalidomide Celgene przy akceptowanym profilu działań niepożądanych jest lekiem wchodzącym w skład schematu leczniczego MPT (melfalan, prednizon, talidomid) stosowanego od dobrych kilku lat w kraju. Lek ma podobną skuteczność jak niedawno refundowany Velcade (bortezomib).</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Thalidomide Celgene (thalidomid) kapsułki twarde, 50 mg, 28 szt. (2 blistry po 14 kapsułek), EAN 5909990652976 we wskazaniu:</p> <p>Thalidomide Celgene w połączeniu z melfalanem i prednizonem w leczeniu pierwszego rzutu nieleczzonego szpiczaka plazmocytozowego u pacjentów w wieku <math>\geq 65</math> lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysoko dawkowej, pod warunkiem obniżenia ceny leku do poziomu ceny 1 mg talidomidu obecnie finansowanego w ramach importu docelowego.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Thalidomide Celgene (thalidomid) w leczeniu pierwszego rzutu nieleczzonego szpiczaka plazmocytozowego, 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</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RKG/PP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMT
		<p>w ramach importu docelowego. Lek powinien być wydawany bezpłatnie, w ramach odrębnej grupy limitowej; kategoria dostępności refundacyjnej: w ramach chemioterapii.</p> <p>Prezes Agencji, zgadza się z uzasadnieniem Rady, iż dostępne analizy wskazują, iż Thalidomide Celgene, posiada udowodnioną skuteczność oraz wchodzi w skład stosowanego w Polsce od kilku lat schematu MPT obejmującego: melfalan, prednizon i talidomid.</p> <p>Wyniki badań przedstawionych w analizie klinicznej pozwalają wnioskować, że schematy oparte o terapię skojarzoną melfalanem, prednizonem i talidomidem w porównaniu do terapii melfalanem w skojarzeniu z prednizonem, istotnie statystycznie wpływają m.in. na zmniejszenie ryzyka zgonu, zmniejszenie ryzyka progresji choroby oraz częstsze występowanie odpowiedzi całkowitej.</p> <p>Lek ma podobną skuteczność jak finansowany ze środków publicznych bortezomib - przedstawione w analizie klinicznej porównania pośrednie terapii skojarzonej melfalanem, prednizonem i talidomidem względem leczenia skojarzonego melfalanem, prednizonem i bortezomibem wskazują na porównywalne przeżycie całkowite oraz porównywalny czas do progresji choroby.</p> <p>Stosowanie talidomidu jest rekomendowane przez wytyczne krajowe i międzynarodowe oraz pozytywnie opinione przez ekspertów klinicznych.</p>
<p><b>Stanowiska Rady Przejrzystości nr 48/2012 i 49/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r.</b></p>	<p><u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości rekomenduje finansowanie Velcade (bortezomib, kody EAN: 5909990646968, 5909990000890) w</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości rekomenduje objęcie refundacją</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RKG/PP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMT
<p><b>Rekomendacja nr 40/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</b></p>	<p>leczeniu szpiczaka plazmocytoowego w ramach zaproponowanego zmodyfikowanego programu lekowego we wskazaniu zgodnym z wnioskiem (tj. leczenie w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem, pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem plazmocytoowym, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego), bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>dotychczasowe analizy wskazują, że bortezomib przy akceptowalnym profilu działań niepożądanych zwiększa skuteczność do tychczasowych metod leczenia systemowego (MP - melfalan, prednison) u chorych ze szpiczakiem plazmocytoowym w zakresie wydłużenia czasu do progresji choroby oraz w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego.</p> <p>Dodatkowe uwagi Rady dotyczące programu lekowego:                      Program lekowy wymaga usunięcia kryterium wykluczenia wieku <math>\geq 75</math> lat i niewydolności nerek.                      Program lekowy nie powinien wykluczać pacjentów, którzy mogą otrzymywać chemioterapię wysokodawkową.                      Dostępne dane wskazują, że podskórne podawanie bortezomibu jest również skuteczne co dożylnie, stąd niewskazane jest preferowanie jedynie dożylnej drogi podawania tego leku.                      Rada akceptuje przedstawioną propozycję instrumentów dzielenia ryzyka.                      Dopuścić stosowanie cyklofosfamid i deksametazonu.</p>	<p>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 plazmatycznego komórkowego (plazmocytoowego) (ICD-10 C90)” we wskazaniu: leczenie, w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem plazmocytoowym, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:*</u></p> <p>Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego Velcade (bortezomib), 1 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; Velcade (bortezomib), 3,5 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w ramach programu lekowego: „Leczenie szpiczaka plazmatycznego komórkowego (plazmocytoowego)” we wskazaniu leczenie skojarzone z melfalanem i prednizonem pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem plazmocytoowym, którzy nie kwalifikują się do leczenia wysokimi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego.</p> <p>Wnioskowany preparat posiada usankcjonowaną badaniami i klinicznymi skuteczność w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego nawracającego oraz opoźnionego 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 skutecznością oraz korzystny profil bezpieczeństwa we wskazaniu:</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RKG/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMT
		<p>leczenie opornych postaci szpiczaka plazmocytozygo (C90).</p> <p>Produkt leczniczy Velcade jest wysoce skuteczną i bezpieczną linią terapii szpiczaka plazmocytozygo. Dostępne analizy wskazują, że bortezomib przy akceptowalnym profilu działań niepożądanych zwiększa skuteczność do tychczasowych metod leczenia systemowego, u chorych ze szpiczakiem plazmocytozym w zakresie wydłużenia czasu do progresji choroby oraz w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego. [...].</p>
<p><b>Stanowiska Rady przejrzystości nr 172/2014 i 173/2014 z dnia 9 czerwca 2014 r.</b></p> <p><b>Rekomendacja nr 146/2014 z dnia 9 czerwca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</b></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 plazmocytozym, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:*</u></p> <p>Średnie 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</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Velcade (bortezomib), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg, 1 fiol.;</li> <li>• Velcade (bortezomib), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg, 1 fiol.;</li> </ul> <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 plazmocytozym, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:*</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że dostępne dowody naukowe</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RKG/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTM/T
	<p>wnioskowanej technologii. Także analiza działań niepożądanych wskazuje [...] ujętych we wniosku schematów postępowania terapeutycznego.</p> <p>Należy zwrócić uwagę, że niezależnie od wyżej w zakresie wielu analizowanych parametrów, efektywności klinicznej stosowania bortezomibu w schemacie z talidomidem i deksametazonem, technologia ta przy założonej liczebności populacji chorych, u których może być ona zastosowana, spowoduje dla płatnika publicznego [...] na leczenie w stosunku do kosztów ponoszonych przy obecnie stosowanych porównaniach w wymienionym wskazaniu. [...].</p>	<p>potwierdzają efektywność kliniczną bortezomibu stosowanego we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>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 odwołane rekomendacje i wytyczne kliniczne.</p> <p>Prezes przychylił się do sugestii Rady Przejrzystości dotyczącej [...].</p>
<p><b>Stanowiska Rady Przejrzystości nr 90/2016, 91/2016 i 92/2016 z dnia 22 sierpnia 2016 r.</b></p> <p><b>Rekomendacja nr 53/2016 z dnia 26 sierpnia 2016 r.</b></p> <p><b>Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</b></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 do rosnących pacjentów z nawracającym i (lub) opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytozym (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 nawrotnego szpiczaka plazmocytozy (mnogiego) (ICD-10 C90.0)“.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Dowody naukowe umiarkowanej jakości wskazują na skuteczność panobinostatu w skojarzeniu z</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 nawrotnego szpiczaka plazmocytozy (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</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RKG/PP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMT
	<p>deksametazonem i bortezomibem w wydłużeniu czasu przeżycia wolnego od progresji. Na tomiaśt 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 dośtych pacjentów we wnioskowanym wskazaniu. Lek jest refundowany jedynie w dwóch krajach UE i EFTA o wyższych od Polski PKB per capita (Norwegia, Niemcy). Finansowanie leku na podstawie dotychczasowych wyników badań naukowych i na warunkach cenowych zaproponowanych przez wnioskodawcę należy uznać za przedwczesne.</p>	<p>statystycznie wydłużenia przeżycia całkowitego. Brak jest badań dotyczących oceny jakości życia chorych w rozważanej populacji chorych, co jest ważne w przypadku omawianego leku, który wywołuje częste i poważne działania niepożądane, takie jak m.in. neutropenia, małopłytkowość i hipokaliemia.</p> <p>Francuska agencja Haute Autorité de Santé w rekomendacji z 2016 roku uznała, że stosowanie leku Farydak nie wiąże się z poprawą rzeczywistej korzyści pacjentów we wnioskowanym wskazaniu. Niemieckie Gemeinsame Bundesausschuss w 2016 roku uznało, że zakres wartości dodanej panobinostat w ocenianym wskazaniu jest niewymierny.</p> <p>W porównaniu ze schematem bortezomib+deksametazon oceniana terapia jest nieefektywna kosztowo - nawet przy uwzględnieniu zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Wyniki porównania wskazującego na efektywność kosztową ocenianego schematu względem terapii lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem należy traktować z ostrożnością, gdyż bazują na wynikach porównania pośredniego, w których nie wykazano istotnych statystycznie różnic.</p> <p>Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na znaczny wzrost wydatków płatnika, wynoszący od 19 mln zł do 22 mln zł rocznie.</p> <p>Lek jest refundowany jedynie w dwóch, na 31 wskazanych, krajach UE i EFTA, które mają wyższy od Polski poziom PKB per capita.</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RKG/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMT
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 64/2015 z dnia 7 maja 2015 r.</b></p> <p><b>Rekomendacja nr 38/2015 z dnia 7 maja 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</b></p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Fosforan etopozydu - podanie leku zawierającego substancję czynną fosforan etopozydu dla pacjentów, którzy wykazują objawy nietolerancji etopozydu lub inne przeciwwskazania do leków zawierających tę substancję czynną we wskazaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10” jako świadczenia gwarantowanego, realizowanego m.in. w szpiczaku plazmocytozym.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Dowody naukowe wskazują iż pacjenci, u których występuje nadwrażliwość na etopozyd, mogą być bezpiecznie leczeni fosforanem etopozydu. Na podstawie badań biorównoważności, nie wykazano istotnych różnic dla etopozydu i fosforanu etopozydu. Dowody naukowe nie wykazały różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy etopozydem a fosforanem etopozydu.</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie leku zawierającego substancję czynną fosforan etopozydu dla pacjentów, którzy wykazują objawy nietolerancji etopozydu lub inne przeciwwskazania do leków zawierających tę substancję czynną, jako świadczenie gwarantowane pod warunkiem tymczasowego objęcia refundacją na okres jednego roku lub dwóch lat i zweryfikowania na podstawie zebranych danych klinicznych i kosztowych ponownej oceny zasadności finansowania ocenianej terapii ze środków publicznych.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe potwierdzają biorównoważność wnioskowanej substancji z etopozydem.</p> <p>Aktualnie refundowany etopozyd występuje w czystej formie, która jest trudno rozpuszczalna w wodzie. U części osób przyjmujących etopozyd w tej formie, występują ciężkie reakcje nadwrażliwości uniemożliwiające kontynuację leczenia. Natomiast substancja wnioskowana jest łatwo rozpuszczalną solą. Zamiana czystej formy na sól etopozydu zmniejsza częstość występowania reakcji alergicznych na etopozyd. Finansowanie wnioskowanego leku może pozwolić na kontynuację leczenia, u osób z objawami nietolerancji etopozydu. Dodatkowo zamiana czystej formy na sól etopozydu pozwala na skrócenie czasu</p>



Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RKG/PP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMT
		<p>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 bezwzględnie refundację, wskazuje na konieczność ewaluacji tej terapii po roku od objęcia finansowaniem wnioskowanego świadczenia. Zebrane dane kosztowe oraz dane dotyczące rzeczywistej efektywności klinicznej, pozwolą na dokładniejszą ocenę omawianej technologii medycznej.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 266/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.</b></p> <p><b>Rekomendacja nr 182/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.</b></p> <p><b>Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</b></p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>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 krwiotwórczych do krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia tym pacjentom z chłoniakiem lub szpiczakiem plazmocytozy, 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. 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</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>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 obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia tym pacjentom z chłoniakiem lub szpiczakiem plazmocytozy, u których mobilizacja tych komórek innymi metodami jest niewystarczająca. (ICD-10: C81-85, C90)“.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Prezes Agencji, przywołując 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>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RKG/PP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMT
	<p>HSC u chorych, u których była ona niewystarczająca przy zastosowaniu innych schematów terapeutycznych.</p> <p>Stosowanie pleryksafu (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.</p> <p>Określone przez wnioskodawcę kryteria włączenia i wyłączenia chorych do programu nie spełniają tego warunku.</p> <p>Podstawą do utworzenia programu lekowego powinien być cały algorytm wymienionego wyżej postępowania, z uwzględnieniem kryteriów zastosowania PXF, umożliwiających zawężenie populacji do grupy chorych, dla których są ku temu wskazania. Nie jest jasne na jakich zasadach organizacyjnych i finansowych miałyby być kontynuowane w ramach programu terapia przy użyciu PXF w terapii skojarzonej, z wykorzystaniem preparatów finansowanych w inny sposób.</p> <p>Wnioskodawca konstruując projekt programu założył użycie określonej liczby dawek PXF, a nie uzyskanie określonego efektu leczenia. W praktyce klinicznej może zaistnieć tendencja przedłużania leczenia do momentu osiągnięcia maksymalnych korzyści, co może podważyć wnioski wynikające z AE oraz AWB przedłożone przez wnioskodawcę [...]. Powstanie również ryzyko niedostosoowania określonej przez wnioskodawcę rocznej</p>	<p>Niezasadne jest tworzenie odrębnego programu lekowego wyłącznie dla stosowania pleryksafu, 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 pleryksafu (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.</p> <p>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 nie wiele poprawia szacowane w analizie wnioskodawcy koszty refundacji.</p> <p>Podstawą do utworzenia programu lekowego powinien być cały algorytm wymienionego wyżej postępowania, z uwzględnieniem kryteriów zastosowania PXF, umożliwiających zawężenie populacji do grupy chorych, dla których są ku temu wskazania. Nie jest jasne na jakich zasadach organizacyjnych i finansowych miałyby być kontynuowane w ramach programu terapia przy użyciu PXF w terapii skojarzonej, z</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RKG/PP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMT
	<p>wielkości dostaw PXF w stosunku do potrzeb świadczeniobiorców.</p> <p>[...].</p> <p>Konieczne jest również prowadzenie dalszych badań dotyczących działań niepożądanych PXF, także w kontekście ryzyka stymulacji i namnażania komórek nowotworowych przy użyciu antagonistów CXCR4 (chemokine receptor type 4). Konieczne są dalsze obserwacje (analizy) i prace badawcze w tym zakresie.</p>	<p>wykorzystaniem preparatów finansowanych w inny sposób.</p> <p>Wnioskodawca konstruując projekt programu założył użycie określonej liczby dawek PXF, a nie uzyskanie określonego efektu leczenia. W praktyce klinicznej może zaistnieć tendencja przedłużania leczenia do momentu osiągnięcia maksymalnych korzyści, co może podważyć wnioski wynikające z przeprowadzonych analiz przedłożonych przez wnioskodawcę.</p> <p>Zaproponowany RSS tym bardziej nie będzie miał wówczas istotnego wpływu na zmniejszenie kwoty refundacji przedmiotowego produktu leczniczego.</p> <p>W przypadku stosowania przez lekarzy PXF w większych ilościach w celu maksymalizacji efektu terapeutycznego, istnieje zagrożenie, iż określona przez wnioskodawcę roczna wielkość dostaw PXF, nie będzie wystarczająca aby zaspokoić potrzeby świadczeniobiorców.</p> <p>Zwraca uwagę porównywalny w grupach pleryksaforu (PXF) w skojarzeniu z G-CSF w porównaniu z placebo (PLC) + G-CSF, odsetek pacjentów z udanym zagnieżdżeniem, 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 PXF, także w kontekście ryzyka stymulacji i namnażania komórek nowotworowych przy użyciu antagonistów CXCR4 (chemokine receptor type 4). Konieczne są dalsze obserwacje (analizy) i prace badawcze w tym zakresie.</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RKG/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMT
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 247/2014 z dnia 18 sierpnia 2014 r.</b></p> <p><b>Rekomendacja nr 197/2014 z dnia 18 sierpnia 2014 r.</b></p> <p><b>Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</b></p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>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 miękka, nieokreślone) oraz C90.0 (szpiczak plazmocytozy), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska (przedstawiono dla PCM):</u></p> <p>Odnaleziono 21 publikacji przedstawiających międzynarodowe i polskie zalecenia leczenia szpiczaka plazmocytozy (lata 2011-2014). Zgodnie z wytycznym i praktyki klinicznej, w leczeniu pierwszej linii szpiczaka plazmocytozy, niekwalifikującego się do przeszczepu komórek krwiotwórczych lub chemioterapii wysokodawkowej, najczęściej zaleca się stosowanie schematów opartych na mefalanie, w następnej kolejności bortezomibie, talidomidzie i lenalidomidzie. Żadne z wytycznych nie uwzględniają zastosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w leczeniu szpiczaka plazmocytozy. Większość wytycznych uwzględnia natomiast zastosowanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w leczeniu postaci nawrotowych i opornych szpiczaka plazmocytozy w schemacie dwulekowym z bortezomibem. Doksorubicyna liposomalna pegylowana jest refundowana w tym wskazaniu.</p> <p>Nie odnaleziono badań klinicznych, przeglądów systematycznych ani metaanaliz dotyczących stosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w szpiczaku plazmocytozy.</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając 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></p> <p>Prezes Agencji, przychylając 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 plazmocytozy, nowotworów złośliwych tkanki łącznej i tkanki miękkiej ani rekomendacji finansowych dla doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach C49.9 i C90.0.</p> <p>Odnalezione rekomendacje kliniczne nie uwzględniają zastosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w terapii omawianych wskazań.</p> <p>Zidentyfikowane wytyczne dotyczące leczenia postaci nawrotowych i opornych szpiczaka plazmocytozy wymieniają zastosowanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w schemacie dwulekowym z bortezomibem. Doksorubicyna liposomalna pegylowana jest refundowana w tym wskazaniu.</p> <p>W opinii ekspertów klinicznych brak jest uzasadnienia do finansowania ze środków publicznych wnioskowanej</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RKG/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMT
		substancji w leczeniu nowotworów złośliwych tkanek miękkich.
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 54/2014 z dnia 24 marca 2014 r.</b></p>	<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 wskazanym 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 plazmocytoowego. 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 wcześniejsze stosowane leczenie. Podobne stanowisko wyrażono już wcześniej w opinii Rady i rekomendacji Prezesa Agencji z dnia 21 października 2013 r.</p>	

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

### 3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w analizowanym wskazaniu. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (dostęp 25.02.2021 r.):

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.nope.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. 37. Rekomendacje refundacyjne dla PwD.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2019 (NICE 2019)	Wskazanie z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu do rystych pacjentów ze szpiczakiem plazmocyto wym, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat zawierający lenalidomid	Brak rekomendacji z powodu braku złożenia dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny.
SMC	Wskazanie z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu do rystych pacjentów ze szpiczakiem plazmocyto wym, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat zawierający lenalidomid	Brak rekomendacji z powodu braku złożenia dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny.
AWMSG	Wskazanie z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu do rystych pacjentów ze szpiczakiem plazmocyto wym, u których stosowano uprzednio co	Brak rekomendacji z powodu braku złożenia dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	najmniej jeden schemat zawierający lenalidomid	
NCPE	-	Nie odnaleziono rekomendacji
HAS 2020	Wskazanie z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu szpiczaka plazmocytozy u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali już co najmniej jedno wcześniejsze leczenie lenalidomidem	HAS rekomenduje stosowanie pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu szpiczaka plazmocytozy u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali już co najmniej jedno wcześniejsze leczenie lenalidomidem.
NHCI	-	Nie odnaleziono rekomendacji
G-BA	-	Nie odnaleziono rekomendacji*
IQWiG	-	Nie odnaleziono rekomendacji
<i>Australian Government Department of Health</i>	-	Nie odnaleziono rekomendacji
PBAC 2019a	Wskazanie z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozym, którzy przeszli lub nie kwalifikują się do przeszczepu komórek macierzystych, i u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat zawierający lenalidomid przez co najmniej 2 cykle	PBAC nie rekomenduje finansowania pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w analizowanym wskazaniu. PBAC uznał, że względu na heterogeniczność między kluczowymi badaniami, pośrednie porównanie z karfilzomibem i deksametazonem (Kd) było trudne do zinterpretowania i nie wykazało w wystarczającym stopniu równoważności między terapiami. PBAC wyraził również obawy, że w przeciwieństwie do Kd, Pvd nie wykazał poprawy w zakresie OS w porównaniu z leczeniem bortezomibem i deksametazonem (Vd).
PBAC 2019b	Wskazanie z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu szpiczaka plazmocytozy u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali już co najmniej jedno wcześniejsze leczenie lenalidomidem	PBAC <b>rekomenduje</b> finansowanie pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w analizowanym wskazaniu. PBAC był przekonany, że stosowanie Pvd będzie związane ze zbliżonymi korzyściami klinicznymi co stosowanie karfilzomibu i deksametazonu (Kd). Zalecenie PBAC dotyczące umieszczenia na liście opierało się między innymi na ocenie, że opłacalność Pvd byłaby akceptowalna, gdyby była



Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		zminimalizowana kosztowo vs Kd, przy czym analiza uwzględnia różnice w zdaniach niepożądanych w różnych terapiach.
PHARMAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji
CADTH 2019	Wskazanie z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu szpiczaka plazmocyto wym u do stych pacjentów, którzy otrzymali już co najmniej jedno wcześniejsze leczenie lenalidomidem	CADTH <b>warunkowo rekomenduje</b> finansowanie pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w analizowanym wskazaniu, pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu.
SBU	-	Nie odnaleziono rekomendacji
FHI	-	Nie odnaleziono rekomendacji

\* ocena dodatkowych korzyści

### 3.2.5 Refundowane technologie medyczne

Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Pvd) nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ z dnia 18 lutego 2021 r.) obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu B (Leki dostępne w ramach programu lekowego) w rozpoznaniu C90.0 są następujące substancje czynne:

- lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Rd),
- pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd),
- daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Dvd),
- karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (KRd),

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ z dnia 18 lutego 2021 r.) w ramach katalogu C. (Leki do stosowania w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu objętym określonym stanem klinicznym) obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są następujące substancje czynne:

- bortezomib, m. in. w szpiczaku plazmocyto wym (C.90.0) zgodnie z aktualnymi zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej,
- bendamustyna, m. in. w szpiczaku plazmocyto wym (C.90.0) w drugiej i następnych liniach leczenia

oraz:

- bleomycyna,

- karboplatyna,
- cisplatyna,
- cyklofosfamid,
- cytarbaina,
- dakarbazyna,
- doksorubicyna,
- epirubicyna,
- etopozyd,
- ifosfamid,
- melfalan,
- pleryksafor,
- winkrystyna.

W ramach katalogu A1. (Leki refundowane dostępane w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym) obecnie ze środków publicznych finansowany jest m.in. deksametazonem we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniach pozarejestrowanych objętych refundacją, tj. w nowotworach złośliwych w ramach leczenia wspomagającego i premedykacji (Obwieszczenie MZ z dnia 18 lutego 2021 r.).

## 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

Pomalidomid jest lekiem posiadającym status leku sierocego. Zgodnie z obowiązującym prawem europejskim (EMA Orphan) jednym z warunków, jakie muszą zostać spełnione w przypadku leków, mających otrzymać status leków sierocych jest brak innej satysfakcjonującej metody diagnozy, prewencji lub leczenia, która mogłaby zostać zarejestrowana w danym wskazaniu, bądź, jeśli taka metoda istnieje, lek mający otrzymać status leku sierocego, musi wykazywać potwierdzone naukowo, istotne korzyści względem wskazanej populacji.

Pomalidomid otrzymał status leku sierocego w terapii chorych ze szpiczakiem plazmocytowym 8 października 2009 roku, natomiast dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej uzyskał 5 sierpnia 2013 roku (Imnovid EMA). Został ponownie oceniony w 2019 r. w związku z wprowadzeniem nowego wskazania, a status leku sierocego został podtrzymany (Imnovid EMA Maintenance).

Przy wyborze komparatorów dla skojarzonego schematu pomalidomidu z bortezomibem i deksametazonem, w terapii pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid i u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu, uwzględniono przede wszystkim istniejącą praktykę kliniczną, dostępność leczenia, a także wytyczne i standardy postępowania.

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) źródłem informacji na temat istniejącej praktyki medycznej mogą być m.in.:

- wykaz świadczeń gwarantowanych;
- analiza rynku sprzedaży leków;
- wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi;
- rejestry (AOTMiT 2016).

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ z dnia 18 lutego 2021 r.) w rozpoznaniu C90.0 (szpiczak plazmocytowy) refundowany jest **lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem**

(Rd), **pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd)**, **daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DvD)** oraz **karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (KRd)** w jednym programie lekowym - B.54 Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy. W ramach katalogu C. (Leki do stosowania w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu objętym określonym stanem klinicznym) refundowany jest m.in. bortezomib i bendamustyna, a w ramach katalogu A1. (Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym) - deksametazon.

Autorzy polskich i międzynarodowych wytycznych przedstawionych w rozdziale 2.1.7 wskazują na wiele możliwych opcji terapeutycznych i schematów leczenia nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozy. Wybór terapii po nawrocie zależy od różnych czynników, takich jak przebyte leczenie i jego skuteczność, czas utrzymywania się odpowiedzi na ostatnie leczenie, toksyczne następstwa leczenia, stan biologiczny chorego, wiek, choroby współistniejące, wydolność nerek i szpiku oraz preferencje pacjenta (PGSz 2021).

Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem pomimo niedawnej daty rejestracji (rozszerzenie wskazań dla pomalidomidu przez EMA miało miejsce 13.05.2019 r.; Imrovid EPAR) został wymieniony w większości wytycznych (najnowsze wytyczne PG Sz z 2021 r., PTOC/PUO z 2019 r., EHA-ESMO z 2021 r., NCI z 2021 r., IMWG z 2021 r. i NCCN z 2021 r.; patrz rozdz. 2.1.7). Schemat PvD jest schematem rekomendowanym przez wytyczne wśród pacjentów po niepowodzeniu terapii z użyciem lenalidomidu. Część wytycznych (PGSz 2021, IMWG 2021) wskazuje na schemat PvD jako schemat pierwszego wyboru w tej populacji chorych.

Zgodnie z wytycznymi PG Sz z 2021 roku w przypadku pierwszej wznowy/progresji u chorych opornych na lenalidomid, w tym leczonych w ramach leczenia podtrzymującego preferowane jest stosowanie terapii:

- **PvD** (pomalidomid, bortezomib oraz deksametazon), zarejestrowanej na podstawie badania Optimmism. W badaniu porównującym terapię PvD z terapią Vd u chorych leczonych wcześniej lenalidomidem mediana czasu wolnego od progresji (PFS) wyniosła 11,2 miesiąca dla grupy badanej w porównaniu do 7,1 dla grupy kontrolnej (HR=0,61). Należy zaznaczyć, że ponad 70% chorych biorących udział w tym badaniu było opornych na lenalidomid, stąd **rekomendacja dla tej terapii w tej właśnie populacji chorych jest bardzo silna.**
- **DvD** (daratumumab, bortezomib oraz deksametazon), którego skuteczność wykazano w badaniu Castor. Mediana PFS w tym badaniu wyniosła 16,7 miesięcy dla terapii DvD, podczas gdy dla grupy kontrolnej (Vd) 7,1 miesiąca (HR=0,31). Należy jednak podkreślić, że w tym badaniu tylko 24% chorych było opornych na lenalidomid, stąd **rekomendacja dla tej chemioterapii jest nieco mniejsza.** Terapia DvD jest finansowana w ramach programu lekowego NFZ u chorych leczonych wcześniej transplantacją autologiczną lub dwiema, bądź trzema liniami leczenia obejmującymi bortezomib i lenalidomid.
- **KD** (karfilzomib-56mg/m<sup>2</sup>, deksametazon), którego skuteczność potwierdzono w badaniu Endeavor. Mediana PFS dla KD wyniosła 18,7 miesiąca w porównaniu do Vd

- 9,4 miesiące (HR=0,53). Odsetek chorych opornych na lenalidomid, którzy wzięli udział w badaniu był zbliżony do badania Castor.

- **PanoVd** (panobinostat w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem), skuteczność tej formy terapii jest umiarkowana, a toksyczność głównie w kontekście przewodu pokarmowego istotna. Panobinostat może być rozważany u chorych, u których wcześniej nie stosowano bortezomibu lub u chorych, u których nie ma przeciwwskazań do ponownego jego stosowania.
- U pacjentów, u których wcześniej nie stosowano bortezomibu lub stosowanie bortezomibu jest zasadne ze względu na długotrwały efekt opcją jest rozważenie ponownej terapii z **powtórna transplantacją autologiczną**. Procedura ta jest rekomendowana chorym, u których pierwsza transplantacja prowadziła do długotrwałej odpowiedzi tj. Trwającej co najmniej 2 lata. U chorych, u których stosowano leczenie podtrzymujące ten okres powinien być dłuższy (PGSz 2021).

Wytyczne PTOK/PUO 2019 wskazują, że schematy trójlekowe, w tym m.in. Pvd i DVd, z uwagi na wykazaną przewagę nad schematami dwulekowymi, powinny być rozważane jako pierwszy wybór u chorych na nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocytozy, jeżeli istnieje możliwość ich zastosowania (PTOK/PUO 2019).

W kolejnych nawrotach istnieje możliwość zastosowania leczenia opartego na starszych lekach, między innymi **bendamustynie**. Możliwe jest skojarzenie z prednizonem (**schemat BP**) lub schematy trójlekowe, z których najbardziej aktywny wydaje się **BVD** (bendamustyna, bortezomib, deksametazon) (PTOK/PUO 2019).

Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej oraz dostępność leków w warunkach polskich potencjalny komparator dla pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w zależności od linii leczenia stanowi, głównie daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem, schematy oparte na bendamustynie, talidomidzie, lenalidomidzie oraz bortezomibie.

Zgodnie z wynikami badania ankietowego przeprowadzonego w lutym 2021 r. wśród 4 ekspertów w dziedzinie hematologii najczęściej stosowanym schematem w docelowej populacji jest schemat **DVd** (patrz *Analiza wpływu na budżet*).

#### Talidomid

Wskazanie rejestracyjne talidomidu dotyczy połączenia z melfalanem i prednizonem w leczeniu pierwszego rzutu nieleczzonego szpiczaka plazmocytozy u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej (Thalidomide Celgene ChPL). Ponadto Rada Przejrzystości i Prezes AOTMiT uważają za zasadne finansowanie talidomidu zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, czyli **w I linii leczenia** plazmocytozy plazmocytozy (patrz rozdz. 3.2.3).

W związku z powyższym, można przypuszczać, że talidomid rzadko będzie stosowany w terapii nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka plazmocytozy w Polsce i tym samym **nie będzie stanowił komparatora** dla analizowanej interwencji.

#### Lenalidomid

Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem refundowany jest w ramach programu lekowego w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy. Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem

plazmocytowym w wieku 18 lat i powyżej, u których spełniony jest co najmniej jeden z warunków:

- stosowano co najmniej dwa poprzedzające protokoły leczenia;
- stosowano uprzednio co najmniej jeden protokół leczenia i wystąpiła po nim polineuropatia obwodowa co najmniej 2 stopnia, jeśli ten protokół obejmował talidomid lub co najmniej 3 stopnia, jeśli ten protokół obejmował bortezomib;
- u chorego nie jest planowane przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i w pierwszym rzucie leczenia stosowano bortezomib (Obwieszczenie MZ z dnia 18 lutego 2021 r.)

Lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem uzyskał pozytywną rekomendację AOTMiT, jednak dotyczyła ona pierwszej linii leczenia chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 94/2020 z dnia 14 grudnia 2020 roku, Rekomendacja nr 94/2020 z dnia 22 grudnia 2020 r. Prezesa AOTMiT).

Ze względu na to, iż pomalidomid jest wskazany do stosowania u pacjentów **wcześniej leczonych lenalidomidem, lenalidomid nie stanowi komparatora** w niniejszej analizie.

#### Panobinostat

Rada Przejrzystości i Prezes AOTMiT nie rekomendują finansowania panobinostatu w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym i (lub) opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący (patrz rozdział 3.2.3). Lek **nie jest refundowany** w Polsce, więc nie stanowi technologii, którą zastąpiłaby analizowana interwencja, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej.

#### Karfilzomib

Karfilzomib w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem, z lenalidomidem i deksametazonem lub tylko z deksametazonem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia (Kyprolis ChPL). Produkt leczniczy Kyprolis, zawierający substancję czynną karfilzomib, został oceniony w 2018 roku (pozytywna ocena Rady Przejrzystości, ale negatywna rekomendacja Prezesa AOTMiT) oraz w 2019 roku (pozytywna ocena Rady przejrzystości i pozytywna rekomendacja Prezesa AOTMiT) (patrz rozdział 3.2.3).

Karfilzomib jest obecnie refundowany w Polsce w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (KRd) w leczeniu chorych w wieku 18 lat i powyżej z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, u których spełnione są następujące warunki:

- stosowano jeden, dwa lub trzy poprzedzające schematy leczenia,
- w którymkolwiek z poprzedzających protokołów leczenia zastosowano bortezomib i/lub lek immunomodulujący (talidomid, lenalidomid lub pomalidomid),
- nie uzyskano remisji częściowej po 4 cyklach wg protokołu zawierającego bortezomib lub stwierdzono progresję choroby po co najmniej 3 cyklach leczenia lenalidomidem i deksametazonem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta protokół leczenia,

- pacjent kwalifikuje się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i przeszczepienia komórek krwiotwórczych (Obwieszczenie MZ z dnia 18 lutego 2021 r.)

Wskazanie refundacyjne karfilzomibu wskazuje na stosowanie w konkretnej populacji pacjentów, zawężonej w szczególności do pacjentów kwalifikujących się do leczenia chemioterapią wysokodawkową, ale również przeszczepienia komórek krwiotwórczych. **Karfilzomib w pierwszej kolejności będzie wybierany u pacjentów przygotowywanych do przeszczepienia. Ze względu na tak specyficzne pozycjonowanie karfilzomibu, pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem nie będzie zastępować karfilzomibu w praktyce lekarskiej.** W związku z powyższym terapia skojarzona karfilzomibu, lenalidomidu i deksametazonu nie stanowi komparatora dla Pvd.

#### Bortezomib

Bortezomib jest wskazywany m.in. w monoterapii lub w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną lub deksametazonem u dorosłych pacjentów z progresją szpiczaka plazmocytozy, 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 Accord ChPL).

Bortezomib jest obecnie finansowany w Polsce w ramach katalogu C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym, zgodnie z aktualnymi zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej (Obwieszczenie MZ z dnia 18 lutego 2021 r.).

Zgodnie z opiniami ekspertów (AOTMiT AWA Darzalex 2018) bortezomib stosowany jest w schematach obejmujących kilka leków (schematy dwu- i trójlekowe), w szczególności w skojarzeniu z deksametazonem (Vd).

**Ponadto, biorąc pod uwagę obecność bardziej skutecznych leków i schematów leczenia, np. DVd - daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (wyniki badania wskazują na większą skuteczność DVd w porównaniu do Vd w analizowanych okresach obserwacji; AOTMiT AWA Darzalex 2018) technologią zastępowaną przez Pvd będzie w szczególności DVd, a nie Vd.**

#### Bendamustyna

Bendamustyna wskazana jest w skojarzeniu z prednizonem w leczeniu **pierwszego rzutu** szpiczaka plazmocytozy (stadium II z progresją lub stadium III wg klasyfikacji Durie-Salmona), u chorych powyżej 65. roku życia, nie kwalifikujących się do zabiegu autologicznego przeszczepiania komórek macierzystych szpiku, u których obecność istotnej klinicznie neuropatii w czasie rozpoznania uniemożliwia leczenie schematami zawierającymi talidomid lub bortezomib - **brak jest zatem zarejestrowanego wskazania dla nawrotowego lub opornego szpiczaka** plazmocytozy (w 2-jej i kolejnych liniach) (Bendamustin Accord ChPL).

W Polsce bendamustyna refundowana jest jednak w drugiej i następnych liniach leczenia (Obwieszczenie MZ z dnia 18 lutego 2021 r.), w związku z czym może stanowić komparator dla Pvd.

Zgodnie z opiniami ekspertów (AOTMiT AWA Darzalex 2018) schematy oparte na bendamustynie są obecnie stosowane w Polsce, a więc stanowią aktualną praktykę kliniczną, która może być zastąpiona przez wprowadzenie Pvd. Nie odnaleziono jednak stanowisk Rady

Przejrzystości i rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących bendamustyny. Co więcej, biorąc pod uwagę obecność bardziej skutecznych leków i schematów leczenia, spodziewane jest stosowanie bendamustyny raczej w ostatnich liniach leczenia.

Jednakże zgodnie z komunikatem do fachowych pracowników ochrony zdrowia opublikowanym w 2017 r. na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) w ostatnio prowadzonych badaniach klinicznych obejmujących stosowanie bendamustyny w niezatwierdzonych schematach w leczeniu skojarzonym lub poza zatwierdzonymi wskazaniami zaobserwowano zwiększoną śmiertelność pacjentów (URPL Bendamustyna).

W związku z brakiem wskazania rejestracyjnego dla bendamustyny do stosowania w populacji chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozym (druga i kolejne linie leczenia), a także zwiększoną śmiertelnością w badaniach klinicznych dla bendamustyny (zgodnie z Komunikatem URPL) **bendamustyna w monoterapii lub w schemacie stanowi komparator dodatkowy dla Pvd o ograniczonym znaczeniu w niniejszej analizie.**

Ponadto, w ramach Analizy Klinicznej nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących stosowanie Pvd z bendamustyną, a odnalezione badania oceniające stosowanie bendamustyny w schematach prowadzone były w populacji pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozym wcześniej nieleczonych (1 linia) lub dotyczyły porównania różnych dawek bendamustyny. W związku z powyższym niemożliwe było również przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego (patrz *Analiza kliniczna*).

#### Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem

Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytozym, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia zawierające zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby (Imnovid ChPL). Refundowany jest również w powyższym wskazaniu, a więc **w trzeciej i kolejnych liniach leczenia. Może więc stanowić komparator dla pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem tylko w wyżej wspomnianych liniach leczenia.**

Należy jednak uwzględnić, że **terapię trójlekową (w tym daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem) w wytycznych praktyki klinicznej są uważane za terapię skuteczniejszą** (PTOK/PUO 2019, ASCO 2019). Zaleca się stosowanie terapii trójlekowych (jako terapii standardowych) zamiast dwulekowych, które są zalecane w szczególnych przypadkach (NCCN 2021).

Biorąc powyższe pod uwagę w niniejszej analizie **pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem wybrano jako komparatora dodatkowy** dla Pvd w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozy.

W ramach *Analizy Klinicznej* nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie Pvd w porównaniu z pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (Pd). Odnalezione badania nie pozwalają na przeprowadzenie porównania pośredniego ze względu na brak wspólnego komparatora w badaniach (w badaniach dla Pd komparatorem był deksametazonem, Pd w innym schemacie dawkowania lub pomalidomid w monoterapii, a w badaniu dla Pvd komparatorem był bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem) oraz różnice w analizowanych populacjach chorych (dwa badania dla Pd dotyczyły populacji opornej



na leczenie lenalidomidem i bortezomibem, a jedno dotyczyło chorych leczonych wcześniej co najmniej 2 terapiami, w tym lenalidomidem i bortezomibem, a mediana wcześniejszych linii leczenia w tych 3 badaniach była dużo wyższa niż w badaniu dla Pvd (5 vs 2 linie - dużo bardziej zaawansowani chorzy/leczeni Pd w porównaniu z Pvd) (patrz *Analiza kliniczna*).

#### Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem

Wskazanie rejestracyjne daratumumabu obejmuje skojarzenie z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię (Darzalex ChPL).

Refundowany jest w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, u pacjentów spełniających jedno z poniższych kryteriów:

- pacjenci u których zastosowano jedną linię leczenia, obejmującą bortezomib oraz przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i celowe jest ponowne leczenie bortezomibem zgodnie z zaleceniami klinicznymi pod warunkiem niewystępowania polineuropatii obwodowej lub bólu neuropatycznego  $\geq 2$  stopnia,
- pacjenci u których zastosowano 2 lub 3 poprzedzające linie leczenia, obejmujące bortezomib i lenalidomid (Obwieszczenie MZ z dnia 18 lutego 2021 r.).

Biorąc pod uwagę, iż kombinacje trójlekowe są związane z większą skutecznością (potwierdzoną badaniami klinicznymi) niż kombinacje 2-lekowe zgodnie z wytycznymi klinicznymi (PTOK/PUO 2019) jako **komparator główny dla Pvd wybrano daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem**.

Podsumowując, **uznano, że daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Dvd, komparator główny), pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd, komparator dodatkowy) oraz schematy leczenia oparte na bendamustynie (komparator dodatkowy o ograniczonym znaczeniu w związku ze zwiększoną śmiertelnością w badaniach klinicznych według Komunikatu URPL oraz odmienną populację wskazaną we wskazaniu rejestracyjnym dla bendamustyny) mogą stanowić komparatory dla pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Pvd) w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia i u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu.**

## 4.2 Charakterystyka komparatorów

Charakterystykę daratumumabu, pomalidomidu (ze szczególnym uwzględnieniem skojarzenia pomalidomidu z deksametazonem) oraz bendamustyny przedstawiono w poniższych rozdziałach.

Charakterystykę bortezomibu i deksametazonu przedstawiono w aneksie 7.3.

### 4.2.1 Daratumumab

Komparator główny w niniejszej analizie stanowi **daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem**. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane

dotyczące daratumumabu na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostepnej na stronie Europejskiej Agencji Leków dla preparatu Darzalex® (Darzalex ChPL). Dane dotyczace bortezomibu i deksametazonu przedstawiono w aneksie: rozdz. 7.3.1 i 7.3.2.

Tab. 38. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - daratumumab.

<p><b>Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN</b></p>	<p>Darzalex<sup>®</sup>, 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.</p> <p>Produkt Darzalex<sup>®</sup> jest dostępny:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w fiolkach 5 ml zawierających 100 mg daratumumabu (20 mg daratumumabu w 1 ml)</li> <li>• w fiolkach 20 ml zawierających 400 mg daratumumabu (20 mg daratumumabu w 1 ml).</li> </ul>
<p><b>Kod ATC i nazwa grupy</b></p>	<p>Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, przeciwciała monoklonalne, Kod ATC: L01XC24</p>
<p><b>Substancja czynna</b></p>	<p>Daratumumab</p>
<p><b>Wskazanie</b></p>	<p>Daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem, melfalanem i prednizonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocyto wym, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych.</p> <p>Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocyto wym, którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych.</p> <p>Daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocyto wym, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.</p> <p>Daratumumab w monoterapii u dorosłych pacjentów z nawrotnym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocyto wym, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.</p>
<p><b>Dawkowanie</b></p>	<p>Przed i po infuzji daratumumabu należy podać leki w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją (IRR, ang. <i>infusion related reactions</i>)<sup>*</sup>.</p> <p><u>Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem (schemat cyklu 3-tygodniowego)</u></p> <p>Zalecana dawka produktu leczniczego Darzalex<sup>®</sup> wynosi 16 mg/kg masy ciała podawana we wlewie dożylnym zgodnie ze schematem dawkowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tygodnie: 1. do 9. - raz w tygodniu (w sumie 9 dawek);</li> <li>• tygodnie: 10. do 24. - co 3 tygodnie (w sumie 5 dawek), przy czym pierwszą dawkę podaje się w 10 tygodniu;</li> <li>• od 25. do progresji choroby - co 4 tygodnie, przy czym pierwszą dawkę podaje się w 25 tygodniu.</li> </ul>

	<p>Po rozcieńczeniu daratumumab należy podać w infuzji dożylniej z następującą szybkością początkową:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pierwsza infuzja (w 1. tyg.) - objętość rozcieńczenia 1000 ml, szybkość infuzji w 1. godz. 50 ml/godz.;</li> <li>• druga infuzja (w 2. tyg.)** - objętość rozcieńczenia 500 ml, szybkość infuzji w 1. godz. 50 ml/godz.;</li> <li>• kolejne infuzje (od 3. tyg.)*** - objętość rozcieńczenia 500 ml, szybkość infuzji w 1. godz. 100 ml/godz..</li> </ul> <p>Można rozważyć stopniowe zwiększanie szybkości infuzji (50 ml/godzinę co godzinę do maksymalnej szybkości infuzji 200 ml/godzinę) tylko przy braku reakcji związanych z infuzją.</p> <p><u>Dawkowanie bortezomibu i deksametazonu na podstawie badania klinicznego (Darzalex ChPL)</u></p> <p>Bortezomb podawany we wstrzyknięciu podskórnym lub infuzji dożylniej w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie (dni: 1., 4., 8. i 11.) w powtarzalnych cyklach terapii trwających 21 dni (3 tygodnie) przez 8 cykli.</p> <p>Deksametazon podawany doustnie w dawce 20 mg w dniach: 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. każdego z 8 cykli bortezomibu lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów &gt;75 lat, BMI &lt; 18,5; źle kontrolowaną cukrzycą lub wcześniej szją nie tolerancją terapii steroidami.</p>
<b>Droga podania</b>	<p>Produkt Darzalex® jest przeznaczony do stosowania dożylnego. Jest podawany w dożylniej infuzji po rozcieńczeniu w 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań</p>
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Daratumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1k, które łączy się z białkiem CD38 prezentowanym w dużej ilości na powierzchni komórek nowotworowych szpiczaka plazmocytozowego, a także na innych rodzajach komórek i tkanek w różnych poziomach. Białko CD38 ma wiele funkcji, takich jak: receptor pośredniczący w adhezji komórek, przenoszenie sygnałów i aktywność enzymatyczna.</p> <p>Daratumumab wykazał w warunkach in vivo silne hamowanie wzrostu komórek nowotworowych z ekspresją CD38. Na podstawie badań in vitro stwierdzono, że daratumumab może wykorzystywać wiele funkcji efektorowych, skutkując immunologiczną śmiercią komórek nowotworowych. Te badania wskazują, że daratumumab może indukować lizę komórek nowotworowych za pomocą cytotoksyczności zależnej od układu dopełniacza, cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał i fagocytozy komórek zależnej od przeciwciał w nowotworach z ekspresją CD38. Liza indukowana daratumumabem zmniejszała liczbę komórek supresorowych pochodzenia szpikowego (CD38+MDSCs), regulatorowych komórek T (CD38+Tregs) i komórek B (CD38+Bregs). Komórki T (CD3+, CD4+ i CD8+) także mają ekspresję CD38 zależną od etapu rozwoju i poziomu aktywacji. Podczas terapii daratumumabem stwierdzano</p>

	<p>istotne zwiększenie bezwzględnej liczby i odsetka limfocytów T CD4+ i CD8+ T w pełnej krwi obwodowej oraz szpiku kostnym. Ponadto sekwencjonowanie DNA receptora komórek T potwierdziło, że podczas terapii daratumumabem zwiększa się klonalność komórek T, co wskazuje na właściwości immunomodulacyjne, które mogą wpływać na odpowiedź kliniczną.</p> <p>Daratumumab indukuje apoptozę w warunkach in vitro po wiązaniu krzyżowym z udziałem receptora Fc. Ponadto daratumumab modulował aktywność enzymatyczną CD38, hamując aktywność cykazy i stymulując aktywność hydrolazy. Znaczenie tych działań in vitro nie jest do końca poznane i w warunkach klinicznych ani nie wiadomo jakie są ich implikacje na rozwój komórek nowotworowych.</p>
--	--

\*W razie wystąpienia IRR o jakimkolwiek stopniu/nasileniu, należy natychmiast przerwać infuzję produktu leczniczego DARZALEX i podjąć leczenie objawów.

\*\*Rozcieńczenie w 500 ml dla dawki 16 mg/kg m. c. można zastosować tylko w przypadku brak IRR w pierwszym tygodniu. W przeciwnym razie, należy zastosować rozcieńczenie w 1000 ml.

\*\*\*Zmodyfikowane początkowe szybkości (100 ml /godzinę) kolejnych infuzji (tj. od trzeciej infuzji) można stosować tylko przy braku IRR podczas poprzednich infuzji. W przeciwnym razie należy kontynuować postępowanie wskazane dla szybkości infuzji w tygodniu 2.

#### 4.2.1.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny daratumumabu.

Tab. 39. Status rejestracyjny daratumumabu.

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia: 20 maj 2016 r. Data przedłużenia pozwolenia: 24 kwietnia 2017 r.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p>Daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem, melfalanem i prednizonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytozym, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych.</p> <p>Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytozym, którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych.</p> <p>Daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozym, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.</p> <p>Daratumumab w monoterapii u dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytozym, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.</p>
<b>Status leku sierociego</b>	Przyznany przez Komisję Europejską 17 lipca 2013 w szpiczaku plazmocytozym (mnogim) (EU /3/13/1153).

**Warunki dopuszczenia do obrotu**

Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania.

#### 4.2.1.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

#### 4.2.1.3 Przedawkowanie

##### Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Nie było przypadku przedawkowania w badaniach klinicznych. W badaniu klinicznym podawano dożylnie dawki do 24 mg/kg.

##### Leczenie

Nie ma specjalnego antidotum do stosowania przy przedawkowaniu produktu leczniczego Darzalex®. W razie przedawkowania należy obserwować pacjenta pod kątem jakichkolwiek objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych i wdrożyć niezwłocznie odpowiednie leczenie objawowe.

#### 4.2.1.4 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 20\%$ ) były: reakcje związane z infuzją, zmęczenie, nudności, biegunka, zaparcia, gorączka, duszność, kaszel, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, obrzęki obwodowe, astenia, czuciowa neuropatia obwodowa i zakażenie górnych dróg oddechowych.

Ciężkimi działaniami niepożądanymi były: zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych, posocznica, obrzęk płuc, grypa, gorączka, odwodnienie, biegunka i migotanie przedsionków.

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

W badaniu MMY3006 liczba komórek CD34+ była mniejsza w ramieniu D-VTd w porównaniu z ramieniem VTd (mediana: D-VTd:  $6,3 \times 10^6/\text{kg}$ ; VTd  $8,9 \times 10^6/\text{kg}$ ) i wśród osób, które zakończyły etap mobilizacji, więcej pacjentów w grupie D-VTd otrzymywało pleriksafor w porównaniu do pacjentów w ramieniu VTd (D-VTd: 21,7%; VTd: 7,9%). Wskaźniki wszczepienia i rekonstrukcji układu krwiotwórczego były podobne wśród osób z przeszczepieniem w ramionach D-VTd i VTd (D-VTd: 99,8%; VTd: 99,6% oceniane za pomocą powrotu do norm liczby granulocytów obojętnochłonnych  $>0,5 \times 10^9/\text{l}$ , leukocytów  $>1,0 \times 10^9/\text{l}$  i płytek krwi  $>50 \times 10^9/\text{l}$  bez transfuzji).

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

**Tab. 40. Działania niepożądane u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozym, leczonych produktem leczniczym Darzalex® w dawce 16 mg/kg.**

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości	Częstość (%)	
			Wszystkie stopnie	Stopnie 3-4
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc <sup>1</sup>	Bardzo często	16	10
	Zapalenie oskrzeli		17	2
	Zakażenie górnych dróg oddechowych <sup>1</sup>		41	3
	Zakażenie dróg moczowych	Często	8	1
	Grypa		5	1*
	Posocznica <sup>1</sup>		4	4
	Zakażenie cytomegalowirusem <sup>1</sup>		1	<1*
Reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B <sup>2</sup>	Niezbyt często	-	-	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neupenia <sup>1</sup>	Bardzo często	44	39
	Trombocytopenia <sup>1</sup>		31	19
	Niedokrwistość <sup>1</sup>		27	12
	Limfopenia <sup>1</sup>		14	11
	Leukopenia <sup>1</sup>		12	6
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna <sup>2</sup>	Rzadko	-	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszony apetyt	Bardzo często	12	1
	Hiperglikemia	Często	7	3
	Hipokalcemia		6	1
	Odwodnienie		3	1*
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa czuciowa neuropatia	Bardzo często	32	3
	Parastezje		11	<1
	Ból głowy		12	<1*
Zaburzenia serca	Migotanie przedsionków	Często	4	1
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze <sup>1</sup>	Bardzo często	10	5
Zaburzenia układu oddechowego	Kaszel <sup>1</sup>	Bardzo często	25	<1*
	Duszność <sup>1</sup>		21	3

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości	Częstość (%)	
			Wszystkie stopnie	Stopnie 3-4
klatki piersiowej i śródpiersia	Obrzęk płuc <sup>1</sup>	Często	1	<1
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często	32	4
	Zaparcia		33	1
	Nudności		26	2*
	Wymioty		16	1*
	Zapalenie trzustki <sup>1</sup>	Często	1	1
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	Bardzo często	18	2
	Skurcze mięśni		14	<1*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Bardzo często	26	4
	Obrzęki obwodowe <sup>1</sup>		26	1
	Gorączka		23	2
	Astenia		21	2
	Dreszcze	Często	9	<1*
Urazy, zaficienia, powiktania po zabiegach	Reakcje związane z infuzją <sup>2</sup>	Bardzo często	40	4

\*Brak stopnia 4.

<sup>1</sup>Wskazuje zbiorczy termin.

<sup>2</sup>Działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu produktu do obrotu.

<sup>3</sup>Reakcje związane z infuzją obejmują określone przez badaczy terminy związane z infuzją, patrz poniżej.

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Reakcje związane z infuzją*

W badaniach klinicznych (monoterapia i terapie skojarzone; N=2066) częstość występowania IRR każdego stopnia wynosiła 37% podczas pierwszej (16 mg/kg mc., tydzień 1.) infuzji produktu leczniczego Darzalex®, 2% podczas infuzji w tygodniu 2. i zbiorczo 6% podczas następnych infuzji. Mniej niż 1% pacjentów miało IRR stopnia 3./4. w tygodniu 2. i podczas następnych. Mediana czasu do wystąpienia reakcji wyniosła 1,5 godzin (zakres: 0 do 72,8 godzin). Częstość modyfikacji infuzji z powodu reakcji wyniosła 36%. Mediany czasów trwania infuzji 16 mg/kg mc. dla infuzji w tygodniu 1., tygodniu 2. i kolejnych infuzji wyniosły około 7; 4 i 3 godziny.

Ciężkie IRR obejmowały skurcz oskrzeli, duszność, obrzęk krtani, obrzęk płuc, niedotlenienie i nadciśnienie tętnicze. Inne niepożądane IRR obejmowały: zatkanie nosa, kaszel, dreszcze, podrażnienie gardła, wymioty i nudności.

Gdy podawanie produktu leczniczego DARZALEX zostało przerwane na czas ASCT (badanie MMY3006) przez medianę 3,75 (zakres: 2,4; 6,9) miesięcy, po ponownym rozpoczęciu



podawania produktu Darzalex® częstość IRR wynosiła 11% przy pierwszej infuzji po ASCT. Szybkość infuzji/objętość rozcieńczenia, zastosowana po ponownym rozpoczęciu leczenia była taka, jak podczas ostatniej infuzji produktu Darzalex® przed przerwaniem leczenia z powodu ASCT. IRR występujące przy ponownym rozpoczęciu leczenia produktem Darzalex® po ASCT były zgodne pod względem objawów i nasilenia (stopień 3/4: <1%) ze zgłoszonymi we wcześniejszych badaniach w tygodniu 2. lub kolejnych infuzjach.

W badaniu MMY1001, pacjenci otrzymujący daratumumab w terapii skojarzonej (n=97) otrzymywali pierwszą dawkę 16 mg/kg mc. daratumumabu w tygodniu 1., rozdzieloną na dwa dni tj. 8 mg/kg mc., odpowiednio, w dniu 1. i w dniu 2. Częstość występowania IRR jakiegokolwiek stopnia wyniosła 42%, a 36% pacjentów doświadczyło IRR w dniu 1. Tygodnia 1., 4% w dniu 2. Tygodnia 1., i 8% podczas kolejnych infuzji. Mediana czasu do wystąpienia reakcji wyniosła 1,8 godziny (zakres: 0,1 do 5,4 godzin). Częstość przerwania infuzji z powodu reakcji wyniosła 30%. Mediana czasu infuzji wyniosła 4,2 godziny w Tygodniu 1. dniu 1., 4,2 godziny w Tygodniu 1. dniu 2. i 3,4 godziny dla kolejnych infuzji.

### *Zakażenia*

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy DARZALEX w terapii skojarzonej, zakażenia stopnia 3. lub 4. stwierdzano z następującymi częstościami:

W badaniach u pacjentów z nawrotami/lekoopornością: DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 27%, Rd: 23%; DPd: 28%

W badaniach u pacjentów z nowym rozpoznaniem: D-VMP:23%, VMP:15%, DRd: 32%, Rd: 23%; DVTd: 22%, VTd: 20%.

Zapalenie płuc było najczęściej zgłaszanym w badaniach, ciężkim zakażeniem (stopień 3. lub 4.).

W badaniach z aktywną kontrolą, przerwania leczenia z powodu zakażeń nastąpiły u 1-4% pacjentów.

Głównymi przyczynami zgonów z powodu infekcji były zapalenie płuc i posocznica.

U pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną z produktem DARZALEX zgłaszano następujące zakażenia ze skutkiem śmiertelnym (stopień 5):

W badaniach pacjentów z nawrotami/lekoopornością: DVd: 1%, Vd: 2%; DRd: 2%, Rd: 1%; DPd: 2%

W badaniach pacjentów z nowym rozpoznaniem: D-VMP: 1%, VMP: 1%; DRd: 2%, Rd: 2%; DVTd: 0%, VTd: 0%.

Klucz: D = daratumumab; Vd = bortezomib-deksametazon; Rd = lenalidomid-deksametazon; Pd = pomalidomid, deksametazon; VMP = bortezomib-melfalan-prednizon; VTd = bortezomib-talidomid-deksametazon.

### *Hemoliza*

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

## 4.2.2 Pomalidomid

Komparator dodatkowy w niniejszej analizie stanowi **pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem**. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące pomalidomidu na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków dla preparatu Innovid® (Imnovid ChPL). Dane dotyczące deksametazonu przedstawiono w aneksie: rozdz. 7.3.2

**Tab. 41. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - pomalidomid.**

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN</b>	Patrz rozdz. 3.1.
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Patrz rozdz. 3.1.
<b>Substancja czynna</b>	Patrz rozdz. 3.1.
<b>Wskazanie</b>	Patrz rozdz. 3.1.
<b>Dawkowanie dla terapii skojarzonej z deksametazonem</b>	<p>Leczenie musi być rozpoczęte i prowadzone pod nadzorem lekarzy, którzy mają doświadczenie w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym.</p> <p><u>Dawkowanie - pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem</u></p> <p>Zalecana dawka początkowa to 4 mg pomalidomidu doustnie raz na dobę w dniach od 1 do 21, w powtarzanych 28-dniowych cyklach.</p> <p>Zalecana dawka deksametazonu to 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego 28-dniowego cyklu leczenia.</p> <p>Leczenie z zastosowaniem pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych objawów toksyczności.</p> <p><u>Dostosowanie dawki pomalidomidu lub przerwanie leczenia</u></p> <p>Wytyczne dotyczące przerwania leczenia i zmniejszania dawki pomalidomidu w przypadku wystąpienia związanych z nim działań niepożądanych przedstawiono w Tab. 26, Tab. 27.</p> <p><u>Dostosowanie dawki deksametazonu</u></p> <p>Wytyczne dotyczące dostosowywania dawki deksametazonu w przypadku wystąpienia związanych z nim działań niepożądanych przedstawiono w Tab. 28. Wytyczne dotyczące zmniejszania dawki deksametazonu w przypadku wystąpienia związanych z nim działań niepożądanych przedstawiono w Tab. 42.</p>
<b>Droga podania</b>	Patrz rozdz. 3.1.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Patrz rozdz. 3.1.

Tab. 42. Zmniejszenie dawki deksametazonu (dla Pd).

Poziom dawki	Wiek ≤ 75 lat	Wiek > 75 lat
Dawka poczatkowa	40 mg	20 mg
Poziom dawki -1	20 mg	12 mg
Poziom dawki -2	10 mg	8 mg

Należy zakonczyc leczenie deksametazonem, jezli pacjent w wieku ≤ 75 lat nie toleruje dawki 10 mg lub jezli pacjent w wieku > 75 lat nie toleruje dawki 8 mg.

#### 4.2.2.1 Status rejestracyjny komparatora

Patrz rozdz. 3.1.1.

#### 4.2.2.2 Przeciwwskazania

Patrz rozdz. 3.1.2.

#### 4.2.2.3 Przedawkowanie

Patrz rozdz. 3.1.3

#### 4.2.2.4 Działania niepozadane

##### Podsumowanie profilu bezpieczenstwa

Najczesciej zgłaszanyimi w badaniach klinicznych działaniami niepozadanymi byly zaburzenia krwi oraz ukkladu chlonnego, w tym niedokrwistosc (45,7%), neutropenia (45,3%) oraz trombocytopenia (27%); zaburzenia ogolne i stany w miejscu podania, w tym zmeczenie (28,3%), goraczka (21%), obrzek obwodowy (13%); zakażenia i zarażenia pasozytnicze, w tym zapalenie pluc (10,7%). Działania niepozadane dotyczace neuropatii obwodowej zgloszono u 12,3% pacjentow, natomiast zylnej choroby zakrzepowo-zatorowej - u 3,3% pacjentow. Najczesciej zgłaszanyimi działaniami niepozadanymi 3. lub 4. stopnia byly zaburzenia krwi i ukkladu chlonnego, w tym neutropenia (41,7%), niedokrwistosc (27%) i trombocytopenia (20,7%); zakażenia i zarażenia pasozytnicze, w tym zapalenie pluc (9%); zaburzenia ogolne i stany w miejscu podania, w tym zmeczenie (4,7%), goraczka (3%) oraz obrzek obwodowy (1,3%). Najczesciej zgłaszanyim cięzkim działaniem niepozadanym bylo zapalenie pluc (9,3%). Inne zgłaszane cięzkie działania niepozadane obejmowaly goraczke neutropeniczną (4%), neutropenie (2,0%), trombocytopenie (1,7%) oraz zdarzenia zylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (1,7%).

Działania niepozadane wystepowaly czesciej w trakcie pierwszych 2 cykli leczenia pomalidomidem.

##### Tabelaryczne zestawienie działan niepozadanym

W randomizowanym badaniu CC-4047-MM-003 302 pacjentom z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytozym podawano pomalidomid w dawce 4 mg raz na dobe przez 21 dni kazdego 28-dniowego cyklu w skojarzeniu z mala dawka deksametazonu podawana raz w tygodniu.

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych pomalidomidem z deksametazonem wymieniono poniżej, według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania wszystkich działań niepożądanych oraz działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia.

Częstości występowania działań niepożądanych to częstości zgłoszone w badaniu pomalidomidu z deksametazonem CC-4047-MM-003 (n = 302). W obrębie każdej klasy układów i narządów oraz każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości zdefiniowano zgodnie z aktualnymi wytycznymi i są one następujące: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ).

**Tab. 43. Działania niepożądane obserwowane w badaniu klinicznym MM-003 u pacjentów leczonych pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem.**

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 (zakażenia bakteryjne, wirusowe oraz grzybicze, w tym zakażenia oportunistyczne) <u>Często</u> Posocznica neutropeniczna Odoskrzelowe zapalenie płuc Zapalenie oskrzeli Zakażenie dróg oddechowych Zakażenie górnych dróg oddechowych Zapalenie nosogardzieli Półpasiec	<u>Bardzo często</u> Posocznica neutropeniczna Zapalenie płuc (zakażenia bakteryjne, wirusowe oraz grzybicze, w tym zakażenia oportunistyczne) Odoskrzelowe zapalenie płuc Zakażenie dróg oddechowych Zakażenie górnych dróg oddechowych <u>Niezbyt często</u> Zapalenie oskrzeli Posocznica
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	<u>Niezbyt często</u> Rak podstawnokomórkowy skóry Rak płaskonabłonkowy skóry	<u>Niezbyt często</u> Rak podstawnokomórkowy skóry Rak płaskonabłonkowy skóry
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Bardzo często</u> Neutropenia Trombocytopenia Leukopenia Niedokrwistość <u>Często</u> Gorączka neutropeniczna	<u>Bardzo często</u> Neutropenia Trombocytopenia Niedokrwistość <u>Często</u> Gorączka neutropeniczna Leukopenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<u>Bardzo często</u> Zmniejszony apetyt <u>Często</u> Hiperkaliemia Hiponatremia	<u>Często</u> Hiperkaliemia Hiponatremia <u>Niezbyt często</u> Zmniejszony apetyt

<b>Klasy układów i narządów/Zalecana terminologia</b>	<b>Wszystkie działania niepożądane/ Częstość występowania</b>	<b>Działania niepożądane 3.-4. Stopnia/ Częstość występowania</b>
Zaburzenia psychiczne	<u>Często</u> Splątanie	<u>Często</u> Splątanie
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Często</u> Zmniejszony poziom świadomości Neuropatia obwodowa czuciowa Zawroty głowy Drżenie	<u>Często</u> Zmniejszony poziom świadomości <u>Niezbýt często</u> Neuropatia obwodowa czuciowa Zawroty głowy Drżenie
Zaburzenia ucha i błędnika	<u>Często</u> Zawroty głowy	<u>Często</u> Zawroty głowy
Zaburzenia naczyniowe	<u>Często</u> Zakrzepica żył głębokich	<u>Niezbýt często</u> Zakrzepica żył głębokich
Zaburzenie układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<u>Bardzo często</u> Duszność Kaszel <u>Często</u> Zatorowość płucna	<u>Często</u> Duszność <u>Niezbýt często</u> Zatorowość płucna Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	<u>Bardzo często</u> Biegunka Nudności Zaparcia <u>Często</u> Wymioty Krwawienie z przewodu pokarmowego	<u>Często</u> Biegunka Wymioty Zaparcia <u>Niezbýt często</u> Nudności Krwawienie z przewodu pokarmowego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<u>Niezbýt często</u> Hiperbilirubinemia	<u>Niezbýt często</u> Hiperbilirubinemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskónej	<u>Często</u> Wysypka Świąd	<u>Często</u> Wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<u>Bardzo często</u> Ból kości Kurcze mięśni	<u>Często</u> Ból kości <u>Niezbýt często</u> Kurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<u>Często</u> Zaburzenia czynności nerek Zatrzymanie moczu	<u>Często</u> Zaburzenia czynności nerek <u>Niezbýt często</u> Zatrzymanie moczu

Klasy układów i narządów/Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane/ Częstość występowania	Działania niepożądane 3.-4. Stopnia/ Częstość występowania
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	<u>Często</u> Ból w obrębie miednicy	<u>Często</u> Ból w obrębie miednicy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Bardzo często</u> Zmęczenie Gorączka Obrzęk obwodowy	<u>Często</u> Zmęczenie Gorączka Obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne	<u>Często</u> Zmniejszona liczba neutrofilii Zmniejszona liczba białych krwinek Zmniejszona liczba płytek krwi Zwiększona aktywność aminotransferazy	<u>Często</u> Zmniejszona liczba neutrofilii Zmniejszona liczba białych krwinek Zmniejszona liczba płytek krwi Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej

Zestawienie działań niepożądanych obserwowanych po wprowadzeniu do obrotu przedstawiono w Charakterystyce Produktu Leczniczego (Imnovid ChPL).

#### Opis wybranych działań niepożądanych

Patrz rozdz. 3.1.4.

### 4.2.3 Bendamustyna

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące bendamustyny na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej w Rejestrze Produktów Leczniczych (Rejestr PL) dla preparatu Bendamustine Accord® (Bendamustine Accord ChPL).

**Tab. 44. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - bendamustyna.**

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN</b>	<p>Bendamustine Accord®, 2,5 mg/ml, proszek do sporządzenia koncentratu do infuzji.</p> <p>Produkt Bendamustine Accord® jest dostępny w opakowaniach zawierających:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 fiolek, po 25 mg bendamustyny chlorowodoru (w postaci bendamustyny chlorowodoru jednowodnego), 05909991198145;</li> <li>• 5 fiolek, po 100 mg bendamustyny chlorowodoru (w postaci bendamustyny chlorowodoru jednowodnego), 05909991198183.</li> </ul> <p>Dostępne są również opakowania zawierające 1 fiolek po 100 mg, 10 fiolek po 10 mg oraz 20 fiolek po 25 mg nie refundowane w Polsce.</p>
--	--

<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Leki przeciwnowotworowe, cytostatyki alkilujące. Kod ATC: L01A A09.
<b>Substancja czynna</b>	ben damustyna
<b>Wskazanie dotyczące szpiczaka plazmocyto wego</b>	Szpiczak plazmocyto wy (stadium II z progresją lub stadium III wg klasyfikacji Durie-Salmona) - leczenie pierwszego rzutu w sko jarzeniu z prednizonem, u chorych powyżej 65. roku życia, nie kwalifiku jących się do zabiegu autologicznego przeszczepiania komórek macierzystych szpiku, u któ rych obecność istotnej klinicznie neuropatii w czasie rozpoznania uniemożliwia leczenie schematami zawierającymi talidomid lub bortezomib.
<b>Dawkowanie</b>	<p>Lek należy podawać we wlewie dożylnym przez 30 - 60 minut. Podawanie leku musi odbywać się pod nadzorem lekarza przeszkolonego i doświadczonego w stosowaniu leków cytostatycznych.</p> <p>Upośledzenie czynności szpiku może powodować zwiększoną toksyczność hematologiczną chemioterapii. Dlatego też leczenia nie należy rozpoczynać, jeśli liczba leukocytów i (lub) płytek krwi jest mniejsza niż, odpowiednio 3000/<math>\mu</math>l lub 75 000/<math>\mu</math>l.</p> <p><u>Szpiczak plazmocyto wy</u></p> <p>Chlorowoderek ben damustyny w dawce 120 - 150 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w dniach 1. i 2., prednizon w dawce 60 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, dożylnie lub doustnie w dniach 1. do 4., co 4 tygodnie.</p> <p>Leczenie należy przerwać lub odroczyć, jeżeli liczba leukocytów i (lub) płytek krwi zmniejszy się odpowiednio poniżej 3000/<math>\mu</math>l lub 75 000/<math>\mu</math>l. Leczenie można wznowić, gdy liczba leukocytów zwiększy się powyżej 4000/<math>\mu</math>l, a płytek krwi powyżej 100 000/<math>\mu</math>l.</p> <p>Najmniejszą liczbę leukocytów i płytek krwi obserwuje się po 14-20 dniach. Regeneracja następuje po 3-5 tygodniach. Zaleca się ścisłe kontrolowanie morfologii krwi w trakcie prze rw między kolejnymi podaniami leku.</p> <p>W przypadku wystąpienia toksyczności niehematologicznej dawka leku powinna być zmniejszona w oparciu o najwyższy zaobserwowany stopień toksyczności wg klasyfikacji CTC (ang. Common Toxicity Criteria) w poprzedzającym cyklu leczenia.</p> <p>W przypadku wystąpienia toksyczności trzeciego stopnia zalecane jest zmniejszenie dawki o 50%. W przypadku wystąpienia toksyczności czwartego stopnia zalecane jest przerwanie leczenia. Jeśli konieczna jest zmiana dawkowania, nową obliczoną indywidualnie, zredukowaną dawkę należy zastosować zarówno w 1. jak i 2. dniu modyfikowanego cyklu leczenia.</p>
<b>Druga podania</b>	Dożylnie
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Chlorowoderek ben damustyny jest alkilującym lekiem przeciwnowotworowym o wyjątkowych właściwościach. Działanie przeciwnowotworowe i cytobójcze tego leku wynika

	<p>przebiegu wszystkich z tworzenia wiązania krzyżowych pojedynczej i podwójnej nici DNA w drodze alkilacji. W rezultacie dochodzi do zaburzenia czynności macierzy DNA, syntezy i naprawy DNA.</p> <p>W badaniach na liniach ludzkich komórek nowotworowych, chłoniaków bendamustyna charakteryzowała się działaniem odmiennym od działania innych leków alkilujących. Nie stwierdzono oporności krzyżowej lub stwierdzono jedynie niewielką oporność krzyżową na ten związek w ludzkich liniach komórek nowotworowych wykazujących różne mechanizmy oporności, co najmniej częściowo, z powodu względnie długotrwałej interakcji z DNA. Ponadto, w badaniach klinicznych wykazano, że nie istnieje pełna oporność krzyżowa pomiędzy bendamustyną, a antracyklinami, związkami alkilującymi lub rytuksymabem.</p>
--	--

#### 4.2.3.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny bendamustyny.

Tab. 45. Status rejestracyjny bendamustyny.

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia: 5 listopada 2014 r.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p>Leczenie pierwszego rzutu przewlekłej białaczki limfocytowej (stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta) u chorych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludabiny.</p> <p>Chłoniaki niezłazmiczne o powolnym przebiegu - w monoterapii u chorych z progresją w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab.</p> <p>Szpiczak plazmocytozy (stadium II z progresją lub stadium III wg klasyfikacji Durie-Salmona) - leczenie pierwszego rzutu w skojarzeniu z prednizonem, u chorych powyżej 65. roku życia, nie kwalifikujących się do zabiegu autologicznego przeszczepiania komórek macierzystych szpiku, u których obecność istotnej klinicznie neuropatii w czasie rozpoznania uniemożliwia leczenie schematami zawierającymi talidomid lub bortezomib.</p>
<b>Status leku sierociego</b>	Brak
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Brak

#### 4.2.3.2 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Okres karmienia piersią.
- Ciężka niewydolność wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy > 3,0 mg/dl).



- Żółtaczkę.
- Ciężkie upośledzenie czynności szpiku i głębokie zmiany morfologii krwi (zmniejszenie liczby leukocytów poniżej 3000/ $\mu$ l i/lub liczby płytek krwi poniżej 75 000/ $\mu$ l).
- Poważny zabieg chirurgiczny wykonany w okresie krótszym niż 30 dni przed rozpoczęciem leczenia.
- Zakażenia, zwłaszcza przebiegające z leukocytopenią.
- Szczepienie przeciw żółtej febrze.

#### 4.2.3.3 Przedawkowanie

Podczas podawania leku w 30-minutowym wlewie dożylnym, raz na trzy tygodnie, maksymalna tolerowana dawka bendamustyny wynosiła 280 mg/m<sup>2</sup>. Kardiologiczne objawy niepożądane stopnia 2, wg CTC z odpowiadającymi zmianami niedokrwiennymi w EKG uznane zostały za objawy ograniczające dawkę.

W kolejnym badaniu, w którym chlorowodorek bendamustyny podawano w 30-minutowym wlewie w dniach 1. i 2., co trzy tygodnie, maksymalna tolerowana dawka wynosiła 180 mg/m<sup>2</sup>. Toksyczność ograniczającą dawkę stanowiła trombocytopenia stopnia 4. Kardiologiczne objawy niepożądane nie miały wpływu na dawkowanie leku w tym badaniu.

##### Postępowanie w przypadku przedawkowania

Swoiste antidotum nie istnieje. Skutecznymi środkami zaradczymi ograniczającymi hematologiczne działania niepożądane mogą być: przeszczepienie szpiku kostnego, przetoczenie produktów krwiopochodnych (masa płytkowa, koncentrat krwinek czerwonych) lub podanie hematopoetycznych czynników wzrostu.

Chlorowodorek bendamustyny i jego metabolity są usuwane z organizmu dializą jedynie w ograniczonym stopniu.

#### 4.2.3.4 Działania niepożądane

Najczęstsze działania niepożądane chlorowodoru bendamustyny to objawy hematologiczne (leukopenia, trombocytopenia), toksyczność dermatologiczna (reakcje nadwrażliwości), objawy ogólnoustrojowe (gorączka), objawy ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty).

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tab. 46. Działania niepożądane u pacjentów leczonych bendamustyną.

Klasyfikacja układów narządów	Bardzo często*	Często*	Niezbęd często*	Rzadko*	Bardzo rzadko*	Częstość nieznaną*
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia NOK**, zakażenia oportunistyczne (w tym wirusem półpaśca, wirusem cytomegalii, wirusem zapalenia wątroby typu B)	-	zapalenia płuc wywołane <i>Pneumocystis jirovecii</i>	posocznica	niezwyczajne zapalenie płuc	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	-	zespół rozpadu guza	zespół mielodysplastyczny, ostra białaczka szpikowa	-	-	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	leukopenia NOK**, trombocytopenia	krwotok, niedokrwistość, neutropenia	pancytopenia	niewydolność szpiku kostnego	hemoliza	-
Zaburzenia układu immunologicznego	-	reakcje nadwrażliwości NOK**	-	reakcja anafilaktyczna, reakcja anafilaktyczna	wstrząs anafilaktyczny	-
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy	bezsennność, zawroty głowy	-	senność, bezgłos	zaburzenia smaku, parestezje, obwodowa neuropatia czuciowa, zespół antycholinergiczny,	-

Klasyfikacja układów narządów	Bardzo często*	Często*	Niezbyt często*	Rzadko*	Bardzo rzadko*	Częstość nieznaną*
					zaburzenia neurologiczne, ataksja, zapalenie mózgu	
Zaburzenia serca	-	zaburzenia czynności serca takie jak palpacje, dławica piersiowa, zaburzenia rytmu	wysiłek do osie rdzia, zawał serca, niewydolność serca	-	tachykardia	migotanie przedsionków
Zaburzenia naczyniowe	-	niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze	-	ostra niewydolność krążenia	zapalenie żył	-
Zaburzenie układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	zaburzenia czynności płuc	-	-	włóknienie płuc	zapalenie płuc, krwotok do pęcherzyków płucnych
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, wymioty	biegunka, zaparcia, zapalenie jamy ustnej	-	-	krwotoczne zapalenie przełyku, krwawienie z przewodu pokarmowego	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	tykanie, zaburzenia skórne NOK**, pokrzywka	-	rumień, zapalenie skóry, świąd, wysypka plamisto-grudkowa,	-	zespół Stevensa - Johnsona, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, osutka

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często*	Często*	Niezbyt często*	Rzadko*	Bardzo rzadko*	Częstość nieznaną*
				nadmierna podatliwość		polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	-	zanik miesiączki	-	-	bezpłodność	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	-	-	-	-	niewydolność nerek
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-	-	-	-	-	niewydolność wątroby
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zapalenie błon śluzowych, osłabienie, gorączka	ból, dreszcze, odwodnienie, jadłowstręt	-	-	niewydolność wielonarządowa	-
Badania diagnostyczne	niski poziom hemoglobiny, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie stężenia mocznika	zwiększenie aktywności AspAT/AlaT, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie stężenia biliubiny, hipokaliemia	-	-	-	-

\*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  $< 1/1\,000$ ) i bardzo rzadko ( $< 1/10\,000$ ), częstość nieznaną (nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych);

\*\*NOK - nieopisane w innej kategorii.

### Opis wybranych dzialani niepozadanych

Istnieja pojedyncze doniesienia o wystapieniu martwicy po przypadkowym podaniu pozanaczyniowym, zespolu lizy guza oraz anafilaksji. U pacjentow, u ktorych stosujesi leki alkilujace (w tym bendamustyne) obseruuje sie zwiekszone ryzyko rozwoju zespolu mielodysplastycznego i ostrej bialaczki szpikowej. Do rozwoju wtornego nowotworu moze dojsc nawet kilka lat po zakonczeniu chemioterapii.

## 5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

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 (FDA Guidance 2018):

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS; konieczna randomizacja, niekonieczne zaślepienie badania);
- wyniki końcowe dotyczące objawów (samooceńa wyników leczenia przez pacjenta, ang. *patient-reported outcomes*, PROs; badania randomizowane),
- przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS) lub przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival*, EFS; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie w badaniach);
- odsetek odpowiedzi obiektywnych (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach);
- odpowiedź całkowita (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach);
- 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 w badaniach).

Zgodnie z zaleceniami opracowanymi przez *International Myeloma Workshop Consensus Panel 1* skuteczność interwencji w szpiczaku plazmocytozym 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 (ang. *duration of response*, DOR) i jeśli to możliwe: czas do następnego leczenia (ang. *time to next treatment*, TNT), pięcioletnie przeżycie całkowite i dziesięcioletnie przeżycie całkowite. Szczególnie ważne jest, aby były analizowane dwie zmienne: TTP i PFS (Rajkumar 2011).

W analizie efektywnosci klinicznej uwzględniono punkty koncowe, ktore dotycza jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz sa istotne z perspektywy chorego, a jednoczesnie byly przedmiotem oceny w badaniach klinicznych.

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

*Pierwszorzedowy punkt koncowy:*

- przezytie bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS);

*Drugorzędowe punkty koncowe:*

- przezytie calkowite (OS),
- odsetek odpowiedzi na leczenie (wraz z odsetkami roznych typow odpowiedzi na leczenie),
- czas trwania odpowiedzi na leczenie,
- czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie.

Ocene bezpieczenstwa przeprowadzono na podstawie wlaczonych do analizy randomizowanych badan klinicznych. W analizie opartej na badaniach RCT uwzględniono nastepujace koncowe parametry dotyczace bezpieczenstwa:

- zgony,
- powazne zdarzenia niepozadane,
- zdarzenia niepozadane powodujace przerwanie leczenia,
- hematologiczne zdarzenia niepozadane,
- niehematologiczne zdarzenia niepozadane,
- wystepowanie drugiego nowotworu pierwotnego.

Inne zdarzenia niepozadane potencjalnie zwiazane z leczeniem. Przedstawione powyzej efekty kliniczne (zarowno w zakresie skutecznosci klinicznej, jak i profilu bezpieczenstwa) sa w sposob jednoznaczny zwiazane z oceniana jednostka chorobowa i jej przebiegiem oraz odzwierciedlaja medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak rowniez pozwola na ocene efektywnosci klinicznej porownywanych schematow leczenia.

## 5.1 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej wlaczone zostana badania pierwotne (prospektywne badania randomizowane z grupa kontrolna), opracowania wtorne (przeгляdy systematyczne i raporty HTA) oraz badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (pozwalajace na ocene efektywnosci praktycznej Pvd, bez ograniczenia ze wzgledu na rodzaj badania, w tym rowniez bez grupy kontrolnej).

## 6 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania pomalidomidu (Imnovid®, Celgene) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid i u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu.

W niniejszej analizie daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Dvd) wybrano jako komparator główny, a pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd) oraz schematy leczenia oparte na bendamustynie zostały wybrane jako komparatory dodatkowe dla pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w analizowanym wskazaniu (patrz 4.1).

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 47. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).**

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorosli chorzy (wiek 18 lat i powyżej) z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid i u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu
Interwencja (I)	pomalidomid (Imnovid®, Celgene) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Pvd)
Komparator główny (C <sub>1</sub> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (Dvd),</li> </ul>
Komparatory dodatkowe (C <sub>2</sub> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd),</li> <li>schematy oparte na bendamustynie</li> </ul>
Efekty zdrowotne (O)	ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie wolne od progresji (PFS),</li> <li>przeżycie całkowite (OS),</li> <li>odsetek odpowiedzi na leczenie (wraz z odsetkami różnych typów odpowiedzi na leczenie),</li> <li>czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie,</li> <li>czas trwania odpowiedzi na leczenie,</li> </ul> ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> <li>zgony,</li> <li>poważne zdarzenia niepożądane,</li> <li>zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,</li> <li>hematologiczne zdarzenia niepożądane,</li> <li>niehematologiczne zdarzenia niepożądane,</li> <li>występowanie drugiego nowotworu pierwotnego.</li> </ul>
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> <li>efektywność kliniczna - badania randomizowane z grupą kontrolną,</li> </ul>



Fomefidomid (Imrovid®) wskojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu atonyah z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym wazniej lezonych leza fidomidem

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="619 241 1410 271">• opracowania wtórne - przeglądy systematyczne i raporty HTA,</li><li data-bbox="619 282 1410 340">• badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej</li></ul>

## 7 Aneks

### 7.1 Program lekowy B.54.: Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90.0) z uwzględnieniem wskazania dla PVd

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1	2	3
<p><b>1. Leczenie pomalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem u chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy zgodnie z obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego.</b></p> <p><b>1.1. Kryteria kwalifikacji do leczenia pomalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem:</b> Do programu kwalifikowani są pacjenci:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozym,</li> <li>• w wieku 18 lat i powyżej,</li> <li>• u których stosowano uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid i u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu</li> </ul> <p><b>1.2. Określenie czasu leczenia w programie.</b></p>	<p><b>1. Dawkowanie</b> Dawkowanie i sposób modyfikowania dawek w programie zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego: pomalidomid.</p> <p>Lekarz powinien ocenić, jaką dawkę deksametazonu zastosować, biorąc pod uwagę stan pacjenta.</p> <p>Przed rozpoczęciem terapii zaleca się profilaktykę przeciwwirusową, zapobiegającą reaktywacji wirusa HSV.</p> <p>Zaleca się profilaktykę żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej</p> <p>W przypadku trwałego zakończenia podawania dowolnego produktu leczniczego wchodzącego w skład schematu leczenia, dalsze podawanie</p>	<p><b>1.1. Badania przy kwalifikacji:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>2) stężenie wapnia w surowicy;</li> <li>3) AspAT, AlAT;</li> <li>4) stężenie bilirubiny;</li> <li>5) stężenie kreatyniny;</li> <li>6) klirens kreatyniny;</li> <li>7) stężenie białka M;</li> <li>8) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (do decyzji lekarza)</li> </ol> <p>Badania winny być wykonane w ciągu nie więcej niż 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia.</p> <p>W dniu kwalifikacji i nie wcześniej niż 7 dni przed wydaniem leku pacjentkom mogącym zajść w ciążę należy wykonać test ciążowy o</p>

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1	2	3
<p>Leczenie pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem kontuuje się do progresji choroby (z zastrzeżeniem p. 1.4. niżej) lub wystąpienia nietolerancji leku mimo zastosowania redukcji dawki do 3, 2 lub 1 mg zgodnie z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p><b>1.3. Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bezwzględna liczba neutrofilii <math>&lt; 1 \times 10^9/l</math> i/lub liczba płytek krwi <math>&lt; 50 \times 10^9/l</math> o ile nie wynika to z aktywności choroby;</li> <li>• ciąża;</li> <li>• niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn);</li> <li>• nadwrażliwość na pomalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą.</li> </ul> <p><b>1.4. Kryteria zakończenia udziału w programie.</b></p> <p>Progresja choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia.</p>	<p>pozostałych produktów leczniczych zależy od decyzji lekarza.</p>	<p>czułości min. 25mIU/ml. (przy leczeniu lenalidomidem lub pomalidomidem)</p> <p><b>1.2. Monitorowanie leczenia</b> <b>Przed każdym cyklem leczenia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3) morfologia krwi ze wzorcem osobkowym</li> <li>4) w przypadku leczenia lenalidomidem lub pomalidomidem - test ciążowy o czułości min. 25mIU/ml u pacjentek mogących zająć w ciążę, , zgodnie z zaleceniami z Charakterystyki Produktu Leczniczego</li> </ol> <p>Ocena skuteczności:</p> <p>W przypadku leczenia lenalidomidem lub pomalidomidem: po 6. cyklu leczenia należy wykonać:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>8) stężenie wapnia w surowicy;</li> <li>9) AspAT, AlAT;</li> <li>10) stężenie bilirubiny;</li> <li>11) stężenie kreatyniny;</li> <li>12) klirens kreatyniny;</li> <li>13) stężenie białka M;</li> <li>14) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (do decyzji lekarza).</li> </ol>

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
1	2	3
		<p>Zalecana jest o znaczenie stężenia białka M w surowicy lub moczu nie rzadziej niż co 2 cykle leczenia</p> <p><b>1.3. Monitorowanie programu:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrole ról Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> <li>2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</li> </ol> <p>przekazywanie informacji sprawozdawczo - rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>

## 7.2 Refundowane technologie medyczne

Tab. 48. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w rozpoznaniu C90.0 (Obwieszczenie MZ z dnia 18 lutego 2021 r.).

Substancja czynna	Nazwa, postać dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	I rządowe cenę zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Katalog A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazańi przez rzeñ lub we wskazañi okreñonym staniem klinicznym									
Dexamethasonum	Demazon, tabl., 1 mg	40 szt.	05909991389178	81.2*	23,22	24,38	29,99	ryczałt	4,07
	Demazon, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991389208	81.2*	46,44	48,76	58,57	ryczałt	5,69
	Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991397524	81.2*	234,36	246,08	265,21	ryczałt	28,44
	Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991397258	81.2*	241,92	254,02	273,15	ryczałt	28,44
	Dexamethasone KRKA, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991297768	81.2*	252,72	265,36	284,49	ryczałt	28,44
	Dexamethasone Krka, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991398584	81.2*	46,98	49,33	59,14	ryczałt	5,69
	Dexamethasone Krka, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991397319	81.2*	48,38	50,80	59,97	ryczałt	6,33
	Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991297480	81.2*	50,54	53,07	59,97	ryczałt	8,60
	Dexamethasone KRKA, tabl., 40 mg	20 szt.	05909991297879	81.2*	502,20	527,31	583,08	ryczałt	56,89
	Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg	20 szt.	05909991297683	81.2*	101,09	106,14	119,95	ryczałt	11,38
	Fa bi-Dexamethason, tabl., 1 mg	20 szt.	05904874007854	81.2*	16,96	17,81	14,99	ryczałt	10,17
	Fa bi-Dexamethason, tabl., 1 mg	20 szt.	05909990170517	81.2*	17,05	17,90	14,99	ryczałt	10,26
	Fa bi-Dexamethason, tabl., 500 µg	20 szt.	05904874007861	81.2*	8,48	8,90	7,50	ryczałt	7,09
Fa bi-Dexamethason, tabl., 500 µg	20 szt.	05909990170418	81.2*	8,82	8,95	7,50	ryczałt	7,14	
Gyolphosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blisterów po 10 szt.)	05909990240814	117.1**	72,36	75,98	88,08	bez płatny do limitu	0,00
Prednisonum	Enaorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909991289416	82.5***	7,45	7,82	1,18	bez płatny do limitu	7,02
	Enaorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909990170616	82.5***	7,56	7,94	1,18	bez płatny do limitu	7,14
	Enaorton, tabl., 10 mg	20 szt.	05909990405312	82.5***	16,20	17,01	11,84	bez płatny do limitu	8,50
	Enaorton, tabl., 20 mg	20 szt.	05909990405411	82.5***	21,60	22,68	23,68	bez płatny do limitu	4,27

Fomalidomid (Imroid®) wskazażeniu z bortezomiem i deksametazonem w leczeniu chorych z nowotworem lubopornym szpikowym plazmocytowym wazniej lezorych lenalidomidem

Substancja czynna	Nazwa, postać dawkowa leku	Zawartość opakowania	Kod EAH lub inny kod odpowiadający kodowi EAH	Grupa limitowa	Ilość w opakowaniu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowego	Pozycja odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Enaorton, tabl., 5 mg	100 szt.	0.5909990641192	82.5***	22,45	23,57	29,60	bez płatny do limitu	0,00
	Enaorton, tabl., 5 mg	20 szt.	0.5909990641185	82.5***	9,72	10,21	5,92	bez płatny do limitu	6,17
Prednisolonum	Enaorton, tabl., 5 mg	20 szt.	0.5904374007946	82.4****	9,61	10,09	8,78	ryczałt	7,14
	Enaorton, tabl., 5 mg	20 szt.	0.5909990170715	82.4****	9,71	10,20	8,78	ryczałt	7,25
	Predesol, tabletki, 20 mg	20 tabl.	0.5909991355712	82.4****	27,00	28,35	35,10	ryczałt	4,27
<b>Katalog B. Leki dostępne w ramach programu lekowego</b>									
Drotumumabum	Darzelex, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fioł. 20 ml	0.5909991275235	1187.0, Drotumumab	7589,81	7969,30	7969,28	bez płatny	0,00
	Darzelex, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fioł. 5 ml	0.5909991275228	1187.0, Drotumumab	1897,45	1992,32	1992,32	bez płatny	0,00
Karfilizomib	Kyprolis, proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg	1 fioł.	0.5909991298463	1189.0, Karfilizomib	728,28	764,69	764,69	bez płatny	0,00
	Kyprolis, proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 60 mg	1 fioł.	0.5909991256388	1189.0, Karfilizomib	4369,68	4588,16	4588,14	bez płatny	0,00
Lenalidomidum	Revid, kaps. twarde, 10 mg	21 kaps.	0.5909990086702	1120.0, Lenalidomid	14276,96	14990,81	14990,81	bez płatny	0,00
	Revid, kaps. twarde, 15 mg	21 kaps.	0.5909990086764	1120.0, Lenalidomid	15059,12	15812,08	15812,08	bez płatny	0,00
	Revid, kaps. twarde, 25 mg	21 kaps.	0.5909990086771	1120.0, Lenalidomid	16564,76	17398,00	17398,00	bez płatny	0,00
	Revid, kaps. twarde, 5 mg	21 kaps.	0.5909990086696	1120.0, Lenalidomid	13616,86	14297,70	14297,70	bez płatny	0,00
Fomalidomidum	Imroid, kaps. twarde, 1 mg	21 kaps.	0.5909991185589	1182.0, Fomalidomid	37074,24	38927,95	38927,95	bez płatny	0,00
	Imroid, kaps. twarde, 2 mg	21 kaps.	0.5909991185596	1182.0, Fomalidomid	37074,24	38927,95	38927,95	bez płatny	0,00
	Imroid, kaps. twarde, 3 mg	21 kaps.	0.5909991185602	1182.0, Fomalidomid	37074,24	38927,95	38927,95	bez płatny	0,00
	Imroid, kaps. twarde, 4 mg	21 kaps.	0.5909991185619	1182.0, Fomalidomid	37074,24	38927,95	38927,95	bez płatny	0,00
<b>Katalog C. Leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie wskazań i przeciwwskazań oraz we wskazażeniu określonym stanem klinicznym</b>									

Substancja czynna	Nazwa, postać dawkowa leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Ilość w opakowaniu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowego	Pozycja odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Bleomycin sulphas	Bleomedo, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiołek	1 fiolek po 10 ml	0 59099 90946 963	1005.0, Bleomycinum	97,20	102,06	102,06	bez płatny	0,00
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiolek (100 mg)	0 59020 20241 508	1115.0, Bendamustyna	2484,00	2608,20	1701,00	bez płatny	0,00
	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiolek (25 mg)	0 59020 20241 492	1115.0, Bendamustyna	621,00	652,05	425,25	bez płatny	0,00
	Bendamustine Aaoord, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiolek po 100 mg	0 59099 91198 183	1115.0, Bendamustyna	1620,00	1701,00	1701,00	bez płatny	0,00
	Bendamustine Aaoord, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiolek po 25 mg	0 59099 91198 145	1115.0, Bendamustyna	486,00	510,30	425,25	bez płatny	0,00
	Bendamustine STADA, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiolek po 100 mg	0 59099 91242 022	1115.0, Bendamustyna	1620,00	1701,00	1701,00	bez płatny	0,00
	Bendamustine STADA, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiolek po 25 mg	0 59099 91242 089	1115.0, Bendamustyna	405,00	425,25	425,25	bez płatny	0,00
	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiolek po 100 mg	0 59099 91267 285	1115.0, Bendamustyna	864,00	907,20	907,20	bez płatny	0,00
	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiolek po 25 mg	0 59099 91267 292	1115.0, Bendamustyna	216,00	226,80	226,80	bez płatny	0,00
Bortezomibum	Bortezomib Aaoord, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiolek 6 ml	0 50555 65749 142	1054.0, Bortezomib	249,48	261,95	261,95	bez płatny	0,00
	Bortezomib Aaoord, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiolek	0 50555 65718 339	1054.0, Bortezomib	1080,00	1134,00	1134,00	bez płatny	0,00
	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiolek	0 59064 14000 771	1054.0, Bortezomib	324,00	340,20	324,00	bez płatny	0,00

Substancja czynna	Nazwa, postać dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAH lub inny kod odpowiadający kodowi EAH	Grupa limitowa	Ilość w opakowaniu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowego	Pozycja odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Bortezomi bAdamed, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2,5 mg	1 fioł.	05900411008198	1054.0, Bortezomi b	623,70	654,89	654,89	bez płatny	0,00
	Bortezomi bAdamed, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fioł.	05906414000788	1054.0, Bortezomi b	1134,00	1190,70	1134,00	bez płatny	0,00
	Bortezomi bGlenmark, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fioł.	05902020241461	1054.0, Bortezomi b	280,80	294,84	294,84	bez płatny	0,00
	Bortezomi bGlenmark, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fioł.	05902020241478	1054.0, Bortezomi b	982,80	1031,94	1031,94	bez płatny	0,00
	Bortezomi bmedeo, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fioł.	05909991382124	1054.0, Bortezomi b	172,80	181,44	181,44	bez płatny	0,00
	Bortezomi bmedeo, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fioł.	05909991382131	1054.0, Bortezomi b	270,00	283,50	283,50	bez płatny	0,00
	Bortezomi bSILH, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fioł.	05909991351762	1054.0, Bortezomi b	216,00	226,80	226,80	bez płatny	0,00
	Bortezomi bZentiva, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fioł. proszku	05909991250829	1054.0, Bortezomi b	131,76	138,35	138,35	bez płatny	0,00
	Bortezomi bZentiva, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fioł. proszku	05909991250812	1054.0, Bortezomi b	211,68	222,26	222,26	bez płatny	0,00
Carboplatinum	Carbomedeo, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł. po 100 ml	05909990816194	1005.0, Carboplatinum	260,28	273,29	273,29	bez płatny	0,00
	Carbomedeo, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł. po 15 ml	05909990816168	1005.0, Carboplatinum	39,96	41,96	41,96	bez płatny	0,00
	Carbomedeo, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł. po 45 ml	05909990816170	1005.0, Carboplatinum	102,06	107,16	107,16	bez płatny	0,00
	Carbomedeo, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł. po 5 ml	05909990816156	1005.0, Carboplatinum	18,25	19,16	19,16	bez płatny	0,00
	Carbomedeo, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł. po 60 ml	05909990816187	1005.0, Carboplatinum	173,88	182,57	182,57	bez płatny	0,00



Substancja czynna	Nazwa, postać dawkowa leku	Zawartość opakowania	Kod EAH lub inny kod odpowiadający kodowi EAH	Grupa limitowa	I rządowe ce na zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowego	Pozom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Carboplatin	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiole 5 ml	05909990450015	1005.0, Carboplatinum	24,62	25,85	25,85	bez płatny	0,00
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiole po 15 ml	05909990450022	1005.0, Carboplatinum	45,90	48,20	48,20	bez płatny	0,00
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiole po 45 ml	05909990450039	1005.0, Carboplatinum	139,32	146,29	146,29	bez płatny	0,00
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiole po 60 ml	05909990662753	1005.0, Carboplatinum	186,84	196,18	196,18	bez płatny	0,00
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiole a 15 ml	05909990776733	1005.0, Carboplatinum	36,72	38,56	38,56	bez płatny	0,00
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiole a 45 ml	05909990776740	1005.0, Carboplatinum	104,76	110,00	110,00	bez płatny	0,00
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiole po 5 ml	05909990776726	1005.0, Carboplatinum	12,74	13,38	13,38	bez płatny	0,00
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiole po 60 ml	05909990851053	1005.0, Carboplatinum	131,76	138,35	138,35	bez płatny	0,00
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiole po 15 ml	05909990477425	1005.0, Carboplatinum	41,90	44,00	44,00	bez płatny	0,00
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiole po 45 ml	05909990477432	1005.0, Carboplatinum	102,28	107,39	107,39	bez płatny	0,00
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiole po 5 ml	05909990477418	1005.0, Carboplatinum	24,84	26,08	26,08	bez płatny	0,00	
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiole a 100 ml	05909990953535	1008.0, Cisplatinum	71,28	74,84	74,84	bez płatny	0,00
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiole po 10 ml	05909990953541	1008.0, Cisplatinum	9,08	9,48	9,48	bez płatny	0,00

Substancja czynna	Nazwa, postać dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAH lub inny kod odpowiadający kodowi EAH	Grupa limitowa	I rzędowe oznaczenie	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowego	Pozostawienie odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Gisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do iniekcji, 1 mg/ml	1 fiole po 50 ml	0.5909990958304	1008.0, Gisplatinum	42,12	44,23	44,23	bez płatny	0,00
	Gisplatinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do iniekcji, 1 mg/ml	1 fiole a 10 ml	0.5909990838745	1008.0, Gisplatinum	6,26	6,57	6,57	bez płatny	0,00
	Gisplatinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do iniekcji, 1 mg/ml	1 fiole a 100 ml	0.5909990894772	1008.0, Gisplatinum	62,64	65,77	65,77	bez płatny	0,00
	Gisplatinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do iniekcji, 1 mg/ml	1 fiole a 50 ml	0.5909990838769	1008.0, Gisplatinum	31,32	32,89	32,89	bez płatny	0,00
	Gisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do iniekcji, 1 mg/ml	1 fiole a 100 ml	0.5909990958385	1008.0, Gisplatinum	71,28	74,84	74,84	bez płatny	0,00
	Gisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do iniekcji, 1 mg/ml	1 fiole po 10 ml	0.5909990958481	1008.0, Gisplatinum	9,08	9,48	9,48	bez płatny	0,00
Cytosfosfamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiole po 75 ml	0.5909990241019	1010.1, Cytosfosfamidum inj.	54,96	57,71	57,71	bez płatny	0,00
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiole po 10 ml	0.5909990240913	1010.1, Cytosfosfamidum inj.	14,58	15,31	11,54	bez płatny	0,00
	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blister po 10 szt.)	0.5909990240814	1010.2, Cytosfosfamidum p.o.	72,52	76,15	76,15	bez płatny	0,00
Cytarabinum	Alexa n, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiole po 5 ml	0.5909990640188	1011.1, Cytarabinum	8,42	8,84	8,84	bez płatny	0,00
	Alexa n, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiole po 10 ml	0.5909990181216	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23	bez płatny	0,00
	Alexa n, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiole po 20 ml	0.5909990181223	1011.1, Cytarabinum	84,24	88,45	88,45	bez płatny	0,00
	Alexa n, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiole po 40 ml	0.5909990624985	1011.1, Cytarabinum	168,48	176,90	176,90	bez płatny	0,00
	Cytosan n, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiole z prosz.	0.5909990814614	1011.1, Cytarabinum	83,16	87,32	87,32	bez płatny	0,00

Substancja czynna	Nazwa, postać dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Ilość w opakowaniu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowego	Pozycja odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Cytosar, proszeki rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 fiolek z prosz. + 1 amp. z rozp.	0 590 99 901 54 715	1011.1, Cytosarbi num	11,08	11,58	8,85	bez płatny	0,00
	Cytosar, proszeki rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiolek z prosz. (+ rozp.)	0 590 99 903 14 515	1011.1, Cytosarbi num	41,77	43,86	43,86	bez płatny	0,00
Dacarbazinum	Detimedon 100 mg, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiolek po 100 mg	0 590 99 910 29 500	1012.0, Dacarbazinum	151,20	158,76	158,76	bez płatny	0,00
	Detimedon 1000 mg, proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiolek po 1000 mg	0 590 99 910 29 807	1012.0, Dacarbazinum	151,20	158,76	158,76	bez płatny	0,00
	Detimedon 200 mg, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiolek po 200 mg	0 590 99 910 29 609	1012.0, Dacarbazinum	302,40	317,52	317,52	bez płatny	0,00
	Detimedon 500 mg, proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiolek po 500 mg	0 590 99 910 29 708	1012.0, Dacarbazinum	75,60	79,38	79,38	bez płatny	0,00
Doxorubicinum / Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiolek po 5 ml	0 590 99 904 29 011	1014.1, Doxorubicinum	8,64	9,07	9,07	bez płatny	0,00
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiolek po 50 ml	0 590 99 906 14 837	1014.1, Doxorubicinum	82,08	86,18	86,18	bez płatny	0,00
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiolek po 100 ml	0 590 99 906 14 844	1014.1, Doxorubicinum	164,16	172,37	172,37	bez płatny	0,00
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiolek po 25 ml	0 590 99 904 29 028	1014.1, Doxorubicinum	41,04	43,09	43,09	bez płatny	0,00
	Adriblastin F5, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiolek po 25 ml	0 590 99 904 71 027	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	bez płatny	0,00
	Adriblastin F5, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiolek po 5 ml	0 590 99 904 71 010	1014.1, Doxorubicinum	10,98	11,48	11,48	bez płatny	0,00
	Caelyx / Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiolek po 10 ml	0 590 99 909 83 018	1014.3, Doxorubicinum liposomale pegylatum	1462,86	1536,00	1536,00	bez płatny	0,00
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiolek po 25 ml	0 590 99 908 51 358	1014.1, Doxorubicinum	30,24	31,75	31,75	bez płatny	0,00

Substancja czynna	Nazwa, postać dawkowa leku	Zawartość opakowania	Kod EAH lub inny kod odpowiadający kodowi EAH	Grupa limitowa	Ilość w opakowaniu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowego	Pozycja odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiolel po 100 ml	05909990851409	1014.1, Doxorubicinum	120,96	127,01	127,01	bez płatny	0,00
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiolel po 5 ml	05909990851386	1014.1, Doxorubicinum	6,70	7,04	7,04	bez płatny	0,00
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiolel po 50 ml	05909991141882	1014.1, Doxorubicinum	61,56	64,64	64,64	bez płatny	0,00
	Myocet / Myocet liposomal, proszek, dyspersja i rozpuszczalniki do koncentratu do sporządzenia dyspersji do infuzji, 50 mg	2 zest. po 3 fiolel (1 proszek + 1 liposomal + 1 bufor)	05909990213559	1014.1, Doxorubicinum	3580,20	3759,21	3759,21	bez płatny	0,00
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiolel po 5 ml	05909991104313	1015.0, Epirubicinum	27,00	28,35	28,35	bez płatny	0,00
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiolel po 50 ml	05909991104337	1015.0, Epirubicinum	270,00	283,50	283,50	bez płatny	0,00
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiolel po 100 ml	05909991104344	1015.0, Epirubicinum	540,00	567,00	567,00	bez płatny	0,00
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiolel po 25 ml	05909991104320	1015.0, Epirubicinum	135,00	141,75	141,75	bez płatny	0,00
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwania do infuzji, 2 mg/ml	1 fiolel po 50 ml	05909991029869	1015.0, Epirubicinum	164,16	172,37	172,37	bez płatny	0,00
	Farmorubicin PF5, roztwór do wstrzykiwania do infuzji, 2 mg/ml	1 fiolel po 25 ml	05909990752515	1015.0, Epirubicinum	128,50	134,93	134,93	bez płatny	0,00
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiolel po 5 ml	05909990776115	1016.0, Etoposidum	20,52	21,55	21,55	bez płatny	0,00
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiolel po 10 ml	05909990776214	1016.0, Etoposidum	41,04	43,09	43,09	bez płatny	0,00
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiolel po 20 ml	05909990776313	1016.0, Etoposidum	82,08	86,18	86,18	bez płatny	0,00
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiolel po 2,5 ml	05909990776016	1016.0, Etoposidum	12,31	12,93	12,93	bez płatny	0,00
	Etoposid Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiolel po 10 ml	05909991233297	1016.0, Etoposidum	30,13	31,64	31,64	bez płatny	0,00

Substancja czynna	Nazwa, postać dawkowa leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Ilość w opakowaniu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowego	Procent odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Etoposyd Aaad, koncentrat do sporządzenia roztworu do iniekcji, 20 mg/ml	1 fiolek po 20 ml	0 5909991233 308	1016.0, Etoposydum	60,37	63,39	63,39	bez płatny	0,00
	Etoposyd Aaad, koncentrat do sporządzenia roztworu do iniekcji, 20 mg/ml	1 fiolek po 5 ml	0 5909991198 121	1016.0, Etoposydum	11,88	12,47	12,47	bez płatny	0,00
Ifosfamidum	Ifosfamid, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiolek	0 5909990241 118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44	bez płatny	0,00
	Ifosfamid, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiolek	0 5909990241 217	1023.0, Ifosfamidum	217,62	228,50	228,50	bez płatny	0,00
Melphalanum	Alkeran, tabl. powł., 2 mg	25 szt.	0 5909990283 514	1098.0, Melphalanum	233,64	245,32	245,32	bez płatny	0,00
Fluixoforum	Mozobil, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiolek po 1,2 ml	0 5909990728 473	1126.0, Fluixoforum	25142,40	26399,52	26399,52	bez płatny	0,00
Vinorelbina sulfas	Vinorelbina Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiolek po 1 ml	0 5909990669 498	1041.0, Vinorelbina sulfas	24,84	26,08	26,08	bez płatny	0,00
	Vinorelbina Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiolek po 5 ml	0 5909990669 528	1041.0, Vinorelbina sulfas	124,20	130,41	130,41	bez płatny	0,00

\*Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego. \*\*Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące - cyklofosfamid. \*\*\*Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison. \*\*\*\*Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison.

## 7.3 Charakterystyka komparatorów

### 7.3.1 Bortezomib

W tabeli ponizej przedstawiono szczegolowe dane dotyczace bortezomibu na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostepnej na stronie Europejskiej Agencji Lekow dla preparatu Bortezomib Accord® (Bortezomib Accord ChPL).

**Tab. 49. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - bortezomib.**

<b>Nazwa handlowa, postac i dawka - opakowanie - kod EAN</b>	Bortezomib Accord® 3,5 mg, proszek do sporzadzania roztworu do wstrzykiwan, EAN 5055565718339. Po rozpuszczeniu 1 ml roztworu do wstrzykiwan podskoinych zawiera 2,5 mg bortezomibu. Po rozpuszczeniu 1 ml roztworu do wstrzykiwan dozynnych zawiera 1 mg bortezomibu. Pod innymi nazwami handlowymi dostepny jest rowniez bortezomib w postaci proszek do sporzadzania roztworu do wstrzykiwan, 1 mg (1 fiolka w opak.) – po rozpuszczeniu 1 ml roztworu do wstrzykiwan dozynnych zawiera 1 mg bortezomibu.
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX02.
<b>Substancja czynna</b>	Bortezomib
<b>Wskazanie dotyczace szpiczaka plazmocyto wym wczesniej leczonego</b>	Bortezomib Accord jest wskazany w monoterapii lub w skojarzeniu z pegylowana liposomalna dokso rubicyna lub deksametazonem u doroslych pacjentow z progresja szpiczaka plazmocyto wym, ktorzy wczesniej otrzymali co najmniej jeden inny program leczenia oraz u ktorzych zastosowano juz przeszczepienie hematopoetycznych komorek macierzystych lub osob, ktore nie kwalifikuja sie do niego
<b>Dawkowanie dla terapii skojarzonej z deksametazonem</b>	Bortezomib Accord podaje sie we wstrzykniciu dozynnym lub podskoinym w zalecanej dawce 1,3 mg /m <sup>2</sup> powierzchni ciata, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11 w 21 dniowym cyklu leczenia. Opisany trzytygodniowy okres jest u wazany za jeden cykl leczenia. Pomiedzy podaniem kolejnych dawek produktu Bortezomib Accord powinny uplynac co najmniej 72 godziny. Deksametazon podaje sie doustnie w dawce 20 mg w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. cyklu leczenia Bortezomib Accord. Pacjenci uzyskujacy odpowiedz lub stabilizacje choroby po 4 cyklach terapii skojarzonej moga kontynuowac to samo skojarzone leczenie przez maksymalnie 4 dodatkowe cykle. <u>Dostosowanie dawek podczas leczenia</u> Leczenie bortezomibem nalezy przerwac na pocztku jakiegokolwiek toksycznego dzialania niehematologicznego 3. stopnia lub na pocztku jakiegokolwiek toksycznego dzialania na uklad krwiotworczy 4. stopnia. Nie dotyczy to neuropatii,

	<p>której w ChPL. Po ustąpieniu działań toksycznych leczenie bortezomibem można ponownie rozpocząć w dawce o 25% niższej (dawka 1,3 mg/m<sup>2</sup> zmniejszona do 1,0 mg/m<sup>2</sup>; dawka 1,0 mg/m<sup>2</sup> zmniejszona do 0,7 mg/m<sup>2</sup>). Jeżeli objawy toksyczności nie ustąpią lub dojdzie do ich powrotu po podaniu najmniejszej dawki produktu, należy rozważyć zakończenie stosowania bortezomibu, chyba że korzyści z leczenia wyraźnie przeważą nad ryzykiem.</p> <p>Dawkowanie z pomalidomidem i deksametazonem patrz rozdz. 3.1 (Tab. 25).</p> <p>Dawkowanie z daratumumabem i deksametazonem patrz rozdz. 4.2.1 (Tab. 38).</p>
<p><b>Droga podania</b></p>	<p>Bortezomib Accord 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest dostępny wyłącznie do sporządzania roztworu do wstrzykiwań dożylnych.</p> <p>Bortezomib Accord 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest dostępny do sporządzania roztworu do wstrzykiwań dożylnych lub podskórnym.</p>
<p><b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b></p>	<p>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.</p> <p>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<sub>1/2</sub> wynoszącym 20 minut. Dowodzi to, że hamowanie proteasomu przez bortezomib jest odwracalne.</p> <p>Hamowanie proteasomu przez bortezomib wpływa wielorako na komórki nowotworowe, w tym (lecz nie tylko) poprzez zmianę białek regulacyjnych kontrolujących progresję cyklu komórkowego i aktywację czynnika jądrowego kappa B [ang. nuclear factor kappa B (NF-κB)]. Zahamowanie proteasomu powoduje zatrzymanie cyklu komórkowego i apoptozę. NF-κB 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</p>

	<p>zdolność komórek szpiczaka do wzajemnego oddziaływania z mikrośrodowiskiem szpiku.</p> <p>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 <i>in vivo</i> powoduje spowolnienie wzrostu nowotworu w licznych nieklinicznych modelach nowotworów, w tym w szpiczaku plazmocytozym.</p> <p>Dane dotyczące bortezomibu pochodzące z badań <i>in vitro</i> i <i>ex vivo</i> oraz modeli zwierzęcych sugerują, że zwiększa on różnicowanie i czynność osteoblastów oraz hamuje czynność osteoklastów. Efekty te stwierdzano u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozym z zaawansowaną chorobą osteolityczną i leczonych bortezomibem.</p>
--	---

### 7.3.1.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny bortezomibu.

Tab. 50. Status rejestracyjny bendamustyny.

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia: 5 lipca 2015 r.*
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p>Bortezomib Accord jest wskazany w monoterapii lub w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną lub deksametazonem u dorosłych pacjentów z progresją szpiczaka plazmocytozy, 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.</p> <p>Produkt leczniczy Bortezomib Accord w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem plazmocytozym, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych.</p> <p>Produkt leczniczy Bortezomib Accord w skojarzeniu z deksametazonem, lub deksametazonem i talidomidem wskazany jest w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem plazmocytozym, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych.</p> <p>Produkt leczniczy Bortezomib Accord w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszcz, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.</p>
<b>Status leku sierociego</b>	Brak



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

\*data produktu Velcade (Velcade Ch PL) data wydania pierwszego pozwolenia: 26 kwietnia 2004 r., data ostatniego przedluzenia pozwolenia: 10 stycznia 2014 r.

### 7.3.1.2 Przeciwwskazania

- Nadwrazliwosc na substancje czynna, boron lub na ktoraokolwiek substancje pomocnicza.
- Ostra rozlana naciekowa choroba pluc i osierdzia.

### 7.3.1.3 Przedawkowanie

U pacjentow przedawkowanie z zastosowaniem dawki ponad dwukrotnie wiekszej niz zalecana wiązalo sie z naglym wystapieniem objawowego niedociśnienia i małopłytkowosci oraz zgonem.

Nie jest znane zadne specyficzne antidotum na przedawkowanie bortezomibu. W przypadku przedawkowania nalezy uważnie monitorowac objawy zyciowe u pacjentow oraz nalezy zastosowac wlasciwe leczenie podtrzymujace w celu utrzymania ciscnienia tetniczego krwi [podaż plynow, produktow presyjnych i (lub) lekow o działaniu inotropowym] oraz zapewnienia prawidlowej temperatury ciata.

### 7.3.1.4 Działania niepożądane

#### Podsumowanie profilu bezpieczenstwa

Ciezkie dzialania niepozadane zgłaszane niezbyt czesto podczas terapii bortezomibem obejmowaly niewydolnosc serca, zespól rozpadu guza, nadciśnienie plucne, zespól tylnej odwracalnej encefalopatii, ostre rozlane naciekowe choroby pluc oraz rzadko neuropatie autonomiczna. Najczesciej zgłaszanymi dzialaniami niepozadanymi podczas terapii bortezomibem byly nudnosc, biegunka, zaparcia, wymioty, zmeczenie, goraczka, trombocytopenia, niedokrwistość, neutropenia, obwodowa neuropatia (w tym czuciowa), ból glowy, parestezje, zmniejszenie apetytu, dusznosc, wysypka, półpasiec i ból miesni.

#### Tabelaryczne zestawienie dzialan niepozadanych – szpiczak plazmocytowy

Wymienione w ponizszej tabeli dzialania niepozadane mialy w opinii badaczy co najmniej mozliwy lub prawdopodobny zwiazek przyczynowy ze stosowaniem bortezomibu. Pochodza one ze zintegrowanego zestawu danych od 5 476 pacjentow, z ktorych 3 996 bylo leczonych bortezomibem w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup> pc. W sumie bortezomib w leczeniu PCM otrzymywalo 3 974 pacjentow.

W ponizszej tabeli wymieniono dzialania niepozadane wedlug klasyfikacji ukladow i narzadow oraz czestosci wystepowania. Czestosci wystepowania zdefiniowano w nastepujacy sposob: bardzo czesto (>1/10), czesto (>1/100 do <1/10), niezbyt czesto (> 1/1 000 do <1/100), rzadko (>1/10 000 do <1/1 000) i bardzo rzadko (<1/10 000), czestosc nieznan (nie moze byc okreslona na podstawie dostepnych danych). W obrębie kazdej grupy o okreslonej czestosci wystepowania objawy niepozadane sa wymienione zgodnie ze zmniejszajacym sie nasileniem. Tabele opracowano z zastosowaniem slownictwa 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. 51. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym otrzymujących bortezomib w monoterapii lub w terapii skojarzonej.**

Klasyfikacja ukła dów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	półpasiec (włącznie z postacią rozszaną 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 mia (w tym <i>staphylococcus</i> ), jęczmień, grypa, zapalenie tkanki łącznej, zakażenie związane z obecnością ceownika, zakażenie skóry*, zakażenie ucha*, zakażenie gronkowcem*, zakażenie zęba*
	Rzadko	zapalenie opon mózgowych (w tym bakteryjne), zakażenie wirusem <i>Epstein-Barr'a</i> , opryszczka narządów płciowych, zapalenie migdałków, zapalenie wyrostka sutkowego, powirusowy zespół zmęczenia
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Rzadko	nowotwór złośliwy, białaczka plazmocyto wa, rak nerkowokomórkowy, guz, ziarniak grzybiasty, nowotwór łagodny*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	małopłytkowość*, neutropenia*, niedokrwistość*
	Często	leukopenia*, limfopenia*
	Niezbyt często	pancytopenia*, neutropenia z gorączką, koagulopatia*, leukocytoza*, limfadenopatia, niedokrwistość hemolityczna*
	Rzadko	rozszane wykrzepianie śródnacyniowego, trombocytoza*, zespół nadlepkoci, inne nieokreślone zaburzenia płytek krwi, plamica małopłytkowa, inne nieokreślone zaburzenia krwi, skaza krwotoczna, naciek limfocytami
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	obrzęk naczyniowy#, nadwrażliwość*
	Rzadko	wstrząs anafilaktyczny, amyloidoza, reakcja kompleksów immunologicznych Typu III
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, hipokaliemia*, hiponatremia*, nieprawidłowa glikemia*, hipokalcemia*, nieprawidłowe wyniki badań enzymów*

Klasyfikacja układowi narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
	Niezbyt często	zespól rozpadu guza, brak prawidłowego rozwoju*, hipomagnezemia*, hipofosfatemia*, hiperkaliemia*, hiperkalcemia*, hipematemia*, nieprawidłowe stężenie kwasu moczowego*, cukrzyca*, retencja płynów
	Rzadko	hipemagnezemia*, kwasica, zaburzenia równowagi elektrolitowej*, nadmiar płynów, hipochloremia*, hipowolemia*, hipochloremia*, hiperfosfatemia*, choroba 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*, niepokoój
	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*, zespól tylnej odwracalnej encefalopatii*, neurotoksyczność, zaburzenia drgawkowe*, nerwoból poopryszczkowy, zaburzenia mowy*, zespól niespokojnych nóg, migrena, rwa kulszowa, zaburzenia uwagi, nieprawidłowe odruchy*, omam węchowy
	Rzadko	krwotok wewnątrzczaszkowy (w tym podpajęczynówkowy)*, obrzęk mózgu, przemijający napad niedokrwieny, śpiączka, brak równowagi układu autonomicznego, neuropatia autonomiczna, porażenie nerwów czaszkowych*, porażenie*, niedowład*, zamroczenie, zespól 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 powieki*, zapalenie gałki ocznej*, podwójne widzenie, zespól suchego oka*, podrażnienie oka*, ból oka, nasilone łzawienie, wydzielina z oka

Klasyfikacja układowi narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
	Rzadko	uszkodzenie rogówki*, wytrzeszcz, zapalenie siatkówki, ubytek pola widzenia, inne nieokreślone zaburzenia oka (w tym powieki), nabyte zapalenie gruczołu łzowego, światłowstręt, fotopsja, neuropatia wzrokowa*, zaburzenie widzenia różnego stopnia (do ślepoty wtącznie*),
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	zawroty głowy*
	Niezbyt często	zaburzenie słuchu (w tym szumy)*, zaburzenia słuchu (do głuchoty wtącznie), dyskomfort uszu*
	Rzadko	krwotok z uszu, zapalenie nerwu przedsionkowego, inne nieokreślone zaburzenia uszu
Zaburzenia serca	Niezbyt często	tamponada serca#, zatrzymanie krążenia i oddechu*, migotanie serca (w tym przedsionków), niewydolność serca (w tym lewej i prawej komory)*, arytmia*, tachykardia*, kołatanie serca, dławica piersiowa, zapalenie osierdzia (w tym wysięk osierdziowy)*, kardiomiopatia*, dysfunkcja komór*, bradykardia
	Rzadko	Trzepotanie przedsionków, zawał mięśnia sercowego*, blok przedsionkowo-komorowy*, zaburzenia sercowo-naczyniowe (w tym wstrząs kardiogeny), Torsade de pointes, dławica piersiowa niestabilna, zaburzenia zastawek serca*, niewydolność tętnic wieńcowych, zatrzymanie zatokowe
Zaburzenia naczyniowe	Często	niedociśnienie*, niedociśnienie ortostatyczne, nadciśnienie*
	Niezbyt często	incydent naczyniowo-mózgowy*, zakrzepica żył głębokich*, krwotok*, zakrzepowe zapalenie żył (w tym żył powierzchniowych), zapaść krążeniowa (w tym wstrząs hipowolemiczny), zapalenie żył, nagłe zaczerwienienie*, krwiak (w tym okołonerkowy)*, słabe krążenie obwodowe*, zapalenie naczyń, przekrwienie (w tym gałki ocznej)*
	Rzadko	zatorowość obwodowa, obrzęk limfatyczny, bledź, czernienica bolesna kończyn, rozszerzenie naczyń, odbarwienie żył, niewydolność żylna
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpięcia	Często	duszność*, krwawienie z nosa, zapalenie górnych lub dolnych dróg oddechowych*, kaszel*
	Niezbyt często	zatorowość płucna, wysięk opłucnowy, obrzęk płuc (w tym ostry), krwawienie pęcherzykowe#, skurcz oskrzeli, POChP*, niedotlenienie krwi*, przekrwienie dróg oddechowych*, niedotlenienie narządów i tkanek, zapalenie opłucnej*, czkawka, wyciek z nosa, dysfonia, sapanie

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
	Rzadko	niewydolność oddechowa, zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), bezdech, odma opłucnowa, niedodma, nadciśnienie płucne, krwiopłucie, hiperwentylacja, duszność typu <i>orthopnoe</i> , zapalenie płuc, zasadowica oddechowa, szybkie oddychanie, zwłóknienie płuc, zaburzenia oskrzeli*, hipokapnia*, śródmiąższowa choroba płuc, nacieki w płucach, ucisk w gardle, suchość w gardle, zwiększone wydzielanie w górnych drogach oddechowych, podrażnienie gardła, zespół kaszlowy górnych dróg oddechowych
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	nudności i wymioty*, biegunka*, zaparcia
	Często	krwotok żołądkowo-jelitowy (w tym śluzówkowy)*, niestrawność, zapalenie jamy ustnej*, rozdęcie brzucha, ból jamy ustnej i gardła*, ból brzucha (w tym ból żołądka i jelit)*, zaburzenia w jamie ustnej*, wzdęcia
	Niezbyt często	zapalenie trzustki (w tym przewlekłe)*, krwawe wymioty, obrzęk wańg*, niedrożność żołądka i jelit (w tym niedrożność jelita cienkiego, ileus)*, dyskomfort w jamie brzusznej, owrzodzenie jamy ustnej*, zapalenie jelit*, zapalenie żołądka*, krwawienie z dziąseł, choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa*, zapalenie jelita grubego (w tym spowodowane bakteriami <i>dostridium difficile</i> )*, 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*
	Rzadko	ostre zapalenie trzustki, zapalenie otrzewnej*, obrzęk języka*, wodobrzusze, zapalenie przełyku, zapalenie wańg, nietrzymanie stolca, atonia zwieracza odbytu, kamienie kałowe, owrzodzenia i perforacja żołądka i jelit*, przerost dziąseł, okrężnica olbrzymia, wydzielina z odbytu, pęcherze w jamie ustnej i gardle*, ból wańg, zapalenie ozębnej, szczelina odbytu, zmiana czynności jelit, ból odbytnicy, nieprawidłowe stolce
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	nieprawidłowe wartości enzymów wątrobowych*
	Niezbyt często	hepatotoksyczność (w tym zaburzenia wątroby), zapalenie wątroby*, cholestaza
	Rzadko	niewydolność wątroby, hepatomegalia, zespół Budd-Chiari, cytomegalowirusowe zapalenie wątroby, krwotok wątrobowy, kamica żółciowa
	Często	wysypka*, świąd*, rumień, suchość skóry

Klasyfikacja układowi narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	rumień wielopostaciowy, pokrzywka, ostre neutrofilowe zapalenie skóry z gorączką, toksyczne wykwity skórne, toksyczno-rozpływna nekroliza naskórka, zespół Stevensa-Johnsona <sup>o</sup> , zapalenie skóry <sup>*</sup> , zaburzenia włosów <sup>*</sup> , wybroczyny, siniak, uszkodzenie skóry, plamica, guzki na skórze <sup>*</sup> , łuszczyca, zwiększona potliwość, nocne pocenie, odleżyny <sup>o</sup> , trądzik <sup>*</sup> , pęcherze <sup>*</sup> , zaburzenia pigmentacji <sup>*</sup>
	Rzadko	reakcja skórna, nacieki limfocytarnie Jessnera, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, krwotok podskórny, sinica marmurkowata, stwardnienie skóry, grudki, reakcja nadwrażliwości na światło, tojotok, zimne poty, inne nieokreślone choroby skóry, przebarwienia skóry, owrzodzenia skóry, zmiany płytki paznokcia
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	ból mięśniowo-kościowy <sup>*</sup>
	Często	kurcze mięśni <sup>*</sup> , ból kończyn, osłabienie siły mięśniowej
	Niezbyt często	drgania mięśniowe, obrzęk stawów, zapalenie stawów <sup>*</sup> , sztywność stawów, miopatie <sup>*</sup> , uczucie ciężkości
	Rzadko	rabdomioliza, zespół bólowo-dysfunkcyjny stawu skroniowo-żuchwowego, przetoka, wysięk stawowy, ból szczęki, choroba kości, zakażenia i zapalenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej <sup>*</sup> , torbiel maziówkowa
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	zaburzenia nerek <sup>*</sup>
	Niezbyt często	ostra niewydolność nerek, przewlekła niewydolność nerek <sup>*</sup> , zakażenie dróg moczowych <sup>*</sup> , objawy przedmiotowe i podmiotowe z dróg moczowych <sup>*</sup> , krwiomocz <sup>*</sup> , zastój moczu, zaburzenia oddawania moczu <sup>*</sup> , białkomocz, azotemia, skąpomocz <sup>*</sup> , częstomocz
	Rzadko	podrażnienie pęcherza moczowego
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	krwotok z pochwy, ból narządów płciowych <sup>*</sup> , zaburzenia erekcji
	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	gorączka <sup>*</sup> , zmęczenie, astenia
	Często	obrzęki (w tym obwodowe), dreszcze, ból <sup>*</sup> , złe samopoczucie <sup>*</sup>

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
	Niezbyt często	ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego*, obrzęk twarzy*, reakcja w miejscu wstrzyknięcia*, zaburzenia błon śluzowych*, ból w klatce piersiowej, zaburzenia chodu, uczucie zimna, wynacznienie*, powikłania związane z zastosowaniem cewnika naczyniowego*, zmiany pragnienia*, dyskomfort w klatce piersiowej, uczucie zmiany temperatury ciała*, ból w miejscu wstrzyknięcia*
	Rzadko	zgon (w tym nagły), niewydolność wielonarządowa, krwotok w miejscu wstrzyknięcia*, przepuklina (w tym rozwór)*, upośledzone gojenie, zapalenie*, zapalenie żyły w miejscu wstrzyknięcia*, tkliwość, wrzód, drażliwość, ból w klatce piersiowej nie pochodzący od serca, ból wywołany wprowadzaniem cewnika naczyniowego, uczucie obcego ciała
Badania diagnostyczne	Często	zmniejszenie masy ciała
	Niezbyt często	hiperbilrubinemia*, nieprawidłowy proteinogram*, zwiększenie masy ciała, nieprawidłowe wyniki badania krwi*, zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego
	Rzadko	nieprawidłowe stężenie gazów we krwi*, nieprawidłowy zapis EKG (w tym wydłużenie odstępu QT)*, nieprawidłowy wynik INR (ang. International Normalised Ratio - wystandaryzowany współczynnik czasu protrombinowego)*, zmniejszenie pH żołądkowego, zwiększenie agregacji płytek, zwiększenie stężenia troponiny I, obecność wirusów i dodatnia serologia*, nieprawidłowe wyniki badania moczu*
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często	upadek, kontuzja
	Rzadko	reakcja poprzeczeniowa, złamanie*, dreszcze*, uraz twarzy, uraz stawu*, oparzenia, skaleczenia*, ból wywołany procedurami medycznymi, urazy po napromienieniu*
Procedury medyczne i chirurgiczne	Rzadko	aktywacja makrofagów

\* Wskazuje określenia, które obejmują więcej niż jeden preferowany termin MedDRA; \* raporty po wprowadzeniu do obrotu.

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Uczynnienie wirusa półpaśca*

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

*Istotne różnice w profilu bezpieczeństwa monoterapii bortezomibem podawanym podskórnie w porównaniu do podawania dożylnego*

W badaniu III fazy pacjenci, którzy otrzymywali bortezomib podskórnym w porównaniu do podawania dożylnego mieli o 13% mniejszą całkowitą częstość występowania związanych z leczeniem działań niepożądanych o toksyczności stopnia 3 lub wyższego oraz o 5% mniejszą częstość rezygnacji z leczenia bortezomibem. Całkowita częstość występowania biegunki, bólu żołądka, jelit i brzucha, stanów osłabienia, zakażeń górnych dróg oddechowych i neuropatii obwodowych była o 12%-15% mniejsza w grupie podskórnej niż w grupie dożylnej. Ponadto, częstość występowania neuropatii obwodowych o toksyczności stopnia 3 lub wyższego była o 10 % mniejsza a odsetek rezygnacji z leczenia z powodu neuropatii obwodowych był o 8% mniejszy w grupie podskórnej niż dożylnej.

Sześć procent pacjentów zgłosiło miejscowe działania niepożądane na podanie podskórne, przeważnie było to zaczerwienienie. Reakcje te ustępowały w medianie 6 dni, u dwóch pacjentów była konieczna modyfikacja dawki. 2 (1%) pacjentów miało reakcje o nasileniu ciężkim: 1 przypadek świądu i 1 przypadek zaczerwienienia.

Częstość zgonów podczas terapii wyniosła 5% u osób w grupie podania podskórnego i 7% u osób w grupie podania dożylnego. Zgony z powodu "postępującej choroby" wystąpiły u 18% w grupie podania podskórnego i 9% w grupie podania dożylnego.

### 7.3.2 Deksametazon

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące deksametazonu na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej w Rejestrze Produktów Leczniczych (Rejestr PL) dla preparatu Dexamethasone KRKA® (Dexamethasone KRKA ChPL).

**Tab. 52. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - deksametazon.**

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN</b>	Dexamethasone KRKA® dostępny jest w opakowaniach: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 20 sztuk; 0,5 mg; 05909991353735;</li> <li>• 20 szt.; 4 mg; 05909991297480;</li> <li>• 20 szt.; 8 mg; 05909991297633;</li> <li>• 20 szt.; 20 mg; 05909991297763;</li> <li>• 20 szt.; 40 mg; 05909991297879.</li> </ul> Dostępne są również opakowania zawierające po 10/28/30/50/56/60/100 sztuk tabletek, które nie są refundowane w Polsce.
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Leki kortykosteryoidy do stosowania ogólnoustrojowego, glikokortykosteryoidy, kod ATC: H02AB02.
<b>Substancja czynna</b>	deksametazon
<b>Wskazanie dotyczące szpiczaka plazmocytozy</b>	Leczenie objawowego szpiczaka plazmocytozy
<b>Dawkowanie w szpiczaku plazmocytozym</b>	<u>Leczenie objawowego szpiczaka plazmocytozy, ostrej białaczki limfoblastycznej, choroby Hodgkina i chłoniaka nieziarniczego, w połączeniu z innymi lekami:</u> zazwyczaj stosowana dawka to 40 mg lub 20 mg raz na dobę. W celu zminimalizowania skutków ubocznych należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.



	<p>Dawka i częstota podawania różnią się w zależności od protokołu terapii i innych przyjmowanych leków. Podawanie deksametazonu powinno odbywać się zgodnie z wytycznymi dotyczącymi dawki deksametazonu opisanymi w charakterystyce produktu leczniczego innego przyjmowanego leku, jeżeli zostały tam umieszczone. Jeżeli nie, należy postępować zgodnie z krajowymi lub międzynarodowymi protokołami i wytycznymi dawki. Lekarz przepisujący lek powinien dokładnie ocenić właściwą dawkę w każdym przypadku, biorąc pod uwagę stan pacjenta i status jego choroby.</p> <p>Dawkowanie z pomalidomidem i bortezomibem patrz rozdz. 3.1 (Tab. 25).</p> <p>Dawkowanie z daratumumabem i bortezomibem patrz rozdz. 4.2.1 (Tab. 38).</p> <p>Dawkowanie z pomalidomidem patrz rozdz. 4.2.2 (Tab. 41).</p>
<b>Droga podania</b>	Deksametazon należy przyjmować z posiłkiem lub po posiłku w celu zminimalizowania podrażnienia przewodu pokarmowego.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Deksametazon jest bardzo silnym glikokortykosteroidem o długim okresie działania i pomijalnym efekcie zatrzymywania sodu w organizmie, w związku z czym jest szczególnie użyteczny u pacjentów z niewydolnością serca i nadciśnieniem.</p> <p>Jego działanie przeciwzapalne jest 7 razy silniejsze niż prednizolonu, a ponadto, podobnie jak inne glikokortykosteroidy, deksametazon wykazuje działanie antyalergiczne, przeciwgorączkowe i immunosupresyjne.</p> <p>Deksametazon charakteryzuje się biologicznym okresem półtrwania wynoszącym 36-54 godzin i dlatego nadaje się do stosowania w leczeniu chorób, w przypadku których wymagane jest ciągłe działanie glikokortykosteroidu.</p>

### 7.3.2.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny bortezomibu.

Tab. 53. Status rejestracyjny bendamustyny.

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia dla Dexamethasone KRKA: 13 października 2016 r.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p>Choroby neurologiczne</p> <p>Choroby płuc i dróg oddechowych</p> <p>Choroby dermatologiczne</p> <p>Zaburzenia autoimmunologiczne i choroby reumatyczne</p> <p>Choroby hematologiczne</p> <p>Choroby zakaźne</p>

	Choroby onkologiczne: Leczenie objawowego szpiczaka plazmocyto wego, ostrej białaczki limfoblastycznej, choroby Hodgkina i chłoniaka nieziarniczego, w połączeniu z innymi lekami.
<b>Status leku sierocego</b>	Brak
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Brak

### 7.3.2.2 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, boron lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Zakażenie układowe, chyba że zostanie zastosowana specyficzna terapia przeciwinfekcyjna.
- Owrzodzenie żołądka lub dwunastnicy.
- Wykonywanie szczepień z użyciem szczepionek żywych jest przeciwwskazane w trakcie leczenia dużymi terapeutycznymi dawkami deksametazonu (i innych kortykosteroidów) ze względu na możliwość wystąpienia infekcji wirusowej.

### 7.3.2.3 Przedawkowanie

#### Objawy

Rzadko pojawiają się doniesienia o ostrej toksyczności i (lub) zgonach po przedawkowaniu glikokortykosteroidów. Przedawkowanie lub długotrwałe stosowanie mogą powodować zaostrzenie skutków ubocznych stosowania glikokortykosteroidów.

#### Leczenie

Nie istnieje antidotum. Leczenie powinno być objawowe i wspomagające, z powolną redukcją dawki deksametazonu aż do całkowitego zakończenia terapii, tam gdzie to możliwe. Prawdopodobnie nie

jest wymagane szczególne postępowanie w przypadku reakcji wywołanych przewlekłym zatruciem, chyba że pacjent ma chorobę, która czyni go niezwykle wrażliwym na niekorzystne skutki stosowania kortykosteroidów. W tym przypadku należy przeprowadzić płukanie żołądka i w razie potrzeby zastosować leczenie objawowe. Odczyny anafilaktyczne i uczuleniowe można leczyć epinefryną (adrenaliną), sztucznym oddychaniem z ciągłym dodatnim ciśnieniem oraz aminofiliną. Pacjent powinien przebywać w ciepłym i cichym otoczeniu. Biologiczny okres półtrwania deksametazonu w osoczu wynosi około 190 minut.

### 7.3.2.4 Działania niepożądane

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Częstość występowania przewidywanych skutków ubocznych jest skorelowana ze względną mocą substancji, dawką, porą podania i czasem trwania terapii. Podczas krótkiej kuracji, zgodnej z zalecanym dawkowaniem i połączonej z dokładną obserwacją pacjentów, ryzyko wystąpienia skutków ubocznych jest niskie.

Zwykle występujące skutki uboczne krótkotrwałej kuracji deksametazonem (dni/tygodnie) obejmują przyrost masy ciała, zaburzenia psychologiczne, nietolerancję glukozy oraz przejściową niedoczynność kory nadnerczy. Długotrwałe leczenie deksametazonem (miesiące/lata) zwykle powoduje otyłość brzuszną, wrażliwość skórą, atrofię mięśni, osteoporozę, zahamowanie wzrostu i długotrwałą niewydolność nadnerczy.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych (brak podziału ze względu na wskazanie)

**Tab. 54. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych dla deksametazonu (wszystkie wskazania).**

Działanie niepożądane	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zwiększona podatność na (latentne) infekcje lub ich zaostrzenie (takie jak posocznica, gruźlica, zaostrzenie infekcji oka, ospa wietrzna, odra, zakażenia grzybicze i wirusowe) - którym towarzyszą maskowanie objawów w klinicznych, infekcje oportunistyczne.
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	leukocytoza, limfopenia, eozynopenia, nadkrwistość, zaburzenia krzepliwości.
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje alergiczne obejmujące anafilaksję, immunosupresję.
Zaburzenia endokrynologiczne	hamowanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej oraz indukcja zespołu Cushinga (typowe objawy: twarz księżycowata, hipertensja, otyłość brzuszna), wtórna niewydolność nadnerczy i przysadki (zwłaszcza w sytuacjach stresu, takich jak uraz lub zabieg), zahamowanie wzrostu w okresie niemołocym, dzieciństwo i okresie dojrzewania, nieregularne miesiączki oraz brak miesiączki, hirsutyzm.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	przyrost masy ciała, ujemny bilans białkowy i wapniowy, zwiększony apetyt, zatrzymywanie sodu i wody w organizmie, utrata potasu* (uwaga: zaburzenia rytmu serca), alkalozja hipokaliemiczna, wystąpienie objawów latentnej cukrzycy, upośledzenie tolerancji węglowodanów z zapotrzebowaniem na zwiększoną dawkę leków przeciwcukrzycowych, hipertensja, hipercholesterolemia, hipertrójglicydemia.
Zaburzenia psychiczne	uzależnienie psychiczne, depresja, bezsenność, zaostrzona schizofrenia, choroba psychiczna, od euforii do objawowej psychozy.
Zaburzenia układu nerwowego	zwiększone ciśnienie śródczaszkowe z obrzękiem tarczy nerwu wzrokowego u dzieci (guz rękomy mózgu) zwykle po zakończeniu leczenia; objawy latentnej epilepsji, większa ilość ataków w czynnej epilepsji, zawroty głowy, ból głowy.
Zaburzenia oka	podwyższone ciśnienie śródgałkowe, jaskra, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, zaćma, głównie podtęrkowa tylna, atrofia rogówki i twardówki, nasilenie wirusowych, grzybiczych i bakteryjnych infekcji oka, zaostrzenie objawów związanych z owrzodzeniem rogówki, centralna retinopatia surowicza, nieostre widzenie.
Zaburzenia serca	pęknięcie mięśnia sercowego po niedawno przeżytym zawale, zastoinowa niewydolność serca u podatnych pacjentów, dekompenacja serca.

Działanie niepożądane	Częstość nieznana
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie, zapalenie naczyń, nasiloną miażdżyca i ryzyko zakrzepicy / choroby zakrzepowo-zatorowej (zwiększenie krzepliwości krwi może prowadzić do powikłań związanych z chorobą zakrzepowo-zatorową).
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	czkawka.
Zaburzenia żołądka i jelit	dyspepsja, wzdęcia brzucha, wrzody żołądka z perforacją i krwawieniem, ostre zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej przetyku, drożdżyca przetyku, gazy jelitowe, nudności, wymioty.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	hipertichozja, atrofia skóry, teleangiektazja, rozstępny, rumień, trądzik steroidowy, wybroczyny, wybroczyny, alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, obrzęk naczyniowy, wypadanie włosów, zaburzenia barwnikowe, zwiększona kruchość naczyń włosowatych, zapalenie skóry okolicy ust, nadmierna potliwość, skłonność do powstawania siniaków.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i kanki łączonej	przedwczesne zamknięcie nasad kości, osteoporoza, złamania kręgosłupa i kości długich, aseptyczna martwica kości udowych i ramiennych, nadeńwania ścięgien, miopatia mięśni proksymalnych, osłabienie mięśni, utrata masy mięśniowej.
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	impotencja.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabiona reakcja na szczepienia i testy skóme, wolniejsze gojenie się ran, dyskomfort, złe samopoczucie, zespół odstawienia steroidów: zbyt szybkie zmniejszenie dawki kortykosteroidów po długotrwałym leczeniu może prowadzić do ostrej niedoczynności nadnerczy, niedociśnienia i śmierci. Zespół odstawienia może objawiać się gorączką, bólem mięśni, bólem stawów, nieżytem nosa, zapaleniem spojówek, bolesnymi i swędzącymi guzkami na skórze i utratą masy ciała.

### Opis wybranych zdarzeń niepożądanych

#### *Niedoczynność kory nadnerczy*

Niedoczynność kory nadnerczy, która jest spowodowana leczeniem glikokortykosteroidem, może - w zależności od dawki i czasu trwania leczenia - utrzymywać się przez wiele miesięcy, a w niektórych przypadkach nawet ponad rok od zakończeniu leczenia.

#### *Zmiany psychologiczne*

Zmiany psychologiczne przyjmują różne formy, a najczęstszą z nich jest euforia. Mogą także wystąpić depresja, reakcje psychotyczne i skłonności samobójcze. Powyższe zaburzenia mogą być poważne. Zwykle pojawiają się w ciągu kilku dni lub tygodni od rozpoczęcia przyjmowania leku. Częściej występują po wyższych dawkach produktu. Większość z tych problemów znika po zmniejszeniu dawki lub zakończeniu terapii.

#### *Zakażenia*

Leczenie deksametazonem moze maskowac objawy istniejacego lub rozwijajacego sie zakazenia, co utrudnia postawienie diagnozy i moze prowadzic do wiekszego ryzyka wystapienia infekcji.

#### *Perforacja jelita*

Kortykosteroidy moga powodowac zwikszone ryzyko perforacji jelita grubego w przebiegu powaznego wrzodziejacego zapalenia jelita grubego zagrozonego perforacja. Oznaki podraznienia otrzewnej po perforacji zoladkowo-jelitowej moga nie wystapic u pacjentow otrzymujacych duze dawki glikokortykosteroidow.

#### *Choroby ukkladu krzzenia*

Bradykardia: moze dojsc do zaostrzenia powaznej niewydolnosci serca oraz nieuregulowanego nadcisnienia. Nalezny zachowac ostroznosci przy stosowaniu kortykosteroidow u pacjentow, ktorzy niedawno przebyli zawał serca, ze wzgledu na doniesienia o przypadkach peknięcia serca.

## Spis rysunków

Rys. 1. Etapy rozwoju szpiczaka plazmocytozy (Szczekliak 2016). . . . .	20
Rys. 2. Wskaźniki 1-letnich przeżyć względnych u chorych na szpiczaka w Polsce (KRN - PCM C90). . . . .	22
Rys. 3. Wskaźniki 5-letnich przeżyć względnych u chorych na szpiczaka w Polsce (KRN - PCM C90). . . . .	23
Rys. 4. Przeżycia pacjentów z rozpoznaniem w 2016 r. szpiczakiem, którzy byli leczeni chemioterapią dedykowaną szpiczakowi (n = 1 531, linia ciągła) w porównaniu do całej populacji (linia przerywana). . . . .	24
Rys. 5. Liczba zachorowań na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2018 (KRN) oraz przewidywana liczba chorych w latach 2019-2023 w Polsce. . . . .	31
Rys. 6. Liczba zgonów z powodu szpiczaka mnogiego i nowotworów z komórek plazmatycznych w latach 1999-2018 (KRN) oraz przewidywana liczba zgonów w latach 2019-2023 w Polsce. . . . .	32
Rys. 7. Trendy zachorowalności na szpiczaka w Polsce w latach 1990-2010 w wybranych grupach wieku (KRN -PCM C90). . . . .	32
Rys. 8. Trendy umieralności na szpiczaka w Polsce w latach 1990-2010 w wybranych grupach wieku (KRN -PCM C90). . . . .	33
Rys. 9. Algorytm postępowania leczniczego u chorych z noworozpoznaniem szpiczakiem plazmocytozym (PGSz 2021). . . . .	37
Rys. 10. II linia leczenia chorych ze szpiczakiem plazmocytozym, którzy otrzymali uprzednio lenalidomid, bortezomib, deksametazon lub terapie oparte na daratumumabie (EHA-ESMO 2021). . . . .	59
Rys. 11. III i kolejne linie leczenia chorych ze szpiczakiem plazmocytozym (EHA-ESMO 2021). . . . .	60
Rys. 12. Schemat leczenia chorych po pierwszym nawrocie szpiczaka plazmocytozy (IMWG 2021). . . . .	61
Rys. 13. Schemat leczenia chorych po drugim i kolejnym nawrocie szpiczaka plazmocytozy (IMWG 2021). . . . .	62
Rys. 14. Aktualny schemat leczenia zgodnie z programem lekowym*. . . . .	65
Rys. 15. Nowy schemat leczenia zgodnie z programem lekowym po wprowadzeniu do programu P\vdot*. . . . .	66

## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S). .....	10
Tab. 2. Zmodyfikowane kryteria narządowego uszkodzenia związanego ze szpiczakiem plazmocytowym (SIIM CRAB; PGSz 2021). .....	15
Tab. 3. Kryteria rozpoznania gammapatii monoklonalnej o nieokreślonym znaczeniu (MGUS) i szpiczaka bezobjawowego (PGSz 2021). .....	16
Tab. 4. Stopnie zaawansowania szpiczaka plazmocytowego wg ISS (Greipp 2005, Szczeklik 2016). .....	20
Tab. 5. Zmodyfikowana międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytowego (R-ISS) (PGSz 2021). .....	21
Tab. 6. Liczba zachorowań i liczba zgonów na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2018 w Polsce (KRN). .....	26
Tab. 7. Dane epidemiologiczne w odniesieniu do zachorowań i zgonów na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2018 w Polsce w podziale na płeć chorych (KRN). .....	28
Tab. 8. Liczebność pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, ICD-10 C90.0 (rozpoznanie główne) na podstawie danych NFZ (AOTMiT AWA Darża ex 2018). .....	33
Tab. 9. Liczebność pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, ICD-10 C90.0 (rozpoznanie główne bądź współistniejące) na podstawie danych NFZ (AOTMiT AWA Kyprolis 2018, AOTMiT AWA Kyprolis 2020). .....	33
Tab. 10. Szpiczak plazmocytowy - obciążenie chorobą w Polsce (1990 i 2019 r.) - DALY, YLL, YLD* (IHME GBD). .....	34
Tab. 11. Szpiczak plazmocytowy - obciążenie chorobą w Polsce w 2019 r w podziale ze względu na płeć - DALY, YLL, YLD* (IHME GBD). .....	34
Tab. 12. Szpiczak plazmocytowy - obciążenie chorobą w Polsce w 2019 r w podziale ze względu na wiek - DALY, YLL, YLD* (IHME GBD). .....	34
Tab. 13. Definicje odpowiedzi na leczenie wg <i>International Myeloma Working Group</i> dla postaci wydzielających szpiczaka (PGSz 2021). .....	35
Tab. 14. Definicje nawrotu szpiczaka wg IMWG (PGSz 2021). .....	39
Tab. 15. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej. .....	43
Tab. 16. Schematy leczenia chorych z nawrotowym /opornym szpiczakiem plazmocytowym (PGSz 2021). .....	55
Tab. 17. Wytyczne NCCN dotyczące leczenia opornego/nawrotowego szpiczaka plazmocytowego po wcześniejszym leczeniu farmakologicznym (NCCN 2021). <sup>1</sup> . .....	62
Tab. 18. Liczebność populacji dla Pvd w 3 i 4 linii po leczeniu LEN i bez BOR. .....	66
Tab. 19. Liczebność populacji dla Pvd w 3 i 4 linii po leczeniu LEN i BOR. .....	67
Tab. 20. Liczebność chorych ze szpiczakiem plazmocytowym w 2 linii, tj. po leczeniu LEN (stosowanie LEN poza refundacją). .....	68
Tab. 21. Szacowanie wielkości populacji docelowej. .....	68
Tab. 22. Struktura stosowanego aktywnego leczenia 3 i 4 linii po leczeniu LEN i BOR u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (badanie ankietowe).*	70

Tab. 23. Struktura stosowanego aktywnego leczenia 2 linii po leczeniu LEN u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym. ....	71
Tab. 24. Szacowanie wielkość populacji docelowej. ....	71
Tab. 25. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu. ....	73
Tab. 26. Wytyczne dotyczące dostosowania dawki pomalidomidu. ....	75
Tab. 27. Zmniejszanie dawki pomalidomidu. ....	76
Tab. 28. Wytyczne dotyczące dostosowania dawki deksametazonu. ....	76
Tab. 29. Zmniejszenie dawki deksametazonu (dla schematu Pvd). ....	77
Tab. 30. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego. ....	78
Tab. 31. Działania niepożądane zgłoszone w badaniu klinicznym MM-007 u pacjentów leczonych pomalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem. ....	79
Tab. 32. Wnioskowany sposób finansowania. ....	84
Tab. 33. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu. ....	84
Tab. 34. Wnioskowana cena preparatu Innovid® – wariant bez RSA (dane Wnioskodawcy). ....	86
Tab. 35. Wysokość refundacji preparatu Innovid® - z uwzględnieniem RSA (dane Wnioskodawcy). ....	87
Tab. 36. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia chorych ze szpiczakiem plazmocytowym. ....	88
Tab. 37. Rekomendacje refundacyjne dla Pvd. ....	126
Tab. 38. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - daratumumab. ....	138
Tab. 39. Status rejestracyjny daratumumabu. ....	140
Tab. 40. Działania niepożądane u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, leczonych produktem leczniczym Darzalex® w dawce 16 mg/kg. ....	142
Tab. 41. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - pomalidomid. ....	145
Tab. 42. Zmniejszenie dawki deksametazonu (dla Pd). ....	146
Tab. 43. Działania niepożądane obserwowane w badaniu klinicznym MM-003 u pacjentów leczonych pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem. ....	147
Tab. 44. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - bendamustyna. ....	149
Tab. 45. Status rejestracyjny bendamustyny. ....	151
Tab. 46. Działania niepożądane u pacjentów leczonych bendamustyną. ....	153
Tab. 47. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S). ....	159
Tab. 48. Preparaty finansowane ze środków publicznych w Polsce w rozpoznaniu C90.0 (Obwieszczenie MZ z dnia 18 lutego 2021 r.). ....	164
Tab. 49. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - bortezomib. ....	173
Tab. 50. Status rejestracyjny bendamustyny. ....	175



Tab. 51. Tabelaryczny wykaz dzialan niepozadzanych u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym otrzymujacych bortezomib w monoterapii lub w terapii skojarzonej. ...	177
Tab. 52. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - deksametazon. ....	183
Tab. 53. Status rejestracyjny bendamustyny. ....	184
Tab. 54. Tabelaryczny wykaz dzialan niepozadzanych dla deksametazonu (wszystkie wskazania). ....	186

## Bibliografia

- ACS Statistics** American Cancer Society. Key Statistics About Multiple Myeloma. <https://www.cancer.org/cancer/multiple-myeloma/about/key-statistics.html> [dostęp 24.02.2021 r.]
- Ailwadi 2012** Ailwadi 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. *British Journal of Haematology*, 2012, 158(1), 91-8.
- Analiza kliniczna** ██████████ Pomalidomid (Imnovid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozym wcześniej leczonych lenalidomidem. Analiza kliniczna. Warszawa, 2021.
- Analiza wpływu na budżet** ██████████ Pomalidomid (Imnovid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozym wcześniej leczonych lenalidomidem. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2021.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- AOTMiT AWA Darzalex 2018** AOTMiT. Whiosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu 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)”. Analiza Weryfikacyjna 2018. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/080/AWA/080\\_AWA\\_4331\\_12\\_2018\\_Darzalex.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/080/AWA/080_AWA_4331_12_2018_Darzalex.pdf) [dostęp 23.02.2021 r.]
- AOTMiT AWA Kyprolis 2018** AOTMiT. Whiosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90)”. Analiza weryfikacyjna. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/020/AWA/020\\_AWA\\_OT.4331.4.2018\\_KYPROLIS\\_karfilzomib\\_szpiczak\\_mnogi\\_C90\\_2018.05.23.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/AWA/020_AWA_OT.4331.4.2018_KYPROLIS_karfilzomib_szpiczak_mnogi_C90_2018.05.23.pdf) [dostęp 24.02.2021 r.]
- AOTMiT AWA Kyprolis 2020** AOTMiT. Whiosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90)”. Analiza weryfikacyjna. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/166/AWA/166\\_awa\\_ot.4331.41.2019\\_kyprolis\\_bip.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/166/AWA/166_awa_ot.4331.41.2019_kyprolis_bip.pdf) [dostęp 24.02.2021 r.]
- AOTMiT BIP** Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [dostęp: 24.02.2021 r.]
- ASCO 2019** Mikhael J., Bmaila N., Cheung M. C., Costello C., Dhodapkar M. V., et al., Treatment of Multiple Myeloma: ASCO AND ECO Joint Clinical Practice Guideline, *Journal of Clinical Oncology*, 2019, 37, 14, 1228-1263.
- ASH 2021** American Society of Hematology. COVID-19 and Multiple Myeloma: Frequently Asked Questions. <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-multiple-myeloma> [dostęp 05.03.2021 r.]
- BCSHUKMF 2014** Bird JM, Owen RG, D'Sa S, Snowden JA et al. on behalf of the Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology (BCSH), UK Myeloma Forum.
- Becker 2011** Becker N., Epidemiology of multiple myeloma, *Recent Results in Cancer Research*, 2011, 183, 25-35.

<b>Bendamustine Accord ChPL</b>	Rejestr produktw leczniczych. Szczegoly produktu leczniczego. Bendamustine Accord (bendamustyna). <a href="http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=32942">http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=32942</a> , [dostep: 25.02.2021 r.]
<b>Bortezomib Accord ChPL</b>	European Medicines Agency. Bortezomib Accord (bortezomibe). Charakterystyka Produktu Leczniczego. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bortezomib-accord-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bortezomib-accord-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostep 25.02.2021 r.]
<b>Brenner 2008</b>	Brenner H, Gondos A, Pulte D., Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma, <i>Blood</i> , 2008, 111(5), 2521-6.
<b>CADTH 2019</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Pomalyst in combo with dexamethasone and bortezomib for Multiple Myeloma (second-line or beyond) - Details. <a href="https://www.cadth.ca/pomalyst-combination-dexamethasone-and-bortezomib-multiple-myeloma-second-line-or-beyond-details">https://www.cadth.ca/pomalyst-combination-dexamethasone-and-bortezomib-multiple-myeloma-second-line-or-beyond-details</a> [dostep 25.02.2021 r.]
<b>Darzalex ChPL</b>	European Medicines Agency. Darzalex (daratumumab). Charakterystyka Produktu Leczniczego. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostep: 25.02.2021 r.]
<b>Dexamethasone KRKA ChPL</b>	Rejestr produktw leczniczych. Szczegoly produktu leczniczego. Dexamethasone KRKA (deksametazon). <a href="http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33405">http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33405</a> [dostep 25.02.2021 r.]
<b>ESMO COVID-19 2020</b>	ESMO management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: Multiple myeloma. Priorities for Multiple Myeloma patients. <a href="https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/haematological-malignancies-multiple-myeloma-in-the-covid-19-era">https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/haematological-malignancies-multiple-myeloma-in-the-covid-19-era</a> [dostep 05.03.2021 r.]
<b>EHA-ESMO 2021</b>	Dimopoulos MA, Moirau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, Delforge M, Hajek R, Schjesvold F, Cavo M, Goldschmidt H, Facon T, Einsele H, Boccadoro M, San-Miguel J, Sonneveld P, May U. Multiple Myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. <i>Hemasphere</i> . 2021 Feb 3;5(2):e528.
<b>EMA Orphan</b>	Europejska Agencja Lekow; podstawy prawne nadawania statusu leku sierocznego - Dyrektywy i Komunikaty Komisji Europejskiej; <a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?tu rl=pages/regulation/general/general_content_000552.jsp&amp;mid=WC0b01ac058061ecb7">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?tu rl=pages/regulation/general/general_content_000552.jsp&amp;mid=WC0b01ac058061ecb7</a> [dostep 23.02.2021 r.]
<b>FDA Guidance 2018</b>	Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. December 2018. <a href="https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-cancer-drugs-and-biologics">https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-cancer-drugs-and-biologics</a> [dostep 24.02.2021 r.]
<b>Greipp 2005</b>	Greipp P., San Miguel J., Durie B., Crowley J. J., Barlogie B., Blade J., Boccadoro M., Child J. A., Avet-Loiseau H., Kyle R. A., Lahuerta J. J., Ludwig H., Morgan H., Powles R., Shimizu K., Shustik C., Sonneveld P., Tosi P., Turesson I., Westin J., International staging system for multiple myeloma, <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2005, 23(15), 3412-20.
<b>Harousseau 2010</b>	Harousseau JL, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol</i> . 2010 May;21 Suppl 5:v155-7.
<b>IHME GBD</b>	The Institute fo Health Metrics and Evaluations. Global Burden Disease. <a href="http://www.healthdata.org/gbd">http://www.healthdata.org/gbd</a> [dostep 24.02.2021 r.]

<b>Imnovid CHPL</b>	European Medicines Agency. Innovid (pomalidomide). Charakterystyka Produktu Leczniczego. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/innovid-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/innovid-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp: 23.02.2021 r.]
<b>Imnovid EMA</b>	European Medicines Agency. EU/3/09/672. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu309672">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu309672</a> [dostęp: 24.02.2021 r.]
<b>Imnovid EMA Maintenance</b>	European Medicines Agency. Orphan Maintenance Assessment Report. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/innovid-orphan-maintenance-assessment-report-post-authorisation_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/innovid-orphan-maintenance-assessment-report-post-authorisation_en.pdf</a> [dostęp 24.02.2021 r.]
<b>Imnovid EPAR</b>	European Medicines Agency. Procedural steps taken and scientific information after authorization. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/innovid-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/innovid-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf</a> [dostęp 24.02.2021 r.]
<b>IMS COVID-19</b>	International Myeloma Society Recommendations for the Management of Myeloma Patients During the COVID-19 Pandemic. <a href="https://cms.cws.net/content/beta.myelomasociety.org/files/IMS%20recommendations%20for%20Physicians%20Final.pdf">https://cms.cws.net/content/beta.myelomasociety.org/files/IMS%20recommendations%20for%20Physicians%20Final.pdf</a> [dostęp 05.03.2021 r.]
<b>IMWG 2021</b>	Moreau P, Kumar SK, San Miguel J, Davies F, Zamagni E, Bahlis N, Ludwig H, Mikhael J, Terpos E, Schjesvold F, Martin T, Yong K, Durie BGM, Facon T, Jurczyszyn A, Sidana S, Raje N, van de Donk N, Lonial S, Cavo M, Kristinsson SY, Lentzsch S, Hajek R, Anderson KC, João C, Einsele H, Sonneveld P, Engelhardt M, Fonseca R, Vangsted A, Weisel K, Baz R, Hungria V, Berdeja JG, Leal da Costa F, Maiolino A, Waage A, Vesole DH, Ocio EM, Quach H, Driessen C, Bladé J, Leleu X, Riva E, Bergsagel PL, Hou J, Chng WJ, Mellqvist UH, Dytfeld D, Housseau JL, Goldschmidt H, Laubach J, Munshi NC, Gay F, Beksac M, Costa LJ, Kaiser M, Hari P, Boccadoro M, Usmani SZ, Zweegman S, Holstein S, Sezer O, Harrison S, Nahi H, Cook G, Mateos MV, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. <i>Lancet Oncol.</i> 2021 Mar;22(3):e105-e118.
<b>Jamroziak 2011</b>	Jamroziak K. Terapia nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytoowego. <i>Hematologia</i> 2011, tom 2, nr 1, 16-13.
<b>Jamroziak 2013</b>	Jamroziak K., Czyż J., Wąrocha K., Szpiczak plazmocytowy - zasady postępowania w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii, <i>Hematologica</i> , 2013, 4, 4, 339-357.
<b>Jurczyszyn 2007</b>	Jurczyszyn A, Skotnicki A., Nowe leki w terapii szpiczaka mnogiego, <i>Współczesna Onkologia</i> , 2007 ;11, 4, 186-194.
<b>Jurczyszyn 2011</b>	Jurczyszyn A., Epidemiologia, diagnoza i objawy szpiczaka mnogiego, Kraków, 2011.
<b>Kaya 2012</b>	Kaya H, Peressini B, Jawed I, Martincic D, Elaimy AL, Lameroux 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. <i>Int J Hematol.</i> 2012 Jan;95(1):64-70.
<b>Kazandijan 2016</b>	Kazandijan D., Multiple Myeloma Epidemiology and Survival, a Unique Malignancy, <i>Seminars in Oncology</i> , 2016, 43(6), 676-681.
<b>KRN</b>	Wójciewowska Urszula, Didkowska Joanna. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. <a href="http://onkologia.org.pl/raporty/">http://onkologia.org.pl/raporty/</a> [dostęp: 24.02.2021 r.]
<b>KRN - PCM</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów. Szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych. <a href="http://onkologia.org.pl/szpiczak-mnogi-nowotwory-komerek-plazmatycznych/">http://onkologia.org.pl/szpiczak-mnogi-nowotwory-komerek-plazmatycznych/</a> [dostęp: 24.02.2021 r.]

<b>KRN - PCM C90</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów. Epidemiologia. Szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych (C90). <a href="http://onkologia.org.pl/szpiczak-mnogi-nowotwory-komerek-plazmatycznych-c90/">http://onkologia.org.pl/szpiczak-mnogi-nowotwory-komerek-plazmatycznych-c90/</a> [dostęp: 24.02.2021 r.]
<b>Kyprolis ChPL</b>	European Medicines Agency. Kyprolis (karfilzomib). <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyprolis-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyprolis-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp 25.02.2021 r.]
<b>Mayo 2017</b>	Dingli D, Ailawadhi S, Bergsagel PL, Buadi FK, Dispenzieri A, Fonseca R, Gertz MA, Gonsalves WL, Hayman SR, Kapoor P, Kourelis T, Kumar SK, Kyle RA, Lacy MQ, Leung N, Lin Y, Lust JA, Mikhael JR, Reeder CB, Roy V, Russell SJ, Sher T, Stewart AK, Warsame R, Zeldenzust SR, Rajkumar SV, Chanan Khan AA. Therapy for Relapsed Multiple Myeloma: Guidelines From the Mayo Stratification for Myeloma and Risk-Adapted Therapy. <i>Mayo Clin Proc.</i> 2017 Apr;92(4):578-598.
<b>Mileshkin 2005</b>	Mileshkin L, Prince HM. The adverse prognostic impact of advanced age in multiple myeloma. <i>Leuk Lymphoma</i> 2005 ;46:951-66.
<b>MSAG 2019</b>	Medical Scientific Group (MSAG) to the Myeloma Foundation Australia (MFA). Quach H, Prince HM. on behalf of MSAG. Clinical Practice Guideline: Multiple Myeloma, 2019. <a href="https://myeloma.org.au/wp-content/uploads/2019/10/myeloma_clinical_practice_guideline_oct19.pdf">https://myeloma.org.au/wp-content/uploads/2019/10/myeloma_clinical_practice_guideline_oct19.pdf</a> [dostęp 23.02.2021 r.]
<b>NCCN 2021</b>	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Multiple Myeloma. Version 4.2021. <a href="http://www.nccn.org">http://www.nccn.org</a> [dostęp: 23.02.2021 r.]
<b>NCI 2021</b>	National Cancer Institute. Plasma Cell Neoplasms (Including Multiple Myeloma) Treatment (PDQ®)-Health Professional Version. <a href="https://www.cancer.gov/types/myeloma/hp/myeloma-treatment-pdq#_107">https://www.cancer.gov/types/myeloma/hp/myeloma-treatment-pdq#_107</a> [dostęp 23.02.2021 r.]
<b>NCI SEER</b>	National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. <a href="https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html">https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html</a> [dostęp 24.01.2021 r.]
<b>NFZ Łódź</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia. Łódzki Oddział Wojewódzki w Łodzi. Leczenie opornych postaci szpiczaka mnogiego (plazmocytoowego). <a href="https://nfz-lodz.pl/attachments/3439_Leczenie%20opornych%20postaci%20szpiczaka%20mnogiego-plazmocytoowego.pdf">https://nfz-lodz.pl/attachments/3439_Leczenie%20opornych%20postaci%20szpiczaka%20mnogiego-plazmocytoowego.pdf</a> [dostęp 24.02.2021 r.]
<b>NFZ Raport 2019</b>	NFZ. Szpiczak plazmocytoowy. Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego. Data publikacji: 31.12.2019. <a href="https://zdrowedane.nfz.gov.pl/pluginfile.php/260/mod_resource/content/1/191231_szpiczak_plazmocytoowy.pdf">https://zdrowedane.nfz.gov.pl/pluginfile.php/260/mod_resource/content/1/191231_szpiczak_plazmocytoowy.pdf</a> [dostęp 15.03.2021 r.]
<b>NHS COVID-19</b>	NICE COVID-19 Information HUB. NICE temporarily expands patient access to oral myeloma treatments. <a href="https://www.myeloma.org.uk/news-and-stories/covid-19-information-hub/nice-temporarily-expands-patient-access-to-oral-myeloma-treatments/">https://www.myeloma.org.uk/news-and-stories/covid-19-information-hub/nice-temporarily-expands-patient-access-to-oral-myeloma-treatments/</a> [dostęp 05.03.2021 r.]
<b>NICE 2018</b>	National Institute for Health and Care Excellence. Myeloma: diagnosis and management [NG35]. 10 February 2016. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ng35/chapter/Recommendations#managing-relapsed-myeloma">https://www.nice.org.uk/guidance/ng35/chapter/Recommendations#managing-relapsed-myeloma</a> [dostęp: 22.02.2021 r.]
<b>NICE 2019</b>	National Institute for Health and Care Excellence. Pomalidomide in combination with bortezomib and dexamethasone for treating relapsed and refractory multiple myeloma <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta602">https://www.nice.org.uk/guidance/ta602</a> [dostęp 22.02.2021 r.]
<b>NICE 2020</b>	National Institute for Health and Care Excellence. Managing relapse of myeloma. <a href="https://pathways.nice.org.uk/pathways/myeloma">https://pathways.nice.org.uk/pathways/myeloma</a> [dostęp 22.02.2021 r.]

- Nijhof 2018** 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.
- Nowotwory układu chłonnego 2019** Robak T. (red.), Walewski J. (red.). Nowotwory układu chłonnego 2019. WM Media Sp z o.o. WM Group sp.k. (Grupa Via Medica), 2019.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2021 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marzec-2021-r> [dostęp: 25.02.2021 r.]
- PBAC 2019a** PBS Pomalyst. July 2019. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-07/files/pomalidomide-psd-july-2019.pdf> [dostęp 25.02.2021 r.]
- PBAC 2019b** PBS Pomalyst. November 2019. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-11/files/pomalidomide-psd-november-2019.pdf> [dostęp 25.02.2021 r.]
- PGSz 2021** Giannopoulos K, Jamrozik K, Usnarska-Zubkiewicz L, Dytfeld D, Jurczyn A, Walewski J, Lech-Marañda E, Walter-Croneck A, Piñkowska-Grela B, Wróbel T, Charniński G, Jędrzejczak WW, Małkowski B, Druzd-Sitek A, Robak T, Mańko J, Giebel S, Czepko R, Meder J, Dmoszyńska A. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2021. <https://hematologia.pl/edukacja/news/id/4420-zalecenia-polskiej-grupy-szpiczakowej-dotyczace-rozpoznawania-i-leczenia-szpiczaka-plazmocytoowego-oraz-innych-dyskrazji-plazmocytoowych-na-rok-2021> [dostęp 22.02.2021 r.]
- PTOK/PUO 2019** Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), Polska Unia Onkologii (PUO). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2019 rok. Jamrozik K. Nowotwory z komórek plazmatycznych. <http://onkologia.zalecenia.med.pl/> [dostęp 22.02.2021 r.]
- Rajkumar 2011** Rajkumar S. V., Haurisseau JH., Durie B., Anderson K. C., Dimopoulos M., Kyle R., Blade J., Richardson P., Orłowski R., Siegel D., Jagannath S., Facon T., Avet-Loiseau H., Lonial S., Palumbo A., Zonder J., Ludwig H., Vesole D., Sezer O., Munshi N. C., San Miguel J., on behalf of the 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, 117(18), 4691-4695.
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- Szczeklik 2016** Intema Szczeklika 2016. Zespół red. P. Gajewski i in. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2016.
- Terpos 2020** Terpos E, Engelhardt M, Cook G, Gay F, Mateos MV, Ntanasis-Stathopoulos I, van de Donk NWCJ, Avet-Loiseau H, Hajek R, Vangsted AJ, Ludwig H, Zweegman S, Moreau P, Einsele H, Boccadoro M, San Miguel J, Dimopoulos MA, Sonneveld P. Management of patients with multiple myeloma in the era of COVID-19 pandemic: a consensus paper from the European Myeloma Network (EMN). *Leukemia*. 2020 Aug;34(8):2000-2011.

<b>Thalidomide Celgene ChPL</b>	European Medicines Agency. Thalidomide Celgene (thalidomide). <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/thalidomide-celgene-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/thalidomide-celgene-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp 25.02.2021 r.]
<b>URPL Bendamustyna</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący produktów leczniczych zawierających substancję czynną chlorowoderek bendamustyny - zwiększona śmiertelność obserwowana w ostatnich badaniach klinicznych bendamustyny. <a href="http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Bendamustyna%20DHCP%20Letter.pdf">http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Bendamustyna%20DHCP%20Letter.pdf</a> [dostęp 24.02.2021 r.]
<b>Ustawa refundacyjna 2011</b>	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)
<b>Velcade ChPL</b>	European Medicines Agency. Velcade (bortezomib). Charakterystyka Produktu Leczniczego. <a href="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</a> [dostęp: 25.02.2021 r.]
<b>WHO Health Statistics</b>	World Health Organization. Health statistics and information systems. <a href="https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/">https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/</a> [dostęp 24.02.2021 r.]