



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wnioski o objęcie refundacją  
leków Imnovid (pomalidomid)**  
w ramach programu lekowego:  
**„Leczenie dorosłych chorych na opornego lub  
 nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD10 C90.0)”**  
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.4.2021

Data ukończenia: 22.04.2021 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Celgene Europe B.V.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Celgene Europe B.V. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Celgene Europe B.V.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

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

## 1 Wykaz wybranych skrótów

<b>ADRReports</b>	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (European database of suspected adverse drug reaction reports)
<b>AE</b>	Analiza ekonomiczna
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	Analiza kliniczna
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APD</b>	Analiza problemu decyzyjnego
<b>AR</b>	Analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	Analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>B</b>	Bendamustyna
<b>BBD</b>	Bendamustyna/bortezom b/deksametazon
<b>BC</b>	Analiza podstawowa (ang. Base case analysis)
<b>BIA</b>	Analiza wpływu na budżet
<b>BP</b>	Bendamustyna/prednizon
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności (confidence interval)
<b>CMA</b>	Analiza minimalizacji kosztów (ang. Cost-minimisation analysis)
<b>CTCAE</b>	Common Terminology Criteria for Adverse Events
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>DVd</b>	Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem
<b>EHA</b>	The European Hematology Association
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>HR</b>	Ryzyko względne/współczynnik ryzyka (hazard ratio)
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>IHiT</b>	Instytut Hematologii i Transfuzjologii
<b>IMWG</b>	International Myeloma Working Group
<b>IS</b>	Istotność statystyczna
<b>ISS</b>	Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna (ang. international staging system)
<b>ITT</b>	Populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (intention-to-treat)
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KRd</b>	Karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>MSAG</b>	Medical Scientific Advisory Group
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia

<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to treat for an additional harmful outcome)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat for an additional beneficial outcome)
<b>ns</b>	Brak istotności statystycznej (ang. Non-significant)
<b>OR</b>	Iloraz szans (odds ratio)
<b>ORR</b>	Odpowiedź obiektywna (objective response rate)
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite (overall survival)
<b>p</b>	Istotność statystyczna
<b>PCM</b>	Szpiczak plazmocytowy (ang. Plasma cell myeloma)
<b>Pd</b>	Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem
<b>PFS</b>	Przeżycie bez progresji choroby (progression-free survival)
<b>PGSz</b>	Polska Grupa Szpiczakowa
<b>PKB</b>	Produkt krajowy brutto
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>PUO</b>	Polska Unia Onkologii
<b>PVd</b>	Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem
<b>RD</b>	Różnica ryzyka (risk difference)
<b>Rd</b>	Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia 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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RSS</b>	Instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>SA</b>	Analiza wrażliwości (ang. Sensitivity analysis)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)
<b>VCD</b>	Bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon
<b>Vd</b>	Bortezomib/deksametazon
<b>VTD</b>	Bortezomib, talidomid, deksametazon
<b>Wnioskodawca</b>	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## 2 Spis treści

<b>1 Wykaz wybranych skrótów</b>	<b>3</b>
<b>2 Spis treści</b>	<b>5</b>
<b>1. Informacje o wniosku</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
<b>3. Problem decyzyjny</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	24
3.5. Refundowane technologie medyczne	24
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	26
<b>4. Ocena analizy klinicznej</b>	<b>27</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	27
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	28
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	30
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	31
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	31
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	31
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	35
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	37
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	37

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	38
4.3.	Komentarz Agencji .....	41
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>42</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	42
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	42
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	42
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	45
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	45
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	46
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	47
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	48
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	49
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	49
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	50
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	50
5.4.	Komentarz Agencji .....	50
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>51</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	51
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	51
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	51
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	58
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	64
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	64
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	65
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	67
6.4.	Komentarz Agencji .....	67
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>68</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>69</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>70</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>72</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>73</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>76</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>77</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>78</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>83</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 15.02.2021  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.384.2020.15.AP,  
PLR.4500.385.2020.15.AP,  
PLR.4500.386.2020.16.AP,  
PLR.4500.387.2020.15.AP

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
    - Innovid (pomalidomid), kapsułki twarde, 4 mg, 14, kaps., kod EAN: 05909991398507
    - Innovid (pomalidomid), kapsułki twarde, 3 mg, 14, kaps., kod EAN: 05909991398491
    - Innovid (pomalidomid), kapsułki twarde, 2 mg, 14, kaps., kod EAN: 05909991398484
    - Innovid (pomalidomid), kapsułki twarde, 1 mg, 14, kaps., kod EAN: 05909991398477
  - Wnioskowane wskazanie:  
w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego (ICD10 C90.0)”
- 





Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- Innovid (pomalidomid), 4 mg, 14, kaps., kod EAN: 05909991398507 – 
  - Innovid (pomalidomid), 3 mg, 14, kaps., kod EAN: 05909991398491 – 
  - Innovid (pomalidomid), 2 mg, 14, kaps., kod EAN: 05909991398484 – 
  - Innovid (pomalidomid), 1 mg, 14, kaps., kod EAN: 05909991398477 – 
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK      \_NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
  - analiza problemu decyzyjnego.
- 

Podmiot odpowiedzialny

Celgene Europe B.V.

Winthontlaan 6 N

3526 KV Utrecht

Holandia

---

---

Wnioskodawca  
Celgene Europe B.V.  
Winthontlaan 6 N  
3526 KV Utrecht  
Holandia

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 15.02.2021 r., znak PLR.4500.384.2020.15.AP, PLR.4500.385.2020.15.AP, PLR.4500.386.2020.16.AP, PLR.4500.387.2020.15.AP (data wpływu do AOTMiT 15.02.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych Imnovid (pomalidomid) w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD10 C90.0)”

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 26.03.2021 r., znak OT.4231.4.2021.KLa.9. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji pismem z dnia 31.03.2021 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Pomalidomid (Imnovid) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym wcześniej leczonych lenalidomidem. [REDACTED]. HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa, 2021 r.,
- Analiza kliniczna. Pomalidomid (Imnovid) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym wcześniej leczonych lenalidomidem. [REDACTED]. HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa, 2021 r.,
- Analiza ekonomiczna. Pomalidomid (Imnovid) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym wcześniej leczonych lenalidomidem. [REDACTED]. HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa, 2021 r.,
- Analiza wpływu na budżet. Pomalidomid (Imnovid) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym wcześniej leczonych lenalidomidem. [REDACTED]. HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa, 2021 r.,
- Analiza racjonalizacyjna. Pomalidomid (Imnovid) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym wcześniej leczonych lenalidomidem. [REDACTED]. HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa, 2021 r.,
- Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań. Pomalidomid (Imnovid) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym wcześniej leczonych lenalidomidem. [REDACTED]. HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa, 2021 r.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Imnovid, 4 mg, 14, kaps., kod EAN: 05909991398507 – <span style="background-color: yellow;">                    </span> Imnovid, 3 mg, 14, kaps., kod EAN: 05909991398491 – <span style="background-color: yellow;">                    </span> Imnovid, 2 mg, 14, kaps., kod EAN: 05909991398484 – <span style="background-color: yellow;">                    </span> Imnovid, 1 mg, 14, kaps., kod EAN: 05909991398477 – <span style="background-color: yellow;">                    </span>
<b>Kod ATC</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AX06
<b>Substancja czynna</b>	Pomalidomid
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	W ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90.0)”
<b>Dawkowanie</b>	Zgodne z ChPL Imnovid
<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 mnogiego poprzez zahamowanie wzrostu guza. Pomalidomid hamuje w szczególności proliferację i indukuje apoptozę nowotworowych komórek hematopoetycznych. Ponadto, pomalidomid hamuje proliferację linii komórkowych szpiczaka mnogiego opornych na lenalidomid i wykazuje działanie synergistyczne z deksametazonem w indukowaniu apoptozy komórek guza, zarówno na linii komórkowe wrażliwe na lenalidomid, jak i na linii komórkowe odporne na lenalidomid. Pomalidomid zwiększa odporność komórkową zależną od komórek T i komórek NK (Natural Killer) oraz hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. TNF-<math>\alpha</math> i IL-6) przez monocyty. Pomalidomid hamuje angiogenezę przez hamowanie migracji i adhezji komórek śródbłonna.</p> <p>Pomalidomid wiąże się bezpośrednio z białkiem o nazwie cereblon (CRBN), stanowiącym część kompleksu ligazy E3, w skład którego wchodzi białko wiążące uszkodzony kwas dezoksyrybonukleinowy (DNA) 1 (ang. DDB1), kulina 4 (ang. CUL4) oraz regulator kulin-1 (Roc1), i może hamować autoubikwitynację białka CRBN w kompleksie. Ligazy ubikwitynowe E3 odpowiadają za poliubikwitynację różnorodnych białek substratowych, co może częściowo wyjaśniać pleiotropowe efekty komórkowe obserwowane w przypadku leczenia pomalidomidem.</p>

Źródło: ChPL Imnovid <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imnovid> (data ostatniej aktualizacji: 18.12.2020 r.)

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	05.08.2013 r., Europejska Agencja Leków
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p>Produkt leczniczy Imnovid w skojarzeniu z bortezom bem i deksametazonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia zawierający lenalidomid.</p> <p>Produkt leczniczy Imnovid w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia zawierające zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.</p>
<b>Status leku sierocego</b>	Tak
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania</li> <li>• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan)</li> </ul>

Źródło: ChPL Imnovid <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imnovid> (data ostatniej aktualizacji: 18.12.2020 r.), EMA <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu309672>

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia, pomalidomid (produkty lecznicze Imnovid), był oceniany w Agencji w 2017 r. w ramach programu lekowego: „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)”.

Szczegóły stanowiska RP oraz opinii Prezesa Agencji przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 3. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia chorych ze szpiczakiem plazmocytowym z zastopowaniem produktów Imnovid**

Stanowiska Rady Przejrzystości nr 50/2017, 51/2017, 52/2017 i 53/2017 z dnia 29 maja 2017 r.	Rekomendacja nr 31/2017 z dnia 2 czerwca 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<p><u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Imnovid (pomalidomid) w ramach programu lekowego „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego lek Imnovid (pomalidomid) jest przeznaczony do stosowania, w kombinacji z deksametazonem, w pierwotnie opornej lub nawrotowej postaci szpiczaka plazmocytowego, 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 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 plazmocytowego. 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 plazmocytowego 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><u>Stanowisko:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Imnovid (pomalidomid) w ramach programu „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa że dostępne dowody nie uzasadniają proponowanej ceny nawet po uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka załączonego do wniosku.</p> <p>Przedstawiona analiza ekonomiczna wskazuje, że wnioskowana technologia, nawet po uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka, w porównaniu z deksametazonem w wysokich dawkach jest nieefektywna kosztowo. Dodatkowo model ekonomiczny został oparty na analizie klinicznej, którą cechują znaczne ograniczenia, do których należy między innymi fakt, że deksametazon nie jest jedyną refundowaną opcją terapeutyczną we wnioskowanym wskazaniu. Dlatego też oprócz porównania z deksametazonem (w monoterapii), wnioskodawca powinien przeprowadzić porównanie pośrednie pomalidomidu ze schematami opartymi na talidomidzie, bendamustynie, melfalanie i cyklofosfamidzie, stanowiące technologie opcjonalne do ocenianej. Pomimo niepewności co do wiarygodności oraz mając na uwadze ograniczenia metodologiczne porównań pośrednich, niniejsze porównanie dałoby pełniejszy obraz efektywności klinicznej i kosztowej, a także miejsca pomalidomidu w terapii nawrotowego, opornego szpiczaka plazmocytowego w stosunku do aktywnej terapii.</p> <p>Jednakże należy również wskazać, że stosowanie wnioskowanej terapii w porównaniu z deksametazonem w wysokich dawkach wiązało się ze statystycznie istotnie wydłużeniem: przeżycia wolnego od progresji, przeżycia całkowitego, czasu trwania odpowiedzi. Wspomniane powyżej wyniki sugerują, że lek może stanowić wartościową alternatywę w terapii pacjentów z rozpoznaniem nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytowego.</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>

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 programie lekowym B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD 10 C90.0)”.

**3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją****3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania****Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania**

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	Imnovid (pomalidomid), 4 mg, 14, kaps., kod EAN: 05909991398507 – [REDAKTOWANE] Imnovid (pomalidomid), 3 mg, 14, kaps., kod EAN: 05909991398491 – [REDAKTOWANE] Imnovid (pomalidomid), 2 mg, 14, kaps., kod EAN: 05909991398484 – [REDAKTOWANE] Imnovid (pomalidomid), 1 mg, 14, kaps., kod EAN: 05909991398477 – [REDAKTOWANE]
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	W ramach programu lekowego
<b>Poziom odpłatności</b>	Bezpłatny
<b>Grupa limitowa</b>	Istniejąca - 1182.0, Pomalidomid
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	[REDAKTOWANE]

**3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie****Tabela 5. Wnioskowane wskazanie**

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	„Leczenie dorosłych chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0)”
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	Do programu kwalifikowani są pacjenci: <ul style="list-style-type: none"> <li>• z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym,</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>Określenie czasu leczenia w programie</b>	Leczenie pomalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem kontynuuje się do progresji choroby (z zastrzeżeniem punktu „Kryteria zakończenia udziału w programie”) lub wystąpienia nietolerancji leku
<b>Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo</b>	<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>
<b>Kryteria zakończenia udziału w programie</b>	Progresja choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia.
<b>Dawkowanie w programie lekowym</b>	Dawkowanie i sposób modyfikowania dawki pomalidomidu zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Lekarz powinien ocenić, jaką dawkę deksametazonu zastosować, biorąc pod uwagę stan pacjenta. Przed rozpoczęciem terapii zaleca się profilaktykę przeciwwirusową, zapobiegającą reaktywacji wirusa HSV. Zaleca się profilaktykę żyłnej choroby zakrzepowo - zatorowej. W przypadku trwałego zakończenia podawania dowolnego produktu leczniczego wchodzącego w skład schematu leczenia, dalsze podawanie pozostałych produktów leczniczych zależy od decyzji lekarza.
<b>Badania przy kwalifikacji do leczenia</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>2) stężenie wapnia w surowicy;</li> <li>3) AspAT, AIAT;</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 powinny być wykonane w ciągu nie więcej niż 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia. W dniu kwalifikacji i nie wcześniej niż 7 dni przed wydaniem leku pacjentkom mogącym zająć w ciąży</p>

	należy wykonać test ciążyowy o czułości min. 25mIU/ml.
<b>Monitorowanie leczenia</b>	<p><b>Przed każdym cyklem leczenia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi ze wzorem odsetkowym</li> <li>2) test ciążyowy o czułości min. 25mIU/ml u pacjentek mogących zająć w ciążę, zgodnie z zaleceniami z Charakterystyki Produktu Leczniczego</li> </ol> <p><b>Ocena skuteczności:</b></p> <p>po 6. cyklu leczenia należy wykonać:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) stężenie wapnia w surowicy;</li> <li>2) AspAT, AIAT;</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>Zalecana jest oznaczenie stężenia białka M w surowicy lub moczu nie rzadziej niż co 2 cykle leczenia.</p>

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowe wnioski dotyczą objęcia refundacją produktów leczniczych Innovid (pomalidomid) w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0)”.

Pomalidomid jest obecnie refundowany w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytoowym 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 programie lekowym B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD 10 C90.0)”. 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 plazmocytoowym, 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.

Agencja nie ma zastrzeżeń co do kategorii refundacyjnej, przynależności do grupy limitowej, struktury zaproponowanego RSS oraz poziomu odpłatności.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Szpiczak mnogi ICD-10: C90.0 (szpiczak plazmocytoowy, ang. plasma cell myeloma, PCM) jest nowotworem wywodzącym się z komórek B w końcowym etapie różnicowania, po dokonaniu rekombinacji klasy (zmiana izotypu) łańcucha ciężkiego immunoglobuliny, które w przypadkach typowych wydzielają białko monoklonalne, tzw. białko M. Nowotwór ten charakteryzuje się niejednorodnym genetycznie, klonalnym rozrostem komórek plazmatycznych, mających najczęściej zdolność do produkowania immunoglobuliny lub jej fragmentów. Identyfikacja określonych aberracji w plazmocytach szpiku, pozwala na stratyfikację pacjentów do trzech grup ryzyka cytogenetycznego: dużego (wysokie), pośredniego i małego (standardowe).

Zajęcie nerek występuje u ponad 50% chorych na szpiczaka mnogiego, około 20% pacjentów w chwili rozpoznania ma niewydolność nerek. Nawet do 10% pacjentów w momencie rozpoznania wymaga dializoterapii. W sytuacji gdy u chorego w okresie rozpoznania lub nawrotu PCM stwierdzono niewydolność nerek, oprócz leczenia objawowego kluczową rolę odgrywa szybkie włączenie terapii przeciwszpiczakowej. Celem jest zahamowanie produkcji wybitnie nefrotoksycznych łańcuchów lekkich, co może ograniczyć postęp niewydolności i spowodować poprawę funkcji nerek.

Źródło: AWA OT.4331.41.2020

## Rozpoznanie

Kryteria rozpoznania:

**1. PCM:** klonalne plazmocyty w szpiku >10% lub potwierdzony w biopsji guz plazmocytowy kostny lub pozaszpikowy oraz  $\geq 1$  z niżej wymienionych kryteriów:

- 1) kryteria uszkodzenia narządowego związanego ze szpiczakiem (CRAB):
  - a) hiperkalcemia (>0,25 mmol/l powyżej ggn lub >2,75 mmol/l)
  - b) niewydolność nerek (klirens kreatyniny <40 ml/min lub kreatyninemia >177  $\mu$ mol/l [2 mg/dl])
  - c) niedokrwistość (stęż. Hb 2 g/dl poniżej dgn lub <10 g/dl)
  - d) uszkodzenia kostne ( $\geq 1$  ognisko osteolityczne w RTG, TK lub PET-TK)
- 2)  $\geq 1$  biomarker nowotworu (SLiM):
  - a) plazmocyty w szpiku >60%
  - b) stosunek wolnych łańcuchów lekkich w surowicy ( $\kappa/\lambda$  albo  $\lambda/\kappa$ ) >100 przy stężeniu łańcuchów monoklonalnych >100 mg/l
  - c) >1 zmiana ogniskowa o wymiarze  $\geq 5$  mm w MR.

**2. Szpiczak bezobjawowy („tłący się”):** białko M w surowicy  $\geq 30$  g/l lub w moczu >500 mg/24 h i/lub klonalne plazmocyty w szpiku 10–60%, niespełnione kryteria CRAB i SLiM, bez amyloidozy AL.

**3. Szpiczak niewydzielający:** nie stwierdza się obecności białka monoklonalnego w immunofiksacji surowicy i moczu, choć w 2/3 przypadków występuje zwiększone stężenie monoklonalnych sFLC i/lub nieprawidłowy stosunek sFLC  $\kappa/\lambda$ .

**4. Białaczka plazmocytowa:** liczba nowotworowych plazmocytów we krwi >2000/ $\mu$ l lub >20% krążących leukocytów. Postać agresywna o złym rokowaniu i krótkim czasie przeżycia.

**5. Guz plazmocytowy odosobniony:** pojedynczy guz w kości lub poza kośćmi (w większości przypadków w górnych drogach oddechowych), prawidłowy wynik badania kości (w tym MR lub TK kręgosłupa i miednicy), bez objawów CRAB.

Źródło: Szczeklik 2020

## Epidemiologia

Szpiczak mnogi stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych i ok. 14% nowotworów układu krwiotwórczego. Zapadalność roczna w Europie waha się od 4,5/100 000 do 6/100 000. Występuje nieco częściej u mężczyzn, ryzyko wystąpienia jest około 1,5-krotnie większe niż u kobiet. Szczyt zachorowań przypada na 7. dekadę życia (mediana wieku 70 lat). Zachorowania w wieku poniżej 50 lat obejmują mniej niż 10% wszystkich przypadków.

Szpiczak plazmocytowy bezobjawowy (tłący się) dotyczy około 8% chorych, a ryzyko progresji do postaci objawowej wynosi 10% rocznie w ciągu pierwszych 5 lat od rozpoznania i następnie maleje. Pierwotna białaczka plazmocytowa występuje w 2–5% przypadków wszystkich rozpoznań szpiczaka plazmocyтового.

W Polsce wg danych KRN w 2017 r. zarejestrowano 1600 nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych (wg ICD-10: C90) (zachorowalność 4,16/100 000). W tym samym roku w Polsce z powodu szpiczaka mnogiego i innych nowotworów z komórek plazmatycznych odnotowano 1407 zgonów (umieralność 3,66/100 000).

Źródło: AWA OT.4331.41.2020

## Etiologia i patogenez

Etiopatogeneza PCM pozostaje w dużym stopniu niewyjaśniona. Oprócz ekspozycji środowiskowej istotną rolę odgrywa również predyspozycja genetyczna, ponieważ ryzyko zachorowania na PCM u krewnych pierwszego stopnia pacjentów z tym rozpoznaniem jest zwiększone prawie 4-krotnie. Wstępny etap choroby 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 plazmocytów. Następnie, prawdopodobnie przy udziale translokacji obejmujących różne

onkogeny i sekwencje wzmacniające ekspresję w obrębie genów łańcucha ciężkiego immunoglobulin (IGH), rozwija się gammapatia monoklonalna (ang. monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS). Poprzedza ona wystąpienie PCM prawdopodobnie u wszystkich chorych, jednak ze względu na brak objawów klinicznych najczęściej pozostaje nierozpoznana. W kolejnym etapie u części chorych na MGUS (ok. 1% rocznie) dochodzi do dalszej ewolucji klonu nowotworowego i jego proliferacji, co manifestuje się najpierw jako bezobjawowy, a następnie objawowy PCM. Procesy te są konsekwencją narastającej niestabilności genetycznej, która odpowiada za dalsze wtórne mutacje onkogenów i genów supresorowych oraz aberracje chromosomowe (np. del13, trisomie chromosomów nieparzystych). Ponadto bardzo istotne w podtrzymywaniu progresji PCM są bezpośrednie i pośrednie (cytokinowe) interakcje klonu nowotworowego z mikrośrodowiskiem szpiku kostnego. Najprawdopodobniej rodzaj pierwotnych i – szczególnie – wtórnych zaburzeń molekularnych (np. delecje genu TP53), a także rodzaj oddziaływań z mikrośrodowiskiem szpiku kształtują tempo progresji i bardzo heterogenny obraz choroby u poszczególnych pacjentów.

Źródło: AWA OT.4331.41.2020

## Rokowanie

Szpiczak mnogi pozostaje nieuleczalną chorobą, w której ok. 1/3 pacjentów nie odpowiada na I linię leczenia a ewentualny nawrót choroby występuje u praktycznie wszystkich pacjentów, którzy uzyskali wstępną odpowiedź. Według Szczeklik 2018 mediana czasu przeżycia chorych z objawową, postępującą postacią choroby nie przekraczała dawniej 3-4 lat, ale ostatnio dzięki wprowadzeniu nowych leków wydłużyła się do 5-7 lat zwłaszcza w grupie chorych młodszych. Szacuje się, że mediana przeżycia chorych, u których obecnie rozpoznaje się MM, dzięki nowym lekom wyniesie 10 lat.

Według aktualnych danych American Cancer Society, mediana przeżycia chorych na szpiczaka w stadium I, II i III wynosi według Międzynarodowej Klasyfikacji Prognostycznej (ang. international staging system, ISS), odpowiednio: 62, 44 i 29 miesięcy. W odniesieniu do zmodyfikowanego systemu oceny zaawansowania (ang. revised international staging system, R-ISS) 5-letnie przeżycia wynoszą odpowiednio 82% dla R-ISS I, 62% dla R-ISS II oraz 40% dla R-ISS III. Szczegóły poniżej.

**Tabela 6. Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytozy [PGSz 2018]**

Stadium	Parametr	Mediana czasu przeżycia
<b>Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytozy (ISS)</b>		
ISS 1	$\beta 2$ -M < 3,5 mg/l albumina > 3,5 g/dl	62 miesiące
ISS 2	$\beta 2$ -M < 3,5 mg/l albumina < 3,5 g/dl lub $\beta 2$ -M 3,5-5,5 mg/l	44 miesiące
ISS 3	$\beta 2$ -M > 5,5 mg/l	29 miesięcy
<b>Zmodyfikowana międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytozy ( R-ISS)</b>		
R-ISS 1	$\beta 2$ -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	$\beta 2$ -M > 5,5 mg/l i del(17p) i/lub t(4;14) i/lub t(14;16)] lub/i LDH powyżej normy	40%

Wyróżnia się wiele klinicznych i laboratoryjnych czynników rokowniczych. Uszkodzenie nerek, które występuje nawet u 50% chorych na szpiczaka jest ważnym czynnikiem ryzyka, determinującym krótszy czas przeżycia w tej chorobie.

Za najbardziej istotny parametr, mogący wpływać na wybór terapii, uznaje się obecność niektórych anomalii cytogenetycznych. Ze względu na rodzaj aberracji cytogenetycznych PCM dzieli się na 2 duże kategorie:

- typ hiperdiploidalny, obejmujący trisomie chromosomów nieparzystych, o lepszym rokowaniu;
- typ niehiperdiploidalny, obejmujący translokacje genów immunoglobulinowych i charakteryzujący się agresywnym przebiegiem klinicznym.

Podczas progresji i kolejnych nawrotów w klonie nowotworowym pojawiają się wtórne aberracje, w tym związane ze złym rokowaniem delecja 17p (TP53), delecje 13q, delecja 1p i amplifikacja 1q. Na podstawie stwierdzanych zmian cytogenetycznych powstały różne klasyfikacje ryzyka cytogenetycznego, z których najbardziej kompletna jest klasyfikacja opracowana przez badaczy z Mayo Clinic.

Należy podkreślić, że nowe leki, takie jak talidomid, lenalidomid i bortezomib, poprawiają wyniki leczenia w grupie wysokiego ryzyka cytogenetycznego, jednak nadal ta grupa chorych rokuje gorzej niż pozostali pacjenci. Najgorszym rokowaniem obarczeni są pacjenci z del17p.

**Tabela 7. Klasyfikacja mSMART 2.0 – podział chorych z rozpoznaniem objawowego szpiczaka plazmocytozowego na grupy ryzyka zaproponowany przez badaczy z Mayo Clinic**

Wysokie ryzyko	Pośrednie ryzyko	Standardowe ryzyko
FISH • del 17p • t(14;16) • t(14;20) Niekorzystny profil ekspresji genów	Del 13 w badaniu metafazalnym Hipodiploidia t(4;14) metodą FISH Indeks znakowania plazmocytozów > 3%	Pozostałe, w tym: • Hiperdiploidia • t(11;14) • t(6;14)

Skróty: **FISH** - fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*

Źródło: AWA OT.4331.41.2020

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

#### Opinie ekspertów

Do dnia zakończenia prac nad AWA otrzymano opinię od jednego eksperta. Decyzją Prezesa AOTMiT opinia została niedopuszczona do wykorzystania w niniejszej AWA.

#### Dane z bazy NFZ

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów leczonych w ramach rozpoznania ICD-10: C90.0 według danych pochodzących z bazy NFZ.

**Tabela 8. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych z bazy NFZ**

Rok	Populacja		
	Z rozpoznaniem ICD-10: C90.0	Leczonych w programie lekowym B.54.	
		lenalidomid	daratumumab
2014	8560	768	0
2015	9153	1078	0
2016	9546	1230	0
2017	10027	1449	0
2018	10452	1627	0
2019	10980	1947	98 <sup>1</sup>
2020 (I połowa)	8877	1582	201

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz)
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)
- Polska Unia Onkologii (PUO)
- International Myeloma Working Group (IMWG)

<sup>1</sup> Zgodnie z Obwieszczeniem MZ termin wejścia w życie decyzji to 01.07.2019 r.



- The European Hematology Association, European Society for Medical Oncology (EHA-ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- Medical Scientific Advisory Group (MSAG)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Guidelines International Network (G-I-N).

Wyszukiwanie przeprowadzono w 18.03.2021 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w analizowanym wskazaniu**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>Polska Grupa Szpiczakowa 2021 (Polska)</b></p>	<p><b><u>Leczenie nawrotowych i opornych postaci szpiczaka</u></b></p> <p><u>Chorzy oporni na lenalidomid stosowany w pierwszej linii</u></p> <p>W Polsce lenalidomid nie jest niestety stosowany w pierwszej linii z powodu braku refundacji. Jest on jednak rekomendowanym, podstawowym lekiem pierwszoliniowym i stąd terapia 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, bortezom b 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 cyklofosfamidu (<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 terapii PD można uzyskać przez dodatnie trzeciego leku <b>izatuksymabu</b> lub <b>elotuzumabu</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 powtórnego 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 bortezom b em (<b>BBD</b> - bendamustyna, bortezomib, deksametazon).</li> <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> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <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 indukcją i <b>powtórna 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> <li>○ <b>KD</b> (karfilzomib, deksametazon), <b>VD</b> (bortezomib, deksametazon), <b>DVd</b> (daratumumab, bortezomib, deksametazon)</li> <li>○ <b>daratumumab</b> w monoterapii</li> <li>○ <b>belantamab mafodotin</b></li> <li>○ <b>bendamustynę</b></li> <li>○ u chorych z wskaźnikami wysokiego ryzyka, w dobrym stanie biologicznym, rozważenie <b>przeszczepienie allogeniczne</b>.</li> <li>○ <b>DT-PACE</b> jako krótkotrwałą kontrolę choroby z następową konsolidacją auto lub allotransplantacją</li> <li>○ <b>udział w badaniach klinicznych</b>, w tym szczególnie obejmujących immunoterapię.</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Polska Unia Onkologii 2019 (Polska)</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 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.</p> <p>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,</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>gdy odpowiedź na poprzednio stosowany schemat trwała krócej niż 6 miesięcy, i jako opcja, gdy odpowiedź utrzymywała się dłużej;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• powtórzenie leczenia zgodnie z ostatnio stosowanym schematem — możliwe do rozważenia, gdy odpowiedź utrzymywała się co najmniej 6 miesięcy;</li> <li>• kolejne leczenie HDMel 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 u 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 (karfilzom b, iksazom b), 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> (karfilzom b, 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>
<p><b>National Institute for Health and Care Excellence 2018, 2020 (Wielka Brytania)</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 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 nawrotnym szpiczakiem plazmocytozy, którzy ukończyli terapię indukcyjną bez progresji choroby i u których czas trwania odpowiedzi na leczenie wyniósł 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 plazmocytozy, którzy otrzymali uprzednio dwa lub trzy schematy leczenia.</p> <p>Panobinostat w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jest rekomendowany w ramach wskazania rejestracyjnego w leczeniu dorosłych z nawrotnym i/lub opornym szpiczakiem plazmocytozy, którzy otrzymali co najmniej dwa wcześniejsze schematy leczenia, w tym bortezom b i lek immunomodulujący.</p> <p>Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest rekomendowany, w ramach wskazania rejestracyjnego, 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 inhibitor 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 inhibitor proteasomu i lekiem immunomodulującym, u których nastąpiła progresja choroby podczas ostatniej terapii, tylko jeśli otrzymywali daratumumab po trzech wcześniejszych terapiach.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><b>Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem</b> (w niskiej dawce) jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna leczenia szpiczaka plazmocytoowego 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 2021 (Europa)</b></p>	<p>Zgodnie z wytycznymi The European Hematology Association European Society for Medical Oncology (EHA-ESMO) opublikowanymi w 2021 roku rekomendacje dotyczące leczenia nawrotowego i opornego na leczenie szpiczaka plazmocytoowego 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 Rd, tj. <b>KRd</b> (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon), <b>DRd</b> (daratumumab, lenalidomid, deksametazon), <b>IRd</b> (iksazom b, lenalidomid, deksametazon) <b>lub EloRd</b> (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon) [I, A].</li> <li>• Pacjenci oporni na lenalidomid mogą otrzymać <b>PVd</b> (pomalidomid, bortezomib, deksametazon), <b>DKd</b> (daratumumab, karfilzomib, deksametazon), <b>IsaKd</b> (izatuksymab, karfilzom b, deksametazon) <b>lub 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 IsaKd i SVd (selineksor, bortezom b, deksametazon) [I, A].</li> <li>• VenVd (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><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 bortezom b 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 VenVd (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 melflufenu, aktywatorów komórek T (ang. T-cell engager, TCE) i terapii limfocytami T posiadającymi chimeryczny receptor antygenowy (ang. chimeric antigen receptor T-cell based therapy, CART) u chorych opornych na trzy klasy leków.</li> </ul> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p><i>I - dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędu systematycznego) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań z randomizacją bez heterogeniczności;</i></p> <p><i>II - małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją, w przypadku których istnieje podejrzenie błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań o wykazanej heterogeniczności;</i></p> <p><i>III - prospektywne badania kohortowe;</i></p> <p><i>IV - retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne;</i></p> <p><i>V - badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów;</i></p> <p><u>Stopnie rekomendacji:</u></p> <p><i>A - silne dowody na skuteczność z istotnymi korzyściami klinicznymi, zdecydowanie zalecane</i></p> <p><i>B - silne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane</i></p> <p><i>C - niewystarczające dowody dotyczące skuteczności lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem (zdarzenia niepożądane, koszty itp.), opcjonalnie zalecane</i></p> <p><i>D - umiarkowane dowody wskazujące na brak skuteczności lub działania niepożądane, generalnie nie są zalecane</i></p> <p><i>E - silne dowody na brak skuteczności lub działania niepożądane, nigdy nie zalecane</i></p>
<p><b>National Comprehensive Cancer Network 2021</b></p>	<p>Zalecenia w odniesieniu do terapii stosowanych w nawrotowym/opornym szpiczaku plazmocytoowym wcześniej leczonym farmakologicznie, zgodnie z najnowszą aktualizacją wytycznych <i>National Comprehensive Cancer Network</i> (NCCN, wersja 4.2021) dotyczących leczenia szpiczaka plazmocytoowego. wskazują terapię <b>pomalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, jako jedną z terapii preferowanych</b></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
(Stany Zjednoczone)	<b>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>
American Society of Clinical Oncology 2019 (Stany Zjednoczone)	<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 chorób 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, przy czym należy rozważyć tolerancję pacjenta na zwiększoną toksyczność. Terapię trójlekową definiuje się jako dwa nowe leki (lenalidomid, pomalidomid, talidomid, iksazomib, bortezomib, karfilzom b, 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 plazmocytozowego może być kontynuowane do momentu wystąpienia progresji choroby.</li> <li>• U pacjentów kwalifikujących, można rozważyć przeszczep komórek macierzystych (brak przeszczepu po podstawowej terapii indukcyjnej). Ponowny przeszczep można rozważyć w przypadku PFS ≥18 miesięcy po pierwszej transplantacji.</li> <li>• U pacjentów z niewydolnością nerek należy zmienić dawkowanie przyjmowanych leków (lenalidomid, pomalidomid).</li> </ul>
National Cancer Institute 2021 (Stany Zjednoczone)	<p><u>Leczenie nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozowego:</u></p> <p>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 plazmocytozowego 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 EloPd, 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, doksorubicyna, deksametazon], CyBorD),</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 plazmocytozowego. Przedstawiono jedynie dowody kliniczne dla poszczególnych leków.</p>
British Committee for Standards in Haematology oraz UK Myeloma Forum 2014 (Wielka Brytania)	<p>Aktualizację wytyczne British Committee for Standards in Haematology (BCSH) i UK Myeloma Forum (UKMF) opublikowano w lutym 2014 roku. U chorych z nawrotowym szpiczakiem plazmocytozowym 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 szp ku kostnego, chorób współtowarzyszących oraz preferencji pacjenta;</li> <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 bortezom b lub lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem oraz opcjonalnie dodatkową chemioterapią;</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <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 wspomagająca – ma istotne znaczenie.</li> </ul> <p>U chorych z oporną na leczenie indukcyjne postacią szpiczaka plazmocytoowego 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 I 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 plazmocytoowym wymieniane są: <b>pomalidomid</b>, karfilzom b i bendamustyna.</p>
<b>Medical Scientific Advisory Group 2019 (Australia)</b>	<p>Według Medical Scientific Advisory Group (MSAG) nie ma jednego standardowego schematu postępowania w przypadku nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, 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 plazmocytoowym MSAG 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 osiągających 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 plazmocytoowego 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 bądź w różnych skojarzeniach i w różnej kolejności. Nie określono najlepszej sekwencji leczenia.</p>
<b>Mayo Stratification 2017 (Stany Zjednoczone)</b>	<p>Leczenie po nawrocie szpiczaka plazmocytoowego 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: karfilzom b + 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, ksazomib + cyklofosfamid + deksametazon (ICd),</li> <li>otrzymujący bortezomib: ksazomib + 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 oporność (lek immunomodulujący lub inhibitor proteasomu, ale nie obydwa):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Oporność na lek immunomodulujący: <b>DVd</b>;</li> <li>Oporność na inhibitor proteasomu: DRd;</li> </ol> <p>Podwójna oporność (lenalidomid i bortezomib/ ksazomib):</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>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Potrójna oporność (lenalidomid, bortezomib/ ksazomib, karfilzomib):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Oparty na pomalidomidzie: DPd, DPCd</li> </ol> <p>Potrójna oporność (bortezomib/ ksazomib, lenalidomid, pomalidomid):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Oparty na daratumumabie</li> <li>2. Oparty na leku a kilującym</li> <li>3. Inhibitor proteasomu i panobinostat</li> </ol> <p>Poczwórna oporność (lenalidomid, pomalidomid, bortezom b, karfilzomib):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. VDT-PACE (bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, cyklofosfamid, etopozyd), 2 cykle,</li> <li>2. Kandydaci do ASCT: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ASCT,</li> <li>• terapia konsolidacyjna,</li> <li>• terapia utrzymująca (podtrzymująca)</li> </ul> </li> <li>3. Niekwalifikujący się do SCT: <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 zawierające lek alkilujący,</li> <li>• terapia oparta na antracyklinie.</li> </ul> </li> </ol> <p>W wytycznych wspomniano również o prowadzonych badaniach klinicznych oceniających stosowanie <b>pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem</b> w populacjach chorych z nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym.</p>
<p><b>International Myeloma Working Group 2021 (Świat)</b></p>	<p><u>Pierwszy nawrót</u></p> <p>W przypadku wystąpienia pierwszego nawrotu szpiczaka plazmocytowego należy rozważyć ASCT u pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chorzy bez oporności na lenalidomid: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Preferowane opcje terapeutyczne: DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon) lub KRd (karfilzom b, lenalidomid, deksametazon)</li> <li>○ Alternatywne opcje terapeutyczne: DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon), Kd (karfilzom b, deksametazon), DKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon), Isa-Kd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon), IRd (iksazomib, lenalidomid, deksametazon), Elo-Rd (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon), <b>PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon)</b> lub SVd (selineksor, bortezom b, deksametazon)</li> </ul> <p>Jeśli daratumumab, izatuksymab lub karfilzomib nie są dostępne: Rd (lenalidomid, deksametazon), Vd (bortezomib, deksametazon), VTd (bortezomib, talidomid, deksametazon), VCd (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon) lub VMP (bortezom b, melfalan, prednizon)</p> </li> <li>• Chorzy oporni na leczenie lenalidomidem: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Preferowane opcje terapeutyczne: <b>PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon)</b>, D-Kd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon) lub Isa-Kd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon)</li> <li>○ Alternatywne opcje terapeutyczne: DVd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon), Kd (karfilzom b, deksametazon)</li> <li>○ Inne opcje terapeutyczne: KPd (karfilzomib, pomalidomid, deksametazon), DPd (daratumumab, pomalidomid, deksametazon) lub IPd (iksazomib, pomalidomid, deksametazon)</li> <li>○ Jeśli daratumumab, izatuksymab, karfilzomib lub pomalidomid nie są dostępne: VCd (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon), Vd (bortezomib, deksametazon), lub VMP (bortezomib, melfalan, prednizon).</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Drugi i kolejny nawrót</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preferowane opcje terapeutyczne: <b>każde opcje terapeutyczne dla pierwszego nawrotu, które nie były jeszcze stosowane</b>; Isa-Pd (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon), DKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon), DPd (daratumumab, pomalidomid, deksametazon) lub Isa-Kd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon) (na podstawie badań III fazy); lub Elo-Pd (elotuzumab, pomalidomid, deksametazon) lub KPd (karfilzom b, pomalidomid, deksametazon) (na podstawie badań III fazy)</li> </ul> <p>Jeśli daratumumab, karfilzomib lub elotuzumab nie są dostępne: PCd (pomalidomid, cyklofosfamid, deksametazon) lub Pd (pomalidomid, deksametazon)</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alternatywne opcje terapeutyczne: selineksor, panobinostat z inh bitorem 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, wenetoklaks u pacjentów z t(11; 14) lub wysokim poziomem BCL2.</li> </ul> <p>Dostępną opcją terapeutyczną w przypadku nawrotowego szpiczaka plazmocytozy jest również przeszczep komórek macierzystych.</p>

Zgodnie z wytycznymi PTOK/PUO 2019 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. 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; 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). 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. Wg. wytycznych IMWG, jest to schemat zalecany w przypadku drugiego i kolejnego nawrotu szpiczaka plazmocytozy, jeśli nie był stosowany wcześniej.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Do dnia zakończenia prac nad AWA otrzymano opinię od jednego eksperta. Decyzją Prezesa AOTMiT opinia została niedopuszczona do wykorzystania w niniejszej AWA.

## 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2021.12), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu ICD-10: C90.0 są:

- w programie lekowym B.54. „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD-10 C90.0)”:
  - lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem
  - pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem<sup>2</sup>
  - daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem
  - karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem
  - deksametazon z skojarzeniu z lenalidomidem i karfilzomibem
- w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C90.0:
  - bleomycyna
  - karboplatyna
  - cisplatyna
  - cyklofosfamid
  - cytarabiny

<sup>2</sup> w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozy w wieku 18 lat i powyżej, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia



- dakarbazyna
- doksorucybina
- epirubicyna
- etopozyd
- ifosfamid
- melfalan
- winkrystyna
- hydrochlorek bendamustyny (w drugiej i następnych liniach leczenia)
- pleryksafor
- bortezomib (zgodnie z aktualnymi zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej).

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<b>Komparator główny</b>	<p>„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.”</p> <p>„Komparator główny w niniejszej analizie stanowi daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem.”</p> <p>(...) „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.”</p>	<p><b>Wybór zasadny.</b></p> <p>Wymieniona technologia stanowi aktualną praktykę kliniczną w analizowanym wskazaniu.</p>
<b>daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem</b>		
<b>Komparatory dodatkowe</b>		
<b>pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem</b>		
<b>schematy leczenia oparte na bendamustynie*</b>		

\* „komparator dodatkowy o ograniczonym znaczeniu”

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa 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 leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid i u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwskażeń do stosowania bortezomibu.

Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli 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 przeciwskażeń do stosowania bortezomibu.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania, w których liczebność populacji była mniejsza niż 10,</li> <li>• badania przeprowadzone jedynie w populacji chorych rasy innej niż kaukaska,</li> </ul>	-
Interwencja	Pomalidomid (Imnovid) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (PVd) w dawkowaniu zgodnym z obowiązującą ChPL Imnovid.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania oceniające stosowanie pomalidomidu i/lub komparatora w dawce i/lub sposobie podania niezgodnymi z uwzględnionymi w ChPL</li> <li>• badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia pomalidomidem,</li> </ul>	-
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>• daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd) w dawkowaniu zgodnym z ChPL Darzalex,</li> <li>• pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd) w dawkowaniu zgodnym ChPL Imnovid,</li> <li>• schematy leczenia oparte na bendamustynie niezależnie od dawkowania.</li> </ul>	-	-
Punkty końcowe	<p>W ramach oceny skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite,</li> <li>• przeżycie wolne od progresji (PFS),</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>W ramach oceny bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgony,</li> <li>• poważne zdarzenia niepożądane,</li> <li>• hematologiczne zdarzenia niepożądane,</li> <li>• zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,</li> <li>• niehematologiczne zdarzenia niepożądane,</li> <li>• występowanie drugiego nowotworu pierwotnego.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych,</li> </ul>	-
Typ badań	Do analizy efektywności klinicznej włączono badania pierwotne, które zostały określone jako: <ul style="list-style-type: none"> <li>• prospektywne,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,</li> </ul>	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• randomizowane,</li> <li>• z grupą kontrolną.</li> </ul> <p><i>W celu oceny efektywności praktycznej poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.</i></p> <p><i>Do przeglądu badań/opracowań wtórnych włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo pomalidomidu w terapii skojarzonej z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego w analizowanej populacji chorych, zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),</li> <li>• doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych (nie dotyczy abstraktów konferencyjnych do opublikowanych pełnotekstowych badań),</li> <li>• badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,</li> <li>• brak publikacji pełnotekstowej.</li> </ul>	

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Autorzy przeglądu systematycznego wnioskodawcy w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych przeszukali trzy bazy:

- Medline (via Pubmed)
- Embase (via Elsevier)
- The Cochrane Library
- Centre for Reviews and Dissemination.

Jako datę wyszukiwania podano 26.02.2021 r.

W celu odnalezienia nieindeksowanych doniesień konferencyjnych 03.03.2021 r. przeszukano:

- American Society of Hematology (<http://www.bloodjournal.org/>)
- American Society of Clinical Oncology (<https://ascopubs.org/journal/jco>)
- European Hematology Association (<https://journals.lww.com/hemasphere/pages/default.aspx>).

Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie z wykorzystaniem:

- bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu, w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy dla badań skuteczności klinicznej zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji, komparatorów oraz przedmiotowej jednostki chorobowej, powtarzając strategię wnioskodawcy. Nie odnaleziono dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do analizy włączono 1 randomizowane badanie kliniczne III fazy porównujące bezpośrednio stosowanie pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat PVd) w porównaniu z bortezomibem i deksametazonem (Vd) w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytoowym który otrzymali jeden do trzech schematów leczenia, w tym dwa lub więcej cykli leczenia lenalidomidem, u których nastąpiła progresja choroby podczas stosowania lub po ostatnim schemacie leczenia – OPTIMISMM.

Dla komparatorów włączono 1 randomizowane badanie kliniczne III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu z Vd w populacji chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytoowym – CASTOR.

Nie zidentyfikowano badań dotyczących skuteczności praktycznej pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, wcześniej leczonych lenalidomidem.

Ponadto wnioskodawca włączył 2 opracowania wtórne: Arcuri 2021 i CADTH 2019.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono skrótowo charakterystykę głównego badania włączonego do analizy.

**Tabela 12. Badania pierwotnych włączonych do przeglądu wnioskodawcy**

Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Badanie OPTIMISMM</b>		
<p>Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy z grupą kontrolną.</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PVd (P 4mg; V 1,3 mg/m<sup>2</sup>; d 20 mg), N=281;</li> <li>Vd (V 1,3 mg/m<sup>2</sup>; d 20 mg), N=278</li> </ul>	<p>Chorzy z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali uprzednio jeden do trzech schematów leczenia, w tym lenalidomidem</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PVd - 281</li> <li>Vd - 278</li> </ul> <p><u>Czas obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>15,9 miesiąca (mediana)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie wolne od progresji (PFS) – czas od randomizacji do momentu wystąpienia progresji choroby lub zgonu;</li> <li>przeżycie całkowite (OS) – czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny,</li> <li>ogólna odpowiedź na leczenia (częściowa odpowiedź na leczenia lub lepsza; zgodnie z kryteriami IMWG),</li> <li>przekonująca odpowiedź całkowita (zgodnie z kryteriami IMWG),</li> <li>czas trwania odpowiedzi na leczenia – czas od pierwszej udokumentowanej odpowiedzi do potwierdzonej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny,</li> <li>czas do uzyskania odpowiedzi na leczenia (czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej odpowiedzi na leczenie),</li> <li>przeżycie wolnej od progresji po leczeniu następnej linii (czas od randomizacji do momentu drugiej obiektywnej progresji choroby lub śmierci z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego co wystąpi pierwsze),</li> <li>jakość życia</li> </ul>
<b>Badanie CASTOR</b>		
<p>Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne fazy III z grupą kontrolną.</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>DVd (D 16 mg/kg; V 1,3 mg/m<sup>2</sup>, d 20 mg), N=251;</li> <li>Vd (V 1,3 mg/m<sup>2</sup>; d 20 mg), N=247</li> </ul>	<p>Chorzy z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano co najmniej jeden wcześniejszy schemat leczenia</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>Ogółem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>DVd – 251</li> <li>Vd – 247</li> </ul> <p>Subpopulacja leczona wcześniej lenalidomidem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>DVd – 89</li> <li>Vd - 120</li> </ul> <p><u>Czas obserwacji*:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>7,4 (mediana) miesiąca – główna publikacja</li> <li>19,4 (mediana) miesiąca – publikacja pełnotekstowa</li> <li>31,3 (mediana) miesiąca - abstrakt</li> <li>40,0 (mediana) miesiąca – publikacja pełnotekstowa</li> <li>47,0 (mediana) miesiąca - abstrakt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie wolne od progresji (PFS) - czas od randomizacji do momentu wystąpienia progresji choroby lub zgonu, w zależności od tego co wystąpiło pierwsze;</li> <li>czas do progresji choroby;</li> <li>całkowity odsetek odpowiedzi;</li> <li>bardzo dobra częściowa odpowiedź lub lepsza;</li> <li>czas trwania odpowiedzi na leczenie;</li> <li>czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie;</li> <li>przeżycie całkowite (OS)</li> </ul>

\* Mediana okresu obserwacji w badaniach była różna i wynosiła 15,9 miesiąca w badaniu OPTIMISMM oraz 7,4 miesiąca w badaniu CASTOR w publikacji głównej z badania (Palumbo 2016). Dostępne były także zaktualizowane wyniki badania CASTOR lub wyniki w subpopulacjach chorych – publikacja Spencer 2018 (mediana okresu obserwacji 19,4 mies.), publikacja Mateos 2020 (mediana okresu obserwacji 40,0 mies.), abstrakt Usmani 2018 (mediana okresu obserwacji 31,3 mies.), abstrakt Weisel 2019 (mediana okresu obserwacji 47,0 mies.).

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę jakości badań pierwotnych wnioskodawca przeprowadził przy użyciu skali Cochrane.

Tabela 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
OPTIMISMM	niskie	niskie	nieznane*	niskie	niskie	niskie	niskie
CASTOR	niskie	niskie	nieznane*	niskie	niskie	niskie	niskie

\* ryzyko błędu systematycznego jest nieznane ze względu na otwarty charakter badań

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Głównym ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest brak badań umożliwiających bezpośrednie porównanie analizowanej interwencji z którymkolwiek z wybranych komparatorów.”
- „Włączone do analizy badania były międzynarodowymi, wielośrodkowymi, kontrolowanymi badaniami klinicznymi fazy III z randomizacją. Zgodnie z oceną jakości badań klinicznych wg Cochrane zarówno badanie OPTIMISMM, jak i CASTOR charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie większości domen, z wyjątkiem domeny „zaślepienie badaczy i pacjentów”, w której ryzyko błędu systematycznego jest nieznane ze względu na otwarty charakter badań. Jednakże zarówno w badaniu OPTIMISMM jak i CASTOR progresję i odpowiedź na leczenie oceniano według kryteriów IMWG. Dlatego też można sądzić, że oceniane wyniki są w niskim lub umiarkowanym stopniu podatne na ryzyko błędu związanego z brakiem zaślepienia badań.”
- „Populację w badaniu CASTOR stanowili pacjenci z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia. Populacja ta jest zatem szersza niż populacja analizowana, w której pacjenci stosowali jedną do trzech wcześniejszych linii leczenia, w tym jeden schemat zawierający lenalidomid. W głównej publikacji badania CASTOR nie przedstawiono wyników dla subpopulacji pacjentów leczonych wcześniej lenalidomidem. Wyniki dla subpopulacji pacjentów odpowiadającej analizowanej populacji przedstawiono w abstraktach konferencyjnych Usmani 2018 i Weisel 2019, przy czym dotyczą one jedynie przeżycia wolnego od progresji (z uwzględnieniem podziału na chorych leczonych analizowanymi lekami niezależnie od wcześniejszej linii leczenia oraz w 2 linii) i odsetka pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie, m.in. ogólna odpowiedź na leczenie (ORR) i bardzo dobra częściowa lub lepsza odpowiedź na leczenie (VGPR+), które były również analizowane w badaniu OPTIMISMM.”

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Badania CASTOR i OPTIMISMM są badaniami open-label.
- W badaniu CASTOR randomizacja była stratyfikowana wg. International Staging System (ISS), ilości wcześniejszych linii leczenia (1 vs. 2 lub 3 vs. >3) oraz uprzedniego stosowania bortezomibu („tak” lub „nie”). W stratyfikacji nie uwzględniono wcześniejszego stosowania lenalidomidu.

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „Populacje badań włączonych do przeglądu różnią się pod kątem wcześniej stosowanego leczenia. W badaniu OPTIMISMM włączono pacjentów, u których stosowano 1-3 wcześniejsze linii leczenia, natomiast w badaniu CASTOR co najmniej jedną linię leczenia. Dodatkowym kryterium włączenia w badaniu OPTIMISMM było stosowanie wcześniej schematu zawierającego lenalidomid, natomiast w badaniu CASTOR nie uwzględniono takiego ograniczenia. Ponadto, w badaniu CASTOR, pacjenci otrzymali tylko 8 cykli Vd (bortezomib + deksametazon), natomiast w badaniu OPTIMISMM Vd podawano pacjentom przez cały okres trwania badania. **Z związku z powyższym w ramach analizy skuteczności nie przeprowadzono porównania pośredniego a jedynie przedstawiono tabelaryczne zestawienie wyników dla Pvd vs Vd i Dvd vs Vd.**”

**Komentarz analityków:**

Synteza ilościowa wyników nie była możliwa do przeprowadzenia.

**4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa****4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy****4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności****Zestawianie wyników skuteczności PVd vs Vd (badanie OPTIMISM) oraz DVd vs Vd (badanie CASTOR)**

W ramach analizy skuteczności nie przeprowadzono porównania pośredniego wyników, a jedynie zestawienie wyników w zakresie: przeżycia wolnego od progresji (PFS), ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz bardzo dobrej częściowej lub lepszej odpowiedzi na leczenie (VGPR+). Wyniki z badania CASTOR przedstawiono dla subpopulacji pacjentów leczonych wcześniej lenalidomidem.

W badaniu CASTOR randomizacja była stratyfikowana wg. ISS, ilości wcześniejszych linii leczenia (1 vs. 2 lub 3 vs. >3) oraz uprzedniego stosowania bortezomibu („tak” lub „nie”). W stratyfikacji nie uwzględniono wcześniejszego stosowania lenalidomidu.

**Przeżycie wolne od progresji (PFS)**

W badaniu OPTIMISM (w populacji ITT) mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 11,2 miesiąca dla pacjentów przyjmujących PVd oraz 7,1 miesiąca dla pacjentów przyjmujących Vd.

W badaniu CASTOR (w subpopulacji pacjentów leczonych uprzednio lenalidomidem) mediana PFS wyniosła 9,5 miesiąca w grupie pacjentów przyjmujących DVd oraz 6,1 miesiąca w grupie pacjentów którzy otrzymywali Vd.

**Tabela 14. Wyniki PFS: OPTIMISM (populacja ITT); CASTOR (subpopulacja pacjentów, u których zastosowano co najmniej jedną linię leczenia lenalidomidem)**

Badanie	Grupa	Okres obserwacji (mies, mediana)	N	PFS	HR	p
OPTIMISM populacja ITT	PVd	15,9	281	11,2 [9,66; 13,73]	0,61 [0,49; 0,77]	0,0001
	Vd		278	7,10 [5,88; 8,48]		
CASTOR subpopulacja pacjentów, u których zastosowano co najmniej jedną linię leczenia lenalidomidem	DVd	47,0	89	9,5 [-]	0,40 [0,28; 0,58]	0,0001
	Vd		120	6,1 [-]		

W badaniu OPTIMISM (w subpopulacji pacjentów, którzy otrzymali uprzednio tylko jeden schemat zawierający lenalidomid) mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 20,73 miesiąca w grupie pacjentów którzy otrzymali PVd oraz 11,63 miesiąca w grupie pacjentów którzy otrzymali Vd.

W badaniu CASTOR (w subpopulacji pacjentów którzy otrzymali uprzednio tylko jeden schemat zawierający lenalidomid) mediana PFS wyniosła 21,2 miesiąca w grupie pacjentów przyjmujących DVd oraz 7,0 miesiąca w grupie pacjentów którzy otrzymywali Vd.

**Tabela 15. Wyniki PFS: OPTIMISM; CASTOR – subpopulacje pacjentów, u których zastosowano tylko jedną linię leczenia lenalidomidem**

Badanie	Grupa	Okres obserwacji (mies, mediana)	N	PFS	HR	p
OPTIMISM subpopulacja pacjentów, u których zastosowano tylko jeden schemat zawierający lenalidomid	PVd	15,9	111	20,73 [15,11; 27,99]	0,54 [0,36; 0,82]	0,0027
	Vd		115	11,63 [7,52; 15,74]		

<b>CASTOR</b> subpopulacja pacjentów, u których zastosowano tylko jedną linię leczenia lenalidomidem	<b>DVd</b>	47,0	89	21,2 [-]	<b>0,30 [0,11; 0,82]</b>	<b>0,01</b>
	<b>Vd</b>		120	7,0 [-]		

### **Odpowiedź na leczenie (ORR)**

W badaniu OPTIMISMM (w populacji ITT) ogólną odpowiedź na leczenie stwierdzono u 82,2% pacjentów którzy otrzymali PVd oraz u 50% pacjentów którzy otrzymali Vd.

W badaniu CASTOR (w subpopulacji pacjentów leczonych uprzednio lenalidomidem) ogólną odpowiedź na leczenie uzyskało 96,4% pacjentów którzy otrzymali DVd oraz 47,3% pacjentów u których zastosowano Vd.

**Tabela 16. Wyniki ORR: OPTIMISM (populacja ITT); CASTOR (subpopulacja pacjentów, u których zastosowano co najmniej jedną linię leczenia lenalidomidem)**

Badanie	Grupa	Okres obserwacji (mies, mediana)	N	n (%)	OR	RD	NNT
<b>OPTIMISM</b> populacja ITT	<b>PVd</b>	15,9	281	231 (82,2)	<b>5,02</b> [3,35; 7,52]; p<0,0001	<b>0,32</b> [0,25; 0,40]; p<0,0001*	<b>4 [3; 4]*</b>
	<b>Vd</b>		278	139 (50,0)			
<b>CASTOR</b> subpopulacja pacjentów, u których zastosowano co najmniej jedną linię leczenia lenalidomidem	<b>DVd</b>	31,3	89	80/83 (96,4)	<b>29,69</b> [8,84; 99,63]; p<0,0001*	<b>0,50</b> [0,39; 0,59]; p<0,0001*	<b>2 [2; 3]*</b>
	<b>Vd</b>		120	53/112 (47,3)			

\* – obliczenia własne wnioskodawcy

### **Bardzo dobra częściowa lub lepsza odpowiedź na leczenie (VGPR+)**

W badaniu OPTIMISMM (w populacji ITT) bardzo dobra częściową lub lepszą odpowiedź na leczenie stwierdzono u 52,7% pacjentów którzy otrzymali PVd oraz u 18,3% pacjentów którzy otrzymali Vd.

W badaniu CASTOR (w subpopulacji pacjentów leczonych uprzednio lenalidomidem) bardzo dobra częściową lub lepszą odpowiedź na leczenie uzyskało 61,4% pacjentów, którzy otrzymali DVd oraz 18,8% pacjentów u których zastosowano Vd.

**Tabela 17. Wyniki VGPR+: OPTIMISM (populacja ITT); CASTOR (subpopulacja pacjentów, u których zastosowano co najmniej jedną linię leczenia lenalidomidem)**

Badanie	Grupa	Okres obserwacji (mies, mediana)	N	n (%)	OR	RD	NNT
<b>OPTIMISM</b> populacja ITT	<b>PVd</b>	15,9	281	148 (52,7)	<b>5,0</b> [3,4; 7,4]; p<0,0001	<b>0,34</b> [0,27; 0,42]; p<0,0001*	<b>3 [3; 4]*</b>
	<b>Vd</b>		278	51 (18,3)			
<b>CASTOR</b> subpopulacja pacjentów, u których zastosowano co najmniej jedną linię leczenia lenalidomidem	<b>DVd</b>	31,3	89	51/83 (61,4)	<b>6,91</b> [3,61; 13,21]; p<0,0001*	<b>0,43</b> [0,30; 0,55]; p<0,0001*	<b>3 [2; 4]*</b>
	<b>Vd</b>		120	21/112 (18,8)			

\* – obliczenia własne wnioskodawcy

### **Wyniki skuteczności dla PVd vs Vd (badanie OPTIMISM)**

#### **Przeżycie całkowite (OS)**

W badaniu OPTIMISMM (populacja ITT) nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w zakresie przeżycia całkowitego między grupami PVd oraz Vd (HR=0,98 [95%CI: 0,73; 1,32], p=0,89). Autorzy publikacji zwracają jednak uwagę na to, że wynik analizy może być spowodowany niedojrzałością wyników OS, a zbieranie wyników jest kontynuowane i końcowy wynik zostanie przedstawiony w przypadku osiągnięcia liczby zdarzeń równej 379/559 (68%) chorych (podczas gdy obecna analiza odpowiada 176 (31%) zdarzeniom).



**Tabela 18. Wyniki OS; OPTIMISMM – populacja ITT**

Badanie	Grupa	Okres obserwacji (mies, mediana)	N	HR	p
OPTIMISM populacja ITT	PVd	15,9	281	0,98 [95%CI: 0,73; 1,32]*	ns
	Vd		278		

\* - wynik HR dla przeżycia całkowitego jest nieistotny statystycznie, co może być spowodowane niedojrzałością wyników OS. Zbieranie wyników jest kontynuowane i końcowy wynik zostanie przedstawiony w przypadku osiągnięcia liczby zdarzeń równej 379/559 (68%) chorych (podczas gdy obecna analiza odpowiada 176 (31%) zdarzeniom).

### **Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie**

W badaniu OPTIMISMM (populacja ITT) mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniosła 0,9 miesiąca (IQR: 0,8; 1,4) w grupie, która otrzymała PVd oraz 1,4 miesiąca (0,8; 1,9) w grupie leczonej Vd. Stwierdzono istotność statystyczną różnicy, na korzyść PVd ( $p=0,0002$ ).

**Tabela 19. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie\*; OPTIMISMM – populacja ITT**

Badanie	Grupa	Okres obserwacji (mies, mediana)	N	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (mies, mediana) [IQR]	p
OPTIMISM populacja ITT*	PVd	15,9	231	0,9 [0,8; 1,4]	0,0002
	Vd		139	1,4 [0,8; 1,9]	

\* - u pacjentów, którzy osiągnęli ogólną odpowiedź na leczenie

### **Czas trwania odpowiedzi na leczenie**

W badaniu OPTIMISMM (populacja ITT) mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 13,7 miesiąca (95% CI: 10,9; 18,1) w grupie, która otrzymała PVd oraz 10,9 miesiąca (95% CI: 8,1; 14,8) w grupie leczonej Vd. Nie stwierdzono istotności statystycznej różnic.

**Tabela 20. Czas trwania odpowiedzi na leczenie\*; OPTIMISMM – populacja ITT**

Badanie	Grupa	Okres obserwacji (mies, mediana)	N	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (mies, mediana) [95%CI]	p
OPTIMISM populacja ITT*	PVd	15,9	231	13,7 [10,9; 18,1]	ns
	Vd		139	10,9 [8,1; 14,8]	

\* - u pacjentów, którzy osiągnęli ogólną odpowiedź na leczenie

### **Czas do następnej linii leczenia**

W badaniu OPTIMISMM (populacja ITT) mediana czasu do rozpoczęcia kolejnego schematu leczenia wyniosła 22,4 miesiąca (95% CI: 17,18; 29,50) w grupie, która otrzymała PVd oraz 8,51 miesiąca (95% CI: 7,26; 10,02) w grupie leczonej Vd. Stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść PVd [HR=0,42 (95%CI: 0,33; 0,54),  $p<0,0001$ ].

**Tabela 21. Czas do następnej linii leczenia\*; OPTIMISMM – populacja ITT**

Badanie	Grupa	Okres obserwacji (mies, mediana)	N	Czas do następnej linii leczenia (mies, mediana) [95%CI]	HR [95% CI]	p
OPTIMISM populacja ITT*	PVd	15,9	281	22,4 [17,18; 29,50]	0,42 [0,33-0,54]	<0,0001
	Vd		278	8,51 [7,26; 10,02]		

\* - Czas od randomizacji do rozpoczęcia kolejnego leczenia przeciwko szpiczakowi

### **Przekonująca całkowita odpowiedź na leczenie (sCR)<sup>3</sup>**

W badaniu OPTIMISMM (populacja ITT) przekonującą całkowitą odpowiedź na leczenie stwierdzono u 3,2% pacjentów, którzy otrzymali PVd oraz u 0,7% pacjentów, u których stosowano Vd. Nie stwierdzono istotności statystycznej dla OR. Dla RD stwierdzono istotność statystyczną na korzyść PVd [RD=0,02 (0,002; 0,05);  $p=0,03$ ].

<sup>3</sup> przekonująca odpowiedź całkowita (ang. stringent complete response) - zgodnie z kryteriami IMWG: <https://www.myeloma.org/resource-library/international-myeloma-working-group-imwg-uniform-response-criteria-multiple>

**Tabela 22. Przekonująca całkowita odpowiedź na leczenie; OPTIMISMM – populacja ITT**

Badanie	Grupa	Okres obserwacji (mies, mediana)	N	n (%)	OR [95%CI]; p	RD* [95%CI]; p	NNT* [95%CI]
OPTIMISM populacja ITT	PVd	15,9	281	9 (3,2)	4,57 [0,98; 21,33]; p=ns	0,02 [0,002; 0,05]; p=0,03	50 [20; 500]
	Vd		278	2 (0,7)			

\* - obliczenia własne wnioskodawcy.

**Odpowiedź całkowita (CR)**

W badaniu OPTIMISMM (populacja ITT) całkowitą odpowiedź na leczenie stwierdzono u 12,5% pacjentów, którzy otrzymali PVd oraz u 3,2% pacjentów u których stosowano Vd. Stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść PVd [OR 4,25 (2,00; 9,03); p<0,001].

**Tabela 23. Całkowita odpowiedź na leczenie; OPTIMISMM – populacja ITT**

Badanie	Grupa	Okres obserwacji (mies, mediana)	N	n (%)	OR [95%CI]; p	RD* [95%CI]; p	NNT* [95%CI]
OPTIMISM populacja ITT	PVd	15,9	281	35 (12,5)	4,25 [2,00; 9,03]; p<0,001	0,09 [0,05; 0,14]; p<0,0001	12 [8; 20]
	Vd		278	9 (3,2)			

\* - obliczenia własne wnioskodawcy.

**Bardzo dobra odpowiedź częściowa**

W badaniu OPTIMISMM (populacja ITT) bardzo dobrą częściową odpowiedź na leczenie stwierdzono u 37,0% pacjentów, którzy otrzymali PVd oraz u 14,4% pacjentów u których stosowano Vd. Stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść PVd [OR 3,50 (2,31; 5,29); p<0,0001].

**Tabela 24. Bardzo dobra częściowa odpowiedź; OPTIMISMM – populacja ITT**

Badanie	Grupa	Okres obserwacji (mies, mediana)	N	n (%)	OR [95%CI]; p	RD* [95%CI]; p	NNT* [95%CI]
OPTIMISM populacja ITT	PVd	15,9	281	104 (37,0)	3,50 [2,31; 5,29]; p<0,0001	0,23 [0,16; 0,30]; p<0,0001	5 [4; 7]
	Vd		278	40 (14,4)			

\* - obliczenia własne wnioskodawcy

**Odpowiedź częściowa**

W badaniu OPTIMISMM (populacja ITT) częściową odpowiedź na leczenie stwierdzono u 29,5% pacjentów którzy otrzymali PVd oraz u 31,7% pacjentów u których stosowano Vd. Nie stwierdzono istotności statystycznej różnic.

**Tabela 25. Częściowa odpowiedź; OPTIMISMM – populacja ITT**

Badanie	Grupa	Okres obserwacji (mies, mediana)	N	n (%)	OR [95%CI]; p	RD* [95%CI]; p	NNT* [95%CI]
OPTIMISM populacja ITT	PVd	15,9	281	83 (29,5)	0,91 [0,63; 1,30]; p=ns	-0,02 [-0,10; 0,06]; p=ns	-
	Vd		278	88 (31,7)			

\* - obliczenia własne wnioskodawcy

**Stabilna postać choroby**

W badaniu OPTIMISMM (populacja ITT) stabilną postać choroby zaobserwowano u 11,4% pacjentów, którzy otrzymali PVd oraz u 38,1% pacjentów, u których stosowano Vd. Stwierdzono istotność statystyczną różnic na niekorzyść PVd [0,21 (0,13; 0,32); p<0,0001].

**Tabela 26. Choroba stabilna; OPTIMISMM – populacja ITT**

Badanie	Grupa	Okres obserwacji (mies, mediana)	N	n (%)	OR [95%CI]; p	RD* [95%CI]; p	NNH^ [95%CI]
OPTIMISM populacja ITT	PVd	15,9	281	32 (11,4)	0,21 [0,13; 0,32]; p<0,0001	-0,27 [-0,34; -0,20]; p<0,0001	4 [3; 6]
	Vd		278	106 (38,1)			

\* - obliczenia własne wnioskodawcy; ^ - obliczenia własne analityków Agencji

### **Progresja choroby**

W badaniu OPTIMISMM (populacja ITT) progresję choroby zaobserwowano u 3,9% pacjentów którzy otrzymali PVd oraz u 5,8% pacjentów u których stosowano Vd. Nie stwierdzono istotności statystycznej różnic.

**Tabela 27. Progresja choroby; OPTIMISMM – populacja ITT**

Badanie	Grupa	Okres obserwacji (mies, mediana)	N	n (%)	OR [95%CI]; p	RD* [95%CI]; p	NNT* [95%CI]
OPTIMISM populacja ITT	PVd	15,9	281	11 (3,9)	0,67 [0,30; 1,46]; p=ns	-0,02 [-0,05; 0,02]; p=ns	-
	Vd		278	16 (5,8)			

\* - obliczenia własne wnioskodawcy

### **Jakość życia**

Jakość życia w badaniu OPTIMISMM oceniano w populacji 449 pacjentów: 240 (85%) z grupy PVd oraz 209 (75%) z grupy Vd. Jakość życia oceniono za pomocą kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 (ang. European Organisation for the Research and Treatment of Cancer), QLQ-MY20 oraz EQ-5D-3L.

W trakcie badania nie stwierdzono różnicy w klinicznie istotnym pogorszeniu objawów między grupami. Nieistotne klinicznie pogorszenie wyniku stwierdzono w domenach: globalnej jakości życia, funkcjonowania fizycznego, funkcjonowania w roli, funkcjonowania społecznego oraz działań niepożądanych terapii w kilku pierwszych cyklach leczenia.

#### **4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa**

Synteza ilościowa wyników nie była możliwa do przeprowadzenia – wykonano jedynie zestawienie wyników.

W tabelach poniżej przedstawiono zestawienie wyników bezpieczeństwa PVd vs Vd (badanie OPTIMISMM) oraz Dvd vs Vd (badanie CASTOR) dla następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem powodujące przerwanie leczenia
- drugi nowotwór pierwotny
- neutropenia stopnia 3-4
- trombocytopenia stopnia 3-4
- zakażenia stopnia 3-4
- obwodowa neuropatia czuciowa stopnia 3-4

oraz wyniki bezpieczeństwa PVd vs Vd (badanie OPTIMISMM) dla punktów końcowych:

- zgony w trakcie leczenia
- zgony w okresie obserwacji
- zgony związane z leczeniem
- poważne zdarzenia niepożądane
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie przyjmowania głównego leku
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem powodujące przerwanie leczenia (dowolny lek)
- drugi nowotwór pierwotny
- inwazyjny drugi nowotwór pierwotny.

**Zestawianie wyników bezpieczeństwa PVd vs Vd oraz DVd vs Vd**

W badaniu OPTIMISM (PVd vs Vd) stwierdzono statystycznie istotnie większe ryzyko wystąpienia: neutropenii stopnia 3-4 (OR=7,69 [4,71; 12,54];  $p<0,0001$ , NNH=3 [2; 3]), zakażeń stopnia 3-4 (OR=2,07 [1,39; 3,10];  $p=0,0004$ , NNH=7 [5; 16]) u pacjentów stosujących PVd w stosunku do pacjentów stosujących Vd. Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie: zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem powodujących przerwanie leczenia, drugiego nowotworu pierwotnego, trombocytopenii stopnia 3-4, obwodowej neuropatii czuciowej stopnia 3-4.

W badaniu CASTOR (DVd vs Vd) stwierdzono statystycznie istotnie większe ryzyko wystąpienia: drugiego nowotworu pierwotnego (OR= 2,84 [1,01; 8,00];  $p=0,049$ , NNH=27 [14; 506]), neutropenii stopnia 3-4 (OR=3,23 [1,59; 6,55];  $p=0,001$ , NNH=11 [7; 25]), trombocytopenii stopnia 3-4 (OR=1,74 [1,20; 2,52];  $p=0,003$ , NNH=7 [4; 22]) u pacjentów stosujących DVd w stosunku do pacjentów stosujących Vd. Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie: zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem powodujących przerwanie leczenia, zakażeń stopnia 3-4, obwodowej neuropatii czuciowej stopnia 3-4.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 28. Zestawienie wyników dot. bezpieczeństwa: OPTIMISM; CASTOR**

Badanie	Grupa	Okres obserwacji (mies, mediana)	N	n (%)	OR [95%CI]; p	RD [95%CI]; p	NNH [95%CI]
<b>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem powodujące przerwanie leczenia</b>							
OPTIMISM	PVd	15,9	278	66 (24)	1,52 [1,00; 2,31]; p=ns	0,07 [-0,0001; 0,13]; p=ns	-
	Vd		270	46 (17)			
CASTOR	DVd	40,0	243	23 (10)	1,02 [0,55; 1,89]; p=ns	0,002 [-0,05; 0,05]; p=ns	-
	Vd		237	22 (9)			
<b>Drugi nowotwór pierwotny</b>							
OPTIMISM	PVd	15,9	278	9 (3)	2,22 [0,68; 7,31]; p=ns	0,02 [-0,01; 0,04]; p=ns	-
	Vd		270	4 (1)			
CASTOR	DVd	40,0	243	14 (6)	<b>2,84 [1,01; 8,00]; p=0,049</b>	<b>0,04 [0,002; 0,07]; p=0,004</b>	<b>27 [14; 506]</b>
	Vd		237	5 (2)			
<b>Neutropenia stopnia 3-4</b>							
OPTIMISM	PVd	15,9	278	116 (42)	<b>7,69 [4,71; 12,54]; p&lt;0,0001</b>	<b>0,33 [0,27; 0,40]; p&lt;0,0001</b>	<b>3 [2; 3]</b>
	Vd		270	23 (9)			
CASTOR	DVd	40,0	243	33 (14)	<b>3,23 [1,59; 6,55]; p=0,001</b>	<b>0,09 [0,04; 0,14]; p=0,0006</b>	<b>11 [7; 25]</b>
	Vd		237	11 (5)			
<b>Trombocytopenia stopnia 3-4</b>							
OPTIMISM	PVd	15,9	278	76 (27)	0,91 [0,63; 1,32]; p=ns	-0,02 [-0,09; 0,06]; p=ns	-
	Vd		270	79 (29)			
CASTOR	DVd	40,0	243	112 (46)	<b>1,74 [1,20; 2,52]; p=0,003</b>	<b>0,13 [0,05; 0,22]; p=0,003</b>	<b>7 [4; 22]</b>
	Vd		237	78 (33)			
<b>Zakażenia stopnia 3-4</b>							
OPTIMISM	PVd	15,9	278	86 (31)	<b>2,07 [1,39; 3,10]; p=0,0004</b>	<b>0,13 [0,06; 0,20]; p=0,0003</b>	<b>7 [5; 16]</b>
	Vd		270	48 (18)			
CASTOR	DVd	7,4	243	52 (21)	1,16 [0,74; 1,82]; p=ns	0,02 [-0,05; 0,10]; p=ns	-
	Vd		237	45 (19)			
<b>Obwodowa neuropatia czuciowa stopnia 3-4</b>							
OPTIMISM	PVd	15,9	278	23 (8)	1,94 [0,94; 3,98]; p=ns	-0,02 [-0,06; 0,02]; p=ns	-
	Vd		270	12 (4)			
CASTOR	DVd	40,0	243	11 (5)	0,65 [0,30; 1,44]; p=ns	-0,02 [-0,06; 0,01]; p=ns	-
	Vd		237	16 (7)			

**Wyniki bezpieczeństwa PVd vs Vd (badanie OPTIMISMM)**

W badaniu OPTIMISMM (PVd vs Vd) stwierdzono statystycznie istotnie większe ryzyko wystąpienia: zgonu w trakcie leczenia (OR=2,31 [1,15; 4,67]; p=0,02, NNH=20 [10; 100]) i poważnego zdarzenia niepożądanego (OR=1,83 [1,30; 2,57]; p=0,00005, NNH=6 [4; 14]) u pacjentów stosujących PVd w stosunku do pacjentów stosujących Vd. Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie następujących punktów końcowych:

- zgony w okresie obserwacji
- zgony związane z leczeniem
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie przyjmowania głównego leku
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem powodujące przerwanie leczenia (dowolny lek)
- drugi nowotwór pierwotny
- inwazyjny drugi nowotwór pierwotny.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 29. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa: OPTIMISMM**

Zdarzenie	PVd (N=278)	Vd (N=270)	OR [95%CI]; p	RD [95%CI]; p	NNH [95%CI]
Zgony w trakcie leczenia, n (%)	27 (10)	12 (4)	<b>2,31 [1,15; 4,67]; p=0,02</b>	<b>0,05 [0,01; 0,10]; p=0,02</b>	<b>20 [10; 100]</b>
Zgony w okresie obserwacji, n (%)	59 (21)	74 (27)	0,71 [0,48; 1,06]; p=ns	-0,06 [-0,13; 0,01]; p=ns	-
Zgony związane z leczeniem, n (%)	6 (2)	2 (1)	2,96 [0,59; 14,78]; p=ns	0,01 [-0,01; 0,03]; p=ns	-
Poważne zdarzenia niepożądane, n (%)	159 (57)	114 (42)	<b>1,83 [1,30; 2,57]; p=0,00005</b>	<b>0,15 [0,07; 0,23]; p=0,0004</b>	<b>6 [4; 14]</b>
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie przyjmowania głównego leku	31 (11)	50 (19)	0,55 [0,34; 0,90]; p=0,02	-0,07 [-0,13; -0,01]; p=0,01	-
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem powodujące przerwanie leczenia (dowolny lek)	66 (24)	46 (17)	1,52 [1,00; 2,31]; p=ns	0,07 [-0,0001; 0,13]; p=ns	-
Drugi nowotwór pierwotny, n (%)	9 (3)	4 (1)	2,22 [0,68; 7,31]; p=ns	0,02 [-0,01; 0,04]; p=ns	-
Inwazyjny drugi nowotwór pierwotny, n (%)	2 (1)	1 (<1)	1,95 [0,18; 21,62]; p=ns	0,003 [-0,01; 0,02]; p=ns	-

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Wnioskodawca nie zidentyfikował publikacji dotyczących efektywności praktycznej spełniających założone kryteria włączenia.

#### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

##### Charakterystyka Produktu Leczniczego Innovid

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: pomalidomid w kojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem

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%).

Poniższe działania niepożądane zaobserwowano u pacjentów po wprowadzenie pomalidomidu do obrotu w ramach nadzoru. Częstości występowania zdefiniowano jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) oraz niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ).

**Tabela 30. Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych pomalidomidem po wprowadzeniu go do obrotu**

Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia	Częstość występowania	
	Wszystkie działania niepożądane	Działania niepożądane 3–4. stopnia
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<u>Częstość nieznana</u> • Reaktywacja zapalenia wątroby typu B	<u>Częstość nieznana</u> • Reaktywacja zapalenia wątroby typu B
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Często</u> • Pancytopenia	<u>Często</u> • Pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	<u>Często</u> • Obrzęk naczynioruchowy • Pokrzywka <u>Częstość nieznana</u> • Reakcja anafilaktyczna	<u>Niezbyt często</u> • Obrzęk naczynioruchowy • Pokrzywka <u>Częstość nieznana</u> • Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia endokrynologiczne	<u>Niezbyt często</u> • Niedoczynność tarczycy	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<u>Często</u> • Hiperurykemia <u>Niezbyt często</u> • Zespół rozpadu guza	<u>Często</u> • Hiperurykemia <u>Niezbyt często</u> • Zespół rozpadu guza
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Często</u> • Krwotok wewnątrzczaszkowy <u>Niezbyt często</u> • Udar mózgu	<u>Niezbyt często</u> • Udar mózgu • Krwotok wewnątrzczaszkowy
Zaburzenia serca	<u>Często</u> • Niewydolność serca • Migotanie przedsionków • Zawał mięśnia sercowego	<u>Często</u> • Niewydolność serca • Migotanie przedsionków <u>Niezbyt często</u> • Zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<u>Często</u> • Krwawienie z nosa • Śródmiąższowa choroba płuc	<u>Niezbyt często</u> • Krwawienie z nosa • Śródmiąższowa choroba płuc
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<u>Niezbyt często</u> • Zapalenie wątroby	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Częstość nieznana</u> • Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi • Toksyczna rozplywna martwica naskórka	<u>Częstość nieznana</u> • Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi • Toksyczna rozplywna martwica naskórka

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zespół Stevensa-Johnsona</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zespół Stevensa-Johnsona</li> </ul>
Badania diagnostyczne	<p><u>Często</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi</li> </ul>	<p><u>Niezbyt często</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi</li> </ul>

### EudraVigilance

Na stronie internetowej Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków [ADRReports] odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania pomalidomidu.

**Tabela 31. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych stosujących pomalidomid (ADRReports)**

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	2 084	45	2 129
Zaburzenia serca	1 592	94	1 686
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	11	1	12
Zaburzenia ucha i błędnika	169	36	205
Zaburzenia endokrynologiczne	34	4	38
Zaburzenia oka	436	34	470
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1 970	75	2 045
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	4 609	257	4 866
Zaburzenia wątroby	220	8	228
Zaburzenia układu immunologicznego	440	36	476
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	6 939	270	7 209
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	1 756	98	1 854
Nieprawidłowe wyniki badań	4 107	174	4 281
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	970	37	1 007
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1 565	74	1 639
Choroby nowotworowe	3 041	216	3 257
Zaburzenia układu nerwowego	2 778	133	2 911
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0	0	0
Problemy związane z produktem	28	2	30
Zaburzenia psychiczne	532	27	559
Zaburzenia nerek i układu moczowego	1 171	73	1 244
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	78	4	82
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	2 209	103	2 312
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1 258	43	1 301
Zaburzenia społeczne	19	6	25
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	26	3	29
Zaburzenia naczyniowe	1 566	45	1 611
<b>Łącznie</b>	<b>23 186</b>	<b>1 079</b>	<b>24 265</b>

Źródło: <http://www.adrreports.eu/en/index.html> [data dostępu 04.03.2021 r.]

### Uppsala Monitoring Center

Na stronie internetowej Uppsala Monitoring Center [VigiAccess] odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania Imnovid.

**Tabela 32. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych stosujących pomalidomid (VigiAccess)**

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	3 578
Zaburzenia serca	1 914
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	18
Zaburzenia ucha i błędnaka	432
Zaburzenia endokrynologiczne	83
Zaburzenia oka	923
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	4 340
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	13 454
Zaburzenia wątroby	280
Zaburzenia układu immunologicznego	738
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	9 970
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	3 180
Nieprawidłowe wyniki badań	6 924
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1 570
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	3 209
Choroby nowotworowe	4 592
Zaburzenia układu nerwowego	5 195
Problemy związane z produktem	55
Zaburzenia psychiczne	1 343
Zaburzenia nerek i układu moczowego	1 604
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	173
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	3 781
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	2 951
Sytuacje społeczne	70
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	94
Zaburzenia naczyniowe	1 990
<b>Łącznie</b>	<b>72 461</b>

Źródło <http://www.vigiaccess.org/> [data dostępu 04.03.2021]

### Komunikaty bezpieczeństwa

Data wyszukiwania: 04.03.2021 r.

### **URPL**

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) odnaleziono 2 komunikaty dotyczące bezpieczeństwa stosowania pomalidomidu:

1. Nowe, ważne zalecenia – określenie nosicielstwa wirusa zapalenia wątroby typu B przed rozpoczęciem leczenia pomalidomidem (URPL Komunikat 2016a):

U pacjentów przyjmujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem rzadko zgłaszano reaktywację zapalenia wątroby typu B (mniej niż 1 przypadek na 1000 pacjentów), prowadzącą niekiedy do niewydolności wątroby. Działanie to było zazwyczaj obserwowane na początku leczenia pomalidomidem. Większość przypadków zgłoszono w trakcie pierwszego cyklu leczenia.

U pacjentów leczonych pomalidomidem zazwyczaj występowały czynniki ryzyka reaktywacji zakażenia wirusem, takie jak podeszły wiek, postępująca choroba podstawowa - szpiczak plazmocytowy oraz wcześniejsze leczenie wieloma lekami immunosupresyjnymi. Działanie immunosupresyjne pomalidomidu w skojarzeniu



z deksametazonem może jednak powodować dalsze zwiększenie ryzyka reaktywacji zakażenia wirusem u tych pacjentów.

Źródło: [http://urpl.gov.pl/sites/default/files/pomalidomide%20IMNOVID%20PSUSA-00010127-201508%20DHPC\\_PL\\_final.pdf](http://urpl.gov.pl/sites/default/files/pomalidomide%20IMNOVID%20PSUSA-00010127-201508%20DHPC_PL_final.pdf)

## 2. Komunikat dotyczący programu zapobiegania ciąży (URPL Komunikat 2016b):

Szpiczak plazmocytowy występuje głównie u osób w podeszłym wieku. Jednakże kobiety mogące zajść w ciążę także mogą zachorować, w związku z czym, aby były leczone pomalidomidem muszą spełniać warunki Programu Zapobiegania Ciąży.

[Źródło: [http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Celgene\\_DDL\\_2014\\_02\\_Pomalidomid.pdf](http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Celgene_DDL_2014_02_Pomalidomid.pdf)]

### FDA

Na stronie oświadczeń Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla pomalidomidu (FDA).

### EMA

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla pomalidomidu (EMA).

## 4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa 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 leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid i u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu.

Do analizy włączono dwa badania pierwotne: OPTIMISM (randomizowane, niezaślepienie badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu do bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem) oraz CASTOR (randomizowane, niezaślepienie badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu z bortezomibem skojarzonym z deksametazonem). Przedstawiono wyniki dla populacji ITT (mediana czasu obserwacji 15,9 miesiąca) z badania OPTIMISM oraz subpopulacji pacjentów leczonych wcześniej lenalidomidem (mediany okresów obserwacji 31,3 oraz 47,0 miesiąca) z badania CASTOR.

W ramach analizy skuteczności i bezpieczeństwa nie przeprowadzono porównania pośredniego (a jedynie tabelaryczne zestawienie wyników) ze względu na różnice w populacjach i metodologii badań OPTIMISM i CASTOR. W badaniu OPTIMISM włączono pacjentów, u których stosowano uprzednio jedną do trzech linii leczenia, natomiast w badaniu CASTOR jedną lub więcej linii leczenia. Dodatkowym kryterium włączenia w badaniu OPTIMISM było stosowanie wcześniej schematu zawierającego lenalidomid, natomiast w badaniu CASTOR nie uwzględniono takiego ograniczenia (nie dokonano również stratyfikacji względem faktu wcześniejszego leczenia lenalidomidem).

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena kosztów stosowania pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu pacjentów 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.

##### Technika analityczna

Analiza minimalizacji kosztów (CMA, ang. cost-minimisation analysis).

##### Porównywane interwencje

Oceny dokonano w porównaniu do daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem. Komparator jest obecnie refundowany w ramach funkcjonującego programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD-10: C90.0)”.

##### Perspektywa

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Perspektywę wspólną pominięto w analizie podstawowej ze względu na znikome koszty ponoszone przez świadczeniobiorców; została przedstawiona w analizie wrażliwości.

##### Horyzont czasowy

W analizie podstawowej przyjęto 11,2 miesięczny horyzont czasowy.

##### Dyskontowanie

Przyjęty w analizie horyzont czasowy nie przekracza roku, w związku z czym nie dyskontowano kosztów ani efektów zdrowotnych.

##### Model

W analizie minimalizacji kosztów wykorzystano skoroszyt kalkulacyjny wykonany w oprogramowaniu Microsoft Office z wykorzystaniem makr napisanych w języku programowania Visual Basic for Applications (VBA).

#### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne (koszty leków oraz koszty podania leków)

##### Długość terapii

Założono taką samą długość terapii zarówno dla interwencji jak i komparatora. W analizie podstawowej przyjęto długość terapii na 11,2 miesiąca (wartość wynika z mediany PFS dla PVd z badania OPTIMISMM). W analizie wrażliwości przyjęto: 20,7 miesiąca (mediana PFS dla PVd w 2 linii po lenalidomidzie z badania OPTIMISMM) oraz 8,8 miesiąca (mediana czasu leczenia dla PVD z badania OPTIMISMM).

##### Dawkowanie

Dawkowanie PVd przyjęto na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Imnovid.

Dawkowanie DVd przyjęto na podstawie programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD C90.0)”.

Przyjęto że: przeciętna masa ciała człowieka wynosi 73,8 kg (źródło: AWA OT.4351.8.2017<sup>4</sup>), a przeciętna powierzchnia ciała człowieka wynosi 1,71 m<sup>2</sup> (źródło: AWA OT.4331.12.2018<sup>5</sup>).

**Tabela 33. Schematy dawkowania terapii PVd i DVd**

PVd (Imnovid ChPL)		DVd (program lekowy B.54*)	
cykle 1-8 (po 3 tyg.)		cykle 1-3 (po 3. tyg.)	
pomalidomid	codziennie przez pierwsze 14 dni cyklu (tj. dni 1-14)	daratumumab	1x/tydz.
bortezomib	1. i 4. dzień 1. i 2. tyg. w cyklu (tj. dni 1, 4, 8, 11)	bortezom b	1. i 4. dzień 1. i 2. tyg. w cyklu (tj. dni 1, 4, 8, 11)
deksametazon	1., 2., 4. i 5. dzień 1. i 2. tyg. w cyklu (tj. dni 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12)	deksametazon	1., 2., 4. i 5. dzień 1. i 2. tyg. w cyklu (tj. dni 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12)
		cykle 4-8 (po 3. tyg.)	
		daratumumab	1x/3 tyg.
		bortezom b	1. i 4. dzień 1. i 2. tyg. w cyklu (tj. dni 1, 4, 8, 11)
		deksametazon	1., 2., 4. i 5. dzień 1. i 2. tyg. w cyklu (tj. dni 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12)
cykle 9+ (po 3 tyg.)		cykle 9+ (po 4 tyg.)	
pomalidomid	codziennie przez pierwsze 14 dni cyklu (tj. dni 1-14)	daratumumab	1x/4 tyg.
bortezomib	1. dzień w 1. i 2. tyg. w cyklu (tj. dni 1,8)	bortezom b	BRAK
deksametazon	1. i 2. dzień 1. i 2. tyg. w cyklu (tj. dni 1,2,8,9)	deksametazon	BRAK

\*B.54. „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego (ICD 10 C90.0)” - załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ); BRAK – bortezomib z deksametazonem w schemacie DVd podawany jest ty ko przez 8 cykli

**Tabela 34. Droga podania substancji czynnych**

Substancja czynna	Dawka	Droga podania
pomalidomid	4 mg	Doustnie
daratumumab	16 mg/kg, tj. 1180,8 mg	wlew dożylny
bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup> , tj. 2,22 mg	infuzja dożylna lub podanie podskórne
deksametazon	20 mg	Doustnie

W analizie wrażliwości testowano drogę podania bortezomibu zgodną z wytycznymi Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2021 roku. Zgodnie z wytycznymi w przypadku leczenia indukującego preferencyjną drogą podania bortezomibu jest forma podskórna ograniczająca znacznie występowanie polineuropatii (dożylnie bortezomib może być stosowany jedynie w wyjątkowych sytuacjach). Natomiast w leczeniu podtrzymującym zaleca się podawanie bortezomibu podskórnie. Z kolei w schematach lekowych stosowanych w leczeniu chorych opornych lub nawrotowych również podaje się dwie możliwe drogi podania bortezomibu, jednak bez wskazania która z nich jest częściej stosowana. W związku z powyższym w analizie wrażliwości arbitralnie założono jednakowy udział podania podskórnego i dożylnego.

#### Koszt substancji czynnych

Zgodnie z danymi Wnioskodawcy cena hurtowa brutto za opakowanie produktu Imnovid

**Tabela 35. Koszt pomalidomidu w schemacie PVd (w PLN)**


<sup>4</sup> Imnovid (pomalidomid) w ramach programu: pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0). <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4904-038-2017-zlc>

<sup>5</sup> Darzalex (daratumumab) w ramach programu lekowego "Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytozowego (ICD-10: C90.0)". <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5512-80-2018-zlc>

Koszt daratumumabu przyjęto na podstawie danych z przetargu (Przetarg SPZOZ Zgorzelec 2021).

**Tabela 36. Koszt daratumumabu (w PLN)**

Opakowanie	Cena hurtowa brutto	Cena 1 mg leku	Cena 1 dawki leku*
koncentrat do sporządzania roztworów, 20 mg/ml (1 fiol. 20 ml)	5 100,00	12,75	15 055,20
koncentrat do sporządzania roztworów, 20 mg/ml (1 fiol. 5 ml)	1 275,00	12,75	15 055,20

\*1 180,8 mg (16 mg/kg mc. razy 73,8 kg)

Koszt bortezomibu przyjęto w oparciu o komunikat DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii w 2020 r. (Komunikat DGL z 31.12.2020 r., <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7890.html>).

**Tabela 37. Koszt bortezomibu (w PLN)**

Opakowanie	Cena hurtowa brutto	Cena 1 mg leku	Cena 1 dawki leku
koncentrat do sporządzania roztworów, 20 mg/ml (1 fiol. 20 ml)	5 100,00	58,78	15 055,20

Koszt deksametazonu przyjęto jako średni ważony (udziałem sprzedanych mg dla refundowanych preparatów w oparciu o dane sprzedażowe NFZ za grudzień 2020 r.) koszt za 1 mg uzyskany przy uwzględnieniu minimalnego kosztu opak. poszczególnych preparatów dla NFZ spośród kosztu opartego na Obwieszczeniu 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 marzec 2021 r.) i danych sprzedażowych NFZ (Komunikat DGL z 26.02.2021 r., <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7931.html>) za grudzień 2020 r.

Preparaty doustne deksametazonu refundowane są w ramach katalogu A1 za odpłatnością ryczałtową, w związku z czym koszt różni się z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej. Współpłacenie testowano w ramach analizy wrażliwości.

**Tabela 38. Koszt deksametazonu (w PLN)**

Perspektywa	Cena 1 mg leku	Cena 1 dawki leku*
Płatnik publiczny	0,65	13,05
Wspólna	0,82	16,40

\* w obliczeniach przyjęto, że dawka deksametazonu wynosi 20 mg

#### Koszty podania

Koszty podania leków w programie lekowym przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 29/2021/DGL. Koszt podania leków z katalogu chemioterapii przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 28/2021/DGL.

**Tabela 39. Koszt podania wg. Zarządzeń Prezesa NFZ**

Rodzaj podania	Koszt pojedynczego podania
<b>W programie lekowym</b>	
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16 PLN
Koszt hospitalizacji związanej z wykonaniem programu lub hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu	486,72 PLN
<b>Z katalogu chemioterapii</b>	
Kompleksowa porada ambulatoryjnej dotycząca chemioterapii	167,11 PLN
Podstawowa porada ambulatoryjnej dotycząca chemioterapii	111,40 PLN
Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	389,92 PLN

**Tabela 40. Koszt podania substancji czynnych**

Lek	Koszt 1 podania (PLN)
Pomalidomid	108,16
Daratumumab	486,72
Bortezomib w analizie podstawowej	139,26
Bortezomib w analizie wrażliwości	264,59
Deksametazon	0,00

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

#### Wyniki analizy minimalizacji kosztów

Wyniki przedstawiono z perspektywy NFZ. Wyniki dla perspektywy wspólnej przedstawiono w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 41. Wyniki analizy podstawowej (w PLN)


\* koszty zakupu oraz podania bortezomibu i deksametazonu są mniejsze w przypadku schematu DVd w porównaniu do PVd w związku z podawaniem bortezomibu i deksametazonu w schemacie DVd jedynie przez pierwsze 8 cykli (czyli przez pierwsze 24 tygodnie leczenia)

#### Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS

--

#### Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

--

Wnioskodawca przedstawił również analizę kosztów i wyników zdrowotnych (Rozdział 9.4 AE wnioskodawcy).

### Wyniki analizy minimalizacji kosztów w podziale na fazy: inicjacyjną i po stabilizacji

Faza inicjacyjna stanowi pierwsze 24 tygodnie leczenia. Faza po stabilizacji rozpoczyna się po 24 tygodniach leczenia.

**Tabela 42. Wyniki analizy podstawowej w podziale na fazę inicjacyjną i fazę po stabilizacji (w PLN)**

[redacted]	[redacted]		[redacted]			
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca obliczył na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań **cenę progową (maksymalną)** określoną jako wartość ceny zbytu netto wnioskowanej, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero.

Wnioskodawca przedstawił także **urzędową cenę progową (maksymalną)** określoną jako wartość urzędowej ceny zbytu (UCZ) technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, czyli UCZ POM, przy której koszt stosowania PVd nie jest wyższy niż koszt DVd.

Wyliczone przez wnioskodawcę ceny zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 43. Cena progowa preparatów Imnovid**

[redacted]	Cena progowa
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

Progowa cena zbytu netto leku Imnovid w perspektywie płatnika publicznego wynosi 17 230,04 PLN w wersji z RSS oraz bez RSS.

**W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**, ponieważ dla porównania z komparatorem nie odnaleziono badania randomizowanego, w którym dokonano bezpośredniego porównania pomiędzy technologiami.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

#### Scenariuszowa analiza wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził scenariuszową analizę wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów. Założenia poszczególnych scenariuszy oraz wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 44. Scenariusze testowane w ramach analizy wrażliwości**

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)
SA 1	perspektywa analizy	perspektywa płatnika publicznego (NFZ)	perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)
SA 2	horyzont czasowy/ długość terapii	wg mediany PFS dla PVd w całkowitej populacji, tj. dla linii 2-4 badania OPTIMISMM	wg mediany PFS dla PVd w 2 linii po lenalidomidzie wg badania OPTIMISMM
SA 3	horyzont czasowy/ długość terapii	wg mediany PFS dla PVd w całkowitej populacji, tj. dla linii 2-4 badania OPTIMISMM	wg mediany czasu leczenia PVd w badaniu OPTIMISMM
SA 4	droga podania bortezomibu	bortezomib podawany podskórnie zarówno w schemacie PVd, jak i DVd*	równy udział podania podskórnego i dożylnego (założenie arbitralne)**

\* założenie przyjęte w oparciu o zapisy w wytycznych PGSz; \*\* założenie arbitralne w związku z brakiem wskazania konkretnych wartości w przypadku szpiczaka opornego lub nawrotowego dla schematów trójlekowych

**Tabela 45. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości (w PLN)**

Scenariusz	Wartość	Wartość	Wartość
SA 1			
SA 2			
SA 3			
SA 4			
SA 1			
SA 2			
SA 3			
SA 4			
SA 1			
SA 2			
SA 3			
SA 4			
SA 1			
SA 2			
SA 3			
SA 4			
SA 1			
SA 2			
SA 3			
SA 4			
SA 1			
SA 2			
SA 3			
SA 4			


### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 46. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	Tak	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	Tak	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	Nie	Ze względu na brak dowodów pochodzących z badań klinicznych wskazujących na przewagę schematu PVd w stosunku do schematu DVd w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	Tak	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	Tak	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	Tak	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	Tak	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	Nie	Horyzont czasowy nie przekroczył roku w związku z czym nie przeprowadzono dyskontowania.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	Tak	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	Tak	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	Tak	



### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Nie zidentyfikowano błędów w strukturze ani formułach w dostarczonym modelu farmakoekonomicznym, zatem pod tym kątem model można uznać za poprawny.

Model ekonomiczny odpowiada założeniom uzgodnionego programu lekowego.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

#### Skuteczność

Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują na porównywalną skuteczność stosowania PVd w porównaniu z DVd w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym leczonych wcześniej lenalidomidem.

#### Komparator

W analizie przyjęto DVd jako główny komparator dla PVd.

#### Ocena wyboru techniki analitycznej

Ze względu na różnice w metodologii badań OPTIMISM oraz CASTOR nie możliwym było przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego. W zestawieniu wyników dla terapii oraz komparatora wnioskodawca stwierdził niewielkie różnice, w związku z czym założył brak różnic w efektach leczenia schematami PVd oraz DVd.

#### Koszty

Analizę przeprowadzono z uwzględnieniem bezpośrednich kosztów medycznych tj. kosztów leków oraz kosztów podania. Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, ponieważ uznano, że różnice w tych kosztach są pomijalnie małe. Koszty niemedyczne oraz pośrednie pominięto ze względu na wiek chorych.

#### **Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:**

- „Ze względu na brak dowodów pochodzących z badań klinicznych wskazujących na przewagę w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa terapii PVd w porównaniu do terapii DVd, wykonano analizę minimalizacji kosztów.
- Nie dyskontowano ani efektów, ani kosztów ze względu na horyzont czasowy w analizie podstawowej nieprzekraczający roku
- W celu oszacowania współczynnika wyników zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (dotyczy technologii opcjonalnej, tj. DVd) przyjęto efekt zdrowotny równy 0,77, tj. wartość użyteczności stanu zdrowia chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym leczonych wcześniej lenalidomidem, bortezomibem i/lub talidomidem z badania Moreau 2019 ze względu na brak badań oceniających użyteczność stanu zdrowia chorych leczonych PVd czy DVd. W związku z tym, że w ramach niniejszej analizy PVd porównywano jedynie z DVd, wartość oszacowanego współczynnika nie ma żadnego wpływu na analizę.
- Stosowanie zarówno PVd, jak i DVd związane jest z występowaniem zdarzeń niepożądanych. Jednakże porównanie częstości występowania zdarzeń niepożądanych w obu analizowanych schematach na podstawie badań zidentyfikowanych w ramach Analizy klinicznej oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania PVd oraz DVd było niemożliwe ze względu na brak wyników dotyczących bezpieczeństwa w badaniu dla DVd w subpopulacji chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym leczonych wcześniej lenalidomidem. W związku z powyższym nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, ponieważ uznano, że różnice w tych kosztach są pomijalnie małe, a ich wiarygodne porównanie pomiędzy terapiami jest niemożliwe.”

#### **Dodatkowe ograniczenia odnalezione przez AOTMiT:**

- Nie przedstawiono dowodów pozwalających jednoznacznie stwierdzić równorzędność terapii, z związku z czym wyniki przedstawionej analizy minimalizacji kosztów należy traktować jako niepewne.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

#### Walidacja wewnętrzna

W ramach walidacji wewnętrznej testowano wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzono, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości lub nierealne wartości tych parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu

#### Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji nie dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych, w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji.

#### Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca nie przeprowadził walidacji zewnętrznej.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

## 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy jest ocena kosztów stosowania pomalidomidu (produkty Imnovid) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu pacjentów 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 analizie klinicznej nie przedstawiono dowodów wskazujących na wyższość terapii schematem PVd nad terapią DVd, w związku z czym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (perspektywę wspólną testowano w ramach analizy wrażliwości). Przyjęto horyzont czasowy równy 11,2 miesiąca (mediana PFS z badania OPTIMISMM).

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), stosowania pomalidomidu (produkty lecznicze Imnovid) 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 trwania leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu.

##### Populacja docelowa

Populacja docelowa obejmuje dorosłych pacjentów (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, spełniających kryteria kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego.

##### Perspektywa

W związku z tym, że większość z analizowanych leków finansowana jest w ramach programu lekowego lub katalogu chemioterapii, a co za tym idzie brak współpłacenia pacjenta za otrzymywane świadczenie, perspektywa płatnika publicznego nie różni się nieznacznie od perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta. Różne koszty z perspektywy NFZ i pacjenta generuje jedynie koszt zakupu deksametazonu i prednizonu, jednakże koszt ten jest znikomy w porównaniu z pozostałymi kosztami uwzględnionymi w analizie. W związku z powyższym analiza z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta rozpatrywana jest jedynie w ramach analizy wrażliwości.

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

##### Porównywane scenariusze

Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, w którym oszacowano obecne koszty leczenia pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu braku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii, oraz scenariusze nowe w których szacowano koszty terapii przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii lekowej.

##### Koszty

W modelu uwzględniono koszty: koszty związane z terapią, w tym koszty leków i koszty podania leków. Wnioskodawca założył, iż koszty leczenia działań niepożądanych nie stanowią kosztów różnicujących pomiędzy terapiami dlatego zostały pominięte. Nie uwzględniono także kosztów niemedycznych i pośrednich ze względu na wiek chorych i spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

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.

Zgodnie z ChPL pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat zawierający lenalidomid, tj. może być stosowany w liniach 2+.

### Oszacowanie populacji docelowej wskazanej we wniosku

Wnioskodawca oszacował populację docelową wskazaną we wniosku (wraz ze strukturą stosowanych leków) na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego w lutym 2021 r. wśród 4 ekspertów w dziedzinie hematologii ( ).

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

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

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

#### Liczebność populacji dla PVd w 2 linii

**Tabela 47. Oszacowanie wnioskowanej populacji pacjentów**

Parametr	Średnia (zakres) w BC/SA		Źródło
	w I roku	w II roku	
PVd w 3 i 4 linii po leczeniu LEN i bez BOR			
PVd w 3 i 4 linii po leczeniu LEN i BOR			
PVd w 2 linii po leczeniu LEN			


### Oszacowanie populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana po objęciu refundacją

W celu oszacowania wielkości populacji, która rzeczywiście byłaby leczona PVd po wprowadzeniu go do programu lekowego, wnioskodawca wykorzystał dane na temat struktury populacji przedstawione poniżej.

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

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

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

**Tabela 48. Struktura stosowanego aktywnego leczenia 3 i 4 linii po leczeniu LEN i BOR u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (badanie ankietowe)\***

Aktualna praktyka kliniczna (bez PVd; dostępne DVd i Pd w PL)			Spodziewana praktyka kliniczna (dostępność PVd, DVd i Pd w PL)		
Schemat leczenia	I ROK	II ROK	Schemat leczenia	I ROK	II ROK
Odsetek chorych leczonych poszczególnymi schematami (wg wyników badania ankietowego)*, **					
[Redacted]					

#### Liczebność populacji dla PVd w 2 linii

Tabela 49. Struktura stosowanego aktywnego leczenia 2 linii po leczeniu LEN u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym

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

Tabela 50. Oszacowanie wielkość populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana po objęciu refundacją

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

SA – analiza wrażliwości

**Podsumowanie**

Tabela 51. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji dla pomalidomidu w schemacie PVd\*

Populacja	Liczebność, n Średnia (zakres) w BC/SA	
	w I roku	w II roku
populacja docelowa wskazana we wniosku	[Redacted]	[Redacted]
populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[Redacted]	[Redacted]
populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji	[Redacted]	[Redacted]

MAX – wariant maksymalny; MIN – wariant minimalny; \* BC (MIN-MAX)/SA

**Dawkowanie i droga podania leków**

W poniższej tabeli przedstawiono dawki i drogi podania leków przyjmowanych w analizowanych terapiach.

W obliczeniach przyjęto, że:

- przeciętna masa ciała (m.c.) człowieka wynosi 73,8 kg (AWA OT.4351.8.2017),
- przeciętna powierzchnia ciała (p.c.) człowieka wynosi 1,71 m<sup>2</sup> (AWA OT.4331.12.2018).

**Tabela 52. Dawki i droga podania leków przyjmowanych w analizowanych terapiach**

Lek	Dawka	Droga podania	Źródło
pomalidomid	4 mg	doustnie	ChPL Innovid
daratumumab	16 mg/kg (tj. 1 180,8 mg*)	wlew dożylny	Program lekowy B.54 (Obwieszczenie MZ)
bortezom b	1,3 mg/m <sup>2</sup> (tj. 2,22 mg**)	infuzja dożylna lub podanie podskórne	ChPL Innovid, program lekowy B.54 (Obwieszczenie MZ), PGSz 2021
deksametazon	20 mg	Doustnie	ChPL Innovid oraz program lekowy B.54 (Obwieszczenie MZ)
deksametazon (Pd)	40 mg	Doustnie	Program lekowy B.54 (Obwieszczenie MZ)
talidomid	100 mg	Doustnie	PGSz 2021
cyklofosfamid	500 mg	Doustnie	IHiT
bendamustyna	70 mg/m <sup>2</sup> (tj. 119,7 mg**)	Infuzja dożylna	PGSz 2021
prednizon	100 mg	Doustnie	PGSz 2021

\* dla masy ciała równej 73,8 kg (AWA OT.4351.8.2017) \*\* dla powierzchni ciała równej 1,71 m<sup>2</sup> (AWA OT.4331.12.2018), IHiT – dane z Instytutu Hematologii i Transfuzjologii

Schematy dawkowania PVD i DVd przedstawiono w Rozdziale 5.1.2. *Dane wejściowe do modelu* niniejszej AWA, a Pd, VTD, VCD, bendamustyny (monoterapia), BP i BBD przedstawiono poniżej.

**Tabela 53. Schematy dawkowania Pd, VTD, VCD, bendamustyny (monoterapia), BP i BBD**

Schemat/lek	Dawkowanie
Pd: cykle 1+ (po 4 tyg.)*	
pomalidomid	codziennie w każdym cyklu (tj. dni 1-21)
deksametazon	1. dzień każdego tygodnia cyklu (tj. dni 1, 8, 15 i 22)
VTD: cykle 1+ (po 3 tyg.)*	
bortezomib	1. i 4. dzień 1. i 2. tyg. w cyklu (tj. dni 1, 4, 8 i 11)
talidomid	codziennie w każdym cyklu (tj. dni 1-21)
deksametazon	1., 2., 4. i 5. dzień 1. i 2. tyg. w cyklu (tj. dni 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12)
VCD: cykle 1+ (po 3 tyg.)*	
bortezomib	1. i 4. dzień 1. i 2. tyg. w cyklu (tj. dni 1, 4, 8 i 11)
cyklofosfamid	1. dzień w 1., 2. i 3. tyg. cyklu (tj. dni 1, 8 i 15)
deksametazon	1., 2., 4. i 5. dzień 1. i 2. tyg. w cyklu (tj. dni 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 i 12)
Bendamustyna w monoterapii: cykle 1+ (po 4 tyg.)*	
bendamustyna	1. i 2. dzień cyklu. (tj. dni 1 i 2)
BP: cykle 1+ (po 4 tyg.)*	
bendamustyna	1. i 2. dzień cyklu. (tj. dni 1 i 2)
prednizon	1. dzień każdego tygodnia cyklu (tj. dni 1, 8, 15 i 22)
BBD: cykle 1+ (po 4 tyg.)*	
bendamustyna	1. dzień w 1. i 2. tyg. (tj. dni 1 i 8)
bortezomib	1. i 4. dzień 1. i 2. tyg. w cyklu (tj. dni 1, 4, 8 i 11)
prednizon	od 1. do 4. dnia w 1. i 2. tyg. (tj. dni 1-4 i 8-11)

\*Pd wg programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego (ICD 10 C90.0)” (Obwieszczenie MZ); VCD wg IHiT (leczenie nawrotowej/ progresującej postaci choroby); VTD jak VCD wg IHiT (talidomid stosowanie ciągłe wg PGSz 2021 jak w schematach trójlekowych w leczeniu chorych opornych/nawrotowych), BBD wg PGSz 2021 (schematy leczenia chorych opornych/nawrotowych), B i BP jak BTP wg PGSz 2021 (schematy leczenia chorych opornych/nawrotowych)

## Długość terapii

Długości terapii przyjęte w analizie zebrano w poniższej tabeli.

Szczegółowy opis w BIA wnioskodawcy rozdział 3.5.

**Tabela 54. Długości terapii rozpatrywanych w Analizie wpływu na budżet**

Terapia	Długość terapii	Źródło/Komentarz
PVd i DVd w liniach 3-4	11,2 miesiąca (341 dni)	badanie OPTIMISMM (Richardson 2019)
PVd i DVd w 2 linii	20,7 miesiąca (631)	badanie OPTIMISMM (Richardson 2019)
Pd	4 miesiące (122 dni)	badanie MM-003 (San Miguel 2013)
VCD	8 cykli (5,5 miesiąca; 168 dni)	wg danych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii (IHiT)
VTD	8 cykli (5,5 miesiąca; 168 dni)	przyjęto taką samą długość jak dla VCD
Bendamustyna w monoterapii	10 cykli (9,2 miesiąca; 280 dni)	wg zaleceń PGSz (PGSz 2021), jak dla BTP
BP	10 cykli (9,2 miesiąca; 280 dni)	wg zaleceń PGSz (PGSz 2021), jak dla BTP
BBP	4 cykle (3,7 miesiąca; 112 dni)	wg zaleceń PGSz (PGSz 2021)

W obliczeniach przyjęto, że przeciętny rok trwa 365 dni

### Koszty

Wnioskodawca uwzględnił następujące koszty bezpośrednie związane z terapią:

- koszty leków
- koszty podania leków.

Wnioskodawca uznał, że koszty leczenia działań niepożądanych nie stanowią kosztów różnicujących pomiędzy terapiami i mogą zostać pominięte w przedmiotowej analizie. Nie uwzględniono także kosztów niemedycznych i pośrednich ze względu na wiek chorych i spodziewany niewielki wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem – ewentualne różnice w kosztach między scenariuszami są pomijalnie małe.

### Pomalidomid

Zgodnie z danymi Wnioskodawcy cena hurtowa brutto preparatu Imnovid

Liczba przyjętych dawek leku zależy od liczby podań danego leku w zależności od przyjętej długości terapii (horyzontu czasowego analizy).

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ cena hurtowa brutto i wysokość limitu finansowania dla preparatów Imnovid

Liczba przyjętych dawek leku zależy od liczby podań danego leku w zależności od przyjętej długości terapii (horyzontu czasowego analizy).

### Daratumumab

Koszt daratumumabu przyjęto z przetargu publicznego ze względu na brak danych sprzedażowych Departamentu Gospodarki Lekami (DGL) dla daratumumabu pozwalających na oszacowanie rzeczywistego kosztu leku (tj. przyjęto cenę hurtową brutto daratumumabu niższą o 36% w porównaniu do Obwieszczenia MZ). W związku z refundacją leku w ramach programu lekowego i brakiem dopłaty pacjenta koszt nabycia DARA jest taki sam z perspektywy NFZ oraz z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta.

Bez względu na zawartość opakowania preparatu Darzalex cena hurtowa brutto za 1 mg daratumumabu wynosi 12,75 PLN, a cena hurtowa brutto za jedną dawkę daratumumabu wynosi 15 055,20 PLN.



Pozostałe substancje czynne

Koszty leków uwzględnione w analizie zebrano w poniższej tabeli. Szczegółowy opis kosztów w BIA wnioskodawcy rozdział 3.7.1.3.

**Tabela 55. Koszty bortezomibu, deksametazonu, talidomidu, cyklofosfamidu, bendamustyny i prednizonu**

Substancja czynna	Koszty przyjęte w analizie		Komentarz / źródło
	Koszt, PLN/mg	Koszt, PLN/dawka	
Bortezomib	58,78	130,66	Średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych (Komun katy DGL)
Deksametazon w PVd	0,65/0,82*	13,05/16,40*	Średnia ważona udziałem w rynku (Komun katy DGL sprzedaż) uwzględniająca mniejszy koszt spośród Komunikatów DGL i Obwieszczenia MZ
Deksametazon w Pd	0,65/0,82*	13,05/16,40*	Średnia ważona udziałem w rynku (Komun katy DGL sprzedaż) uwzględniająca mniejszy koszt spośród Komunikatów DGL i Obwieszczenia MZ
Talidomid	0,08	8,03	Zarządzenie nr 28/2021/DGL Prezesa NFZ (Zarządzenia Prezesa NFZ): Katalog refundowanych substancji czynnych Część A substancje czynne zawarte w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP
Cyklofosfamid	0,03	15,23	Obwieszczenie MZ katalog C
Bendamustyna	2,29	274,61	Średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych (Komun katy DGL)
Prednizon	0,07/0,09*	6,58/9,45*	Średnia ważona udziałem w rynku (Komun katy DGL sprzedaż) uwzględniająca mniejszy koszt spośród Komunikatów DGL i Obwieszczenia MZ (dla wskazanie nowotwory złośliwe)

\* perspektywa NFZ/perspektywa NFZ+pacjenta

**Koszty podania leków**

Koszty podania leków w programie lekowym przypisano w oparciu o Zarządzenie nr 29/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu (dotyczy pomalidomidu i daratumumabu; Zarządzenia Prezesa NFZ). Koszty podania leków z katalogu chemioterapii przypisano w oparciu o Zarządzenie nr 28/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (Zarządzenia Prezesa NFZ). Koszty podania są takie same z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – koszty w całości ponoszone są przez NFZ.

Szczegółowy opis kosztów w BIA wnioskodawcy rozdział 3.7.2.

**Tabela 56. Koszty podania leków w analizowanych terapiach**

Lek	Koszt 1 podania*	Komentarz
Pomalidomid	108,16	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związany z wykonaniem programu (wg Zarządzenia nr 29/2021/DGL; Zarządzenia Prezesa NFZ) - wydanie leku na 6 mies. (NFZ rozliczanie)
Daratumumab	486,72	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu lub hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (wg Zarządzenia nr 29/2021/DGL)
Bortezom b	139,26 (264,59 w SA**)	Średnia ważona wg odsetków infuzji dożylnych i podania podskórnego w oparciu o: dla infuzji dożylnych - koszt hospitalizacji jednego dnia związany z podaniem leku z części A katalogu leków, dla podania podskórnego średnia arytmetyczna kosztu kompleksowej porady ambulatoryjnej dotyczącej chemioterapii i kosztu podstawowej porady ambulatoryjnej dotyczącej chemioterapii (wg Zarządzenia nr 28/2021/DGL; Zarządzenia Prezesa NFZ)
Deksametazon	0,00	Lek przepisywany przez lekarza Podstawowej Opieki Zdrowotnej (POZ).
Talidomid	139,26	Średnia arytmetyczna kosztu kompleksowej porady ambulatoryjnej dotyczącej chemioterapii i kosztu podstawowej porady ambulatoryjnej dotyczącej chemioterapii (wg Zarządzenia nr 28/2021/DGL; Zarządzenia Prezesa NFZ); wydanie leku na 6 mies. (NFZ rozliczanie)
Cyklofosfamid	139,26	Średnia arytmetyczna kosztu kompleksowej porady ambulatoryjnej dotyczącej chemioterapii i kosztu podstawowej porady ambulatoryjnej dotyczącej chemioterapii (wg Zarządzenia nr 28/2021/DGL; Zarządzenia Prezesa NFZ); wydanie leku na 6 mies. (NFZ rozliczanie)
Bendamustyna	389,92	Hospitalizacji jednego dnia związanej z podaniem leku z części A katalogu.
Prednizon	0,00	Lek przepisywany przez lekarza Podstawowej Opieki Zdrowotnej (POZ);

\* koszty podania są takie same z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – koszty w całości ponoszone są przez NFZ;  
\*\* dotyczy scenariusza analizy wrażliwości (SA), w którym uwzględniono podanie bortezomibu zarówno podskórnym, jak i w infuzji dożylny (po 50%)

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

### Wariant podstawowy

#### Z RSS

[Redacted text block]

#### Bez RSS

[Redacted text block]



**Wariant minimalny**

Z RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Bez RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Tabela 58. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) - wariant minimalny**

	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Różnica	
<b>Z RSS</b>						

**Wariant maksymalny**

Z RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Bez RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 60. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród 4 ekspertów w dziedzinie hematologii. Szczegóły przedstawiono w niniejszej AWA w rozdziale 6.1.2. Ze względu na niepewność oszacowania populacji docelowej, poza wariantem podstawowym wnioskodawca przeprowadził analizę wariantu maksymalnego i minimalnego (także na podstawie wyników badania ankietowego).
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Przyjęto horyzont zgodny z czasem obowiązywania decyzji refundacyjnej.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK/?	Zmiana struktury rynku została określona na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród 4 ekspertów w dziedzinie hematologii. Z tego względu założenia mogą budzić niepewność co do rzeczywistego przyszłego rozpowszechnienia wnioskowej technologii w populacji docelowej.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Produkty Imnovid będą dostępne dla pacjentów bezpłatnie w ramach programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskowane jest finansowanie w ramach istniejącej grupy limitowej. Pomalidomid jest obecnie refundowany w skojarzeniu z deksametazonem w ramach grupy limitowej 1182.0.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przedstawił wariant minimalny i maksymalny, a także analizę wrażliwości dla niepewnych parametrów mogących mieć wpływ na wyniki analizy.

#### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez Wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji sprawdzili, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzono również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie BIA.

#### Ograniczenia wnioskodawcy:

- „Ze względu na brak dowodów pochodzących z badań klinicznych (...) wskazujących na większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych w przypadku stosowania jednej z technologii, uznano, że koszty leczenia działań niepożądanych nie stanowią kosztów różnicujących pomiędzy terapii, zatem mogą zostać pominięte w przedmiotowej analizie.
- Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego w lutym 2021 r. wśród 4 ekspertów w dziedzinie hematologii, w podziale na trzy subpopulacje: chorych



w liniach 3-4 po leczeniu lenalidomidem, bez bortezomibu, chorych w liniach 3-4 po leczeniu lenalidomidem i bortezomibem oraz chorych w 2 linii po leczeniu lenalidomidem. Ze względu na niepewność oszacowania populacji docelowej, poza wariantem podstawowym analizowano wariant maksymalny i minimalny (na podstawie wyników badania ankietowego).

- Zarówno w analizie podstawowej (BC), jak i w scenariuszach analizy wrażliwości (SA) przyjęto założenie o równej długości terapii dla PVd i DVd na podstawie przyjętego założenia o porównywalnej skuteczności obu terapii, ze względu na to, że wykazanie przewagi jednej terapii nad drugą w oparciu o badania kliniczne jest niemożliwe.”

#### Dodatkowe ograniczenia odnalezione przez AOTMiT:

- Liczebność populacji docelowej oszacowano wyłącznie na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród 4 ekspertów w dziedzinie hematologii, dlatego też wyniki należy interpretować z ostrożnością. Jednakże należy zaznaczyć, iż inne warianty, także na podstawie wyników ankiety, były testowane przez wnioskodawcę w ramach analizy wrażliwości.
- Także zmiana struktury rynku została określona na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród 4 ekspertów w dziedzinie hematologii co może budzić niepewność co do rzeczywistego przyszłego rozpowszechnienia wnioskowej technologii w populacji docelowej.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono w celu określenia wrażliwości uzyskanych wyników w odniesieniu do niepewności danych.

Tabela 61. Zestawienie zmiennych testowanych w analizie wrażliwości

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)
MIN	Liczebność populacji docelowej (w tym PVd) – wariant minimalny		
MAX	Liczebność populacji docelowej (w tym PVd) – wariant maksymalny		
SA 1	Perspektywa analizy		
SA 2	Długość terapii PVd i DVd		
SA 3	Droga podania bortezomibu		
SA 4	Liczebność populacji w 2 linii		

#### Wyniki z RSS

## Wyniki bez RSS

Tabela 62. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat – analiza wrażliwości

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
<b>Z RSS</b>				
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[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]
<b>Bez RSS</b>				
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



## **7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę**



## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Brak uwag.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania pomalidomidu (produkty Imnovid) w analizowanym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 23.03.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *Imnovid, pomalidomide*.

Według odnalezionych rekomendacji pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jest rekomendowany w leczeniu szpiczaka plazmocytozowego u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali już co najmniej jedno wcześniejsze leczenie lenalidomidem (HAS 2020, PBAC 2019b), lub rekomendowany warunkowo pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu (CADTH 2019).

Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozowym, 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 nie jest rekomendowany ze względu na brak wystarczających dowodów na równoważność w stosunku do karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem oraz brak poprawy w zakresie OS w stosunku do terapii bortezomibem z deksametazonem (PBAC 2019a).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 63. Rekomendacje refundacyjne dla Imnovid (pomalidomid)**

Kraj	Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
Anglia	NICE 2019	W skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozowym, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat zawierający lenalidomid	<i>Rekomendacja: nie wydano z powodu nie złożenia dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny</i>
Walia	AWMSG 2019	W skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozowym, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat zawierający lenalidomid	<i>Rekomendacja: nie wydano z powodu nie złożenia dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny</i>
Szkocja	SMC 2019	W skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozowym, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat zawierający lenalidomid	<i>Rekomendacja: nie wydano z powodu nie złożenia dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny</i>
Francja	HAS 2020	W skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu szpiczaka plazmocytozowego u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali już co najmniej jedno wcześniejsze leczenie lenalidomidem	<i>Rekomendacja: pozytywna</i> HAS rekomenduje stosowanie pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu szpiczaka plazmocytozowego u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali już co najmniej jedno wcześniejsze leczenie lenalidomidem.

Kraj	Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
Kanada	PBAC 2019a	W skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, 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	<i>Rekomendacja: negatywna</i> 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	W skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali już co najmniej jedno wcześniejsze leczenie lenalidomidem	<i>Rekomendacja: pozytywna</i> PBAC rekomenduje 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 deksametazon (Kd). Zalecenie PBAC dotyczące umieszczenia na liście opierało się między innymi na ocenie, że opłacalność PVd byłaby akceptowalna, gdyby była zminimalizowana kosztowo vs Kd, przy czym analiza uwzględnia różnice w zdarzeniach niepożądanych w różnych terapiach.
	CADTH 2019	W skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali już co najmniej jedno wcześniejsze leczenie lenalidomidem	<i>Rekomendacja: pozytywna warunkowo</i> CADTH rekomenduje finansowanie pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w analizowanym wskazaniu, pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu.

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 64. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	Zgodnie z ChPL	Nie
Belgia	Nie refundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Bułgaria</b>	Nie refundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	Nie refundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie refundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Nie refundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Dania	100%	Zgodnie z ChPL	Tak
Estonia	Nie refundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Nie refundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	Nie refundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Grecja	Nie refundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	Nie refundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	Nie refundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Irlandia	Nie refundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Nie refundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie refundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Litwa</b>	Nie refundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Nie refundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Łotwa</b>	Nie refundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie refundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	100%	Zgodnie ChPL	Nie
Norwegia	Nie refundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Portugalia</b>	Nie refundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Rumunia</b>	Nie refundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Słowacja</b>	Nie refundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	Nie refundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	Nie refundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	100%	Zgodnie z ChPL	Tak
<b>Węgry</b>	Nie refundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Wielka Brytania	Nie refundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Włochy	Nie refundowany	Nie dotyczy	Nie dotyczy

W powyższej tabeli **pogrubioną czcionką** zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita

Źródło: wnioski refundacyjne - data złożenia: 29.04.2020 r.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkty Innovid są finansowane w 4 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). W każdym z krajów poziom refundacji wynosi 100%. Instrument podziału ryzyka jest stosowany w dwóch z krajów (w Danii oraz Szwecji). Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli powyżej.



## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 15.02.2021 r., znak PLR.4500.384.2020.15.AP, PLR.4500.385.2020.15.AP, PLR.4500.386.2020.16.AP, PLR.4500.387.2020.15.AP (data wpływu do AOTMiT 15.02.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych Imnovid (pomalidomid) w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego (ICD10 C90.0)”

### Problem zdrowotny

Szpiczak mnogi ICD-10: C90.0 (szpiczak plazmocytozowy, ang. plasma cell myeloma, PCM) jest nowotworem wywodzącym się z komórek B w końcowym etapie różnicowania, po dokonaniu rekombinacji klasy (zmiana izotypu) łańcucha ciężkiego immunoglobuliny, które w przypadkach typowych wydzielają białko monoklonalne, tzw. białko M. Nowotwór ten charakteryzuje się niejednorodnym genetycznie, klonalnym rozrostem komórek plazmatycznych, mających najczęściej zdolność do produkowania immunoglobuliny lub jej fragmentów. Identyfikacja określonych aberracji w plazmocytach szpiku, pozwala na stratyfikację pacjentów do trzech grup ryzyka cytogenetycznego: dużego (wysokie), pośredniego i małego (standardowe).

Szpiczak mnogi stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych i ok. 14% nowotworów układu krwiotwórczego. Zapaadalność roczna w Europie waha się od 4,5/100 000 do 6/100 000. Występuje nieco częściej u mężczyzn, ryzyko wystąpienia jest około 1,5-krotnie większe niż u kobiet. Szczyt zachorowań przypada na 7. dekadę życia (mediana wieku 70 lat). Zachorowania w wieku poniżej 50 lat obejmują mniej niż 10% wszystkich przypadków.

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako główny komparator wskazał daratumumab stosowany w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozowym, 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.

Do analizy włączono dwa badania pierwotne: OPTIMISM (randomizowane, niezaślepienie badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu do bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem) oraz CASTOR (randomizowane, niezaślepienie badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu z bortezomibem skojarzonym z deksametazonem). Przedstawiono wyniki dla populacji ITT (mediana czasu obserwacji 15,9 miesiąca) z badania OPTIMISM oraz subpopulacji pacjentów leczonych wcześniej lenalidomidem (mediany okresów obserwacji 31,3 oraz 47,0 miesiąca) z badania CASTOR.

W ramach analizy skuteczności eksperymentalnej nie przeprowadzono porównania pośredniego (a jedynie tabelaryczne zestawienie wyników) ze względu na różnice w populacjach i metodologii badań OPTIMISM i CASTOR. W badaniu OPTIMISM włączono pacjentów, u których stosowano uprzednio jedną do trzech linii leczenia, natomiast w badaniu CASTOR jedną lub więcej linii leczenia. Dodatkowym kryterium włączenia w badaniu OPTIMISM było stosowanie wcześniej schematu zawierającego lenalidomid, natomiast w badaniu CASTOR nie uwzględniono takiego ograniczenia (nie dokonano również stratyfikacji względem faktu wcześniejszego leczenia lenalidomidem).

W badaniu OPTIMISM:

- mediana PFS dla pacjentów leczonych PVd i Vd w linii 2+ wyniosła: 11,2 miesiąca w grupie pacjentów przyjmujących PVd oraz 7,1 miesiąca w grupie pacjentów otrzymujących Vd — stwierdzono statystycznie istotnie mniejsze ryzyko progresji lub zgonu w grupie PVd (HR=0,61 [95%CI: 0,49; 0,77], p<0,0001);
- w subpopulacji pacjentów leczonych PVd i Vd w 2 linii, mediana PFS wynosiła 20,7 i 11,6 miesiąca odpowiednio w ramieniu PVd i Vd — stwierdzono statystycznie istotnie mniejsze ryzyko progresji lub zgonu w grupie PVd (HR=0,54 [95%CI: 0,36; 0,82], p=0,0027);

- stwierdzono statystyczną istotność różnicy dla odsetka pacjentów którzy osiągnęli ORR na korzyść PVd w stosunku do Vd (82,2% vs 50,0%, OR=5,02 [95%CI: 3,35; 7,52],  $p < 0,0001$ , RD=0,32 [95%CI: 0,25; 0,40],  $p < 0,0001$ , NNT= 4 [95%CI: 3; 4]);
- odsetek pacjentów VGPR+ był istotnie statystycznie większy w grupie PVd niż Vd (52,7% vs 18,3%, OR=5,0 [95%CI: 3,4; 7,4],  $p < 0,0001$ , RD=0,34 [95%CI: 0,27; 0,42],  $p < 0,0001$ , NNT= 3 [95%CI: 3; 4]).

#### W badaniu CASTOR:

- w subpopulacji pacjentów leczonych wcześniej lenalidomidem (linia 2+), mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła odpowiednio 9,5 i 6,1 miesiąca w grupie pacjentów przyjmujących daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd) oraz bortezomib z deksametazonem (Vd) — stwierdzono statystycznie istotnie mniejsze ryzyko progresji lub zgonu w grupie DVd (HR=0,40 [95%CI: 0,28; 0,58],  $p < 0,0001$ );
- w subpopulacji pacjentów leczonych w 2 linii, którzy stosowali uprzednio schemat zawierający lenalidomid, mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła odpowiednio 21,2 i 7,0 miesięcy w grupie pacjentów przyjmujących DVd oraz Vd — stwierdzono statystycznie istotnie mniejsze ryzyko progresji lub zgonu w grupie DVd (HR=0,30 [95%CI: 0,11; 0,82],  $p = 0,01$ );
- stwierdzono statystyczną istotność różnicy dla odsetka pacjentów którzy osiągnęli ORR na korzyść DVd w stosunku do Vd (96,4% vs 47,3%, OR=29,69 [95%CI: 8,84; 99,63],  $p < 0,0001$ , RD=0,50 [95%CI: 0,39; 0,59],  $p < 0,0001$ , NNT= 2 [95%CI: 2; 3]);
- odsetek pacjentów, którzy osiągnęli VGPR+ był istotnie statystycznie większy w grupie DVd niż Vd (61,4% vs 18,8%, OR=6,91 [95%CI: 3,61; 13,21],  $p < 0,0001$ , RD=0,43 [95%CI: 0,30; 0,55],  $p < 0,0001$ , NNT= 3 [95%CI: 2; 4]).

#### Analiza bezpieczeństwa

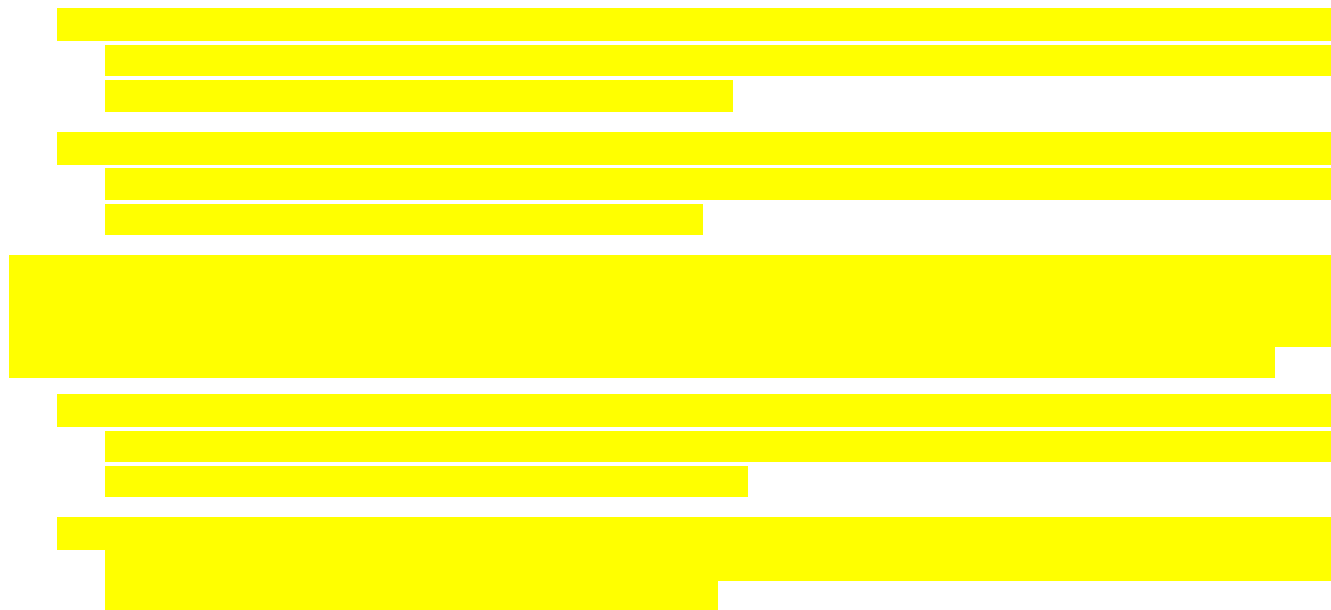
W badaniu OPTIMISMM (PVd vs Vd) stwierdzono statystycznie istotnie większe ryzyko wystąpienia: neutropenii stopnia 3-4 (OR=7,69 [4,71; 12,54];  $p < 0,0001$ , NNH=3 [2; 3]), zakażeń stopnia 3-4 (OR=2,07 [1,39; 3,10];  $p = 0,0004$ , NNH=7 [5; 16]) u pacjentów stosujących PVd w stosunku do pacjentów stosujących Vd. Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie: zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem powodujących przerwanie leczenia, drugiego nowotworu pierwotnego, trombocytopenii stopnia 3-4, obwodowej neuropatii czuciowej stopnia 3-4.

W badaniu CASTOR (DVd vs Vd) stwierdzono statystycznie istotnie większe ryzyko wystąpienia: drugiego nowotworu pierwotnego (OR= 2,84 [1,01; 8,00];  $p = 0,049$ , NNH=27 [14; 506]), neutropenii stopnia 3-4 (OR=3,23 [1,59; 6,55];  $p = 0,001$ , NNH=11 [7; 25]), trombocytopenii stopnia 3-4 (OR=1,74 [1,20; 2,52];  $p = 0,003$ , NNH=7 [4; 22]) u pacjentów stosujących DVd w stosunku do pacjentów stosujących Vd. Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie: zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem powodujących przerwanie leczenia, zakażeń stopnia 3-4, obwodowej neuropatii czuciowej stopnia 3-4.

#### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W analizie klinicznej nie przedstawiono dowodów wskazujących na wyższość terapii schematem PVd nad terapią DVd, w związku z czym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (perspektywę wspólną testowano w ramach analizy wrażliwości). Przyjęto horyzont czasowy równy 11,2 miesiąca (mediana PFS z badania OPTIMISMM).

#### Wpływ na budżet płatnika publicznego

**Uwagi do zapisów programu lekowego**

Brak uwag.

**Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Według odnalezionych rekomendacji pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jest rekomendowany w leczeniu szpiczaka plazmocytozy u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali już co najmniej jedno wcześniejsze leczenie lenalidomidem (HAS 2020, PBAC 2019b), lub rekomendowany warunkowo pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu (CADTH 2019).

Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozy, 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 nie jest rekomendowany ze względu na brak wystarczających dowodów na równowagę w stosunku do karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem oraz brak poprawy w zakresie OS w stosunku do terapii bortezomibem z deksametazonem (PBAC 2019a).

## **12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych**

Przedstawione przez wnioskodawcę analizy HTA w ocenie analityków Agencji spełniały wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

### **13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

Nie odnaleziono niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

## 14. Źródła

Badania pierwotne	
OPTIMISMM	Richardson P. G., Oriol A., Beksac M., Liberati A. M., Galli M., Schjesvold F., Lindsay J., Weisel K., White D., Facon T., San Miguel J., Sunami K., O’Gorman P., Sonneveld P., Robak P., Semochkin S., Schey S., Yu X., Doerr T., Bensmaine A., Biyukov T., Peluso T., Zaki M., Anderson K., Dimopoulos M., on behalf of the OPTIMISMM trial investigators, Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial, <i>Lancet Oncology</i> , 2019, 20, 781-794.
	Weisel K, Dimopoulos M, Moreau P, Yagci M, Larocca A, Kanate AS, Vural F, Cascavilla N, Basu S, Johnson P, Byeff P, Hus M, Rodríguez-Otero P, Muelduer E, Anttila P, Hayden PJ, Krauth MT, Lucio P, Ben-Yehuda D, Mendeleeva L, Guo S, Yu X, Grote L, Biyukov T, Dhanasiri S, Richardson P. Health-related quality-of-life results from the phase 3 OPTIMISMM study: pomalidomide, bortezomib, and low-dose dexamethasone versus bortezomib and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. <i>Leuk Lymphoma</i> . 2020 Aug;61(8):1850-1859.
	Sunami K, Matsue K, Suzuki K, Takezako N, Shinagawa A, Sakurai S, Tamakoshi H, Biyukov T, Peluso T, Richardson P. Pomalidomide-bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: Japanese subset analysis of OPTIMISMM. <i>Cancer Sci</i> . 2020 Jun;111(6):2116-2122.
	Dimopoulos M, Weisel K, Moreau P, Anderson LD Jr, White D, San-Miguel J, Sonneveld P, Engelhardt M, Jenner M, Corso A, Dürig J, Pavic M, Salomo M, Casal E, Srinivasan S, Yu X, Nguyen TV, Biyukov T, Peluso T, Richardson P. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): outcomes by prior treatment at first relapse. <i>Leukemia</i> . 2020 Sep 7. doi: 10.1038/s41375-020-01021-3. Epub ahead of print.
	Dimopoulos M. A., Weisel K., et al., Pomalidomide + Bortezomib + Low-Dose Dexamethasone Vs Bortezomib + Low-Dose Dexamethasone As Second-Line Treatment in Patients with Lenalidomide-Pretreated Multiple Myeloma: A Subgroup Analysis of the Phase 3 Optimism Trial, <i>Blodd</i> , 2018, 132:3278.
	Richardson P., Rocafiguera A. O., et al., Optimism: Phase 3 trial of pomalidomide, bortezomib, and low-dose dexamethasone vs bortezomib and low-dose dexamethasone in lenalidomide-exposed patients with relapsed/refractory multiple myeloma, <i>HemaSphere</i> 2018, 2 (S1), 372-373.
	Richardson P. G., Bensmaine A., et al., MM-007: A phase 3 trial comparing the efficacy and safety of pomalidomide (POM), bortezomib (BORT), and low-dose dexamethasone (LoDEX [PVD]) versus BORT and LoDEX (VD) in subjects with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM), <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2015, 33(15).
	Richardson P. G., Rocafiguera A. O., et al., Pomalidomide (POM), bortezomib, and low-dose dexamethasone (Pvd) vs bortezomib and low-dose dexamethasone (Vd) in lenalidomide (LEN)-exposed patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Phase 3 OPTIMISMM trial, <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2018, 36(15), 8001.
	Weisel K., Dimopoulos M. A., et al., Health-Related Quality of Life Among Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Received Pomalidomide, Bortezomib, and Low-Dose Dexamethasone Versus Bortezomib and Low-Dose Dexamethasone - Results from the Phase 3 Optimism Study, <i>Blood</i> , 2018, 132:1960.
	Dimopoulos M.A., Weisel K., Moreau P., Anderson L.D., White D., San-Miguel J., Sonneveld P., Engelhardt M., Jenner M., Corso A., Dürig J., Pavic M., Salomo M., Casal E., Jiang R., Srinivasan S., Nguyen T.V., Bensmaine A., Peluso T., Richardson P.G. Pomalidomide + Bortezomib + Dexamethasone After One Prior Line of Therapy in Bortezomib-Pretreated Multiple Myeloma: Subanalysis of OPTIMISMM. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> 2019 19:10 Supplement (e32-e33).
	Dimopoulos M.A., Weisel K.C., Moreau P., Anderson L.D., White D.J., San-Miguel J., Sonneveld P., Engelhardt M., Jenner M., Corso A., Dürig J., Pavic M., Salomo M., Casal E., Jiang R., Srinivasan S., Vi Nguyen T., Biyukov T., Peluso T., Richardson P.G. Pomalidomide + bortezomib + low-dose dexamethasone after 1 prior line of therapy in patients with lenalidomide-pretreated multiple myeloma: Subanalysis of the phase 3 optimism trial by patient age and prior stem cell transplant. <i>Blood</i> 2019 134 Supplement 1.
	Dimopoulos M., Weisel K., Moreau P., Anderson L.D., White D., San Miguel J., Sonneveld P., Engelhardt M., Jenner M., Corso A., Dürig J., Pavic M., Salomo M., Casal E., Jiang R., Srinivasan S., Nguyen T., Biyukov T., Peluso T., Richardson P. Optimism subanalysis: Pomalidomide, bortezomib, dexamethasone after 1 prior line of therapy in relapsed or refractory multiple myeloma by age, prior transplant, and high-risk cytogenetics. <i>HemaSphere</i> 2020 4 Supplement 1 (435-).
	Dimopoulos M., Weisel K., Moreau P., Jr L.D.A., White D., Miguel J.S., Sonneveld P., Engelhardt M., Jenner M., Corso A., Dürig J., Pavic M., Salomo M., Casal E., Jiang R., Nguyen T., Peluso T., Richardson P. Pomalidomide, bortezomib, dexamethasone after 1 prior line of therapy in relapsed or refractory multiple myeloma: subanalysis of optimism by age, prior transplant, and high-risk cytogenetics. <i>Hematology, Transfusion and Cell Therapy</i> 2020 42 Supplement 2 (272-273).
	Lindsay J., Dimopoulos M., Weisel K., Moreau P., Anderson L.D., White D., San Miguel J., Sonneveld P., Engelhardt M., Jenner M., Corso A., Dürig J., Pavic M., Salomo M., Casal E., Jiang R., Srinivasan S., Biyukov T., Grote L., Peluso T., Richardson P. Pomalidomide, bortezomib and dexamethasone after one prior line of therapy in bortezomibpretreated multiple myeloma: A subanalysis of the OPTIMISMM phase 3 trial. <i>British Journal of Haematology</i> 2020 189 Supplement 1 (23-24).

	<p>Matsue K., Sunami K., Suzuki K., Takezako N., Shinagawa A., Sakurai S., Tamakoshi H., Biyukov T., Peluso T., Richardson P. Pomalidomide + bortezomib + low-dose dexamethasone in Japanese patients with relapsed refractory multiple myeloma: A subgroup analysis of the phase 3 optimism trial. HemaSphere 2019 3 Supplement 1 (966-967).</p>
	<p>Prabhala R., Samur M.K., Talluri S., Stekla M., Yenumula C., Lopez M.A., Derebail S., Potluri L.B., Wang A., Katiki A., Vangala S.D., Haas E., Buonopane M.J., Heubeck A.T., Fulciniti M., Szalat R., Lazo-Kallanian S., Hong K., Peluso T., Daley J., Biyukov T., Oriol A., Pierceall W.E., Richardson P.G., Anderson K.C., Thakurta A., Avet-Loiseau H., Munshi N.C. Favorable progression-free survival associated with immune bio-markers modulated by pomalidomide in relapsed/refractory multiple myeloma: An analysis of phase III study. Blood 2019 134 Supplement 1.</p>
	<p>Rao P., Samur M., Talluri S., Derebail S., Potluri L., Haas E., Buonopane M., Heubeck A., Fulciniti M., Lazo-Kallanian S., Hong K., Peluso T., John Daley, Biyukov T., Beksac M., Dimopoulos M.A., mohamad hussain, Pierceall W., Richardson P.G., Anderson K.C., Thakurta A., Avet-Loiseau H., Munshi N. Modulation of NK, T, &amp; B cell sub-populations by Pomalidomide predicts favorable progression-free survival (PFS): Results from a large randomized clinical trial in relapsed/refractory myeloma. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 2019 19:10 Supplement (e167-).</p>
	<p>Schjesvold F., Dimopoulos M., Beksac M., Oriol A., Lindsay J., Marina Liberati A., Galli M., Robak P., Weisel K., Larocca A., Yagci M., Vural F., Anderson L.D., Kanate A.S., Casal E., Jiang R., Srinivasan S., Grote L., Biyukov T., Richardson P. Pomalidomide, bortezomib, dexamethasone after 1 prior line of therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma and renal impairment: Optimism subanalysis. HemaSphere 2020 4 Supplement 1 (465-466).</p>
	<p>Schjesvold F, Dimopoulos MA, Beksac M, Oriol A, Lindsay J, Liberati AM, Galli M, Robak P, Weisel K, Larocca A, Yagci M, Vural F, Anderson LD, Kanate AS, Casal Mendez E, Jiang R, Srinivasan S, Grote L, Biyukov TN, Richardson PG. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone (PvD) in lenalidomide (LEN)-pretreated relapsed refractory multiple myeloma: Subanalysis of patients with renal impairment in OPTIMISM. Journal of Clinical Oncology. 2020, Volume 38, Issue 15, suppl.</p>
	<p>Dimopoulos, M.; Weisel, K.; Moreau, P.; Jr, L.D. Anderson; White, D.; Miguel, J. San; Sonneveld, P.; Engelhardt, M.; Jenner, M.; Corso, A.; Dürig, J.; Pavic, M.; Salomo, M.; Yu, X.; Nguyen, T. Vi; Bensmaine, A.; Peluso, T.; Zaki, M.; Richardson, P. PF595 pomalidomide + bortezomib + low-dose dexamethasone after one prior line of therapy in patients with lenalidomide-pretreated multiple myeloma: subgroup analysis of the phase 3 OPTIMISM trial. HemaSphere: June 2019 - Volume 3 - Issue S1 - p 250-251.</p>
CASTOR	<p><b>Palumbo A., Chanan-Khan A., Weisel K., Nooka A. K., Masszi T., Beksac M., Spicka I., Hungria V., Munder M., Mateos M. V., Mark T. M., Qi M., Schecter J., Amin H., Qin X., Deraedt W., Ahmadi T., Spencer A., Sonneveld P. for the CASTOR Investigators, Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma, The New England Journal of Medicine, 2016, 375(8), 754-766.</b></p>
	<p>Avet-Loiseau H., Casneuf T., et al., Evaluation of minimal residual disease (MRD) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) patients treated with daratumumab in combination with lenalidomide plus dexamethasone or bortezomib plus dexamethasone, Blood, 2016, 128(22).</p>
	<p>Avet-Loiseau H., San-Miguel J. F., et al., Evaluation of Sustained Minimal Residual Disease (MRD) Negativity in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Patients (Pts) Treated with Daratumumab in Combination with Lenalidomide Plus Dexamethasone (D-Rd) or Bortezomib Plus Dexamethasone (D-Vd): Analysis of Pollux and Castor, Blood, 2018, 132:3272.</p>
	<p>Avet-Loiseau H., He J., et al., The Relationship between Minimal Residual Disease and Patient Reported Outcomes in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma, Blood, 2018, 132:3273.</p>
	<p>Chanan-Khan A. A., Lentzsch S., Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone Alone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Based on Prior Treatment Exposure: Updated Efficacy Analysis of Castor, Blood, 128(22), 3313.</p>
	<p>Lentzsch S., Quach H., et al., Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) patients: An update of overall survival in castor, Blood, 2017, 130:1852.</p>
	<p>Lentzsch S., Weisel K., et al., Daratumumab, bortezomib and dexamethasone (DVD) vs bortezomib and dexamethasone (VD) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Efficacy and safety update (CASTOR), Hematological Oncology, 2017, 35, 388-389.</p>
	<p>Lentzsch S., Weisel K. C., et al., Daratumumab, bortezomib and dexamethasone (DVd) vs bortezomib and dexamethasone (Vd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Efficacy and safety update (CASTOR), Journal of Clinical Oncology, 2017, 35(15), 8036.</p>
	<p>Mateos M. M., Spencer A., et al., Updated efficacy and safety analysis of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (DVD) versus bortezomib and dexamethasone (VD) for re-lapsed or refractory multiple myeloma (RRMM; CASTOR), Haematologica, 2018, 103, 30.</p>
	<p>Mateos M. V., Estell J., et al., Efficacy of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory myeloma based on prior lines of therapy: Updated analysis of castor, Blood, 2016, 128 (22), 1150.</p>
<p>Mateos M. V., Spencer A., et al., Daratumumab-based combination regimens in elderly (≥75 years) patients with relapsed or refractory multiple myeloma: Subgroup analysis of the phase 3 castor and pollux studies, Haematologica, 2017, 102, 109.</p>	

Mateos M. V., Spencer A., Safety and efficacy of daratumumab-based regimens in elderly (>=75 y) patients (Pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): subgroup analysis of POLLUX and CASTOR, <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2017, 35, 15, 8033.
Mateos M. V., Sonneveld P., et al., Efficacy and Safety of Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (D-Vd) Versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in First Relapse Patients: Two-Year Update of Castor, <i>Blood</i> , 2018, 132:3270.
Palumbo A., Chanan-Khan A., et al., Phase 3 randomised controlled study of daratumumab, bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: Castor, <i>Haematologica</i> , 2016, 101, 340-341.
Palumbo A., Chanan-Khan A. A. A., et al., Phase III randomized controlled study of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (DVd) versus bortezomib and dexamethasone (Vd) in patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): CASTOR study, <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2016, 34 (18).
Palumbo A., Dimopoulos M. A., et al., Twin randomized studies of daratumumab (DARA; D) plus standard of care (lenalidomide/dexamethasone or bortezomib/dexamethasone [DRd or DVd]) versus Rd or Vd alone in relapsed or refractory multiple myeloma (MM): 54767414MMY3003 (Pollux) and 54767414MMY3004 (Castor), <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2015, 33(15).
San-Miguel J., Weisel K., et al., Efficacy by cytogenetic risk status for daratumumab in combination with lenalidomide and dexamethasone or bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma, <i>Haematologica</i> , 2017, 107, 1-2.
Spencer A., Lentzsch S., et al., Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR, <i>Haematologica</i> , 2018, 103(12), 2079-2087.
Spencer A., Hungria V. T M, et al., Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (DVD) versus bortezomib and dexamethasone (VD) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Updated efficacy and safety analysis of castor, <i>Blood</i> , 2017, 130, 3145.
Usmani S. Z., Mateos MV., et al., Efficacy of Daratumumab in Combination with Standard of Care Regimens in Lenalidomide-Exposed or -Refractory Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Analysis of the Castor, Pollux, and MMY1001 Studies, <i>Blood</i> , 2018, 132:3288.
Weisel K. C., San Miguel J., et al., Efficacy of daratumumab in combination with lenalidomide plus dexamethasone (DRd) or bortezomib plus dexamethasone (DVd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) based on cytogenetic risk status, <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2017, 35, 15, 8006.
Weisel K., Lentzsch S., et al., Efficacy and safety of daratumumab, bortezomib and dexamethasone (DVD) versus bortezomib and dexamethasone (VD) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Updated analysis of castor, <i>Haematologica</i> , 2017, 102, 168-169.
Weisel K., Lentzsch S., et al., Daratumumab, bortezomib and dexamethasone (DVD) vs bortezomib and dexamethasone (VD) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): Efficacy and safety update (CASTOR), <i>Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion</i> , 2017, 33(1), S1-S2.
Weisel K., Palumbo A., et al., Phase 3 randomised study of daratumumab, bortezomib and dexamethasone (DVd) vs bortezomib and dexamethasone (Vd) in patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): CASTOR, <i>Annals of Oncology</i> , 2016, 27, suppl 6, 9060.
Weisel K., Spencer A., Efficacy and safety of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (D-Vd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) based on cytogenetic risk: Updated subgroup analysis of CASTOR, <i>Blood</i> , 2019, 37(15), 8040.
Hungria V, Beksac M, Weisel KC, Nooka AK, Masszi T, Spicka I, Munder M, Mateos MV, Mark TM, Qi M, Qin X, Fastenau J, Spencer A, Sonneveld P, Garvin W, Renaud T, Gries KS. Health-related quality of life maintained over time in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with daratumumab in combination with bortezomib and dexamethasone: results from the phase III CASTOR trial. <i>Br J Haematol</i> . 2021 Feb 8. doi: 10.1111/bjh.17321.
Mateos MV, Sonneveld P, Hungria V, Nooka AK, Estell JA, Barreto W, Corradini P, Min CK, Medvedova E, Weisel K, Chiu C, Schecter JM, Amin H, Qin X, Ukropec J, Kobos R, Spencer A. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk</i> . 2020 Aug;20(8):509-518.
Weisel K, Spencer A, Lentzsch S, Avet-Loiseau H, Mark TM, Spicka I, Masszi T, Lauri B, Levin MD, Bosi A, Hungria V, Cavo M, Lee JJ, Nooka A, Quach H, Munder M, Lee C, Barreto W, Corradini P, Min CK, Chanan-Khan AA, Horvath N, Capra M, Beksac M, Ovilla R, Jo JC, Shin HJ, Sonneveld P, Casneuf T, DeAngelis N, Amin H, Ukropec J, Kobos R, Mateos MV. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: subgroup analysis of CASTOR based on cytogenetic risk. <i>J Hematol Oncol</i> . 2020 Aug 20;13(1):115.
Weisel K.C., Sonneveld P., Mateos M.-V., Hungria V.T.M., Spencer A., Estell J., Barreto W.G., Corradini P., Min C.-K., Medvedova E., Krevvata M., Trivedi S., Qin X., Pei H., Ukropec J., Kobos R., Qi M., Nooka A.K. Efficacy and safety of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (D-Vd) versus bortezomib and dexamethasone (VD) in first relapse patients (pts) with multiple myeloma (mm): Four-year update of castor. <i>Blood</i> 2019 134 Supplement 1.
Weisel K, Sonneveld P, Mateos M-V, Hungria V, Spencer A, Estell J, Barreto W, Corradini P, Min Ch-K, Madvedova E, Krevvata M, Trivedi S, Qin X, Pei H, Ukropec J, Kobos R, Qi M, Nooka A. Efficacy and Safety of Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (D-Vd) Versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in First Relapse Patients (pts) With Multiple Myeloma (MM): Four-Year Update of CASTOR. Poster presented at the 61st American Society Of Hematology (ASH) Annual Meeting & Exposition; december 7-10, 2019; Orlando, Florida. 3192.



	Weisel, K.; Spencer, A.; Lentzsch, S.; Avet-Loiseau, H.; Mark, T.M.; Spicka, I.; Masszi, T.; Lauri, B.; Levin, M.-D.; Bosi, A.; Hungria, V.; Cavo, M.; Lee, J.-J.; Nooka, A.; Quach, H.; Munder, M.; Lee, C.; Barreto, W.; Corradini, P.; Min, C.-K.; Chanan-Khan, A.A.; Horvath, N.; Capra, M.; Beksac, M.; Ovilla, R.; Jo, J.-C.; Shin, H.-J.; Sonneveld, P.; Soong, D.; Casneuf, T.; Chiu, C.; Amin, H.; Ukropec, J.; Qi, M.; Mateos, M.-V. P596 efficacy and safety of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (D-VD) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): updated subgroup analysis of CASTOR based on cytogenetic risk. HemaSphere: June 2019 - Volume 3 - Issue S1 - p 251.
<b>Analiza kliniczna</b>	
<b>URPL Komunikat 2016a</b>	URPL. Nowe, ważne zalecenia – określenie nosicielstwa wirusa zapalenia wątroby typu B przed rozpoczęciem leczenia pomalidomidem, <a href="http://urpl.gov.pl/sites/default/files/pomalidomide%20IMNOVID%20PSUSA-00010127-201508%20DHPC_PL_final.pdf">http://urpl.gov.pl/sites/default/files/pomalidomide%20IMNOVID%20PSUSA-00010127-201508%20DHPC_PL_final.pdf</a>
<b>URPL Komunikat 2016b</b>	URPL. Imnovid (pomalidomid) - przeciwwskazanie do stosowania u kobiet w ciąży i mogących zajść w ciążę (08.09.2014). <a href="http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Celgene_DDL_2014_02_Pomalidomid.pdf">http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Celgene_DDL_2014_02_Pomalidomid.pdf</a>
<b>Analiza Problemu decyzyjnego</b>	
<b>AWA OT.4331.41.2020</b>	Wniosek o objęcie refundacją leku Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Lenalidomid w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C90.0)”. Analiza weryfikacyjna.
<b>Szczeklik 2020</b>	<a href="https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.15">https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.15</a>
<b>PGSz 2018</b>	Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytowego oraz innych dyskrazji plazmocytowych na rok 2018/2019, <a href="https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa/zalecenia/id/4308-zalecenia-polskiej-grupy-szpiczakowej-dotyczace-rozpoznawania-i-leczenia-szpiczaka-plazmocytowego-oraz-innych-dyskrazji-plazmocytowych-na-rok-2018-2019">https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa/zalecenia/id/4308-zalecenia-polskiej-grupy-szpiczakowej-dotyczace-rozpoznawania-i-leczenia-szpiczaka-plazmocytowego-oraz-innych-dyskrazji-plazmocytowych-na-rok-2018-2019</a>
<b>Rekomendacje kliniczne</b>	
<b>ASCO 2019</b>	Mikhael J., Ismaila N., Cheung M. C., Costello C., Dhodapkar M. V., et al., Treatment of Multiple Myeloma: ASCO AND CCO Joint Clinical Practice Guideline, Journal of Clinical Oncology, 2019, 37, 14, 1228-1263.
<b>BCSH/UKMF 2014</b>	Bird JM, Owen RG, D'Sa S, Snowden JA et al. on behalf of the Haemato-oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology (BCSH), UK Myeloma Forum.
<b>EHA-ESMO 2021</b>	Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, Delforge M, Hájek R, Schjesvold F, Cavo M, Goldschmidt H, Facon T, Einsele H, Boccadoro M, San-Miguel J, Sonneveld P, Mey U. Multiple Myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. Hemasphere. 2021 Feb 3;5(2):e528.
<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, Hájek 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, Dytfield D, Harousseau 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. Lancet Oncol. 2021 Mar;22(3):e105-e118.
<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>
<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>
<b>PGSz 2021</b>	Giannopoulos K, Jamroziak K, Usnarska-Zubkiewicz L, Dytfield D, Jurczyszyn A, Walewski J, Lech-Marańda E, Walter-Croneck A, Pieńkowska-Grela B, Wróbel T, Charliński 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 plazmocytowego oraz innych dyskrazji plazmocytowych na rok 2021. <a href="https://hematoonkologia.pl/edukacja/news/id/4420-zalecenia-polskiej-grupy-szpiczakowej-dotyczace-rozpoznawania-i-leczenia-szpiczaka-plazmocytowego-oraz-innych-dyskrazji-plazmocytowych-na-rok-2021">https://hematoonkologia.pl/edukacja/news/id/4420-zalecenia-polskiej-grupy-szpiczakowej-dotyczace-rozpoznawania-i-leczenia-szpiczaka-plazmocytowego-oraz-innych-dyskrazji-plazmocytowych-na-rok-2021</a>
<b>PTOK/PUO 2019</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), Polska Unia Onkologii (PUO). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2019 rok. Jamroziak K. Nowotwory z komórek plazmatycznych. <a href="http://onkologia.zalecenia.med.pl/">http://onkologia.zalecenia.med.pl/</a>
<b>Rekomendacje refundacyjne</b>	
<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>
<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>
<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>
<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>

<b>PBAC 2019a</b>	PBS Pomalyst. July 2019. <a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-07/files/pomalidomide-psd-july-2019.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-07/files/pomalidomide-psd-july-2019.pdf</a>
<b>PBAC 2019b</b>	PBS Pomalyst. November 2019. <a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-11/files/pomalidomide-psd-november-2019.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-11/files/pomalidomide-psd-november-2019.pdf</a>
<b>Analiza ekonomiczna</b>	
<b>Przetarg SPZOZ Zgorzelec 2021</b>	Wielospecjalistyczny Szpital - Samodzielny Publiczny Zespół Opieki Zdrowotnej w Zgorzelcu. Przetargi publiczne, Nr sprawy 39/ZP/2020, <a href="https://www.spzoz.zgorzelec.pl/index.php/p/przetargi.html">https://www.spzoz.zgorzelec.pl/index.php/p/przetargi.html</a>
<b>Zarządzenie 29/2021/DGL</b>	Zarządzenie Nr 29/2021/DGL Prezesa NFZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
<b>Zarządzenie 28/2021/DGL</b>	Zarządzenie Nr 28/2021/DGL Prezesa NFZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marzec 2021 r.
<b>Komunikat DGL</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do grudnia 2020 r.
<b>Komunikat DGL, sprzedaż</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia. Komunikat o refundacji aptecznej / programach lekowych i chemioterapii za okres styczeń-grudzień 2020, <a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/</a>

## 15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego. Pomalidomid (Imnovid) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym wcześniej leczonych lenalidomidem. [REDACTED]. HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa, 2021 r.,
- Załącznik 2. Analiza kliniczna. Pomalidomid (Imnovid) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym wcześniej leczonych lenalidomidem. [REDACTED]. HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa, 2021 r.,
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna. Pomalidomid (Imnovid) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym wcześniej leczonych lenalidomidem. [REDACTED]. HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa, 2021 r.,
- Załącznik 4. Analiza wpływu na budżet. Pomalidomid (Imnovid) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym wcześniej leczonych lenalidomidem. [REDACTED]. HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa, 2021 r.,
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna. Pomalidomid (Imnovid) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym wcześniej leczonych lenalidomidem. [REDACTED]. HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa, 2021 r.,
- Załącznik 6. Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań. Pomalidomid (Imnovid) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym wcześniej leczonych lenalidomidem. [REDACTED]. HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa, 2021 r.