

# Analiza Problemu Decyzyjnego

## Darzalex<sup>®</sup> (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem,  
w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego,  
którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową  
i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

## Wykonawca

---

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik  
ul. Krakowska 36/3  
31-062 Kraków  
Tel./fax. 12 430 08 73  
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999  
Internet: <http://www.aestimo.eu>  
E-mail: [biuro@aestimo.eu](mailto:biuro@aestimo.eu)

## Autorzy

---

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

## Konflikt interesów

---

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

[Redacted]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 29 lipca 2020 r.

**Darzalex® (daratumumab)**

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

## Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie .....	9
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO .....	15
1 Cel opracowania.....	16
2 Opis problemu zdrowotnego.....	16
2.1 Definicja.....	16
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	17
2.3 Obraz kliniczny.....	17
2.4 Rozpoznanie .....	18
2.5 Przebieg naturalny i rokowanie .....	20
2.6 Epidemiologia .....	21
2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne .....	28
2.8 Wpływ choroby na jakość życia .....	33
2.9 Leczenie i ocena odpowiedzi .....	35
2.10 Wytyczne praktyki klinicznej.....	42
2.10.1 Wytyczne polskie .....	43
2.10.1.1 PTHiT-PGSz 2018/2019 .....	43
2.10.1.2 PTOK 2020 .....	45
2.10.2 Wytyczne światowe – SITC 2020.....	46
2.10.3 Wytyczne europejskie .....	48
2.10.3.1 Anglia i Walia – NICE <i>Pathways</i> 2020, NICE <i>Clinical Guideline</i> 2016 .....	48
2.10.3.2 Szwajcaria – panel ekspertów 2019 .....	48
2.10.3.3 Europa - EMN 2018.....	48
2.10.3.4 Europa - ESMO 2017 .....	49
2.10.4 Wytyczne amerykańskie .....	50
2.10.4.1 USA – NCCN 2020 .....	50
2.10.4.2 USA – konsensus Mayo (SMART) rev. 2020.....	52
2.10.4.3 Ameryka Północna - ASCO/CCO 2019 .....	52
2.10.5 Podsumowanie przeglądu wytycznych klinicznych .....	53
2.11 Niezaspokojone potrzeby (ang. <i>unmet needs</i> ) .....	57

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

3	Definicja populacji docelowej.....	60
4	Liczebność populacji docelowej .....	60
5	Opis ocenianej interwencji .....	62
5.1	Charakterystyka produktu leczniczego .....	65
5.2	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji .....	78
6	Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji .....	79
6.1	Rekomendacje AOTMiT .....	79
6.2	Rekomendacje zagraniczne .....	79
7	Dobór komparatorów.....	81
8	Dobór punktów końcowych .....	89
9	Zakres analiz.....	93
9.1	Analiza kliniczna.....	93
9.2	Analiza ekonomiczna .....	95
9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	96
10	Załączniki.....	98
10.1	Epidemiologia – Polska na tle Europy ( <i>Globocan 2018b</i> ) .....	98
10.2	Klasyfikacja siły zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych .....	101
10.3	Opis komparatora.....	105
10.3.1	Schemat VTD – charakterystyka leków .....	105
10.3.2	Obecny sposób finansowania komparatora.....	123
10.4	Leki refundowane w Polsce w docelowej populacji chorych.....	124
10.5	Wnioskowany program lekowy .....	135
10.6	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	137
	Spis Tabel.....	138
	Spis Wykresów .....	140
	Piśmiennictwo .....	141

## Wykaz skrótów

ADCC	Cytotoksyczność zależna od przeciwciał (ang. <i>Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity</i> )
alloHSCT	Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
ASCT	Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i> )
ASMR	Korzyść dodatkowa (fr. <i>Amélioration du Service Médical Rendu</i> )
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
bd.	Brak danych
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej
BITE	Bispecyficzne przeciwciała monoklonalne wykorzystujące limfocyty T (ang. <i>Bispecific T-cell Engager molecules</i> )
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CAR-T	Limfocyty z chimerycznym receptorem antygenowym (ang. <i>Chimeric Antigen Receptors, Chimeric T Cell Receptors</i> )
CCO	<i>Cancer Care Ontario</i>
CG	Wytyczne kliniczne (ang. <i>Clinical Guideline</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	Chemioterapia
COMP	Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych (ang. <i>Committee for Orphan Medicinal Products</i> )
CR	Remisja całkowita (ang. <i>Complete Remission</i> )
CRD	Cyklofosfamid, lenalidomid, deksametazon
CT	Tomografia komputerowa (ang. <i>Computed Tomography</i> )
CTD	Cyklofosfamid, talidomid, deksametazon
CUA	Analiza koszty-użyteczność (ang. <i>Cost-Utility Analysis</i> )
DFS	Przeżycie wolne od choroby (ang. <i>Disease-Free Survival</i> )
DoR	Czas trwania odpowiedzi (ang. <i>Duration of Response</i> )
D-VRD	Daratumumab, bortezomib, lenalidomid, deksametazon
D-VTD	Daratumumab, bortezomib, talidomid, deksametazon
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )

### Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

EMN	<i>European Myeloma Network</i>
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology</i>
Fc	Fragment przeciwciała, pełniący funkcję efektorową (ang. <i>Fragment crystallizable region</i> )
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food And Drug Administration</i> )
G-BA	<i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>
G-CSF	Czynnik stymulujący kolonie granulocytów
GoR	Kategoria (siła) rekomendacji (ang. <i>Grade of Recommendation</i> )
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HD	W wysokiej dawce (ang. <i>High Dose</i> )
HDT	Terapia wysokodawkowana/wysokodawkowa (ang. <i>High-Dose Therapy</i> )
HR	Hazard względny (ang. <i>Hazard Ratio</i> )
HTA	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
i.v.	Dożylnie (łac. <i>in venam</i> )
ICd	Iksazomib, cyklofosfamid, deksametazon
ICD	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
IMiD/s	Lek/i immunomodulujące (ang. <i>Immunomodulatory Drugs</i> )
IMWG	<i>International Myeloma Working Group</i>
IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
IRD	Iksazomib, lenalidomid, deksametazon
IRR	Reakcje związane z wlewem (ang. <i>Infusion Related Reactions</i> )
ISS	Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytoowego (ang. <i>international staging system</i> )
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KE	Komisja Europejska
KRD	Karfilzomib, lenalidomid, deksametazon
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LD	W niskiej dawce (ang. <i>Low Dose</i> )
LoE	Jakość (poziom) dowodów naukowych (ang. <i>Level of Evidence</i> )
MGUS	Gammopatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu (ang. <i>Monoclonal Gammopathy Of Undetermined Significance</i> )
MPT	Melfalan, talidomid, prednizolon
MPV	Bortezomib, melfalan, prednizolon
MR	Rezonans magnetyczny (ang. <i>Magnetic Resonance imaging</i> )
MRD	Minimalna choroba resztkowa (ang. <i>Minimal Residual Disease</i> )
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGF	Cytometria przepływowa nowej generacji (ang. <i>Next Generation Flow</i> )
NGS	Sekwencjonowanie nowej generacji (ang. <i>Next Generation Sequencing</i> )
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall Survival</i> )
PAD	Bortezomib, doksorubicyna, deksametazon
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
pc.	Powierzchnia ciała
PD	Progresja choroby (ang. <i>Progressive Disease</i> )
PET	Pozytonowa tomografia emisyjna (ang. <i>Positron Emission Tomography</i> )
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>Progression-Free Survival</i> )
PGSz	Polska Grupa Szpiczakowa
PI/s	Inhibitor/y proteasomu (ang. <i>Proteasome Inhibitors</i> )
PICOS	Schemat definiujący problem decyzyjny: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, rodzaj badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> )
PR	Remisja częściowa (ang. <i>Partial Remission</i> )
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
PTHIT-PGSz	Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów – Polska Grupa Szpiczakowa
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	Rok życia w pełnym zdrowiu / skorygowany jego jakością (ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i> )
QoL	Jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i> )
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
RD	Lenalidomid, deksametazon
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii medycznej
rev.	Rewizja, zrewidowane (ang. <i>revision</i> )
RIC	Zmniejszenie intensywności kondycjonowania (ang. <i>Reduced Intensity Conditioning</i> )
R-ISS	Zmodyfikowana międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytozy (ang. <i>revised international staging system</i> )
rozdz.	Rozdział
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> )
RTG	Zdjęcie rentgenowskie
s.c.	Podskórnice (łac. <i>subcutis</i> )
sCR	Rygorystyczna remisja całkowita (ang. <i>stringent Complete Response</i> )
SCT	Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i> )
SD	Stabilizacja choroby (ang. <i>Stable Disease</i> )

### Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

SITC	<i>Society for Immunotherapy of Cancer</i>
SLiM CRAB	Kryteria uszkodzenia narządowego w szpiczaku (ang. S – <i>Sixty</i> , Li - <i>Light Chains</i> , M - <i>Magnetic Resonance</i> , C – <i>Calcium</i> , R - <i>Renal Insufficiency</i> , A – <i>Anemia</i> , B – <i>Bones</i> )
sSMART	<i>Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SMR	Bezwzględna korzyść (fr. <i>Service Médical Rendu</i> )
TD	Talidomid, deksametazon
TNT	Czas do kolejnej linii leczenia (ang. <i>Time to Next Treatment</i> )
TTP	Czas do progresji choroby (ang. <i>Time to Progression</i> )
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
VAD	Winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon HD
VCD	Bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon
VD	Bortezomib, deksametazon
VGPR	Bardzo dobra remisja częściowa (ang. <i>Very Good Partial Remission</i> )
VRD	Bortezomib, lenalidomid, deksametazon
VRDC	Bortezomib, lenalidomid, deksametazon, cyklofosfamid
VTD	Bortezomib, talidomid, deksametazon
VTD-PACE	Deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd, bortezomib
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
ZLC	Zlecenie Ministra Zdrowia skierowane do AOTMiT, opublikowane w BIP AOTMiT
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych



## Streszczenie

### Cel

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) w skojarzeniu bortezomibem, talidomidem i deksametazonem (schemat D-VTD) w leczeniu dorosłych chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową (HDT, z ang. *high-dose therapy*) i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych (ASCT, z ang. *autologous stem cell transplant*).

### Problem zdrowotny

**Szpiczak plazmocytoowy** (mnogi) jest wieloetapowo przebiegającą chorobą nowotworową, charakteryzującą się niekontrolowaną, wielogniskową proliferacją monoklonalnych plazmacytów w szpiku wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę lub jej fragmenty i powodujących uszkodzenia narządowe. Na obraz kliniczny szpiczaka plazmocytoowego składają się objawy powodowane przez rozrost komórek nowotworowych i wydzielanie przez te komórki białek i cytokin. U większości chorych występuje ból kostny i objawy niedokrwistości. Często są także objawy ogólne – osłabienie i utrata masy ciała.

Szpiczak plazmocytoowy stanowi 1-2% zachorowań na nowotwory i jest trzecim pod względem częstości występowania nowotworem

limfoidalnym. W Unii Europejskiej rozpowszechnienie szpiczaka plazmocytoowego oceniane jest na 4 przypadki na 10 tys. osób, wobec czego schorzenie to spełnia kryterium choroby rzadkiej. Na podstawie danych z 2017 r. Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) szacuje zapadalność na szpiczaka plazmocytoowego i nowotwory z komórek plazmatycznych w Polsce na 4,19 / 100 tys. wśród mężczyzn i 4,14 / 100 tys. wśród kobiet (ogółem 1600 zachorowań). Prawdopodobnie są to jednak dane niedoszacowane. Wg raportu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w latach 2014-2016 odnotowano 2340-2582 zachorowań rocznie. Surowy współczynnik umieralności wynosi wg KRN (2017 r.) 3,66 na 100 tys. (1407 zgonów). W oparciu o dane KRN można stwierdzić, że zarówno liczba zachorowań, jak i zgonów z powodu szpiczaka plazmocytoowego w Polsce systematycznie wzrasta.

Celem leczenia chorych z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytoowego jest uzyskanie kontroli nad aktywnością choroby, regresja objawów i poprawa jakości życia oraz wydłużenie przeżycia. Leczenie I rzutu powinno zostać rozpoczęte u wszystkich chorych spełniających kryteria rozpoznania szpiczaka plazmocytoowego SLiM CRAB, z chorobą objawową. Standardem postępowania jest terapia wysokodawkowana (HDT) wspomaganą transplantacją autologicznych macierzystych komórek krwiotwórczych (ASCT). Kryteria kwalifikacji do tej procedury spełnia około 30% chorych. Głównie są to pacjenci w wieku poniżej 70 lat, bez poważnych chorób współistniejących. Przed pobraniem komórek do przeszczepu stosowane jest 3-4 (maks. 6) kursów leczenia indukującego, w celu zredukowania masy nowotworu (uzyskania maksymalnie głębokiej odpowiedzi) przed procedurą HDT. Po ASCT można zastosować kilka cykli leczenia konsolidującego, w celu dalszej redukcji

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

masy nowotworu. Kolejnym etapem może być leczenie podtrzymujące, zmniejszające ryzyko progresji.

Pomimo postępów w terapii przeciwszpiczakowej, do których doszło w okresie dwóch ostatnich dekad, szpiczak plazmocytowy pozostaje chorobą nieuleczalną, nawracającą, w której kolejne remisje utrzymują się przez coraz krótszy okres czasu, po czym dochodzi do oporności na wszystkie możliwe do zastosowania opcje leczenia. Jest to również choroba w bardzo istotny sposób obniżająca jakość życia dotkniętych nią osób. W opinii Europejskiej Agencji Leków (EMA) istnieje potrzeba rozwijania kolejnych opcji terapii, prowadzących do uzyskania głębszych odpowiedzi przed i po ASCT, przy utrzymaniu akceptowalnego, nie pogorszonego profilu toksyczności.

Jak wskazano w wytycznych Polskiej Grupy Szpiczakowej (PGSz), za konieczne uważa się wczesne stosowanie wielolekowych terapii o możliwie najwyższej skuteczności wobec różnorodnych klonów szpiczaka (przebyta terapia, usuwając klony lekowrażliwe, zwalnia zasoby niszy szpiczaka dla klonów agresywnych, czemu towarzyszy kumulacja aberracji wywołana niestabilnością genomu). Inni autorzy zwracają uwagę, że u chorych ze szpiczakiem nawrotowym i/lub opornym, stanowiących populację w gorszym stanie ogólnym, dążenie do uzyskania głębokiej odpowiedzi może być częściej związane z ryzykiem nieakceptowalnej toksyczności; z tego względu dążenie do osiągnięcia maksymalnie głębokiej odpowiedzi na leczenie jest szczególnie istotnym celem leczenia pierwszoliniowego.

W ostatnich latach możliwości terapii szpiczaka plazmocyтового w Polsce zostały poszerzone o nowe opcje leczenia chorych z opornością i/lub nawrotem po wcześniejszych liniach

leczenia, podczas gdy pula nowych leków przeciwszpiczakowych refundowanych w ramach terapii I linii, w tym u chorych kwalifikowanych do ASCT, ograniczona jest obecnie do jednego, najstarszego inhibitora proteasomu i jednego, najstarszego leku immunomodulującego. Wobec ciężkości i nieuleczalności szpiczaka plazmocyowego, jak również zasadności wdrażania możliwie najskuteczniejszych terapii w jak najwcześniejszym etapie zaawansowania choroby objawowej, widoczna jest zatem niezaspokojona potrzeba nowej, skuteczniejszej terapii indukującej/konsolidującej I linii, optymalnie – z uwzględnieniem leku o nowym mechanizmie działania.

Ogółem szpiczak plazmocytowy jest chorobą dotyczącą w większości przypadków osób w wieku starszym (ok. 60% rozpoznanych w wieku > 65 lat, mediana wieku nowo zdiagnozowanych pacjentów: 66-67 lat). Jednak w grupie docelowej chorych, tj. ze szpiczakiem nowo rozpoznany, kwalifikujących się do HDT i ASCT, ponad 80% chorych stanowią osoby w wieku < 65 lat. Większość pacjentów kwalifikowanych do programu mogą zatem stanowić chorzy aktywni zawodowo i społecznie. Wobec tego poprawa skuteczności leczenia tej grupy chorych będzie zatem związana ze zmniejszeniem obciążenia społeczeństwa pośrednimi kosztami choroby.

## Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

Wnioskowana terapia stanowi nowy schemat leczenia indukującego i konsolidującego. Na podstawie wytycznych klinicznych, danych NFZ i konsultacji z ekspertami klinicznymi ustalono, że w leczeniu indukującym i konsolidującym terapią stanowiącą aktualną praktykę kliniczną – preferowaną przez polskie wytyczne

**Darzalex® (daratumumab)**

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocyowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

(PTHIT-PGSz, PTOK), najczęściej stosowaną, refundowaną przez NFZ oraz zatwierdzoną do stosowania w docelowej populacji chorych jest schemat zawierający bortezomib, talidomid i deksametazon (VTD). Rzadziej stosowanymi, refundowanymi schematami, wskazywanymi w wytycznych jako drugi i trzeci wybór, są protokoły VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon) i PAD (bortezomib, doksorubicyna, deksametazon), oba stosowane *off-label*.

Wnioskowana terapia polega na dodaniu daratumumabu do schematu VTD – uzasadnione jest zatem założenie, że będzie ona stosowana u pacjentów, którzy mogą otrzymać optymalny schemat VTD. Natomiast pacjenci, u których schematu VTD nie można zastosować, np. ze względu na obecność przeciwwskazań, nie będą również kwalifikowani do wnioskowanej terapii D-VTD. Schemat VTD został zaakceptowany jako właściwy komparator dla D-VTD przez wszystkie agencje HTA, w których przeprowadzono dotychczas ocenę tej terapii. Ponadto porównanie ze schematem VTD, jako składową wnioskowanego protokołu D-VTD, umożliwi najbardziej precyzyjną ocenę dodanej wartości daratumumabu do schematu chemioterapii, tj. bez zakłócającego wpływu dodatkowych różnic pomiędzy samymi schematami chemioterapii.

Wobec powyższego, jako komparator wobec wnioskowanej terapii wybrano schemat VTD.

### Dobór populacji docelowej

Definicję populacji docelowej w analizach HTA oparto na projekcie wnioskowanego programu lekowego. Docelową populację programu stanowią dorośli pacjenci z nowym rozpoznaniem szpiczaka plazmocytozowego, kwalifikujący się do leczenia HDT i ASCT.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z charakterystyką produktu leczniczego Darzalex, tj. wszyscy pacjenci kwalifikujący się do wnioskowanego programu spełniają kryteria rejestracyjne.

### Oceniana interwencja

Daratumumab jest pierwszym zarejestrowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko antygenom powierzchniowym komórek szpiczakowych – CD38. Jest to lek wykazujący liczne, odrębne mechanizmy aktywności przeciwszpiczakowej, m.in. formowanie na powierzchni komórki szpiczakowej kompleksu atakującego błonę, na drodze indukcji układu dopełniacza; aktywację procesu cytotoxiczności zależnej od przeciwciał; immunofagocytozę, jak i zdolność do bezpośredniej indukcji apoptozy komórek szpiczaka wskutek interakcji leku z receptorem dla Fc. Daratumumab wykazuje również działanie immunomodulujące, między innymi poprzez wpływ na CD38-dodatnie regulatorowe komórki T, co skutkuje zmniejszeniem ich potencjału immunosupresyjnego.

Ocenianą interwencją stanowi leczenie skojarzone daratumumabem w postaci do wlewów dożylnych (i.v.) lub wstrzyknięć podskórnych (s.c.) ze standardowo stosowanym obecnie w Polsce schematem chemioterapii VTD, tj. z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem. Wnioskowany schemat (D-VTD) będzie stosowany w leczeniu indukującym i konsolidującym, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Darzalex oraz leków zawartych w schemacie VTD.

Ze względu na rzadkość i ciężkość szpiczaka plazmocytozowego oraz ograniczone możliwości terapii, daratumumab uzyskał status leku

### Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

sierocego w leczeniu szpiczaka plazmocyto-  
wego w Unii Europejskiej w sierpniu 2013 r.;  
status ten został podtrzymany w maju 2016 r.,  
po rejestracji leku Darzalex w pierwszym wska-  
zaniu. W ocenie stosunku korzyści do ryzyka  
w toku procedury rejestracyjnej stwierdzono,  
że zastosowanie daratumumabu w skojarzeniu  
ze standardowym schematem indukującym  
VTD, prowadzi do uzyskiwania głębszych odpo-  
wiedzi w dniu 100 po ASCT, tj. do zwiększenia  
prawdopodobieństwa uzyskania rygorystycznej  
remisji całkowitej, negatywizacji MRD, jak rów-  
nież - uzyskania remisji całkowitej lub lepszej,  
w leczeniu I linii pacjentów kwalifikujących się  
do ASCT. W ocenie EMA wyższy odsetek pacjen-  
tów uzyskujących głębsze odpowiedzi na lecze-  
nie po ASCT jest wynikiem wysoce istotnym kli-  
nicznie. Jako korzystny, pomimo względnej nie-  
dojrzałości danych, oceniono także wpływ D-  
VTD na całkowite przeżycie i przeżycie wolne od  
progresji choroby.

Wnioskowany schemat D-VTD stanowi nową,  
skuteczniejszą od aktualnej praktyki, wielole-  
kową terapię, prowadzącą na wczesnym etapie  
choroby do uzyskania głębokiej i długotrwałej  
remisji, a tym samym skutkującą wydłużeniem  
czasu do zastosowania kolejnych linii terapii.  
Objęcie refundacją w leczeniu chorych z nowym  
rozpoznanem szpiczaka plazmocyto-  
wego daratumumabu, leku o nowym mechanizmie działa-  
nia względem obecnie finansowanych opcji,  
istotnie zwiększy możliwość osiągnięcia celów te-  
rapeutycznych w grupie chorych kwalifikują-  
cych się do procedury ASCT, stanowiąc odpow-  
iedź na istniejącą, niezaspokojoną potrzebę  
kliniczną.

## Zakres analiz

### Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę  
skuteczności i bezpieczeństwa daratumumabu,  
stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem,  
talidomidem i deksametazonem (schemat D-  
VTD) w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowa-  
nego szpiczaka plazmocyto-  
wego, którzy kwalifi-  
kują się do leczenia chemioterapią wysokodaw-  
kową (HDT) i autologicznego przeszczepienia  
komórek krwiotwórczych (ASCT). Analiza zosta-  
nie przeprowadzona w oparciu o aktualne wy-  
tyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych  
i Taryfikacji (AOTMiT), Rozporządzenie Ministra  
Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, ja-  
kie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnie-  
niu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie  
urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego  
specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wy-  
robu medycznego, które nie mają odpowied-  
nika refundowanego w danym wskazaniu oraz  
wytyczne przeprowadzania przeglądów syste-  
matycznych *Cochrane Collaboration*.

W celu odnalezienia najlepszych dostępnych  
danych naukowych zostanie wykonany przegląd  
systematyczny. Wyszukiwanie i selekcja badań  
do przeglądu systematycznego będzie oparta  
na kryteriach sformułowanych w schemacie PI-  
COS:

- Populacja (P, z ang. *Population*) – dorośli  
(≥ 18 lat) chorzy na nowo zdiagnozowanego  
szpiczaka plazmocyto-  
wego, którzy kwalifi-  
kują się do leczenia HDT i ASCT.
- Interwencja (I, z ang. *Intervention*) – daratu-  
mumab w skojarzeniu z bortezomibem, tali-  
domidem i deksametazonem (D-VTD), sto-  
sowany w leczeniu indukującym i konsolidu-  
jącym, w schemacie dawkowania zgodnym

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych  
na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocyto-  
wego, którzy kwalifikują się  
do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia  
komórek krwiotwórczych

z zaleceniami charakterystyk odpowiednich produktów leczniczych.

- Komparator (C, z ang. *Comparison*) – skojarzenie bortezomibu, talidomidu i deksametazonu (VTD), stosowane w leczeniu indukującym i konsolidującym, w schemacie dawkowania zgodnym z zaleceniami charakterystyk odpowiednich produktów leczniczych.
- Punkty końcowe (O, z ang. *Outcomes*) – przeżycie całkowite (OS); przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); czas do progresji choroby (TTP); odpowiedź na leczenie po leczeniu konsolidującym, w tym rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR), odpowiedź całkowita lub lepsza, inne kategorie odpowiedzi na leczenie; brak minimalnej choroby resztkowej (negatywizacja MRD); wielkość plonu do przeszczepienia i odsetek pacjentów poddanych ASCT; jakość życia (QoL); bezpieczeństwo.
- Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study design*) – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań pełnotekstowych.

W analizie klinicznej zostaną także uwzględnione raporty HTA i przeglądy systematyczne, w których przedstawiono informacje na temat oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa daratumumabu stosowanego w skojarzeniu z VTD w docelowej populacji pacjentów, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania, krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy.

Ponadto przeprowadzona zostanie poszerzona analiza bezpieczeństwa, w oparciu o rejestry

podane w wytycznych HTA AOTMiT, informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne i inne komunikaty i analizy dotyczące oceny bezpieczeństwa dokonanej po dopuszczeniu leku do obrotu oraz profil bezpieczeństwa opisany w ChPL.

### Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Darzalex w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora.

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Darzalex w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz

**Darzalex® (daratumumab)**

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

wyrobów medycznych, Rozporządzenia 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 leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0.

### Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Darzalex w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Darzalex jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Darzalex w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych z rozpoznaniem nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Darzalex. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie

należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia populacji docelowej. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe koszty ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, jak również kosztów dalszego leczenia systemowego po wystąpieniu przerzutów, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują RSS, analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

**Darzalex® (daratumumab)**

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

**ANALIZA  
PROBLEMU  
DECYZYJNEGO**

**AE**

## 1 Cel opracowania

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z wnioskiem o refundację produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) w skojarzeniu bortezomibem, talidomidem i deksametazonem (schemat D-VTD) w leczeniu dorosłych chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową (HDT, z ang. *high-dose therapy*) i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych (ASCT, z ang. *autologous stem cell transplant*).

## 2 Opis problemu zdrowotnego

### 2.1 Definicja

**Szpiczak plazmocytoowy** (z ang. *plasma cell myeloma* - PCM; synonim: szpiczak mnogi, z ang. *multiple myeloma* - MM) jest wieloetapowo przebiegającą chorobą nowotworową, charakteryzującą się niekontrolowaną, wieloogniskową proliferacją monoklonalnych plazmocytoów w szpiku wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę lub jej fragmenty i powodujących uszkodzenia narządowe (Warzocha 2019).

W Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 szpiczak plazmocytoowy jest oznaczony kodem C90.0. W tabeli poniżej przedstawiono miejsce szpiczaka plazmocytoowego w klasyfikacji ICD-10.

Tabela 1. Szpiczak plazmocytoowy w Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ICD-10 2019).

ICD-10	Rozpoznanie
<b>C.90</b>	<b>Szpiczak mnogi i nowotwory złośliwe z komórek plazmatycznych</b>
<u>C.90.0</u>	<u>Szpiczak mnogi (szpiczak plazmocytoowy)</u>
C.90.1	Białaczka plazmocytoowa
C.90.2	Szpiczak plazmocytoowy odosobniony pozakostny
C.90.3	Guz plazmocytoowy odosobniony

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych



W 2018 roku WHO opracowało aktualizację klasyfikacji ICD – ICD-11. W tabeli poniżej przedstawiono kody rozpoznań w odniesieniu do szpiczaka plazmocytoowego. Rozpoznanie można dodatkowo uzupełnić kodem odpowiadającym stopniowi zaawansowania choroby.

Tabela 2. Szpiczak plazmocytoowy w Klasyfikacji Statystycznej Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-11 (ICD-11 2018).

ICD-11	Rozpoznanie
<b>2A83.1</b>	<b>Szpiczak plazmocytoowy</b>
Dodatkowe kody określające stopień zaawansowania choroby	
XS0J	A Remisja / Brak choroby
XS05	B Choroba zlokalizowana
XS9S	C Choroba regionalna
XS4Z	D Choroba uogólniona
XS1F	Choroba o nieokreślonej rozległości

## 2.2 Etiologia i patofizjologia

Etiologia szpiczaka plazmocytoowego nie jest znana. Znaczenie mogą mieć m.in. czynniki genetyczne, długotrwała stymulacja antygenowa w przebiegu zakażeń bakteryjnych lub wirusowych, jak również długotrwała ekspozycja na niektóre substancje toksyczne i promieniowanie jonizujące (*Giannopoulos 2018, Warzocha 2019*).

Pierwszym etapem w rozwoju szpiczaka plazmocytoowego jest pojawienie się ograniczonej liczby monoklonalnych plazmocytoów, tj. gammopatii monoklonalnej o nieustalonym znaczeniu (MGUS, ang. *monoclonal gammopathy of undetermined significance*), stanowiącej stan przednowotworowy szpiczaka. Ryzyko ewolucji MGUS w kierunku szpiczaka wynosi 0,5%-1% na rok. Stanem pośrednim między MGUS a szpiczakiem jest odmiana bezobjawowa szpiczaka (ang. *smoldering myeloma*). Zarówno w MGUS, jak i u chorych na szpiczaka bezobjawowego, nie stwierdza się objawów uszkodzenia narządowego. Ryzyko progresji do postaci objawowej szpiczaka wynosi 10% rocznie w ciągu pierwszych 5 lat od rozpoznania (*Giannopoulos 2018, Warzocha 2019*).

## 2.3 Obraz kliniczny

Na obraz kliniczny szpiczaka plazmocytoowego składają się objawy powodowane przez rozrost komórek nowotworowych i wydzielanie przez te komórki białek i cytokin. U większości chorych występuje ból kostny (60-70% chorych) i objawy niedokrwistości (ok. 70%). Często są także objawy ogólne – osłabienie

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

(32%) i utrata masy ciała (24%). Ponadto u chorych mogą występować objawy neurologiczne, w tym polineuropatia obwodowa czuciowa lub czuciowo-ruchowa – częsta zwłaszcza u pacjentów leczonych lekami neurotoksycznymi (talidomid, bortezomib) oraz objawy ucisku lub uszkodzenia rdzenia kręgowego, korzeni nerwów rdzeniowych lub nerwów czaszkowych (radikulopatia, niedowład lub porażenie kończyn, nietrzymanie moczu i stolca). U ok. 10-20% chorych występują objawy hiperkalcemii i jej następstw; częste są objawy niewydolności nerek (u ok. 30% chorych w momencie rozpoznania; później – do 50%). Ponadto występują: nawracające zakażenia, objawy zespołu nadmiernej lepkości, guzy plazmocytozyczne pozaszpikowe, objawy współistniejącej amyloidozy AL. Rzadko występują objawy m.in. takie jak powiększenie wątroby, zajęcie opon mózgowo-rdzeniowych, żółtaczka i podszewowa część stopy, zespół Fanconiego bez niewydolności nerek (Warzocha 2019).

## 2.4 Rozpoznanie

Warunkiem rozpoznania szpiczaka plazmocytozowego jest wykazanie obecności klonalnych plazmocytozów za pomocą badania immunofenotypowego szpiku lub badania immunohistochemicznego trepanobiopsji, bądź biopsji tkankowej pozaszpikowego guza plazmocytozowego. Ponadto konieczne jest wykazanie obecności związanego ze szpiczakiem uszkodzenia narządowego, rozpoznawanego wg zmodyfikowanych kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (IMWG - *International Myeloma Working Group*) - SLiM CRAB (tabela poniżej).

Tabela 3. Zmodyfikowane kryteria narządowego uszkodzenia związanego ze szpiczakiem plazmocytozowym (SLiM CRAB), za: *Giannopoulos 2018*.

Kryterium uszkodzenia narządowego	Definicja
<b>C</b> ( <i>Calcium</i> – wapń)	Stężenie wapnia w surowicy > 0,25mmol/l (> 1 mg/dl) powyżej górnej granicy wartości referencyjnej lub > 2,75 mmol/l (> 11 mg/dl)
<b>R</b> ( <i>Renal Insufficiency</i> – niewydolność nerek)	Stężenie kreatyniny w surowicy > 177 µmol/l (> 2 mg/dl) lub klirens kreatyniny < 40 ml/min (mierzony lub wyliczony)
<b>A</b> ( <i>Anemia</i> – niedokrwistość)	Stężenie hemoglobiny 2 g/dl poniżej dolnej wartości referencyjnej lub < 10 g/dl
<b>B</b> ( <i>Bones</i> – kości)	Jedno lub więcej ognisko osteolityczne w klasycznym badaniu radiologicznym, tomografii komputerowej (CT) lub badaniu pozytronowej tomografii emisyjnej (PET/CT)
<b>S</b> ( <i>Sixty</i> – 60)	Odsetek klonalnych plazmocytozów w szpiku lub biopsji tkankowej co najmniej 60%
<b>Li</b> ( <i>Light Chains</i> – łańcuchy lekkie)	Stosunek stężenia klonalnych do nieklonalnych (ang. <i>involved/uninvolved</i> ) wolnych łańcuchów lekkich w surowicy ocenianego przy pomocy metody opartej o przeciwciała poliklonalne ( <i>Binding Site</i> , UK) co najmniej 100, przy czym stężenie łańcucha klonalnego w surowicy (ang. <i>involved</i> ) wynosi co najmniej 100 mg/l
<b>M</b> ( <i>Magnetic Resonance</i> – tomografia rezonansu magnetycznego)	Obecność co najmniej dwóch ogniskowych nacieków w badaniu rezonansu kośćca o wymiarze co najmniej 5 mm każdy

### Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Szpiczak plazmocytowy jest rozpoznawany w przypadku stwierdzenia obecności co najmniej jednego z objawów SLiM CRAB, który jest skutkiem klonalnego rozrostu plazmocytów i tym samym nie może być tłumaczony innym zaburzeniem lub chorobą towarzyszącą (*Giannopoulos 2018, Warzocha 2019*).

W tabeli poniżej zestawiono badania pomocnicze, wykonywane przy rozpoznaniu szpiczaka plazmocyto-  
towego.

Tabela 4. Badania pomocnicze przy rozpoznaniu szpiczaka plazmocytoowego (*Giannopoulos 2019*)

Badanie	Wyniki / uwagi
Morfologia krwi obwodowej	<ul style="list-style-type: none"> <li>• u większości chorych niedokrwistość normocytowa, normochromiczna</li> <li>• rzadziej makrocytoza</li> <li>• u 50% chorych rulonizacja erytrocytów</li> <li>• rzadziej leukopenia, małopłytkowość</li> </ul>
Badania białek surowicy i moczu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hiperproteinemia, hipergammaglobulinemia monoklonalna, zmniejszone stężenie prawidłowych immunoglobulin</li> <li>• obecność białka M w elektroforezie oraz immunofiksacji surowicy i moczu</li> <li>• zwiększone stężenie monoklonalnych wolnych łańcuchów lekkich (sFLC: <math>\kappa</math> albo <math>\lambda</math>) we krwi i/lub moczu (białko Bence'a Jonesa w moczu) z nieprawidłowym stosunkiem stężeń <math>\kappa/\lambda</math></li> </ul>
Biopsja aspiracyjna i trepanobiopsja szpiku	zwiększony odsetek plazmocytów monoklonalnych
Badanie cytogenetyczne	w celu określenia grupy ryzyka
Inne badania laboratoryjne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przyspieszony OB (często trzycyfrowy)</li> <li>• hiperkalcemia</li> <li>• zwiększone stężenia kwasu moczowego, kreatyniny, <math>\beta</math>2-mikroglobuliny, białka CRP w surowicy</li> <li>• zwiększona aktywność LDH w surowicy</li> <li>• rzadko krioglobulinemia</li> </ul>
Badania obrazowe kości (RTG, TK i/lub MR lub PET-TK)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ogniska osteolityczne, głównie w kościach płaskich i długich, osteopenia i osteoporoza, złamania patologiczne</li> <li>• radiogramy powinny obejmować czaszkę, kości ramienne, kości udowe, miednicę, kręgosłup oraz okolice bolesne</li> <li>• TK, MR i PET-TK są czulsze od RTG, niskodawkowa TK całego ciała jest alternatywą dla RTG</li> <li>• MR (ewentualnie TK) jest metodą z wyboru przy podejrzeniu złamań kompresyjnych lub ucisku na rdzeń kręgowy, lub gdy RTG nie wykazuje zmian patologicznych w obszarach związanych z dolegliwościami</li> </ul>

Identyfikacja określonych aberracji w plazmocytach szpiku, pozwala na stratyfikację pacjentów do grup ryzyka cytogenetycznego: dużego (wysokie), pośredniego i małego (standardowe) – tabela poniżej (*Giannopoulos 2018*).

#### Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Tabela 5. Grupy ryzyka cytogenetycznego w szpiczaku plazmocytowym (*Giannopoulos 2018*).

System	Grupy ryzyka cytogenetycznego		
	Duże ryzyko	Pośrednie ryzyko	Standardowe ryzyko
<i>Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) i Mayo Clinic (Rochester)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>niekorzystna sygnatura w GEP</li> <li>del(17p)</li> <li>t(14;16) metodą FISH</li> <li>t(14;20)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>del(13q) metodą cytogenetyczną</li> <li>hipodiploidia</li> <li>t(4;14) metodą FISH</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>t(11;14)</li> <li>t(6;14)</li> <li>hiperdiploidia</li> </ul>
<i>International Myeloma Working Group (IMWG)</i>	Wysokie ryzyko		Standardowe ryzyko
	<ul style="list-style-type: none"> <li>niekorzystna sygnatura w GEP</li> <li>FISH: t(4;14), t(14;16), t(14;20), del(17p), amp(1q)</li> <li>cytogenetyka: del(13p)</li> <li>kariotyp niehiperdiploidalny</li> </ul>		inne zmiany, w tym t(6;14), t(11;14)

## 2.5 Przebieg naturalny i rokowanie

U ~10–15% chorych szpiczak plazmocytowy ma przebieg łagodny (szpiczak bezobjawowy). Jednak u większości chorych naturalny przebieg objawowego szpiczaka plazmocyтового bez leczenia prowadzi do zgonu chorego w czasie krótszym niż rok. Najczęstszą przyczyną zgonu są zakażenia (*Giannopoulos 2018, Giannopoulos 2019, Warzocha 2019*).

W ocenie rokowania wykorzystuje się liczne kliniczne i laboratoryjne wskaźniki o zróżnicowanej wartości prognostycznej. Poniżej przedstawiono międzynarodową klasyfikację prognostyczną szpiczaka plazmocyтового (ISS, *international staging system*) oraz zastępującą ją obecnie, zmodyfikowaną międzynarodową klasyfikację prognostyczną szpiczaka plazmocyowego (R-ISS, *revised international staging system*), wraz z rokowaniem dla wyróżnionych grup pacjentów.

Tabela 6. Rokowanie chorych na szpiczaka plazmocyowego, z podziałem na grupy wyróżnione wg klasyfikacji ISS i R-ISS (za: *Giannopoulos 2018*).

Klasyfikacja	Stadium	Parametr	Rokowanie
ISS	ISS 1	$\beta$ 2-M < 3,5 mg/l albumina > 3,5 g/dl	62 mies.
	ISS 2	$\beta$ 2-M < 3,5 mg/l albumina < 3,5 g/dl lub $\beta$ 2-M 3,5-5,5 mg/l	mediana czasu przeżycia 44 mies.
	ISS 3	$\beta$ 2-M > 5,5 mg/l	29 mies.
R-ISS	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	odsetek przeżyć 5-letnich 82%
	R-ISS 2	niespełniający kryteriów R-ISS 1 lub R-ISS 3	62%

### Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocyowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Klasyfikacja	Stadium	Parametr	Rokowanie
	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%

Ogółem mediana przeżycia chorych z chorobą objawową postępującą nie przekraczała 3-4 lat przed wprowadzeniem nowych leków; obecnie uległa wydłużeniu do 5-7 lat, zwłaszcza w grupie młodszych pacjentów. Oczekuje się, że kolejne nowe terapie pozwolą na wydłużenie mediany przeżycia chorych z obecnie rozpoznawanym szpiczakiem plazmocytowym do 10 lat. Niemniej szpiczak plazmocytowy pozostaje nadal nawrotową i nieuleczalną chorobą, a wyniki leczenia są gorsze w każdym kolejnym nawrocie (*Giannopoulos 2018, Warzocha 2019*).

## 2.6 Epidemiologia

### Szpiczak plazmocytowy – zapadalność, chorobowość i umieralność

Szpiczak plazmocytowy stanowi 1-2% zachorowań na nowotwory, a 10-15% - wśród nowotworów hematologicznych. Jest trzecim pod względem częstości występowania nowotworem limfoidalnym po przewlekłej białaczce limfocytowej i chłoniaku z dużych komórek B (*Giannopoulos 2018*).

Zgodnie z estymacją *Globocan* w 2018 roku na świecie wystąpiło prawie 160 tys. nowych zachorowań na szpiczaka plazmocytozowego (kod ICD-10 C90 łącznie z rozpoznaniem C88 Złośliwe choroby immunoproliferacyjne) oraz ponad 106 tys. zgonów z powodu tego nowotworu. Surowy wskaźnik zapadalności oceniany jest na 2,1 przypadków na 100 tys., a umieralność – na 1,4 na 100 tys. Mężczyźni chorują częściej niż kobiety. Standaryzowana wiekiem zapadalność na szpiczaka plazmocytozowego szacowana jest na 2,1 i 1,4 na 100 tys., odpowiednio wśród mężczyzn i kobiet. Standaryzowane wskaźniki umieralności wynoszą, odpowiednio, 1,7 i 1,1 na 100 tys. Roczna chorobowość szacowana jest na ponad 115 tys. osób z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytozowego na świecie, a chorobowość 5-letnia – na 376 tys. osób (*Globocan 2018a, Globocan 2018b*).

W Unii Europejskiej rozpowszechnienie szpiczaka plazmocytozowego oceniane jest na 4 przypadki na 10 tys. osób, wobec czego schorzenie to spełnia kryterium choroby rzadkiej (chorobowość < 5 na 10 tys.; *EMA 2016*). Z danych prezentowanych przez *Globocan* (*Globocan 2018b*) wynika, że w Polsce zapadalność na szpiczaka plazmocytozowego jest niższa niż przeciętna dla Europy (2,5 vs 2,9 na 100 tys., liczba nowych zachorowań standaryzowana wiekiem, estymacja na 2018 rok), podobnie jak chorobowość (4,1 vs 5,0 na 100 tys.), podczas gdy umieralność z tego powodu – wyższa (1,8 vs 1,6 na 100 tys.,

#### Darzalex® (daratumumab)

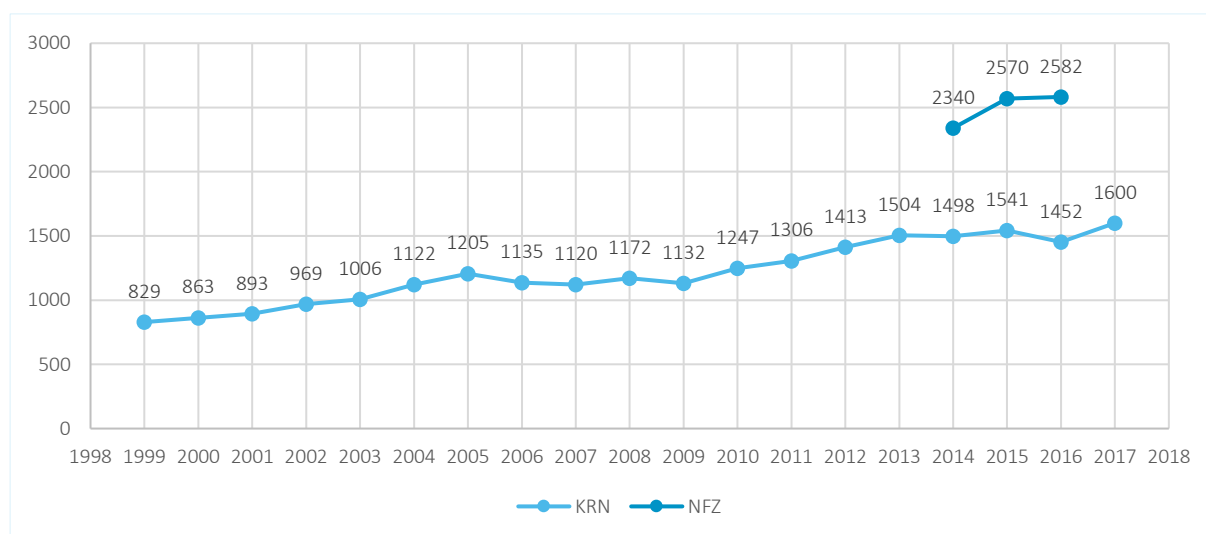
w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

liczba zgonów standaryzowana wiekiem). Szczegółowe dane dla poszczególnych krajów europejskich przedstawiono w załączniku (Załącznik 10.1).

Należy jednak mieć na uwadze, że dostępne źródła danych, dotyczące zachorowań na szpiczaka plazmocytoowego w Polsce, dają zróżnicowane oszacowania zapadalności. Autorzy polskich wytycznych postępowania w szpiczaku plazmocytoowym zwracają uwagę, że liczba nowych zachorowań prezentowana przez Krajowy Rejestr Nowotworów, wskazująca na zachorowalność niższą od europejskiej, może być niedoszacowana, a analiza Narodowego Funduszu Zdrowia wskazuje na inne liczby (*Giannopoulos 2018*).

Na wykresie poniżej zestawiono liczby nowych zachorowań na szpiczaka plazmocytoowego i nowotwory z komórek plazmatycznych (ICD-10 C90) podawane przez KRN oraz w raporcie dotyczącym szpiczaka plazmocytoowego w Polsce opracowanym przez NFZ (*KRN 2020, NFZ 2019*).

Wykres 1. Liczba zachorowań na szpiczaka plazmocytoowego i nowotwory z komórek plazmatycznych (ICD-10 C90) w Polsce (*KRN 2020, NFZ 2019*).



Analiza NFZ dotyczyła, w porównaniu z danymi zbieranymi przez KRN, ograniczonego okresu czasu (lata 2014-2016 vs 1999-2017) i porównanie możliwe jest tylko dla lat 2014-2016. W tym okresie dane KRN wskazują na roczną liczbę nowych zachorowań na szpiczaka plazmocytoowego w zakresie 1452-1541, a dane NFZ – 2340-2582, co pokazuje możliwą skalę niedoszacowania. Ponadto w danych KRN widoczny jest generalnie wzrost liczby zachorowań w analizowanym przedziale czasowym.

#### Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

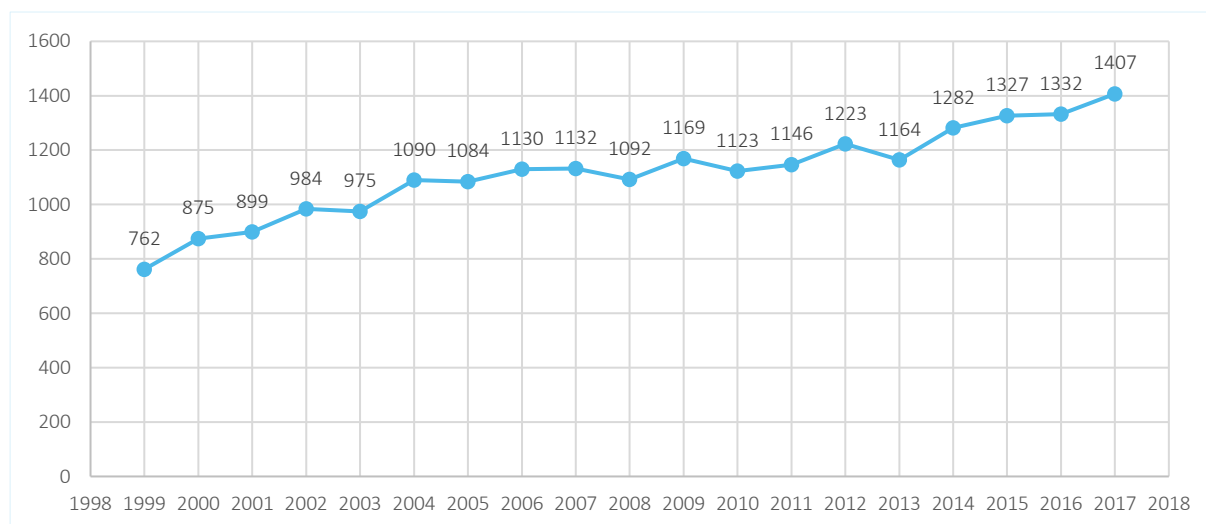
Surowy współczynnik zapadalności na szpiczaka plazmocytoowego na 100 tys. ludności wynosi wg KRN (2017 r.) 4,19 wśród mężczyzn i 4,14 wśród kobiet. W raporcie NFZ wskaźniki zapadalności podano dla wyodrębnionych, starszych grup wiekowych (tabela poniżej).

Tabela 7. Liczba rozpoznanych osób w przeliczeniu na 100 tys. ludności wg płci i grup wiekowych wg raportu NFZ (NFZ 2019).

Rok	40+ łącznie		40–64 r.ż.		65–74 r.ż.		75+	
	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni
2016	13,23	12,94	7,95	7,18	21,49	23,05	23,38	35,97
2015	13,26	12,98	7,45	7,42	23,10	23,96	24,34	34,40
2014	11,89	12,36	6,39	7,63	21,05	23,28	23,07	29,17

Dane dotyczące umieralności dostępne są w KRN i w latach 1999-2017 wskazują na wzrost umieralności z powodu szpiczaka plazmocytoowego. W 2017 r. wg KRN odnotowano 1407 zgonów związanych z rozpoznaniem ICD-10 C90. Surowy współczynnik umieralności wynosi wg KRN (2017 r.) 3,66 na 100 tys. (KRN 2020). Szczegółowo liczby zgonów w kolejnych latach analizowanego przedziału czasowego przedstawiono poniżej na wykresie.

Wykres 2. Liczba zgonów z powodu szpiczaka plazmocytoowego i nowotwory z komórek plazmatycznych (ICD-10 C90) w Polsce (KRN 2020).



Dane dotyczące chorobowości szpiczaka plazmocytoowego (kod ICD-10 C90.0) w Polsce, pochodzące od NFZ, zidentyfikowano w analizach weryfikacyjnych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Dane zawarte w trzech najnowszych analizach weryfikacyjnych AOTMiT (AWA) dotyczących

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

zróżnicowanych populacji chorych na szpiczaka plazmocytoowego (AWA *Kyprolis 2019*, AWA *Ninlaro 2019*, AWA *Darzalex 2018*) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Liczba chorych z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytoowego w Polsce na podstawie danych NFZ dostępnych w najnowszych analizach weryfikacyjnych AOTMiT (AWA *Kyprolis 2019*, AWA *Ninlaro 2019*, AWA *Darzalex 2018*).

Pacjenci	Źródło	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
ICD-10 C90.0 jako rozpoznanie główne lub współistniejące	AWA <i>Kyprolis 2019</i>	-	-	8 560	9 153	9 546	10 027	10 452
Pacjenci $\geq 18$ r.ż. z rozpoznaniem ICD.10: C90.0	AWA <i>Ninlaro 2019</i>	-	-	-	-	9 544	10 026	10 448
ICD-10 C90.0 jako rozpoznanie główne lub współistniejące	AWA <i>Darzalex 2018</i>	-	-	-	-	-	10 030	-
ICD-10 C90.0 jako rozpoznanie główne	AWA <i>Darzalex 2018</i>	6 494	6 933	7 737	8 354	8 814	9 190	-

Z danych Narodowego Funduszu Zdrowia, prezentowanych w AWA wynika, że liczba chorych z rozpoznaniem szpiczaka mnogiego (kod ICD-10 C90.0), rejestrowanych w systemie NFZ w latach 2012-2018, corocznie wzrasta i w latach 2017 i 2018 wynosiła, odpowiednio, około 10 tys. i 10,5 tys. osób. Według analizy i ekstrapolacji danych NFZ przeprowadzonej przez AOTMiT w 2018 roku AOTMiT populacja pacjentów ze szpiczakiem mnogim może wzrastać średnio o ok. 4% rocznie (AWA *Darzalex 2018*).

### Polska populacja chorych z nowo rozpoznaniem szpiczakiem plazmocytoowym - charakterystyka demograficzna, leczenie i przeżywalność

Zgodnie z raportem NFZ struktura demograficzna populacji polskich pacjentów z nowo rozpoznaniem szpiczakiem plazmocytoowym w latach 2014–2016 była stabilna. Wśród pacjentów nieznacznie przeważały kobiety (ok. 55%) i osoby powyżej 65. roku życia (ok. 60%), a blisko 30% stanowili pacjenci w wieku powyżej 75 lat. Z kolei w grupie chorych powyżej 65. roku życia szpiczak plazmocytoowy występował częściej u mężczyzn. Zauważono również, że liczba rozpoznanych pacjentów powyżej 40. roku życia w przeliczeniu na 100 tys. ludności w latach 2014–2016 wzrastała, w szczególności w przypadku mężczyzn powyżej 75. roku życia (NFZ 2019). Podstawowe charakterystyki demograficzne kohorty pacjentów z nowo rozpoznaniem szpiczakiem analizowanej w cytowanym raporcie NFZ przedstawiono w tabeli poniżej.

#### Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych



Tabela 9. Struktura demograficzna nowo rozpoznanych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym w Polsce (NFZ 2019).

Rok	Liczba rozpoznanych pacjentów [tys.]	Udział kobiet	Mediana wieku	Udział pacjentów w wieku < 65 lat	Udział pacjentów w wieku 65–74 lat	Udział pacjentów w wieku ≥75 lat
2016	2,58	54,50%	67	40,10%	30,70%	29,20%
2015	2,57	54,60%	67	40,00%	30,80%	29,20%
2014	2,34	53,10%	66	41,30%	30,00%	28,70%

W kohorcie polskich nowo rozpoznanych pacjentów poddanej analizie w raporcie NFZ blisko 60% było leczonych chemioterapią dedykowaną szpiczakowi. Prawie 75% pacjentów było leczonych jednym schematem leczenia, a dominującym schematem była terapia VTD (32% pacjentów leczonych chemioterapią dedykowaną szpiczakowi – pacjenci kwalifikowani, jak i niekwalifikowani do ASCT łącznie). Przeszczepienie ASCT sprawozdano u 18% nowo rozpoznanych pacjentów, a wykonywane było średnio po upływie 327 dni od rozpoczęcia leczenia. Spośród pacjentów ze szpiczakiem rozpoznanym w 2016 r. w latach 2016–2018 15% było leczonych w ramach dedykowanego szpiczakowi plazmocytowemu programu lekowego (NFZ 2019).

Przeprowadzone przez autorów cytowanego raportu analizy przeżycia wskazują, że prawdopodobieństwo przeżycia roku (liczonego od daty początku pierwszego świadczenia z powodu szpiczaka) dla polskich pacjentów leczonych chemioterapią dedykowaną szpiczakowi wynosi 88% dla osób w wieku poniżej 65 lat, 77% dla osób z grupy wiekowej 65–74 i 66% dla pacjentów powyżej 75. roku życia. Ogółem spośród 1,5 tys. rozpoznanych pacjentów leczonych chemioterapią dedykowaną szpiczakowi plazmocytowemu, ok. 20% zmarło w ciągu roku od daty pierwszego świadczenia udzielonego z powodu szpiczaka plazmocytowego. Z kolei w subpopulacji chorych ze szpiczakiem rozpoznanym w 2016 r., którzy byli leczeni chemioterapią dedykowaną szpiczakowi i zostali poddani przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (SCT) w latach 2016–2018 odsetek zgonów w ciągu roku od daty pierwszego świadczenia udzielonego z powodu szpiczaka plazmocytowego był niższy niż w całej analizowanej populacji i wynosił 0,4% (2,4% po 1,5 roku, a 4,2% - po 2 latach). Autorzy analizy zwracają jednak uwagę na znaczne różnice pomiędzy pacjentami, którzy zostali i nie zostali poddani SCT, m.in. w odniesieniu do struktury wiekowej (NFZ 2019; patrz również rozdz. 2.7 *Obciążenie społeczne i ekonomiczne*).

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

### Pacjenci kwalifikowani do HDT i ASCT w I linii leczenia

Przedmiotowy program lekowy adresowany jest do pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytowym, kwalifikowanych do HDT i ASCT w I linii leczenia. Z tego względu poniżej przedstawiono dane odnoszące się do odsetków pacjentów, u których podejmowane jest leczenie oraz chorych kwalifikowanych do HDT i ASCT.

Dane zawarte w raporcie NFZ wskazują, że chemioterapię przeciwszpiczakową w ciągu 2 lat od daty rozpoznania otrzymuje w Polsce ok. 60% pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytowym. Przeszczerpieniu ASCT poddawanych jest natomiast blisko 30% osób, u których zastosowano chemioterapię (NFZ 2019). Szczegółowe dane dla kohort z chorobą rozpoznaną w poszczególnych latach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Liczby pacjentów, u których zastosowano z chemioterapię przeciwszpiczakową i przeszczepienie komórek krwiotwórczych w ciągu 2 lat od rozpoznania szpiczaka plazmocytego wg danych NFZ (NFZ 2019).

Rok	Liczba nowo rozpoznanych pacjentów [tys.]	Liczba pacjentów leczonych chemioterapią dedykowaną szpiczakowi [tys.]	Liczba pacjentów z wykonanym przeszczepieniem [tys.]
2016	2,58	1,53	0,46
2015	2,57	1,48	0,41
2014	2,34	1,29	0,35

Z analizy NFZ wynika, że w 2014, 2015 i 2016 roku ASCT przeprowadzono u, odpowiednio, ok. 350, 410 i 460 pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem. Bardziej szczegółowe dane dotyczące liczby SCT wykonywanych corocznie w Polsce są gromadzone w *Rejestrze przeszczepień komórek krwiotwórczych szpiku i krwi obwodowej oraz krwi pępowinowej* i publikowane przez Poltransplant (*Poltransplant 2019-2013*). Liczby przeszczepień wykonanych w ramach terapii szpiczaka plazmocytego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Liczba przeszczepień komórek krwiotwórczych przeprowadzonych we wskazaniu szpiczaka plazmocytego w latach 2012-2018 (*Poltransplant 2013-2019*).

Rok	Auto-transplantacje	Alotransplantacje od dawcy rodzinnego	Alotransplantacje od dawcy niespokrewnionego	Alotransplantacje od dawcy haploidentycznego
2018	698	2	3	2
2017	617	3	13	0

### Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Rok	Auto-transplantacje	Alotransplantacje od dawcy rodzinnego	Alotransplantacje od dawcy niespokrewnionego	Alotransplantacje od dawcy haploidentycznego
2016	564	5	15	-
2015	481	5	9	-
2014	444	2	6	-
2013	487*	2	5	-
2012	443	4	1	-

\* w tym 344 pierwsze transplantacje

Wg danych ze wspomnianego rejestru w latach 2016, 2017 i 2018 u chorych na szpiczaka plazmocyto-owego wykonano odpowiednio 564, 617 i 698 zabiegów ASCT. Liczb tych nie można bezpośrednio porównywać z przytaczanymi wyżej liczbami chorych, u których wykonano zabieg ASCT, ponieważ dane Poltransplant odnoszą się do liczby zabiegów, a nie do liczby osób. Wobec tego obejmują również chorych, u których przeszczepienie wykonano w drugiej lub późniejszej linii leczenia. Ponadto pacjent może być poddany przeszczepieniu komórek krwiotwórczych kilkakrotnie - u chorego może zostać przeprowadzone planowane przeszczepienie podwójne, tzw. tandemowa ASCT, w którym 3-4 mies. po pierwszej transplantacji przeprowadza się kolejną, pacjent może również otrzymać kolejne przeszczepienie w ramach leczenia ratunkowego (*Giannopoulos 2018*). Informację dotyczącą liczby pierwszych przeszczepień (poza całkowitą liczbą zabiegów) podano tylko w jednym z biuletynów Poltransplant – dla 2013 roku (*Poltransplant 2014*). Z danych tych wynika, że w 2013 r. pierwsze ASCT stanowiły 70,6% wszystkich ASCT wykonanych u chorych na szpiczaka plazmocyto-owego (344/487). Po odniesieniu tego odsetka do liczby zabiegów sprawozdanej na 2016 rok można wnioskować, że ASCT wykonano u ok. 400 osób – co jest liczbą spójną z wynikami analizy NFZ.

### **Populacja docelowa wnioskowanego programu lekowego**

Z przedstawionych wyżej danych historycznych NFZ wynika, że w przeszłości populacja chorych spełniająca kluczowe kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego, tj. nowe rozpoznanie szpiczaka plazmocyto-owego i kwalifikacja w I linii do HDT i ASCT, liczyłaby ok. 350-460 pacjentów, odpowiednio w latach 2014-2016. Zbliżoną liczbę daje oszacowanie przeprowadzone na podstawie danych dotyczących liczby zabiegów ASCT pochodzących z Rejestru przeszczepień komórek krwiotwórczych szpiku i krwi obwodowej oraz krwi pępowinowej. Oszacowanie przewidywanej populacji wnioskowanego programu lekowego wymaga dodatkowo przeprowadzenia prognozy liczby pacjentów w przewidywanych

**Darzalex® (daratumumab)**

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocyto-owego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

początkowych latach refundacji wnioskowanej terapii (tj. od 2021 roku), z uwzględnieniem trendów przyrostu populacji chorych, jak i zwiększania się w czasie odsetka pacjentów kwalifikowanych do ASCT. Wyniki przeprowadzonych prognoz zaprezentowano w rozdziale 4 *Liczebność populacji docelowej*.

## 2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Ogółem szpiczak plazmocytowy jest chorobą dotyczącą w większości przypadków osób starszych – zgodnie z raportem NFZ mediana wieku chorych na nowo rozpoznanego szpiczaka plazmocytoowego w Polsce wynosi 66-67 lat, a osoby w wieku < 65 lat stanowią ok. 40% nowo zdiagnozowanych pacjentów (NFZ 2019). Wnioskowana terapia z udziałem daratumumabu będzie jednak stosowana u chorych kwalifikujących się do HDT i ASCT, tj. do osób w lepszym stanie zdrowia, umożliwiającym poddanie się tej obciążającej procedurze medycznej. Zgodnie z cytowanym już opracowaniem NFZ, struktura wieku chorych poddawanych ASCT znacząco różniła się od struktury wiekowej populacji chorych leczonych wyłącznie chemioterapią: odsetek chorych w wieku poniżej 65 r.ż., leczonych chemioterapią wynosił 43%, podczas gdy w grupie chorych poddanych przeszczepieniu – aż 82% (NFZ 2019). Dostępne dane odnoszące się do struktury wiekowej docelowej populacji chorych wskazują zatem, że większość pacjentów kwalifikowanych do programu mogą stanowić chorzy aktywni zawodowo i społecznie. Postęp, który dokonał się w ciągu kilkunastu ostatnich w terapii szpiczaka plazmocytoowego, w postaci terapii z udziałem nowych leków przeciwszpiczakowych, spowodował, że u znacznej części pacjentów możliwe jest całkowite ustąpienie objawów choroby i powrót do normalnego życia zawodowego i społecznego (Raport Takeda 2020). Poprawa skuteczności leczenia docelowej grupy chorych będzie zatem związana ze zmniejszeniem obciążenia społeczeństwa pośrednimi kosztami choroby.

Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) w 2019 roku wydano 2,6 tys. zaświadczeń lekarskich o czasowej niezdolności do pracy z powodu rozpoznania „C90 Szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych”. W latach 2012-2019 corocznie notowano wzrost liczby wydanych zaświadczeń w stosunku do lat poprzedzających. Łącznie w 2019 roku rozpoznanie C90 było przyczyną ponad 55 tys. dni absencji chorobowej, co było liczbą niższą niż w roku 2018, ale w latach 2012-2018 również notowano coroczny wzrost tego wskaźnika (ZUS 2020). Szczegółowe dane z lat 2012-2019 przedstawia tabela poniżej.

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Tabela 12. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C90 (ZUS 2020).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2019	55 137	2 673
2018	62 310	2 550
2017	60 271	2 449
2016	55 669	2 362
2015	53 458	2 177
2014	52 795	2 154
2013	42 073	1 840
2012	40 294	1 707

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2019 roku orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania C90 wg klasyfikacji ICD-10 otrzymało 141 osób. Natomiast orzeczenia ponowne z tego tytułu otrzymało 48 osób. Liczba orzeczeń uprawniających do rehabilitacji wydanych chorym z rozpoznaniem C90 wzrastała w analizowanym przedziale czasowym (2013-2019). Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C90 zostały przedstawione w tabeli poniżej (ZUS 2020).

Tabela 13. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C90 (ZUS 2020).

Rok	Pierwszorazowe				Ponowne			
	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć
2019	141	79	62	-	48	24	24	-
2018	131	66	65	-	39	23	16	-
2017	131	80	51	-	39	22	17	-
2016	114	63	50	1	36	21	15	-
2015	93	58	35	-	32	17	15	-
2014	79	47	32	-	26	16	10	-
2013	62	44	18	-	31	17	14	-

W przypadku wyczerpania możliwości otrzymywania świadczenia rehabilitacyjnego, lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał wcześniej takiego świadczenia, lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznaniu renty chorobowej. W roku 2019 osobom z rozpoznaniem C90 wydano 136 pierwszorazowych i 312 ponownych orzeczeń rentownych. Wydane chorym na szpiczaka orzeczenia pierwszorazowe w większości dotyczyły całkowitej niezdolności do pracy, a orzeczenia ponowne – niezdolności do samodzielnej egzystencji lub całkowitej niezdolności do pracy. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2020).

Tabela 14. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych wydane dla osób z rozpoznaniem C90 (ZUS 2020).

Rok	Pierwszorazowe				Ponowne			
	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć
<b>Ogółem</b>								
2019	136	78	58	-	312	208	101	3
2018	164	120	43	1	399	251	147	1
2017	173	107	61	5	357	232	124	1
2016	144	91	51	2	317	208	105	4
2015	156	98	53	5	367	237	128	2
2014	138	92	46	-	344	219	120	5
2013	130	83	45	2	351	231	118	2
<b>Niezdolność do samodzielnej egzystencji</b>								
2019	28	17	11	-	139	90	48	1
2018	56	37	18	1	157	98	58	1
2017	52	36	15	1	147	97	50	-
2016	44	26	18	-	141	92	46	3
2015	49	29	16	4	153	108	43	2
2014	41	31	10	-	156	99	52	5
2013	49	32	16	1	148	103	44	1
<b>Całkowita niezdolność do pracy</b>								
2019	98	56	42	-	137	91	44	2
2018	96	75	21	-	198	131	67	-

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Rok	Pierwszorazowe				Ponowne			
	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć
2017	112	68	40	4	174	114	59	1
2016	93	61	30	2	138	93	44	1
2015	102	65	36	1	168	101	67	-
2014	83	53	30	-	150	92	58	-
2013	76	49	26	1	166	108	57	1
<b>Częściowa niezdolność do pracy</b>								
2019	10	5	5	-	36	27	9	-
2018	12	8	4	-	44	22	22	-
2017	9	3	6	-	36	21	15	-
2016	7	4	3	-	38	23	15	-
2015	5	4	1	-	46	28	18	-
2014	14	8	6	-	38	28	10	-
2013	5	2	3	-	37	20	17	-

Chorzy na szpiczaka plazmocytozy mogą ubiegać się także o rentę socjalną ze względu na chorobę prowadzącą do całkowitej niezdolności do pracy. Rentę taką przyznawano w latach 2013-2019 pojedynczym osobom z rozpoznaniem C90. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2020).

Tabela 15. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej wydane osobom z rozpoznaniem ICD-10 C90 (ZUS 2020).

Rok	Razem	Mężczyźni	Kobiety	Nieustalona płeć
2019	-	-	-	-
2018	-	-	-	-
2017	2	1	1	-
2016	1	-	1	-
2015	1	-	1	-
2014	2	-	2	-
2013	1	-	1	-

Ponadto, w celu zobrazowania skali bezpośrednich kosztów leczenia szpiczaka plazmocytozy dla Narodowego Funduszu Zdrowia, przeprowadzono analizę w oparciu o dane udostępniane przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach rozliczeń w systemie Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP; NFZ 2020). Oszacowany, całkowity roczny koszt hospitalizacji chorego z rozpoznaniem o kodzie ICD-10 C90.0 w ramach

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

JGP dedykowanych leczeniu pacjentów z chorobami układu krwiotwórczego, w 5-letnim okresie od 2014 do 2018 r., przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach wybranych JGP z tytułu leczenia pacjentów z rozpoznaniem C90.0 w latach 2013-2018 (NFZ 2020).

Rok	Liczba hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 C90.0	Procentowy udział hospitalizacji sygnowanych kodem ICD-10 C90.0 [%]	Mediana czasu pobytu (dni)	Średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	Całkowity koszt hospitalizacji związanych z kodem ICD-10 C90.0 [zł]*
<b>S02 CHOROBY UKŁADU KRWIOTWÓRCZEGO I ODPORNOŚCIOWEGO &gt; 10 DNI</b>					
2018	785	18,64	16	23 279,86	18 274 690
2017	870	20,72	17	19 622,65	17 071 706
2016	682	19,60	16	25 198,65	17 185 479
2015	682	19,60	16	24 417,54	16 652 762
2014	601	20,76	17	22 295,91	13 399 842
<b>S03 CHOROBY UKŁADU KRWIOTWÓRCZEGO I ODPORNOŚCIOWEGO &gt; 1 DNIA</b>					
2018	3 016	12,85	4	3 072,89	9 267 836
2017	3 072	13,22	4	3 743,05	11 498 650
2016	bd.†	bd.†	bd.†	4 934,20	bd.†
2015	2 911	13,75	4	4 794,63	13 957 168
2014	bd.†	bd.†	bd.†	4 438,57	bd.†
<b>S04 CHOROBY UKŁADU KRWIOTWÓRCZEGO I ODPORNOŚCIOWEGO &lt; 2 DNI</b>					
2018	6 019	26,18	0	1 082,94	6 518 216
2017	5 500	24,95	0	926,09	5 093 495
2016	bd.†	bd.†	bd.†	1 226,50	bd.†
2015	4 602	22,33	0	1 227,18	5 647 482
2014	4 307	22,17	0	1 354,70	5 834 693
<b>S21 PRZESZCZEPIENIE AUTOLOGICZNYCH KOMÓREK KRWIOTWÓRCZYCH</b>					
2018	486	41,47	22	56 015,12	27 223 348
2017	444	38,41	22	40 376,54	17 927 184
2016	bd.†	bd.†	bd.†	54 534,97	bd.†
2015	294	30,40	22	54 150,84	15 920 347
2014	bd.†	bd.†	bd.†	53 878,42	bd.†

\* obliczono, na podstawie liczby i średniej wartości hospitalizacji

† w okresie opracowywania APD dane nie były dostępne (ostatni dostęp w dniu 23.07.2020)

Z przedstawionych wyżej danych NFZ wynika, że liczba hospitalizacji pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytozowego, niezależnie od czasu trwania hospitalizacji (S02 - > 10 dni, S03 - > 1 dnia, S04 - < 2 dni), rocznie wzrastała w analizowanym okresie, podobnie jak liczba hospitalizacji związanych

**Darzalex® (daratumumab)**

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych



z procedurą ASCT (S21). Całkowity koszt hospitalizacji sygnowanych kodem rozpoznania ICD-10 C90.0, rozliczanych w ramach JGP S02, S03, S04 i S21 w 2018 roku przekroczył wartość, odpowiednio, 18 mln., 9 mln, 6,5 mln oraz 27 mln zł, dając łącznie wartość 61,3 mln zł.

## 2.8 Wpływ choroby na jakość życia

Badania wskazują, że jakość życia (QoL, z ang. *Quality of Life*) chorych na szpiczaka plazmocytoowego jest niższa niż w populacji ogólnej, jak również w porównaniu do chorych na inne nowotwory złośliwe, w tym - hematologiczne. Do objawów choroby ujemnie wpływających na QoL należą m.in. bóle kostne, występujące u 75-80% pacjentów. Nasilające się dolegliwości bólowe wpływają na ograniczenie sprawności i codziennej aktywności chorych oraz jakości snu, co również obniża QoL. Innym czynnikiem pogarszającym QoL chorych na szpiczaka jest niepewność przyszłości związana z chorobą nowotworową, prowadząca do obniżenia nastroju (*Nielsen 2017, Kang 2019*).

W związku z rejestracją szeregu nowych leków, w trakcie ostatnich kilkunastu lat na świecie doszło do znaczących postępów w terapii szpiczaka plazmocytoowego. Niemniej, szpiczak plazmocytoowy zasadniczo pozostaje chorobą nieuleczalną, a pacjenci otrzymują kolejne, liczne linie leczenia w nawrotach. Z tego względu takie zagadnienia, jak długoterminowa toksyczność leczenia i jakość życia są w terapii chorych na szpiczaka niezwykle istotne. Podczas długotrwałych, powtarzających się kursów chemioterapii pacjenci doświadczają dolegliwości fizycznych i psychicznych, takich jak ból, zmęczenie, utrata łaknienia, lęk, depresja i konieczność zmiany stylu życia, co prowadzi do obniżenia jego jakości. Ponadto pacjent z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytoowego jest zwykle osobą starszą, z chorobami współistniejącymi, które również mogą wpływać na jakość życia i ograniczać możliwości wyboru terapii (*Kang 2019, Seitzler 2019*).

W europejskim badaniu kohortowym, którym objęto pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytoowego z 11 ośrodków w Wielkiej Brytanii i Niemczech, do najczęściej zgłaszanych dolegliwości należały: zmęczenie, bóle kostne, senność, niedoczulica lub parestezje i skurcze mięśni. Na jakość życia w największym stopniu wpływały objawy ogólne o umiarkowanym lub wysokim nasileniu, objawy kostne, depresja, jak również zmiany stanu psychicznego (*Jordan 2013*). W prospektywnym badaniu holenderskim chorzy na szpiczaka plazmocytoowego uzyskiwali istotnie statystycznie i klinicznie niższe wyniki oceny jakości życia w porównaniu do populacji ogólnej. W rocznej obserwacji u chorych z tym rozpoznaniem stwierdzano pogorszenie wyników w następujących skalach kwestionariusza EORTC QLQ-C30: ogólna jakość życia, zmęczenie, nudności i wymioty, ból i duszność. Do najbardziej uciążliwych objawów

**Darzalex® (daratumumab)**

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

pacjenci zaliczali mrowienie w dłoniach i stopach, bóle pleców, bóle kostne, bóle rąk/ramion i senność. Badani chorzy często zgłaszali również obawy odnoszące się do przyszłości, choroby i umierania. Autorzy cytowanego badania wnioskują, że szpiczak plazmocytowy jest chorobą związaną z bardzo wysokim obciążeniem objawami choroby i niską jakością życia (*Mols 2012*). W później przeprowadzonym francuskim badaniu obserwacyjnym, ocenie poddano związek jakości życia chorych na szpiczaka plazmocytozowego z wynikami leczenia. Stwierdzono, że jakość życia ulegała istotnemu obniżeniu w kolejnych liniach leczenia. Względnie wysoką jakość życia osiągnęli chorzy w pierwszym okresie wolnym od leczenia. W późniejszych liniach terapii jakość życia pacjentów aktywnie leczonych była wyższa niż QoL chorych, u których zakończono leczenie. Wysoka ogólna jakość życia w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 związana była z uzyskaniem dobrej odpowiedzi na leczenie, doświadczaniem nielicznych działań niepożądanych i długim czasem trwania leczenia, stwierdzono również silny związek tego parametru z oceną sprawności wg ECOG (*Despiegel 2019*).

Wnioskowany program lekowy jest adresowany do jeszcze nieleczonych chorych, kwalifikujących się do wysokodawkowej chemioterapii (HDT) i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych (ASCT). Oznacza to, że w pierwszej linii leczenia zostaną oni poddani, w ramach wnioskowanego programu, 4 cyklom chemioterapii indukującej, następnie otrzymają HDT i ASCT, po czym – ponownie protokół indukujący w pełnych lub zredukowanych dawkach (2 cykle). U części pacjentów zostanie jeszcze dodatkowo, poza programem, zastosowane leczenie podtrzymujące (bez daratumumabu; patrz rozdz. 2.9). Do przeglądu systematycznego *Martino 2019* włączono 14 badań oceniających jakość życia pacjentów poddawanych procedurze ASCT. Jak stwierdzają we wnioskach autorzy przeglądu, postępy w zakresie stosowania ASCT przyczyniają się do poprawy przeżywalności chorych na szpiczaka plazmocytozowego, jednocześnie jednak jest to procedura bardzo obciążająca stan zdrowia pacjentów, prowadząca do przejściowego obniżenia QoL. W krótkim okresie obserwacji, prowadzonej bezpośrednio po ASCT, badania wskazują na obniżenie ogólnego wskaźnika QoL, jak i na pogorszenie funkcjonowania fizycznego i społecznego, utratę łaknienia, pogłębienie depresji, pogorszenie ogólnego zadowolenia z życia oraz nasilenie obaw związanych z przebyciem przeszczepem. Wskazywano między innymi na związek pogorszenia QoL u chorych poddawanych ASCT z poziomem leukocytów: początkowo objawy niepożądane miały łagodne nasilenie, które stopniowo wzrastało w trakcie kondycjonowania i transplantacji. Największe nasilenie dolegliwości notowano w momencie występowania nadiru leukocytów. Większość badanych pacjentów doświadczała utraty łaknienia, zmęczenia, osłabienia, złego samopoczucia, zaburzeń snu, nudności i biegunek. Z przeprowadzonych badań wynika, że obniżenie QoL w związku z ASCT jest jednak krótkotrwałe – powrót do wyjściowego poziomu QoL może nastąpić już po 1-2 miesiącach.

**Darzalex® (daratumumab)**

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Co więcej, w dłuższej perspektywie czasowej u chorych po ASCT dochodzi zwykle do poprawy QoL względem wartości wyjściowej – co można przypisać uzyskiwanej poprawie kontroli objawów choroby (*Martino 2019*).

Ponadto, na podstawie przeglądu wyników oceny QoL dostępnych w badaniach prowadzonych u pacjentów poddawanych pierwszej linii leczenia przeciwszpiczakowego, jak i u pacjentów z chorobą nawrotową i/lub oporną na leczenie, stwierdzono, że należy oczekiwać poprawy jakości życia pacjentów leczonych w pierwszej linii (jakkolwiek należy się liczyć z ryzykiem przejściowego pogorszenia QoL w trakcie początkowych cykli leczenia). Analogicznej poprawy nie można już jednak oczekiwać w leczeniu nawrotów – w kolejnych liniach leczenia możliwe jest już zwykle jedynie uzyskanie stabilizacji QoL. Sytuacja taka ma związek ze skutecznością i ryzykiem leczenia stosowanego w kolejnych liniach. Od czasu wprowadzenia do terapii przeciwszpiczakowej inhibitorów proteasomu i leków immunomodulujących wielu pacjentów uzyskuje w pierwszej linii głęboką, długotrwałą odpowiedź na leczenie, związaną z kontrolą objawów choroby i prowadzącą do wydłużenia życia. U chorych ze szpiczakiem nawrotowym i/lub opornym, stanowiących populację w gorszym stanie ogólnym, dążenie do uzyskania głębokiej odpowiedzi może być natomiast związane z ryzykiem nieakceptowalnej toksyczności. Z tego względu dążenie do osiągnięcia maksymalnie głębokiej odpowiedzi na leczenie jest szczególnie istotnym celem leczenia pierwszoliniowego (*Martino 2019*).

## 2.9 Leczenie i ocena odpowiedzi

**Celem leczenia** chorych z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytozy jest uzyskanie kontroli nad aktywnością choroby, regresja objawów i poprawa jakości życia oraz wydłużenie przeżycia (*Giannopoulos 2018*). Standardy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytozy dla Polski wyznaczają aktualne Zalecenia Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów – Polskiej Grupy Szpiczakowej (PTHiT-PGSz) na rok 2018/2019 (*Giannopoulos 2018*). Ponadto w maju 2020 r. zalecenia dotyczące postępowania w szpiczaku plazmocytozy wydało również Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK; *Jamroziak 2020*). Zasady leczenia i oceny odpowiedzi opisano poniżej głównie w oparciu o wytyczne PTHiT-PGSz (*Giannopoulos 2018*).

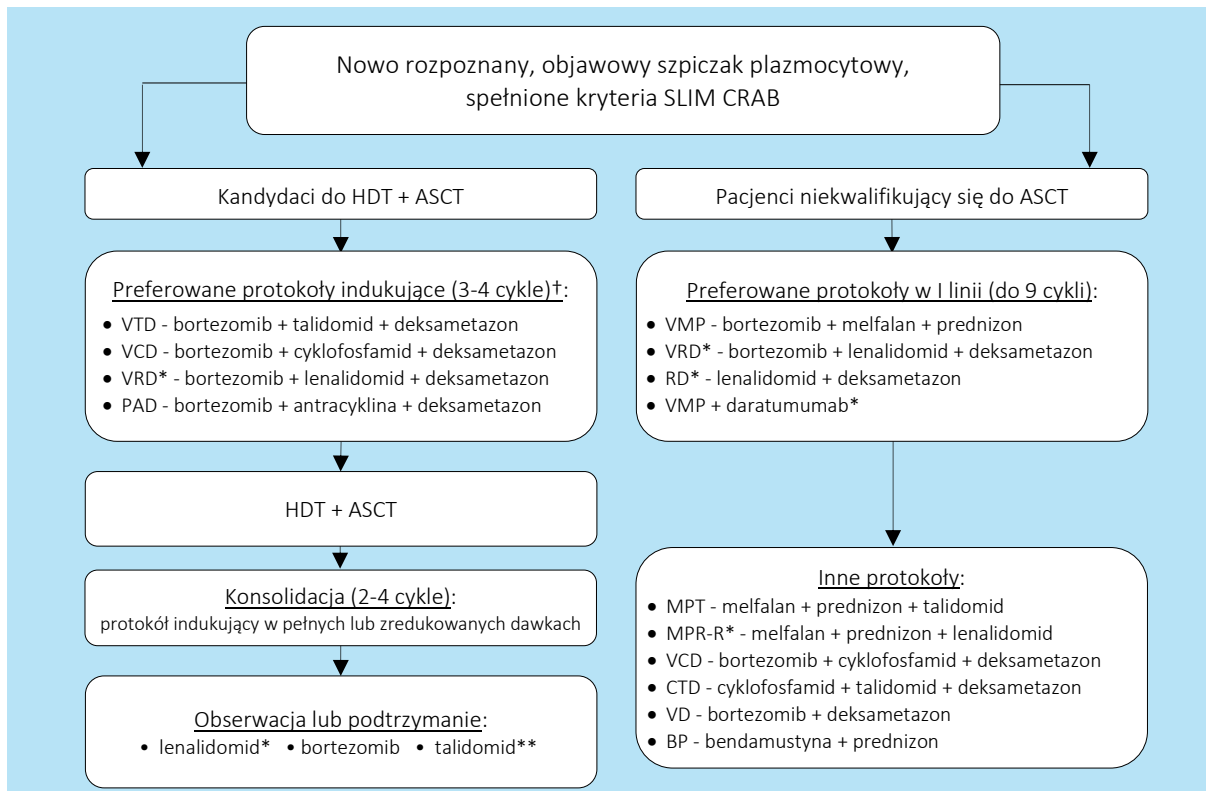
**Leczenie I rzutu** powinno zostać rozpoczęte u wszystkich chorych spełniających kryteria rozpoznania szpiczaka plazmocytozy SLiM CRAB, z chorobą objawową. Algorytm postępowania leczniczego u chorych z noworozpoznanym szpiczakiem wg aktualnych zaleceń PTHiT-PGSz (*Giannopoulos 2018*) przedstawiono na rycinie poniżej. Ścieżka leczenia uzależniona jest w pierwszym rzędzie od spełnienia przez

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

pacjenta (lub nie) kryteriów kwalifikacji do terapii wysokodawkowanej (HDT) wspomaganej transplantacją autologicznych macierzystych komórek krwiotwórczych (ASCT).

Rysunek 1. Algorytm postępowania leczniczego u chorych z noworozpoznanym szpiczakiem plazmocytowym wg PTHiT-PGSz (na podst. *Giannopoulos 2018*)



† dodatkowo w tabeli przedstawiającej „schematy trójlekowe stosowane w leczeniu indukującym chorych kwalifikujących się do transplantacji” wykazano niewskazany w algorytmie postępowania schemat CTD (*Giannopoulos 2018*, tabela XIV na s. 13); nie jest jasne, czy jest on rekomendowany przez autorów wytycznych;

\* schematy oznaczone w cytowanych wytycznych jako nier refundowane w Polsce (informacje nadal aktualne)

\*\* talidomid nie został uwzględniony w algorytmie postępowania leczniczego (*Giannopoulos 2018*, Ryc. 2), ale leczenie talidomidem zostało opisane jako jedna z opcji leczenia podtrzymującego w tekście wytycznych (*Giannopoulos 2018*, s. 174)

**Terapia wysokodawkowana (HDT) wspomagana transplantacją autologicznych macierzystych komórek krwiotwórczych (ASCT)** jest standardem postępowania u chorych na szpiczaka plazmocyto­wego spełniających określone kryteria kwalifikacji. Do leczenia HDT + ASCT kwalifikowani są młodszy chorzy, tj. w wieku poniżej ok. 70 lat (decyduje wiek biologiczny), bez współistniejących innych chorób, wpływających na stan ogólny i aktywnych zakażeń. Materiał do ASCT pobiera się z krwi obwodowej za pomocą leukaferazy, po uprzedniej mobilizacji polegającej na zastosowaniu czynnika wzrostu kolonii granulocytowych (G-CSF) samodzielnie bądź w skojarzeniu z chemioterapią. Do najbardziej skutecznych protokołów mobilizacyjnych należą schematy z arabinozydem cytozyny i etopozydem, natomiast w przypadku niepowodzenia wcześniejszych prób mobilizacji, bądź przy małej liczbie krążących komórek CD34+ w okresie oczekiwanych leukaferaz zalecane jest rozważenie zastosowania pleryksaforu. Pobranie komórek

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocyto­wego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

krwiotwórczych powinno nastąpić po 3-4 kursach leczenia indukującego, pod warunkiem uzyskania co najmniej częściowej remisji (PR, ang. *partial remission*). W przypadku nieuzyskania PR można rozważyć wydłużenie leczenia indukującego, niemniej ASCT daje szansę uzyskania odpowiedzi u chorych z opornością choroby, uzyskanie odpowiedzi na leczenie indukujące nie jest zatem bezwzględnym warunkiem przeprowadzenia transplantacji. Standardowym leczeniem mieloablacyjnym jest monoterapia melfalanem w dawce 200 mg/m<sup>2</sup> i.v. w dobie -2 (lub w dawkach podzielonych w dniach -3, -2); dawka melfalanu może być zmniejszona u chorych z dużym ryzykiem powikłań. Transplantacja autologicznych macierzystych komórek krwiotwórczych może być przeprowadzona jako pojedyncza procedura lub jako tzw. tandemowa ASCT (wówczas drugą ASCT należy przeprowadzić po 3-4 miesiącach od pierwszej procedury; do 6 miesięcy od pierwszego przeszczepienia) – decyzja powinna być podejmowana w sposób zindywidualizowany. Opcjonalnie część zabezpieczonych komórek można pozostawić i drugą ASCT wykonać w przypadku progresji (*Giannopoulos 2018; Gonsalves 2019*).

W **leczeniu indukującym** stosuje się obecnie głównie schematy skojarzone oparte na bortezomibie - leku z grupy inhibitorów proteasomu (PIs, ang. *Proteasome Inhibitors*), w połączeniu z lekiem immunomodulującym (IMiDs, ang. *Immunomodulatory Drugs*) – talidomidem lub lenalidomidem lub z klasycznym chemioterapeutycznym (lekiem alkilującym albo antracykliną) oraz z glikokortykosteroidem – deksametazonem. Ten sam schemat, w pełnej lub zredukowanej dawce, stosowany jest także w **leczeniu konsolidującym**. Wnioskowana terapia D-VTD jest proponowana jako nowy, skuteczniejszy od aktualnej praktyki protokół indukcji/konsolidacji - stanowi połączenie standardowego protokołu indukującego VTD (bortezomib + talidomid + deksametazon) z nowoczesnym lekiem przeciwszpiczakowym, przeciwciałem monoklonalnym anti-CD38 – daratumumabem. Szczegółowo aktualne zalecenia dotyczące prowadzenia leczenia indukującego i konsolidującego u chorych kwalifikujących się do HDT i ASCT opisano w odrębnym rozdziale, w oparciu o przegląd polskich, międzynarodowych i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej (rozdz 2.10).

**Leczenie konsolidujące** polega na podaniu 2-3 cykli (lub 2-4)<sup>1</sup> leczenia indukującego po ASCT w pełnych lub zredukowanych dawkach. W badaniach wykazano zarówno korzyść z leczenia konsolidującego, jak i z **podtrzymującego**. Podejmując decyzję o przedłużonym leczeniu (konsolidacja, podtrzymanie) należy wziąć pod uwagę toksyczność leczenia oraz odległe skutki terapii (*Giannopoulos 2018*).

<sup>1</sup> W źródłowym dokumencie (*Giannopoulos 2018*) wytycznych podano „2-3 cykli” w tekście (s. 169) i „2-4 cykle” na rycinie prezentującej algorytm postępowania (Ryc. 2. na s. 167).

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Leczenie **chorych niekwalifikujących się do ASCT** bazuje na protokołach opartych na melfalanie w małych dawkach z dodatkiem nowszych leków tj.: bortezomibu, talidomidu i lenalidomidu (przy czym leczenie z wykorzystaniem lenalidomidu w pierwszej linii leczenia nie jest w Polsce refundowane). W praktyce klinicznej w tej grupie chorych stosowane są też schematy VCD lub VCD-Lite, a niekiedy VTD z redukcją dawek cyklofosfamidu, talidomidu i bortezomibu, zależnie od wieku i stanu sprawności ogólnej (*Giannopoulos 2018*).

Za jedyną metodę dającą szanse wyleczenia szpiczaka plazmocytozowego uważana jest obecnie **transplantacja allogenicznych macierzystych komórek krwiotwórczych (alloHSCT)**. Uważa się, że alloHSCT może być rozważona u chorych młodszych, z obecnością niekorzystnych cytogenetycznych czynników ryzyka oraz z niesatysfakcjonującą odpowiedzią na leczenie indukujące. Niemniej z uwagi na znacznie większe ryzyko śmiertelnych powikłań (w porównaniu do ASCT), jak i brak wystarczających dowodów na stosowanie lepiej tolerowanej procedury RIC-alloHSCT (RIC - zmniejszenie intensywności kondycjonowania; ang. *reduced intensity conditioning*) jako jedynej procedury przeszczepowej, nie zaleca się kwalifikowania chorych do tej procedury w konsolidacji I linii leczenia (*Giannopoulos 2018*).

Podstawą do stwierdzenia **odpowiedzi na leczenie** jest ustępowanie objawów choroby związanych ze szpiczakiem oraz redukcja monoklonalnych plazmocytozów w szpiku/zmniejszenie rozmiarów guza *plazmocytozoma* z towarzyszącą redukcją ilości białka M w surowicy i moczu (pod warunkiem możliwości pomiaru ilościowego białka M metodą elektroforezy lub immunofiksacji, tzn. w surowicy stężenie  $\geq 10$  g/l, a w moczu wydalanie  $\geq 200$  mg/24 h obliczane na podstawie próbki z moczu zagęszczonego; *Giannopoulos 2018*). W aktualnych polskich wytycznych zaleca się dokonywanie oceny odpowiedzi szpiczaka mnogiego na leczenie w oparciu o ujednoczone kryteria przyjęte przez IMWG w 2006 roku i zaktualizowane w 2014 roku (*Giannopoulos 2018*). Wyróżniono następujące kategorie odpowiedzi:

- remisja całkowita (CR, ang. *complete remission*),
- rygorystyczna remisja całkowita (sCR, ang. *stringent CR*),
- immunofenotypowa remisja całkowita (ang. *immunophenotypic complete remission*),
- molekularna remisja całkowita (ang. *molecular complete remission*),
- bardzo dobra remisja częściowa (VGPR, ang. *very good partial remission*),
- remisja częściowa (PR, ang. *partial remission*),
- stabilizacja choroby (SD, ang. *stable disease*),
- progresja choroby (PD, ang. *progressive disease*),

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

- nawrót (ang. *relapse*) z CR.

Ponadto w 2016 roku rekomendacje IMWG uzupełniono o kategorię minimalnej choroby resztkowej (MRD, ang. *minimal residual disease*), której nieobecność (negatywizacja – MRD(-)) oznacza uzyskanie odpowiedzi głębszej niż konwencjonalnie zdefiniowana CR lub sCR. Wg PTHiT-PGSz w Polsce wprowadzenie tych terminów na razie ogranicza się do badań klinicznych, a stosowane obecnie metody oceny MRD wymagają walidacji i standaryzacji zanim znajdą szersze zastosowanie w praktyce klinicznej (*Giannopoulos 2018*).

Definicje w/w kategorii remisji oraz choroby resztkowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Definicje odpowiedzi na leczenie i choroby resztkowej (*Jamroziak 2017, Giannopoulos 2018*).

Kategoria odpowiedzi	Definicja*
Standardowe kryteria oceny odpowiedzi	
Remisja całkowita (CR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ujemna immunofiksacja w surowicy i moczu (2 x),</li> <li>• &lt; 5% plazmacytów w szpiku (niewymagane powtarzanie biopsji szpiku)</li> <li>• całkowite zniknięcie guzów <i>plazmocytoza</i> w tkankach miękkich</li> </ul>
Rygorystyczna CR (scr)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prawidłowy współczynnik FLC</li> <li>• nieobecność klonalnych komórek w szpiku badana immunofluorescencją lub immunohistochemicznie (klonalność: proporcja komórek κ[+]/ λ[+] &gt; 4:1 albo &lt; 1:2, ocena min. 100 plazmacytów)</li> </ul>
Immunofenotypowa CR	Nieobecność klonalnych komórek w szpiku badana metodą cytometryczną (analiza co najmniej miliona komórek oraz użycie co najmniej 4-kolorowej cytometrii)
Molekularna CR	Nieobecność klonalnych komórek w szpiku badana przy użyciu allelo-swoistej polimerazowej reakcji łańcuchowej (ASO-PCR) przy czułości 10 <sup>-5</sup>
Bardzo dobra remisja częściowa (VGPR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• białko M wykrywalne w surowicy i moczu immunofiksacją, ale niewidoczne w elektroforezie lub &gt; 90% redukcji białka M w surowicy</li> <li>• białko M w moczu &lt; 100 mg/24 h</li> </ul>
Remisja częściowa (PR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 50% redukcji białka M w surowicy</li> <li>• &gt; 90% redukcji białka M w moczu 24 h lub poniżej &lt; 200 mg/24 h</li> <li>• jeżeli przy rozpoznaniu były obecne guzy <i>plazmocytoza</i> w tkankach miękkich, dodatkowo do ww. kryteriów wymaga się &gt; 50% redukcji ich rozmiaru</li> </ul>
Stabilizacja choroby (SD)	Nie spełnione kryteria CR, VGPR, PR lub progresji choroby (PD)
Progresja choroby (PD)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 25% wzrostu białka M w surowicy, pod warunkiem, że absolutny wzrost wynosi co najmniej 0,5 g/dl, jeżeli białko M nie spadło poniżej 5 g/dl, PD definiuje wzrost o &gt; 1 g/dl</li> <li>• &gt; 25% wzrostu białka M w moczu dobowym pod warunkiem, że absolutny wzrost wynosi powyżej &gt;200 mg/24 h</li> <li>• gdy brak mierzalnego białka M w surowicy i moczu: &gt; 25% wzrostu różnicy stężeń pomiędzy klonalnym łańcuchem w FLC a łańcuchem nieklonalnym (wartość absolutna wzrostu o minimum &gt; 10 mg/dl)</li> <li>• &gt; 25% wzrostu odsetka plazmacytów w szpiku (absolutny % wzrostu &gt; 10%)</li> <li>• nowe zmiany kostne lub <i>plazmocytoza</i> w tkankach miękkich albo udokumentowane powiększenie rozmiaru zmian kostnych lub w tkankach miękkich</li> </ul>

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmacytowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Kategoria odpowiedzi	Definicja*
	<ul style="list-style-type: none"> <li>hiperkalcemia (skorygowany Ca<sup>2+</sup> w surowicy &gt;11,5 mg/dl lub 2,65 mmol/l) jednoznacznie związana z proliferacją</li> </ul>
Ocena minimalnej choroby resztkowej (MRD)	
Utrzymująca się MRD(-)	Brak MRD w szpiku kostnym (potwierdzony za pomocą NGF, NGS lub obiema metodami) potwierdzony w kolejnym badaniu w odstępie $\geq 1$ roku
MRD(-) badana za pomocą NGF	Brak komórek plazmatycznych o aberrantnym immunofenotypie w aspiracie szpiku kostnego stwierdzony za pomocą NGF, z wykorzystaniem procedury <i>euroflow</i> oznacza MRD w szpiczaku plazmocytozowym (lub zwalidowanej równoważnej procedury), z minimalną czułością $10^{-5}$ komórek jądrowych
MRD(-) badana za pomocą NGS	Brak komórek klonalnych w aspiracie szpiku kostnego stwierdzony za pomocą NGS, przy czym obecność klonu jest definiowana jako obecność więcej niż dwóch identycznych odczytów sekwencjonowania przeprowadzonego z wykorzystaniem platformy <i>lymphosight</i> (lub ekwiwalentnej procedury), z minimalną czułością $10^{-5}$ komórek jądrowych
Choroba wyjściowo obecna w badaniach obrazowych MRD(-)	Nieobecność MRD potwierdzona za pomocą NGF lub NGS oraz zanik wszystkich obszarów z podwyższonym wychwytem znacznika obserwowanym wyjściowo lub podczas ostatniej oceny PET/CT albo obniżenie wychwytu poniżej wartości stwierdzonej w śródpiersiu lub otaczających tkankach

\* Definicje MRD w polskim tłumaczeniu podano za *Jamroziak 2017*, wszystkie pozostałe - za *Giannopoulos 2018*.

**Rozpoznanie nawrotu szpiczaka plazmocytozowego** dotyczy sytuacji klinicznej chorego i nie jest stosowane wprost do obliczania TTP i PFS. Wymaga 2-krotnego pomiaru (głównie pomiaru białka M) wykonanego w dowolnym odstępie czasu przed sklasyfikowaniem jako nawrót i wprowadzeniem nowej linii leczenia. Zgodnie z definicją *International Myeloma Working Group (IMWG)* stwierdzenie nawrotu klinicznego wymaga wystąpienia co najmniej jednego objawu klinicznego choroby +/- objawu CRAB. Pojęcie „nawrotu z CR” stosowane jest wyłącznie do obliczania DFS. Definicje nawrotu szpiczaka plazmocytozowego wg IMWG (za: *Giannopoulos 2018*) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Definicje nawrotu szpiczaka plazmocytozowego wg IMWG (za: *Giannopoulos 2018*).

Kategoria nawrotu	Kryteria
Nawrót (ang. <i>relapse</i> )	Wystąpienie progresji (PD) u chorego, który uzyskał uprzednio odpowiedź na leczenie (nawrotowy szpiczak), przy nie spełnionych kryteriach nawrotowego i opornego szpiczaka ( <i>relapsed and refractory myeloma</i> ).
Nawrót z CR (ang. <i>relapse from CR</i> )	Pojęcie stosowane wyłącznie do obliczania DFS; wystąpienie co najmniej 1 z następujących objawów: <ul style="list-style-type: none"> <li>pojawienie się białka M w surowicy lub moczu, w immunofiksacji albo elektroforezie (np. „śląd”)</li> <li>zwiększenie plazmocytozów w szpiku &gt; 5% (dla innych kategorii nawrotu wymagane minimum 10%, podobnie jak w progresji)</li> <li>wystąpienie jakiegokolwiek innego objawu progresji (np. nowy <i>plazmocytozoma</i>, nowe ognisko osteolizy, hiperkalcemia)</li> <li>nawrotowy i oporny szpiczak (<i>relapsed and refractory myeloma</i>), tj. nawrót choroby w czasie terapii ratunkowej lub progresja w ciągu 60 dni od ostatniego leczenia</li> </ul>
Nawrót kliniczny	<ul style="list-style-type: none"> <li>nowe zmiany kostne lub guzy plazmocytozowe</li> <li>znamienne powiększenie rozmiarów istniejących <i>plazmocytozoma</i> lub zmian kostnych, tj. powiększenie o 50% (ale min. o 1 cm) łącznej sumy iloczynów przekątnych mierzalnych zmian</li> </ul>

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych



Kategoria nawrotu	Kryteria
	<ul style="list-style-type: none"> <li>hiperkalcemia (&gt; 11,5 mg/dl) [2,65 mmol/l] obniżenie hemoglobiny o &gt; 2 g/dl [1,25 mmol/l] zwiększenie kreatyniny o &gt; 2 mg/dl [177 mmol/l +]</li> </ul>

**Leczenie chorych na nawrotową lub oporną postać szpiczaka plazmocytoowego** uzależnione jest od wcześniej stosowanego leczenia (tj. na jakie leki rozwinęła się oporność) oraz od czasu utrzymywania się odpowiedzi na wcześniej zastosowane schematy. Uzyskanie odpowiedzi i wydłużenie przeżycia bez progresji choroby u większości pacjentów ze szpiczakiem opornym/nawrotowym jest możliwe w wyniku zastosowania kombinacji tradycyjnych leków cytotoksycznych z tzw. lekami nowej generacji (tj. innych niż klasyczna chemioterapia i glikokortykosteroidy; obecnie do obrotu w Unii Europejskiej dopuszczone są leki należące do klas PIs, IMiDs, przeciwciał monoklonalnych i inhibitorów deacetylazy histonowej). Podstawą doboru leczenia jest zasada stosowania co najmniej 1 leku nowej generacji, w połączeniu z kortykosteroidem i/lub cytostatykiem w układzie, na który nie rozwinęła się oporność i który nie spowoduje nieakceptowalnej toksyczności. Za przełom w leczeniu chorych opornych/nawrotowych uważa się wprowadzenie przeciwciał monoklonalnych elotuzumabu oraz daratumumabu. Niemniej szpiczak plazmocytoowy pozostaje nadal nawrotową i nieuleczalną chorobą. Przebyta terapia, usuwając kłony leukowrażliwe, zwalnia zasoby niszy szpikowej dla klonów agresywnych, czemu towarzyszy kumulacja aberracji wywołana niestabilnością genomu. Wobec tego za konieczne uważa się wczesne stosowanie wielolekowych terapii o możliwie najwyższej skuteczności wobec różnorodnych klonów szpiczaka (Giannopoulos 2018).

U wszystkich chorych, u których występują wskazania do włączenia chemioterapii, w tym u chorych bez radiograficznie potwierdzonych zmian kostnych, powinno zostać wdrożone **leczenie bisfosfonianami**. W leczeniu szpiczaka plazmocytoowego zastosowanie ma także **radioterapia**, jako leczenie radykalne lub paliatywne. W izolowanej postaci szpiczaka radioterapia jest skuteczną samodzielną metodą dającą chorym wysoką szansę na trwałe wyleczenie z niewielkim ryzykiem objawów ubocznych i powikłań. W uogólnionej postaci szpiczaka radioterapia jest cenną metodą paliatywną. Nie ma dowodów, żeby przedłużała chorym życie, ale korzystnie wpływa na jakość ich życia, zmniejszając dolegliwości bólowe i pozwalając w wielu przypadkach uniknąć kalectwa w postaci niedowładów i/lub porażień (Giannopoulos 2018).

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

## 2.10 Wytyczne praktyki klinicznej

W kolejnych podrozdziałach omówiono aktualne polskie, międzynarodowe i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, kwalifikujących się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i ASCT, ze szczególnym uwzględnieniem informacji dotyczących schematów zalecanych w leczeniu indukującym i konsolidującym. W wyniku przeszukiwania portali internetowych krajowych i zagranicznych towarzystw odnaleziono zalecenia następujących towarzystw naukowych i/lub zespołów eksperckich (stan na dzień 22 lipca 2020 r.):

- Polska:
  - Zalecenia Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów – Polskiej Grupy Szpiczkowej (PTHiT-PGSz) dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskracji plazmocytoowych na rok 2018/2019 (*Giannopoulos 2018*);
  - Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych na 2019 rok, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) – szpiczak plazmocytoowy (rozdział zaktualizowany na dzień 26.05.2020 r.; *Jamroziak 2020*).
- Świat – wytyczne międzynarodowe: *Society for Immunotherapy of Cancer (SITC)* – konsensus ekspertów dotyczący stosowania immunoterapii w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego, lipiec 2020 r. (*Shah 2020*).
- Europa – wytyczne międzynarodowe i krajowe (od najbardziej aktualnych):
  - Anglia i Walia: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* – *NICE Pathways*, czerwiec 2020 r. (*NICE Pathways 2020*) i *NICE Clinical Guideline*, luty 2016, z aktualizacją w październiku 2018 r. (*NICE 2016*);
  - Szwajcaria: panel ekspertów klinicznych – kwiecień 2019 r. (*Samaras 2019*);
  - Europa: *European Myeloma Network (EMN)* - 2018 r. (*Gay 2018*);
  - Europa: *European Society for Medical Oncology (ESMO)* – 2017 r. (*Moreau 2017*).
- Ameryka Północna – wytyczne międzynarodowe i krajowe (od najbardziej aktualnych):
  - USA: *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* – maj 2020 r. (wersja 4.2020; *NCCN 2020*), dyskusja w trakcie aktualizacji (ostatnia aktualizacja - czerwiec 2019);
  - USA: konsensus *Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (sSMART)* - marzec 2019 r. (*Gonsalves 2019*), aktualizacja w maju 2020 r. (*sSMART 2020*);
  - USA i Kanada: *American Society of Clinical Oncology* i *Cancer Care Ontario (ASCO/CCO)* – kwiecień 2019 r. (*Mikhael 2019*).

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Wyszukiwanie ograniczono do najnowszych publikacji, wydanych lub zaktualizowanych w latach 2017-2020 r. W przeglądzie uwzględniono wytyczne międzynarodowe – światowe i europejskie oraz z poszczególnych krajów Europy lub Ameryki Północnej (pominięto wytyczne azjatyckie i afrykańskie; Australia i Nowa Zelandia – nie odnaleziono). Za publikacjami źródłowymi, w przeglądzie wytycznych zawarto informacje dotyczące siły rekomendacji i jakości dowodów naukowych. Klasyfikacje siły wytycznych i poziomu dowodów naukowych stosowane w poszczególnych wytycznych opisano w załączniku (10.1).

## 2.10.1 Wytyczne polskie

### 2.10.1.1 PTHiT-PGSz 2018/2019

Zgodnie z wytycznymi PTHiT-PGSz chorzy kwalifikujący się do HDT i ASCT powinni otrzymać leczenie indukujące wg protokołów **VTD** (bortezomib, talidomid, deksametazon), **VCD** (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon), **VRD** (bortezomib, lenalidomid, deksametazon) lub **PAD** (bortezomib, doksorubicyna, deksametazon). Dawkowanie leków wchodzących w skład wymienionych schematów przedstawiono w tabeli poniżej<sup>2</sup> (*Giannopoulos 2018*).

Tabela 19. Schematy zalecane w leczeniu indukującym chorych kwalifikujących się do ASCT wg wytycznych PTHiT-PGSz (*Giannopoulos 2018*).

Schemat/lek	Dawkowanie	Droga podania	Dzień podania	Uwagi
<b>VTD</b>				
Bortezomib*	1,3 mg/m <sup>2</sup>	s.c.	1, 4, 8, 11	cykle powtarzane co 3 tygodnie
Talidomid**	100-200 mg	p.o.	1-21	
Deksametazon	20-40 mg	p.o.	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	
<b>VCD</b>				
Bortezomib*	1,3 mg/m <sup>2</sup>	s.c.	1, 4, 8, 11	cykle powtarzane co 3 tygodnie
Cyklofosfamid	300-500mg/m <sup>2</sup>	p.o.	1, 8	
Deksametazon	20-40 mg	p.o.	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	
<b>PAD</b>				
Bortezomib*	1,3 mg/m <sup>2</sup>	s.c.	1, 4, 8, 11	cykle powtarzane co 4 tygodnie
Doksorubicyna	4,5-9 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1-4	
Deksametazon	20 mg	p.o.	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 17-20	

<sup>2</sup> W tabeli źródłowej (*Giannopoulos 2018*, tab. XIV, s. 13) nie podano jednak (wbrew informacjom w tekście wytycznych) dawkowania schematu VRD, podano natomiast dawkowanie niewymienionego w tekście ani nieujętego w algorytmie schematu CTD.

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Schemat/lek	Dawkowanie	Droga podania	Dzień podania	Uwagi
<b>CTD</b>				
Cyklofosfamid	500 mg/m <sup>2</sup> /d lub 625 mg/m <sup>2</sup> /d	i.v. p.o.	1 lub podzielić 1-4	
Talidomid**	100 mg/d	p.o.	à la longue	cykle powtarzane co 3 tygodnie
Deksametazon	20 mg/d	p.o.	1-4, 9-12	

\* aktualne rekomendacje ESMO wskazują na możliwość stosowania bortezomibu 1 x tydzień we wszystkich schematach indukujących, preferencyjną drogą podania bortezomibu jest forma s.c., dożylnie może być stosowany jedynie w wyjątkowych sytuacjach

\*\* zaleca się stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej: ASA w dawce 75–150 mg/d p.o. lub drobnocząsteczkowej heparyny w dawce profilaktycznej s.c.

Procedura pobierania komórek krwiotwórczych (mobilizacja), jak również przeszczepienie powinny być wykonywane po 3-4 cyklach terapii indukującej. Ponadto wg autorów cytowanych wytycznych zgodnie z rekomendacjami europejskimi i amerykańskimi pacjenci kwalifikujący się do procedury ASCT powinni po terapii indukującej otrzymać konsolidację leczenia w postaci melfalanu w dużych dawkach (HDT) i ASCT, niezależnie od uzyskanej odpowiedzi po 4-6 cyklach leczenia indukującego (wg Mayo Clinic po 3 cyklach schematu RVD; *Giannopoulos 2018*).

Autorzy wytycznych przytaczają zalecenia *European Myeloma Network*, zgodnie z którymi protokół indukujący przed autoHSCT powinien zawierać 3 leki. Największą siłę rekomendacji uzyskały schematy **VTD** i **PAD**. Biorąc pod uwagę wyniki badań klinicznych, w których:

- wykazano większą skuteczność schematu VTD nad TD, VD i VCD oraz równoważną skuteczność VCD i PAD;
- wykazano lepszą tolerancję VCD niż PAD oraz zwiększoną częstość występowania polineuropatii obwodowej u chorych leczonych VTD vs VCD,

PTHiT-PGSz zaleca **preferencyjne kierowanie chorych do leczenia indukującego według schematu VTD**, zwracając jednak szczególną uwagę na objawy obwodowej polineuropatii indukowaną chemioterapią. Preferowanym sposobem podawania bortezomibu jest forma podskórna ograniczająca znacznie występowanie polineuropatii. Ponadto w wytycznych zwrócono uwagę na porównywalną skuteczność schematów indukujących VTD i VRD, przy zdecydowanie większej toksyczności VTD – co uzasadniałoby stopniowe zastępowanie schematu VTD przez VRD, obecnie jednak lenalidomid nie jest refundowany w I linii leczenia (*Giannopoulos 2018*). Dodatkowo w tabeli przedstawiającej „schematy trójlekowe stosowane w leczeniu indukującym chorych kwalifikujących się do transplantacji” wykazano niewskazany w algorytmie postępowania schemat CTD (*Giannopoulos 2018*, tabela XIV na s. 13).

**Darzalex® (daratumumab)**

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

**Leczenie konsolidujące** polega na podaniu 2-3 cykli (lub 2-4)<sup>3</sup> leczenia indukującego po ASCT w pełnych lub zredukowanych dawkach (np. po leczeniu indukującym VTD i ASCT można podać VD, ograniczając ekspozycję na 2 potencjalnie neurotoksyczne leki). W badaniach wykazano zarówno korzyść z leczenia konsolidującego, jak i z **podtrzymującego**. Podejmując decyzję o przedłużonym leczeniu (konsolidacja, podtrzymanie) należy wziąć pod uwagę toksyczność leczenia oraz odległe skutki terapii (*Giannopoulos 2018*).

### 2.10.1.2 PTOK 2020

Według PTOK w leczeniu I linii szpiczaka plazmocytozowego wyróżnia się obecnie fazy: leczenia indukującego, tandemowej terapii dużymi dawkami melfalanu z przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych, konsolidacji i leczenia podtrzymującego. Wysokodawkową terapię melfalanem z ASCT należy przeprowadzić u wszystkich osób kwalifikujących się do tej procedury w ramach leczenia pierwszej linii, po zakończeniu leczenia indukującego remisję [IA] (*Jamroziak 2020*).

Terapia indukująca w tej grupie chorych ma na celu zredukowanie masy nowotworu przed procedurą HDT. Celem leczenia indukującego jest zatem uzyskanie maksymalnie głębokiej odpowiedzi przed etapem mobilizacji komórek krwiotwórczych, optymalnie co najmniej bardzo dobrej częściowej remisji (VGPR). Standardowo podaje się 3–6 cykli indukujących. W przypadku pogłębiającej się odpowiedzi i dobrej tolerancji można kontynuować leczenie, nie należy jednak przekraczać liczby 6 cykli indukujących [IA]. W leczeniu indukującym stosowane są różne schematy chemioterapii, których podstawą jest inhibitor proteasomu (bortezomib lub karfilzomib), lek immunomodulujący (talidomid lub lenalidomid) lub leki z obu wymienionych grup, w skojarzeniu z glikokortykosteroidem i ewentualnie innymi konwencjonalnymi chemioterapeutykami. Za optymalne leczenie indukujące przed ASCT uważa się obecnie **trójlekowe schematy chemioterapii z bortezomibem** [IA] (*Jamroziak 2020*).

W leczeniu indukującym u chorych kwalifikujących się do ASCT za najbardziej uzasadniony uznano wybór schematu **VTD**, a w drugiej kolejności – **VCD** [IA]. Wśród schematów często stosowanych wymieniono również protokół **PAD**. Preferencyjne stosowanie schematu VTD, a w dalszej kolejności – VCD uzasadniono, powołując się na:

<sup>3</sup> W źródłowym dokumencie (*Giannopoulos 2018*) wytycznych podano „2-3 cykli” w tekście (s. 169) i „2-4 cykle” na rycinie prezentującej algorytm postępowania (Ryc. 2. na s. 167).

**Darzalex® (daratumumab)**

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

- przewagę schematu VTD pod względem odsetka odpowiedzi całkowitych i odpowiedzi głębokich nad VCD w badaniu prospektywnym IFM2013-04 (przy czym schemat VTD powodował mniej powikłań hematologicznych, wiązał się jednak z wyższym ryzykiem neurotoksyczności);
- porównywalną skuteczność schematów VCD i PAD, przy mniejszej częstości powikłań (m.in. neurologicznych i zakrzepowo-zatorowych) u leczonych VCD – wykazaną w badaniu randomizowanym grupy niemieckiej (*Jamroziak 2020*).

Ponadto, w USA często stosowanym schematem leczenia jest schemat VRD. Jest to schemat prawdopodobnie równie skuteczny co VTD, przy znacznie mniejszym ryzyku polineuropatii. Schemat ten nie uzyskał jednak dotychczas rejestracji w leczeniu indukującym u kandydatów do HDT i ASCT (*Jamroziak 2020*).

Według PTOK nie ma obecnie podstaw do stosowania w indukcji schematów niezawierających bortezomibu (np. CTD) – z wyłączeniem sytuacji nadwrażliwości na ten lek (*Jamroziak 2020*).

Badania nad zastosowaniem schematów czterolekowych, początkowo łączących inhibitor proteasomu, lek immunomodulujący, klasyczny lek cytotoksyczny i steroid, nie wykazały ich przewagi w stosunku do schematów trójlekowych (np. VRDC vs VRD). Niemniej, wstępne wyniki trwających badań klinicznych nad **dobaniem daratumumabu do klasycznych trójlekowych schematów indukujących, na przykład VTD lub RVD** określono jako „bardzo obiecujące” (*Jamroziak 2020*).

Leczenie konsolidujące stanowi obecnie opcję postępowania [IVB]. Celem tego etapu terapii jest dalsza redukcja masy nowotworu po terapii HDT i ASCT. Leczenie konsolidujące najczęściej polega na podaniu kilku cykli **chemioterapii podobnej do indukującej**.

## 2.10.2 Wytyczne światowe – SITC 2020

Najnowsze, międzynarodowe zalecenia SITC odnoszą się wyłącznie do stosowania immunoterapii w leczeniu szpiczaka plazmocytozowego, z wyłączeniem terapii opartych na IMiDs (których stosowanie było przedmiotem wcześniejszych zaleceń, opublikowanych w 2016 r.). Sformułowano rekomendacje odnoszące się do immunoterapii zatwierdzonych do stosowania przez FDA (daratumumab, elotuzumab, isatuzumab), jak i pozostających w fazie badań klinicznych (CAR-T, BITE, koniugaty lek-przeciwciała, szczepionki przeciwnowotworowe; *Shah 2020*).

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Spośród rozpatrywanych immunoterapii jedynym lekiem rekomendowanym przez SITC do stosowania u chorych z nowym rozpoznaniem szpiczaka plazmocytoowego, kwalifikujących się do ASCT jest **daratumumab**. Na podstawie przeglądu badań klinicznych stwierdzono, że daratumumab jest przeciwciałem monoklonalnym o wykazanej skuteczności i bezpieczeństwie, wykazującym zwiększoną korzyść kliniczną w połączeniu z innymi lekami przeciwszpiczakowymi, co przy – dodatkowo - braku efektu nakładania się toksyczności oraz głębokich i długotrwałych odpowiedziach klinicznych, umiejscawia daratumumab na pozycji wiodącej terapii szpiczaka plazmocytoowego, zarówno w leczeniu pierwszoliniowym, jak i w leczeniu nawrotów/oporności (*Shah 2020*).

Szczegółowo, w odniesieniu do leczenia I linii pacjentów kwalifikujących się do ASCT (a także – w odniesieniu do wszystkich wskazań, obejmujących również rozważane), sformułowano następujące zalecenia (*Shah 2020*):

- daratumumab jest w w/w wskazaniu zatwierdzony do stosowania przez FDA i panel SITC rekomenduje jego stosowanie w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem (D-VTD);
- na podstawie nowych danych klinicznych panel SITC uznaje również za zasadne zalecenie stosowania schematu **D-VRD** (daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem) jako jedną z opcji schematu indukującego;
- nie osiągnięto konsensusu w odniesieniu do zastosowania daratumumabu w skojarzeniu z karfilzomibem, lenalidomidem i deksametazonem (D-KRD);
- do momentu udostępnienia odpowiednich danych z badań III fazy nie jest możliwe osiągnięcie konsensusu w odniesieniu do rekomendacji dotyczącej stosowania daratumumabu u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka cytogenetycznego, w szczególności w leczeniu I linii;
- w odczuciu panelu SITC nowa postać daratumumabu do podawania podskórnego będzie stanowiła wygodną dla pacjentów opcję terapii;
- w ośrodkach o ograniczonym dziennym czasie funkcjonowania, pierwsza dawka daratumumabu może zostać podzielona i podana jako dawka 8 mg/kg w ciągu 2 dni, przy medianie czasu trwania wlewu ok. 4 godzin każdego dnia; niemal wszystkie reakcje okołoinfuzyjne występują przy podaniu pierwszej dawki; czwarta i późniejsze dawki daratumumabu mogą być bezpiecznie podawane we wlewach 90-minutowych; dostępność rynkowa postaci podskórnej spowoduje zmniejszenie potrzeby dzielenia dawek.

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

## 2.10.3 Wytyczne europejskie

### 2.10.3.1 Anglia i Walia – NICE Pathways 2020, NICE Clinical Guideline 2016

W zaleceniach NICE, bazujących na rekomendacjach opartych na ocenie efektywności-kosztów poszczególnych technologii medycznych, opcjami zalecanymi w leczeniu indukującym w pierwszej linii terapii chorych kwalifikujących się do przeszczepu są schematy oparte na bortezomibie: **VD** i **VTD** (*NICE Pathways 2020, NICE 2016*). Zaznaczono ponadto, że z uwagi na niezłożenie analiz przez podmiot odpowiedzialny dla leku Revlimid nie sformułowano zaleceń dotyczących schematu opartego na lenalidomidzie – **VRD** (*NICE Pathways 2020*).

### 2.10.3.2 Szwajcaria – panel ekspertów 2019

Zgodnie z zaleceniami panelu szwajcarskich ekspertów klinicznych schematem indukcji preferowanym w I linii leczenia pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu jest protokół **VRD**. W drugiej kolejności zalecane są dwa inne schematy oparte na bortezomibie: **VCD** i **PAD** (bortezomib, doksorubicyna, deksametazon). Natomiast w przypadku braku możliwości zastosowania bortezomibu można zastosować schemat **KRD** lub **RD +/- cyklofosfamid**. W przypadku każdego z wymienionych schematów zaleca się podanie 4 cykli leczenia indukującego (*Samaras 2019*).

Mianem standardu opieki, który powinien zostać wdrożony u większości pacjentów po HDT i ASCT określono także leczenie podtrzymujące lenalidomidem. Natomiast decyzja o dodatkowej intensyfikacji leczenia, np. poprzez zastosowanie leczenia konsolidującego (np. 2 cykli VRD po HDT i ASCT) lub drugiego (tandemowego) przeszczepu powinna bazować na indywidualnym profilu ryzyka pacjenta i odpowiedzi na pierwszą HDT i ASCT. W szczególności **konsolidację z udziałem lenalidomidu** należy rozważyć u chorych, u których schemat indukujący nie obejmował skojarzenia PI i IMiD (*Samaras 2019*).

### 2.10.3.3 Europa - EMN 2018

Zgodnie z wytycznymi EMN z 2018 r. w leczeniu indukującym rekomendowane są schematy trójlekowe: **VTD** [1A], **VRD** [1B], **PAD** [1A] i **VCD** [1B]. Randomizowane porównania, które wskazywałyby na wyższość któregośkolwiek z wymienionych schematów nad pozostałymi nie są dostępne. Wybór schematu powinien opierać się na charakterystyce pacjenta i przewidywanej toksyczności leczenia. U chorych z obwodową polineuropatią zalecany jest wybór leków, których stosowanie nie jest związane z neurotoksycznością, tj. doksorubicyny, lenalidomidu i cyklofosfamidu. U chorych z zakrzepicą należy rozważyć

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych



zastosowanie leków nie powodujących zakrzepów (cyklofosfamid). Stosowanie lenalidomidu jest uzasadnione lepszym profilem toksyczności w porównaniu do talidomidu, a w porównaniu do doksorubicyny – zaletą doustnej drogi podania. Leczenie indukujące powinno być kontynuowane przez co najmniej 3-4 cykle, bez względu na schemat. Pacjenci leczeni w schemacie VTD, u których uzyskano odpowiedź >PR mogą kontynuować to leczenie przez kolejne 2 cykle (Gay 2018).

W leczeniu konsolidującym EMN zaleca zastosowanie jednego z dwóch schematów: **VTD** [2A] lub **VRD** [2A]. W przypadku obu wymienionych schematów zalecane jest podanie 2 cykli. Randomizowane porównania, które wskazywałyby na wyższość jednego z dwóch wymienionych schematów nie są dostępne. Wybór schematu powinien opierać się na charakterystyce pacjenta i przewidywanej toksyczności leczenia. Stosowanie lenalidomidu jest uzasadnione lepszym profilem toksyczności w porównaniu do talidomidu, jest także preferowane u chorych z obwodową polineuropatią (Gay 2018).

#### 2.10.3.4 Europa - ESMO 2017

W aktualnych wytycznych ESMO (2017 r.) u pacjentów kwalifikujących się do ASCT zalecane jest leczenie indukujące jednym z następujących schematów 3-lekowych: **VTD**, **VCD**, **PAD**, **VRD**. W zalecanym algorytmie leczenia nie ma natomiast leczenia konsolidującego (jako kolejny etap po ASCT zalecane jest leczenie podtrzymujące lenalidomidem; Moreau 2017).

Szczegółowo, w cytowanym dokumencie zawarto następujące stwierdzenia odnoszące się do schematów leczenia indukującego, wraz z oceną siły rekomendacji i jakości dowodów naukowych (Moreau 2017):

- Wdrożenie skojarzonych schematów opartych na nowych lekach spowodowało istotne zwiększenie odsetków odpowiedzi na leczenie indukujące. Schemat bortezomib-deksametazon, który wykazał przewagę nad klasycznym schematem VAD (winkrystyna + doksorubicyna + deksametazon HD) [II, B], został osią leczenia indukującego przed ASCT.
- Dla schematów z trzecim lekiem dodanym do połączenia bortezomib-deksametazon, tj. talidomidu (**VTD**), doksorubicyny (**PAD**), lenalidomidu (**VRD**) lub cyklofosfamid (**VCD**) wykazano wyższe odsetki odpowiedzi w badaniach II fazy.
- W trzech prospektywnych badaniach klinicznych wykazano już przewagę schematu **VTD** nad TD (talidomid + deksametazon) i nad schematem bortezomib-deksametazon [I, A].

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

- W dwóch badaniach prospektywnych porównano VCD vs PAD [II, B] i VTD vs VCD [II, B]. W pierwszym wykazano porównywalne odsetki odpowiedzi u leczonych VCD i PAD, przy niższej toksyczności VCD. W drugim – wyższą skuteczność VTD od VCD w odsetkach bardzo dobrej PR, przy wyższej częstości neuropatii obwodowej.
- W oparciu o odsetki odpowiedzi i traktując głębokość odpowiedzi i PFS jako surogaty wyniku klinicznego, **za standard opieki przed ASCT przyjmuje się schematy 3-lekowe, zawierające co najmniej bortezomib i deksametazon. W Europie najbardziej preferowanymi schematami są VTD i VCD.** Schemat VRD będzie prawdopodobnie szeroko stosowany po zatwierdzeniu przez EMA.
- Schemat karfilzomib + lenalidomid + deksametazon (KRD), obecnie w III fazie badań, jest związany z wysokimi odsetkami odpowiedzi, ale zatwierdzony jest obecnie do stosowania wyłącznie w leczeniu nawrotów.
- Przed pobraniem komórek do przeszczepu rekomendowane jest podanie 4-6 cykli leczenia indukującego.

W odniesieniu do leczenia konsolidującego stwierdzono, że w szeregu badań klinicznych wykazano pogłębienie odpowiedzi klinicznej (ang. *depth of response*). Niemniej nie ma jednak wystarczających dowodów uzasadniających rutynowe stosowanie leczenia konsolidującego w sytuacji dostępności terapii indukujących opartych na lekach nowej generacji. Badania, które pozwolą ocenić wpływ leczenia konsolidującego na wyniki terapii, w szczególności po ASCT I linii, są obecnie w toku (*Moreau 2017*).

## 2.10.4 Wytyczne amerykańskie

### 2.10.4.1 USA – NCCN 2020

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi NCCN standardowe leczenie u chorych na szpiczaka plazmocytozowego stanowią schematy trójlekowe. U chorych, u których leczenie nie może być rozpoczęte od skojarzenia trzech leków terapię można rozpocząć od schematu 2-lekowego, a trzeci lek dodać po uzyskaniu poprawy stanu ogólnego pacjenta. U pacjentów kwalifikowanych do przeszczepu ekspozycja na leki o działaniu mielotoksycznym (w tym alkilujące i nitrozomocznik) powinna być ograniczana przed pobraniem komórek macierzystych; pobranie materiału do przeszczepu należy rozważyć także przed przedłużoną ekspozycją na lenalidomid (*NCCN 2020*).

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Protokołami preferowanymi w leczeniu indukującym u nowo zdiagnozowanych chorych kwalifikujących się do przeszczepu macierzystych komórek krwiotwórczych (SCT, ang. *stem-cell transplant*) są schematy VRD [kategoria 1] i VCD [2A]. Wnioskowana terapia D-VTD jest rekomendowana do stosowania „w określonych sytuacjach klinicznych” [2A], podobnie jak VTD [1] (NCCN 2020). Wszystkie schematy indukujące wskazane w cytowanych wytycznych, wraz z kategorią rekomendacji, zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Leczenie I linii u chorych kwalifikujących się do SCT zalecane przez NCCN (NCCN 2020).

Zalecane leczenie I linii u chorych kwalifikujących się do SCT [kategoria rekomendacji]
<b>Schematy preferowane</b>
Bortezomib/lenalidomid/deksametazon [1]
Bortezomib/cyklofosfamid/dexamethason [2A]*
<b>Inne schematy rekomendowane</b>
Karfilzomib/lenalidomid/deksametazon [2A]
Iksazomib/lenalidomid/deksametazon [2B]
<b>Schematy przydatne w określonych sytuacjach klinicznych</b>
Bortezomib/dokсорubicyna/deksametazon [2A]
Karfilzomib/cyklofosfamid/deksametazon [2A]**
Iksazomib/cyklofosfamid/deksametazon [2A]**
Bortezomib/talidomid/deksametazon [1]
Cyklofosfamid/lenalidomid/deksametazon [2A]
<b>Daratumumab***†/bortezomib/talidomid/deksametazon [2A]</b>
Deksametazon/talidomid/cisplatyna/dokсорubicyna/cyklofosfamid/etopozyd/bortezomib†† (VTD-PACE) [2A]

\* schemat rekomendowany jako pierwszy wybór u chorych z ostrą niewydolnością nerek lub w przypadku braku dostępności schematu bortezomib/lenalidomid/deksametazon; do rozważenia zmiana na bortezomib/lenalidomid/deksametazon po uzyskaniu poprawy czynności nerek;

\*\* opcja dla pacjentów z niewydolnością nerek i/lub obwodową neuropatią;

\*\*\* daratumumab może zakłócać wyniki badań serologicznych i powodować wyniki fałszywie dodatnie pośredniego testu Coombs'a; typowanie i skrining powinny zostać przeprowadzone przed zastosowaniem daratumumabu;

† dotyczy zarówno daratumumabu i.v., jak i daratumumabu do podania s.c.; postacie i.v. i s.c. mają inne zalecenia dotyczące dawkowania i sposobu podawania;

†† schemat zasadniczo zarezerwowany do leczenia agresywnego szpiczaka plazmocytoowego

U chorych, u których po HTD i ASCT uzyskano odpowiedź na leczenie lub stabilizację choroby zalecane jest prowadzenie leczenia podtrzymującego (preferencyjnie lenalidomidem [1], po rozważeniu i przedyskutowaniu z pacjentem stosunku korzyści z leczenia podtrzymującego do ryzyka nowotworów wtórnych) lub włączenie do badania klinicznego. Nie jest natomiast zalecane leczenie konsolidujące (NCCN 2020).

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

### 2.10.4.2 USA – konsensus Mayo (sSMART) rev. 2020

W zaktualizowanych (maj 2020) zaleceniach amerykańskiej kliniki *Mayo* podkreślono, że na każdym etapie leczenia chorego z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytoowego preferowane jest włączenie do badania klinicznego. W przypadku braku takiej możliwości zalecane jest podejście określone akronimem sSMART (ang. *Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy*), w którym wyznaczono odrębne ścieżki leczenia dla pacjentów z określonymi nieprawidłowościami genetycznymi, określającymi grupy o różnym poziomie ryzyka (*sSMART 2020*).

W zaleceniach dla chorych kwalifikujących się do SCT wyróżniono następujące ścieżki postępowania dla trzech grup pacjentów (*sSMART 2020*):

- obecna nieprawidłowość t(11;14), t(6;14), trisomie: 4 cykle w schemacie **VRD**, następnie pobranie komórek macierzystych, ASCT (preferencyjnie) i leczenie podtrzymujące lanalidomidem lub kolejne 4 cykle VRD i lenalidomid w monoterapii do progresji – po czym przeprowadzenie odroczonego ASCT;
- obecna nieprawidłowość del 17p, amplifikacja 1q, t(4;14), t(14;16): 4 cykle **KRD** lub **D-VRD**, po czym ASCT (do rozważenia – tandemowa ASCT) i podtrzymanie lekiem z grupy PIs do progresji;
- szpiczak *double hit* lub *triple hit*: 4 cykle **D-VRD** (schemat preferowany) lub **KRD**, następnie ASCT (do rozważenia – tandemowa ASCT) i podtrzymanie lekiem z grupy PIs do progresji.

Nie jest zalecane rutynowe stosowanie leczenia konsolidującego, z wyjątkiem leczenia w ramach badań klinicznych lub szczególnych sytuacji klinicznych [LoE II, GoR B] (*Gonsalves 2019*).

### 2.10.4.3 Ameryka Północna - ASCO/CCO 2019

Kluczowe rekomendacje ASCO/CCO w odniesieniu do leczenia indukującego i/lub konsolidującego u chorych na szpiczaka plazmocytoowego kwalifikujących się do SCT są następujące (*Mikhael 2019*):

- Nie ustalono optymalnego schematu ani liczby cykli leczenia indukującego, niemniej przed pobraniem materiału do przeszczepu zalecane jest podanie co najmniej 3-4 cykli (**zawierających IMiD, PI i steroid**) [Typ rekomendacji: *evidence based*; jakość dowodów: pośrednia; korzyść przewyższa ryzyko; siła rekomendacji: umiarkowana].
- U potencjalnych kandydatów do SCT powinno się unikać stosowania leków związanych z toksycznością komórek macierzystych, takich jak melfalan i/lub przedłużonej ekspozycji na IMiDs

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

(> 4 cykli) przed pobraniem komórek macierzystych [Typ rekomendacji: *evidence based*; jakość dowodów: pośrednia; korzyść przewyższa ryzyko; siła rekomendacji: umiarkowana].

- Minimalna głębokość odpowiedzi wymagana do podjęcia SCT u chorych otrzymujących leczenie indukujące nie została ustalona. Pacjenci powinni być kierowani do wykonania SCT niezależnie od głębokości odpowiedzi [Typ rekomendacji: *evidence based*; jakość dowodów: pośrednia; korzyść przewyższa ryzyko; siła rekomendacji: umiarkowana].
- Leczenie konsolidujące nie jest rutynowo zalecane, ale może być rozważone w kontekście badania klinicznego. U pacjentów nie kwalifikujących się lub nie wyrażających zgody na leczenie podtrzymujące, można rozważyć podanie co najmniej 2 cykli leczenia konsolidującego [Typ rekomendacji: *evidence based*; jakość dowodów: pośrednia; korzyść przewyższa ryzyko; siła rekomendacji: umiarkowana]. Generalnie wykazano że, leczenie podtrzymujące lenalidomidem poprawia całkowite przeżycie i stanowi obecnie standard opieki. Nie ma żadnych danych uzasadniających stosowanie jakiegokolwiek leczenia konsolidującego, jeżeli stosowana jest terapia podtrzymująca lenalidomidem.
- Jakość i głębokość odpowiedzi powinna być oceniana wg kryteriów IMWG [Typ rekomendacji: *evidence based*; jakość dowodów: wysoka; korzyść przewyższa ryzyko; siła rekomendacji: silna].
- Celem pierwotnego leczenia u kandydatów do przeszczepu powinno być uzyskanie najgłębszej możliwej remisji. Negatywizacja MRD była związana z poprawą wyników leczenia, ale nie powinna stanowić podstawy wyznaczania celu leczenia poza kontekstem badań klinicznych [Typ rekomendacji: *evidence based*; jakość dowodów: wysoka; korzyść przewyższa ryzyko; siła rekomendacji: umiarkowana].

### 2.10.5 Podsumowanie przeglądu wytycznych klinicznych

W przeglądzie wytycznych klinicznych leczenia nowo rozpoznanego szpiczaka plazmocytoowego uwzględniono zalecenia towarzystw naukowych i paneli eksperckich opublikowane/zaktualizowane w latach 2017-2020, w tym wytyczne krajowe, zagraniczne i międzynarodowe.

Kluczowe zalecenia dotyczące leczenia indukującego i konsolidującego u chorych kwalifikujących się HDT i ASCT zestawiono w tabeli.

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Tabela 21. Podsumowanie kluczowych zaleceń wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia indukującego i konsolidującego u nowo rozpoznanych chorych na szpiczaka plazmocytoowego, kwalifikujących się HDT i ASCT.

Organizacja, rok (kraj)	Leczenie indukujące (przed HDT + ASCT)	Leczenie konsolidujące (po HDT + ASCT)
Polska		
PTHiT-PGSz 2018/2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>• preferowane: VTD*</li> <li>• inne zalecane: VCD, VRD, PAD</li> <li>• inne wymienione: CTD†</li> <li>• 3-4 cykli</li> </ul>	Decyzja z uwzględnieniem toksyczności leczenia i odległych skutków terapii. Schemat zastosowany w leczeniu indukującym, w pełnych lub zredukowanych dawkach (2-3/4 cykle**).
PTOK 2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>• najbardziej uzasadniony wybór: VTD</li> <li>• w drugiej kolejności: VCD</li> <li>• inne stosowane: PAD</li> <li>• inne wymienione: VRD (skuteczny ale <i>off-label</i>), CTD (tylko w przypadku nadwrażliwości na bortezomib)</li> <li>• „bardzo obiecujące” schematy 4-lekowe (badania w toku): oparte na daratumumabie (np. <b>D-VTD</b>, D-VRD)</li> <li>• standardowo 3-6 cykli, maks. 6 cykli</li> </ul>	Obecnie stanowi opcję postępowania. Najczęściej kilka cykli chemioterapii podobnej do indukującej.
Świat		
SITC 2020	Zalecane immunoterapie <sup>††</sup> : <b>D-VTD</b> , D-VRD.	Zalecane immunoterapie <sup>††</sup> : <b>D-VTD</b> , D-VRD.
Europa - międzynarodowe i krajowe		
NICE <i>Pathways</i> 2019, NICE <i>Clinical Guideline</i> 2016/2018 (Anglia i Walia)	Zalecane: VD, VTD.	Brak zaleceń.
Panel ekspertów klinicznych – Samaras i in. 2019 (Szwajcaria)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• preferowane: VRD</li> <li>• inne rekomendowane: VCD, PAD</li> <li>• gdy nie można zastosować bortezomibu: KRd, RD, CRD</li> <li>• 4 cykle</li> </ul>	Do rozważenia na podst. indywidualnego profilu ryzyka pacjenta i odpowiedzi na pierwszą HDT i ASCT. U chorych, u których indukcja nie obejmowała PI i IMiD - do rozważenia konsolidacja z udziałem lenalidomidu (np. 2 cykle VRD).
EMN 2018 (Europa)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rekomendowane, kat. 1A: VTD, PAD</li> <li>• rekomendowane, kat. 1B: VRD, VCD</li> <li>• ≥3-4 cykle; w przypadku uzyskania &gt;PR na VTD możliwość podania kolejnych 2 cykli</li> </ul>	Rekomendowane: VTD [2A], VRD [2A].
ESMO 2017 (Europa)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• preferowane w Europie: VTD, VCD</li> <li>• inne rekomendowane: PAD, VRD</li> <li>• 4-6 cykli</li> </ul>	W sytuacji dostępności terapii indukujących opartych na lekach nowej generacji nie ma wystarczających dowodów uzasadniających rutynowe stosowanie leczenia konsolidującego.
Ameryka Płn. – międzynarodowe i krajowe		
NCCN 2020 (USA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• preferowane: VRD [1], VCD [2A]</li> <li>• inne rekomendowane: KRd [2A], IRd [2B]</li> <li>• przydatne w określonych sytuacjach klinicznych: PAD [2A], ICd [2A], VTD [1], CRD [2A], <b>D-VTD</b> [2A], VTD-PACE [2A]</li> </ul>	Nie jest zalecane.

#### Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Organizacja, rok (kraj)	Leczenie indukujące (przed HDT + ASCT)	Leczenie konsolidujące (po HDT + ASCT)
Mayo Clinic (sSMART) 2019/2020 (USA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>VRD, KRd lub D-VRD – w zależności od stopnia ryzyka cytogenetycznego</li> <li>4 cykle (ewentualnie +4 dodatkowe cykle VRD w ścieżce odroczonego ASCT)</li> </ul>	Nie zalecane rutynowo, tj. poza badaniami klinicznymi i szczególnymi sytuacjami klinicznymi.
ASCO/CCO 2019 (Am. Płn.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>IMiD + PI + steroid (nie ustalono optymalnego schematu)</li> <li>≥3-4 cykle</li> </ul>	Nie zalecane rutynowo. Można rozważyć u pacjentów nie wyrażających zgody na leczenie podtrzymujące (≥2 cykle).

† schemat CTD nie został jednak ujęty w algorytmie postępowania leczniczego proponowanego przez PTHiT-PGSz; nie jest jasne, czy jest on rekomendowany przez autorów wytycznych do stosowania w indukcji/konsolidacji przed HDT i ASCT;

†† cytowane zalecenia SITC odnoszą się wyłącznie do immunoterapii, z wyłączeniem IMiDs;

\* ze zwróceniem szczególnej uwagi na objawy obwodowej polineuropatii indukowanej chemioterapią;

\*\* w źródłowym dokumencie (*Giannopoulos 2018*) podano „2-3 cykli” w tekście (s. 169) i „2-4 cykle” na rycinie prezentującej algorytm postępowania (Ryc. 2. na s. 167)

Schematami najpowszechniej zalecanymi obecnie **w leczeniu indukującym** u nowo rozpoznanych chorych na szpiczaka plazmocytozowego, kwalifikujących się HDT i ASCT, są schematy trójlewkowe, oparte na bortezomibie, w połączeniu z lekiem immunomodulującym lub lekiem alkilującym i z deksametazonem. tj.: **VTD** (bortezomib, talidomid, deksametazon), **VCD** (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon), **VRD** (bortezomib, lenalidomid, deksametazon) i **PAD** (bortezomib, doksorubicyna, deksametazon). W niektórych nowszych dokumentach wskazywane są także schematy z udziałem innego inhibitora proteosomu - KRd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon) i/lub IRD (iksazomib, lenalidomid, deksametazon) i schematy 4-lekowe oparte na daratumumabie (D-VTD i D-VRD), a także inne, zalecane do stosowania w szczególnych sytuacjach klinicznych (ICd, RD, CRD, VTD-PACE). Dodatkowo NICE nadal rekomenduje dwulekowy schemat VD (poza VTD). Schematy wskazywane jako preferowane oraz siła rekomendacji były różnicowane pomiędzy poszczególnymi dokumentami. W polskich zaleceniach (PTHiT-PGSz na rok 2018/2019 i PTOK 2020) jako preferowany/„najbardziej uzasadniony wybór” wskazano schemat VTD. W wytycznych ESMO jako preferowane w Europie wskazano schematy VTD i VCD. Z kolei w wytycznych amerykańskich stosowanie schematów z udziałem talidomidu (w tym VTD) ograniczono do szczególnych sytuacji klinicznych (NCCN 2020) lub nie uwzględniono (*Mayo Clinic - sSMART 2019/2020*). Pewne różnicowanie wykazywały także zalecenia dotyczące liczby cykli leczenia indukującego – od 3-4 zalecanych cykli (PTHiT-PGSz) do 4-6 cykli (PTOK, ESMO).

Jeszcze większe różnicowanie wykazują zalecenia dotyczące **leczenia konsolidującego**. W wytycznych PTHiT-PGSz leczenie konsolidujące zostało uwzględnione w algorytmie postępowania (2-3/4 cykli schematu stosowanego w indukcji, w pełnych lub zredukowanych dawkach), jakkolwiek zaznaczono, że decyzja dotycząca jego zastosowania powinna zostać podjęta z uwzględnieniem toksyczności leczenia i odległych skutków terapii (*Giannopoulos 2018*). Leczenie konsolidujące zostało również uwzględnione jako

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

etap terapii w wytycznych *European Myeloma Network* (zalecane schematy: VTD lub VRD). W polskich wytycznych PTOK leczenie konsolidujące określono jako „opcję” postępowania (*Jamroziak 2020*). W pozostałych dokumentach leczenie konsolidujące określono jako „niezalecane rutynowo” (tj. do stosowania tylko u wybranych pacjentów, np. u których nie przeprowadzono standardowego leczenia indukującego lub nie wyrażających zgody na leczenie podtrzymujące) lub też nie zostało uwzględnione w ogóle (NCCN). Zalecenia odstąpienia od rutynowego stosowania leczenia konsolidującego uzasadniano brakiem wystarczających dowodów korzyści ze stosowania takiego leczenia u chorych otrzymujących leczenie indukujące z udziałem nowych leków przeciwszpiczakowych i/lub wykazaną skutecznością leczenia podtrzymującego. W kontekście przywoływanej przez autorów wytycznych skuteczności leczenia podtrzymującego należy zauważyć, że jako preferowane leczenie podtrzymujące wskazywano na ogół monoterapię lenalidomidem – lekiem nieobjętym w Polsce refundacją w leczeniu chorych nowo zdiagnozowanych. Zalecenia dotyczące leczenia konsolidującego powinny być zatem interpretowane w kontekście zróżnicowanych regionalnie ograniczeń dostępności terapii indukujących i podtrzymujących.

Analizując rekomendacje dotyczące wnioskowanej terapii D-VTD należy mieć na uwadze, że jest to schemat nowy, pierwszy raz zatwierdzony do stosowania we wrześniu 2019 r. – w USA (*FDA 2019*), a na terytorium Unii Europejskiej - w styczniu bieżącego roku (*KE 2020*). W związku z tym wnioskowana terapia znajduje się wśród schematów rekomendowanych tylko w światowych wytycznych SITC, z lipca 2020 r. (poświęconych wyłącznie immunoterapii) oraz w amerykańskich wytycznych NCCN, zaktualizowanych w maju 2020 r. (*NCCN 2020*). Członkowie międzynarodowego panelu eksperckiego SITC uznali, że dostępne dowody naukowe odnoszące się do skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa daratumumabu uzasadniają określenie tego leku mianem wiodącej (kluczowej) terapii szpiczaka plazmocytowego, między innymi - w leczeniu pierwszoliniowym. Podkreślono, że kojarzenie daratumumabu z innymi lekami przeciwszpiczakowymi prowadzi do zwiększenia korzyści klinicznych przy braku efektu nakładania się toksyczności; w odniesieniu do skuteczności terapii opartych na daratumumabie zwrócono uwagę w szczególności na uzyskiwanie głębokich i długotrwałych odpowiedzi na leczenie. W leczeniu pacjentów z nowym rozpoznaniem szpiczaka plazmocytowego, kwalifikujących się do ASCT panel SITC rekomenduje stosowanie daratumumabu zarówno w ramach schematu D-VTD, jak i D-VRD. Autorzy cytowanych wytycznych zwracają również uwagę na nową postać daratumumabu do wstrzyknięć podskórnych, która w opinii członków panelu będzie opcją wygodną zarówno dla pacjenta, jak i – z uwagi krótszy czas podania - dla świadczeniodawców (*Shah 2020*). Z kolei NCCN rekomenduje stosowanie schematu D-VTD [kategoria rekomendacji: 2A] jako przydatnego „w określonych sytuacjach klinicznych”, podobnie jak VTD. Jak wyjaśniono w dyskusji cytowanego dokumentu w odniesieniu do schematu VTD, talidomid nie

**Darzalex® (daratumumab)**

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych



jest lekiem powszechnie stosowanym w USA, natomiast w innych regionach świata, w tym w krajach o ograniczonych zasobach, należy do leków o większej dostępności (także finansowej). Z uwagi na brak aktualizacji dyskusji od czerwca 2019 r. nie odniesiono się w niej do schematu D-VTD, niemniej z uwagi na skład tego protokołu (daratumumab + schemat VTD) należy przypuszczać, że również w tym przypadku powodem ograniczenia rekomendacji NCCN do „określonych sytuacji klinicznych” jest ograniczone stosowanie talidomidu w USA (NCCN 2020). Podobnie, można zauważyć, że w innych amerykańskich wytycznych, również aktualizowanych w maju 2020 (konsensus sSMART), wśród rekomendowanych znalazł się inny schemat czterolekowy oparty na daratumumabie, ale bez udziału talidomidu (z lenalidomidem) - D-VRD (sSMART 2020). Odnalezione wytyczne europejskie, międzynarodowe, jak i krajowe (PTHiT-PGSz), w większości były aktualizowane przed datą rejestracji wnioskowanej terapii. Mając na uwadze brak systemowych ograniczeń w stosowaniu talidomidu w Europie i pozytywne rekomendacje dla schematu VTD w wytycznych ESMO, EMN, NICE i PTHiT-PGSz, można spodziewać się analogicznie pozytywnych rekomendacji dla skuteczniejszego schematu D-VTD w kolejnych edycjach wytycznych europejskich towarzystw naukowych. W najpóźniej zaktualizowanych wytycznych PTOK 2020 (z maja 2020 r.) terapię opartą na dodaniu daratumumabu do klasycznych schematów trójlekowych, w tym do VTD, określono jako „bardzo obiecujące” – w oparciu o wstępne wyniki trwających badań klinicznych.

## 2.11 Niezaspokojone potrzeby (ang. *unmet needs*)

Leczenie szpiczaka plazmocytozowego do ok. 2000 roku opierało się na chemioterapii (głównie leki alkilujące), kortykosteroidach i ASCT. Przełomową zmianą w leczeniu tej choroby było wprowadzenie ponad 15-10 lat temu nowych leków, takich jak pierwszy inhibitor proteasomu (PIs) – bortezomib oraz leków immunomodulujących (IMiDs) – talidomidu i lenalidomidu. Kolejną istotną możliwość poprawy sytuacji chorych przyniosło dopuszczenie do obrotu w latach 2015-2016 PIs nowej generacji (karfilzomib, iksazomib), przeciwciał monoklonalnych (daratumumab i elotuzumab) oraz inhibitora deacetyazy histonowej (panobinostat). Dostępność nowych leków i klas leków, dało możliwość tworzenia nowych schematów skojarzonych (Dingli 2017, Jamroziak 2018). W praktyce rzeczywiste możliwości poprawy sytuacji chorych, niezależnie od postępów naukowych, uzależnione są od polityki refundacyjnej danego kraju. W Polsce w ostatnich latach poprawiono w istotny sposób możliwości leczenia chorych z opornością i/lub nawrotem po wcześniejszych liniach leczenia (od 2013 r. refundacją zostały objęte: lenalidomid – w skojarzeniu z deksametazonem, pomalidomid - z deksametazonem, karfilzomib - z lenalidomidem i deksametazonem oraz daratumumab – z bortezomibem i deksametazonem).

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Pomimo wspomnianych postępów w terapii, szpiczak plazmocytowy pozostaje chorobą nieuleczalną, nawracającą, w której kolejne remisje utrzymują się przez coraz krótszy okres czasu, po czym dochodzi do oporności na wszystkie możliwe do zastosowania opcje leczenia. W opinii Europejskiej Agencji Leków nadal istnieje potrzeba rozwijania kolejnych opcji terapii, prowadzących do uzyskanie głębszych odpowiedzi przed i po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych, przy utrzymaniu akceptowalnego, nie pogorszonego profilu toksyczności (EMA 2019).

Ze względu na rzadkość i ciężkość szpiczaka plazmocytozowego oraz ograniczone możliwości terapii, daratumumab uzyskał status leku sierocego w leczeniu szpiczaka plazmocytozowego w Unii Europejskiej w sierpniu 2013 r. (KE 2013, EMA 2013). Pomimo postępów w terapii szpiczaka, jakie zaszły od daty wydania pierwotnej decyzji, status leku sierocego dla daratumumabu został podtrzymany po pierwszej rejestracji produktu leczniczego Darzalex w maju 2016 r. Opiniujący z ramienia EMA Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych (COMP, ang. *Committee for Orphan Medicinal Products*) rekomendował podtrzymanie statusu leku sierocego, ponieważ uznano, że szpiczak plazmocytowy nadal pozostaje rzadką, chorobą ciężką, wyniszczającą chorobą prowadzącą do śmierci. Jakkolwiek w okresie, jaki upłynął od przyznania statusu leku sierocego daratumumabowi w 2013 r. szereg leków zostało zatwierdzonych do stosowania w leczeniu szpiczaka plazmocytozowego w leczeniu pierwszej i kolejnych linii, stwierdzono, że nowa terapia oparta na leku Darzalex stanowi istotną korzyść dla docelowej grupy chorych (EMA 2016).

Jak opisano w rozdziale 2.8, szpiczak plazmocytowy jest chorobą w bardzo istotny sposób obniżającą jakość życia dotkniętych nią osób. U chorych poddawanych w I linii leczenia procedurze ASCT dochodzi do przejściowego obniżenia QoL, jednak w dłuższej perspektywie czasowej terapia I linii z udziałem ASCT prowadzi do poprawy jakości życia względem wartości wyjściowej. Analogicznej poprawy QoL nie uzyskuje się już natomiast w leczeniu nawrotów. Od czasu wprowadzenia do terapii przeciwszpiczakowej inhibitorów proteasomu i leków immunomodulujących wielu pacjentów uzyskuje w pierwszej linii głęboką, długotrwałą odpowiedź na leczenie, związaną z kontrolą objawów choroby i prowadzącą do wydłużenia życia. U chorych ze szpiczakiem nawrotowym i/lub opornym, stanowiących populację w gorszym stanie ogólnym, dążenie do uzyskania głębokiej odpowiedzi może być natomiast związane z ryzykiem nieakceptowalnej toksyczności. Z tego względu dążenie do osiągnięcia maksymalnie głębokiej odpowiedzi na leczenie jest szczególnie istotnym celem leczenia pierwszoliniowego (Martino 2019).

**Darzalex® (daratumumab)**

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Istotność niezwłocznego wdrażania do praktyki klinicznej leczenia szpiczaka plazmocytoowego nowych, wielolekowych schematów leczenia indukującego w leczeniu nowo rozpoznanych pacjentów wynika także z biologii tego nowotworu. Jak wskazano w zaleceniach Polskiej Grupy Szpiczakowej „Przebyta terapia, usuwając kłony lekowrażliwe, zwalnia zasoby niszy szpikowej dla klonów agresywnych, czemu towarzyszy kumulacja aberracji wywołana niestabilnością genomu. Wobec tego za konieczne uważa się wczesne stosowanie wielolekowych terapii o możliwie najwyższej skuteczności wobec różnorodnych klonów szpiczaka.” (Giannopoulos 2018, s. 18).

Jak podkreślił w niedawno opublikowanym raporcie dotyczącym doświadczeń polskich chorych na szpiczaka plazmocytoowego jeden z polskich ekspertów, szpiczak plazmocytoowy jest chorobą nawrotową, w czasie której pacjenci poddawani są leczeniu nawet kilkunastoma różnymi schematami terapii. Uzyskanie dalszej poprawy rokowania u chorych na szpiczaka plazmocytoowego w Polsce wymaga dalszego poszerzania dostępności nowoczesnych terapii. Szczególnie istotne jest udostępnienie pacjentom szerokiego wachlarza leków dopuszczonych do obrotu, w tym możliwości ich stosowania w najskuteczniejszych kombinacjach. Tylko taka sytuacja pozwala na dobór optymalnej terapii, odpowiednio do indywidualnego profilu pacjenta i aktualnego stadium przebiegu jego choroby (opinia prof. Krzysztofa Jamroziaka w: *Raport Takeda 2020*). Jednocześnie ankietowani pacjenci (N = 100), jak i opiekunowie osób chorych (N = 101) w większości (59% pacjentów i 61% opiekunów) ocenili dostęp do leczenia szpiczaka plazmocytoowego w Polsce jako zły, a jako przyczyny wskazywano głównie długotrwały brak refundacji najnowszych leków lub ograniczanie ich dostępności – jedynie dla części chorych (*Raport Takeda 2020*).

W ostatnich latach możliwości terapii szpiczaka plazmocytoowego w Polsce zostały poszerzone o nowe opcje leczenia chorych z opornością i/lub nawrotem po wcześniejszych liniach leczenia, podczas gdy pula nowych leków przeciwszpiczakowych refundowanych w ramach terapii I linii, w tym u chorych kwalifikowanych do ASCT, ograniczona jest obecnie do jednego, najstarszego PI (bortezomib) i jednego, najstarszego IMiD (talidomid). Wobec wskazanej wyżej ciężkości i nieuleczalności szpiczaka plazmocytoowego, jak również zasadności wdrażania możliwie najskuteczniejszych terapii w jak najwcześniejszym etapie zaawansowania choroby objawowej, uzasadnioną zarówno z biologią tego nowotworu, jak i możliwością zastosowania na wczesnym etapie bardziej agresywnego leczenia, prowadzącego do uzyskania głębokiej, długotrwałej remisji, a tym samym - do wydłużenia czasu do zastosowania kolejnych linii terapii, widoczna jest zatem niezaspokojona potrzeba nowej, skuteczniejszej terapii indukującej/konsolidującej I linii, optymalnie - z uwzględnieniem leku o nowym mechanizmie działania.

**Darzalex® (daratumumab)**

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

### 3 Definicja populacji docelowej

Definicję populacji docelowej w analizach HTA oparto na projekcie wnioskowanego programu lekowego „Leczenie chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytowego (ICD10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem” (patrz: Załącznik 10.5). Docelową populację programu stanowią dorośli pacjenci z nowym rozpoznaniem szpiczaka plazmocytowego, kwalifikujący się do leczenia chemioterapią wysokodawkowaną i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych. [REDACTED]

[REDACTED]. Pełne zapisy wnioskowanego programu lekowego zamieszczono w załączniku 10.5.

Zgodnie z warunkami dopuszczenia do obrotu produkt leczniczy Darzalex w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytowym, którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (*ChPL Darzalex*). [REDACTED]

### 4 Liczebność populacji docelowej

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie przeprowadzonej 29 kwietnia 2020 roku dyskusji panelu eksperckiego, na temat zastosowania daratumumabu w skojarzeniu ze schematem chemioterapii VTD w leczeniu nowo zdiagnozowanych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych. Podstawą oszacowania jest uzyskany w trakcie panelu konsensus.

W poniższej tabeli przedstawiono prognozowaną liczbę nowych rozpoznań szpiczaka plazmocytowego w Polsce, oszacowaną przez ekspertów na lata 2022-2026.

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Tabela 22. Prognoza liczby nowych rozpoznań szpiczaka plazmocytoowego w Polsce w latach 2022-26.

Prognoza	2022	2023	2024	2025	2026
Liczba nowych rozpoznań MM	■	■	■	■	■
Pacjenci kwalifikujący się do CTH de- dykowanej MM	■	■	■	■	■

Zgodnie z konsensusem ekspertów, zakładana liczba nowych rozpoznań szpiczaka plazmocytoowego w Polsce w 2022 roku wynosi ■ przypadków i rośnie w tempie wykładniczym o ■ rocznie. Zdaniem ekspertów około ■ nowo rozpoznanych pacjentów kwalifikuje się do otrzymania chemioterapii. Dla porównania, wstępne analizy danych NFZ z roku 2016 wskazują na ponad 2000 nowo rozpoznanych chorych na szpiczaka, z których u ponad 1600 rozpoczęto leczenie (*Giannopoulos 2018*).

Najważniejszym kryterium zawężającym populację docelową jest kwalifikacja do ASCT. Oszacowany przez ekspertów odsetek pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu wynosi ■. Wśród tych pacjentów znacząca ilość, około ■ leczona jest z wykorzystaniem terapii VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon). Należy mieć na uwadze, że wnioskowana terapia polega na dodaniu daratumumabu do schematu VTD – uzasadnione jest zatem założenie, że będzie ona stosowana u pacjentów, którzy mogą otrzymać (i aktualnie – otrzymują) optymalny schemat VTD. Natomiast pacjenci, u których schematu VTD nie można zastosować, np. ze względu na obecność przeciwwskazań, nie będą również kwalifikowani do wnioskowanej terapii D-VTD.

Biorąc pod uwagę odsetki oszacowane przez ekspertów oraz przedstawioną wcześniej prognozę liczby pacjentów ■ w kolejnych latach horyzontu czasowego, ■, co przedstawia Tabela 23.

Tabela 23. Prognoza liczebności populacji docelowej w latach 2022-2026.

Prognoza	2022	2023	2024	2025	2026
Populacja kwalifikowana do ASCT	■	■	■	■	■
Pacjenci otrzymujący schemat VTD	■	■	■	■	■
Liczebność populacji docelowej	■	■	■	■	■

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Szczegółowo oszacowanie liczebności docelowej populacji w pierwszych latach refundacji wnioskowanej terapii zostanie przedstawione w analizie wpływu na budżet.

## 5 Opis ocenianej interwencji

Daratumumab jest pierwszym zarejestrowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko antygenom powierzchniowym komórek szpiczakowych – CD38. Jest to lek wykazujący liczne, odrębne mechanizmy aktywności przeciwszpiczakowej. Związanie antygenu CD38 przez daratumumab doprowadza do lizy komórki szpiczakowej wskutek uformowania na jej powierzchni kompleksu atakującego błonę, na drodze indukcji układu dopełniacza. Równocześnie dochodzi do aktywacji procesu cytotoksyczności zależnej od przeciwciał (ADCC, ang. *antibody-dependent cellular cytotoxicity*), w którym komórki efektorowe indukują śmierć komórki nowotworowej na drodze wiązania z fragmentem Fc przeciwciała. Aktywacja ADCC przez daratumumab odbywa się w obecności komórek podścieliska szpiku kostnego, co może wskazywać na, przynajmniej częściowe, znoszenie ochronnego wpływu mikrośrodowiska nisz szpikowych na komórki szpiczakowe. Istotną rolę w aktywności przeciwszpiczakowej daratumumabu odgrywa ponadto immunofagocytoza, jak i zdolność do bezpośredniej indukcji apoptozy komórek szpiczaka wskutek interakcji leku z receptorem dla Fc. Daratumumab wykazuje również działanie immunomodulujące, między innymi poprzez wpływ na CD38-dodatnie regulatorowe komórki T, co skutkuje zmniejszeniem ich potencjału immunosupresyjnego, prowadząc do zwiększenia liczebności i nasilenia aktywności limfocytów T cytotoksycznych i pomocniczych (*Salomon-Perzyński 2017, ChPL Darzalex*).

Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku Darzalex na terytorium Unii Europejskiej (UE) zostało wydane przez Komisję Europejską (KE) w dniu 20 maja 2016 r., dla monoterapii daratumumabem, we wskazaniu leczenia chorych na szpiczaka plazmocytozowego nawrotowego i opornego (*KE 2020*). Rejestracja ta była poprzedzona przyznaniem daratumumabowi w lipcu 2013 roku statusu leku sierocego we wskazaniu leczenia szpiczaka plazmocytozowego, ze względu na rzadkie występowanie i ciężkość choroby oraz ograniczoną skuteczność dostępnych terapii (*KE 2013, EMA 2013*). Decyzją z dnia 24 maja 2016 r. status leku sierocego został podtrzymany po uzyskaniu dopuszczenia produktu leczniczego Darzalex do obrotu (*EMA 2016*). Wnioskowane wskazanie leczenia daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem u nowo zdiagnozowanych chorych kwalifikujących się do HDT i ASCT jest trzecim rozszerzeniem rejestracji leku Darzalex (tj. czwartym wskazaniem

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

zarejestrowanym w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego), zatwierdzonym przez KE decyzją z dnia 20 stycznia 2020 r. (KE 2020).

W podsumowaniu oceny stosunku korzyści do ryzyka, przeprowadzonej w toku procedury rejestracyjnej wnioskowanej terapii stwierdzono, że zastosowanie daratumumabu w skojarzeniu ze standardowym schematem indukującym VTD, prowadzi do uzyskiwania głębszych odpowiedzi w dniu 100 po ASCT, poprzez zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania rygorystycznej remisji całkowitej (sCR), negatywizacji MRD, jak również - uzyskania remisji całkowitej lub lepszej, w leczeniu I linii pacjentów kwalifikujących się do ASCT. W ocenie EMA wyższy odsetek pacjentów uzyskujących głębsze odpowiedzi na leczenie po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych jest wynikiem wysoce istotnym klinicznie (*high clinical relevance*; EMA 2019, s. 75). Wpływ ocenianej terapii na drugorzędowe punkty końcowe – całkowite przeżycie i przeżycie wolne od progresji choroby, pomimo względnej niedojrzałości danych, oceniono jako korzystny. Pod uwagę wzięto również dowiedzioną uprzednio, istotną statystycznie i klinicznie skuteczność daratumumabu w leczeniu chorych ze szpiczakiem nawrotowym i/lub opornym na leczenie, niekwalifikujących się do HDT i ASCT (EMA 2019).

Ocenianą interwencję stanowi leczenie skojarzone daratumumabem w postaci i.v. lub s.c. z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem (schemat D-VTD). Daratumumab i.v. w dawce 16 mg/kg masy ciała będzie podawany we wlewie dożylnym: (1) w leczeniu indukcyjnym raz w tygodniu w tygodniach 1-8 i co dwa tygodnie w tygodniach 9-16 oraz (2) w leczeniu konsolidującym co dwa tygodnie w tygodniach 1-8. Daratumumab s.c. w dawce 1800 mg/podanie będzie podawany podskórnie: (1) w leczeniu indukcyjnym raz w tygodniu w tygodniach 1-8 i co dwa tygodnie w tygodniach 9-16 oraz (2) w leczeniu konsolidującym co dwa tygodnie w tygodniach 1-8. Zmiany dawkowania oraz szybkości infuzji będą prowadzone zgodnie z ChPL. Przed i po infuzji lub wstrzyknięciu daratumumabu należy podać leki zmniejszające ryzyko wystąpienia reakcji okołoinfuzyjnych / okołoiniekcyjnych, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

W literaturze dostępne są wyniki pierwotnych badań klinicznych, jak i opracowań wtórnych, które porównują zastosowanie dożylne i podskórne daratumumabu w monoterapii u chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego lub oceniają podskórne podawanie leku w skojarzeniu z innymi terapiami u chorych z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytoowym, kwalifikujących się lub nie do ASCT, a także pacjentów z RRMM.

**Darzalex® (daratumumab)**

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

W próbie *COLUMBA (Mateos 2020)* porównano oba rodzaje podania daratumumabu w monoterapii (1800 mg s.c. vs 16 mg/kg i.v.) u 522 chorych z RRMM, którzy otrzymali  $\geq 3$  linie wcześniejszego leczenia, w tym terapię immunomodulującą i inhibitor proteasomu. Częstość ORR była podobna między wyróżnionymi podgrupami (odpowiednio 41% vs 37%, OR = 1,19 [95% CI: 0,22; 1,69]), podobnie jak i VGPR (odpowiednio 19% vs 17%, OR = 1,16 [95% CI: 0,73; 1,85]). Również wartości maksymalnego stężenia minimalnego  $C_{\text{trough}}$  (*maximum trough concentration*) były zbliżone – 593  $\mu\text{g/ml}$  dla podania podskórnego i 522  $\mu\text{g/ml}$  dla podania dożylnego. Mediana przeżycie wolnego od progresji choroby wyniosła natomiast odpowiednio 5,6 miesiąca vs 6,1 miesiąca, HR = 0,99 (95% CI: 0,78; 1,26),  $p = 0,93$ . Na podstawie wyników dla głównych punktów końcowych – ogólnej odpowiedzi na leczenie i maksymalnego  $C_{\text{trough}}$  – wykazano, że pod względem skuteczności i farmakokinetyki podanie dożylne daratumumabu nie było gorsze (*non-inferior*) niż dożylne podanie tego leku. Dodatkowo wskazano na lepszy profil bezpieczeństwa podania podskórnego, które charakteryzowała niższa częstość reakcji związanych z podaniem leku (OR = 0,28 [95% CI: 0,18; 0,44],  $p < 0,0001$ ) oraz krótszy czas podania leku (około 5 minut).

W badaniu *PLEIADES (Chari 2019)* oceniono natomiast podawany podskórnie daratumumab, który stosowano w skojarzeniu z VRD u 67 chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do ASCT, w skojarzeniu z VMP u 67 pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytoowym, którzy nie kwalifikowali się do ASCT i w skojarzeniu z Rd u 65 pacjentów z RRMM. W pierwszej kohorcie pacjentów, która jest zgodna z populacją docelową niniejszego raportu (choć niezgodna jest oceniana interwencja, biorąc pod uwagę skojarzenie z daratumumabem) wykazano, że w okresie obserwacji o medianie około 4 miesięcy ORR wyniósł 97%, VGPR 71,6%, a profil bezpieczeństwa był podobny do oceny bezpieczeństwa dla dożylnego podania daratumumabu w standardowych skojarzeniach.

Jak wskazali autorzy opracowania wtórnego *Paul 2020*, wartość ORR z próby *PLEIADES* była porównywalna do osiągniętej w próbie *GRIFFIN* (94%), gdzie u pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytoowym, kwalifikujących się do ASCT, analizowano podanie dożylne daratumumabu w skojarzeniu z VRD (*Voorhees 2019*). W opracowaniu podkreślono również, że dane porównujące podanie podskórne i dożylne daratumumabu w monoterapii potwierdzają ich równoważność pod względem skuteczności, a także sugerują lepszą tolerancję podskórnej formy podania, co jest widoczne w znacznie niższej częstości reakcji związanych z wlewem oraz dowodzą poprawy jakości życia, mniejszego wykorzystania zasobów opieki medycznej, jak i zwiększenia korzyści ekonomicznych w postaci skrócenia czasu wolnego od pracy i zwiększonej wydajności na skutek krótszego czasu podawania leku. Opisane powyżej

**Darzalex® (daratumumab)**

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych



próby stanowiły podstawę zarejestrowania przez EMA podskórnego podawania daratumumabu we wszystkich dotychczasowych wskazaniach i skojarzeniach dotyczących podania dożylnego, w tym w skojarzeniu z VTD u pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym i kwalifikujących się do ASCT (*Janssen 2020*).

Dawkowanie pozostałych leków również uwzględniono w opisie wnioskowanego programu. Bortezomib będzie stosowany w formie proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o mocy 3,5 mg (do wstrzyknięć i.v. lub s.c.), a talidomid (100 mg dziennie) i deksametazon (40 mg dziennie) – doustnie. Szczegółowo dawkowanie i rytm podawania leków w poszczególnych cyklach schematu D-VTD opisano w rozdz. 5.1 na podst. ChPL Darzalex. Przed rozpoczęciem terapii D-VTD zaleca się profilaktykę przeciw-wirusową, zapobiegającą reaktywacji wirusa półpaśca (Załącznik 10.5).

Leczenie w programie może zostać ukończone przed podaniem przewidzianej liczby cykli w przypadku wystąpienia progresji choroby w trakcie stosowania leczenia (po co najmniej 2 cyklach leczenia), powikłań okołoinfuzyjnych / okołoiniekcyjnych uniemożliwiających kontynuację leczenia daratumumabem zgodnie z ChPL lub ciąży (Załącznik 10.5).

## 5.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Opis produktu leczniczego Darzalex (*DARZALEX 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, DARZALEX 1800 mg roztwór do wstrzykiwań*) przedstawiony w tabeli poniżej opracowano na podstawie aktualnej charakterystyki produktu leczniczego, ostatnia zmiana w dniu 10 lipca 2020 roku (*ChPL Darzalex*). Charakterystyki bortezomibu, talidomidu i deksametazonu (schemat VTD – skojarzony z daratumumabem w ramach interwencji i jednocześnie stanowiący wybrany komparator) przedstawiono w załączniku 10.3.

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Tabela 24. Opis ocenianej interwencji – charakterystyka produktu leczniczego Darzalex (ChPL Darzalex).

Dostępne preparaty:		DARZALEX 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	DARZALEX 1800 mg roztwór do wstrzykiwań
Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse, Belgia	
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/16/1101/001, EU/1/16/1101/002, EU/1/16/1101/003	EU/1/16/1101/004
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 maja 2016 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 kwietnia 2017 r.	
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany ChPL	10 lipca 2020 r.	
Grupa farmakoterapeutyczna		Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, przeciwciała monoklonalne	
Kod ATC		L01XC24	
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<b>Właściwości farmakodynamiczne</b>	<b>Właściwości farmakodynamiczne</b>	
	<u>Mechanizm działania</u>	<p>DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, zawiera rekombinowaną ludzką hialuronidazę (rHuPH20). rHuPH20 działa lokalnie i przejściowo w celu rozłożenia hialuronianu ((HA), naturalnie występującego glikoaminoglikanu znajdującego w całym ciele) w macierzy zewnątrzkomórkowej przestrzeni podskórnej, poprzez zerwanie połączenia między dwoma cukrami (N-acetyloglukozaminą i kwasem glukuronowym), które zawierają HA. Okres półtrwania rHuPH20 w skórze wynosi mniej niż 30 minut. Poziom hialuronianu w tkance podskórnej wraca do normy w ciągu 24 do 48 godzin z powodu szybkiej biosyntezy hialuronianu.</p> <p><u>Mechanizm działania</u></p> <p>Daratumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1k, które łączy się z białkiem CD38, prezentowanym w dużej ilości na powierzchni komórek nowotworowych szpiczaka mnogiego, a także na innych rodzajach komórek i tkanek w różnych</p>	

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Dostępne preparaty:	DARZALEX 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	DARZALEX 1800 mg roztwór do wstrzykiwań
	<p>przeciwciał w nowotworach z ekspresją CD38. Liza indukowana daratumumabem zmniejszała liczbę komórek supresorowych pochodzenia szpikowego (CD38+MDSCs), zji komórek, przenoszenie sygnałów i aktywność enzymatyczna. Daratumumab wyregulował komórek T (CD38+T<sub>regs</sub>) i komórek B (CD38+B<sub>regs</sub>). Komórki T (CD3+, CD4+ i CD8+) także mają ekspresję CD38 zależną od etapu rozwoju i poziomu aktywności. Podczas terapii daratumumabem stwierdzano istotne zwiększenie bezwzględnej liczby i odsetka limfocytów T CD4+ i CD8+ T w pełnej krwi obwodowej oraz szpiku kostnym. Ponadto, sekwencjonowanie DNA receptora komórek T potwierdziło, że podczas terapii daratumumabem zwiększała się klonalność komórek T, co wskazuje na właściwości immunomodulacyjne, które mogą wpływać na odpowiedź kliniczną. Daratumumab indukował apoptozę w warunkach <i>in vitro</i> po wiązaniu krzyżowym z udziałem receptora Fc. Ponadto, daratumumab modulował aktywność enzymatyczną CD38, hamując aktywność cyklazy i stymulując aktywność hydrolazy. Znaczenie tych działań <i>in vitro</i> nie jest do końca poznane w warunkach klinicznych ani nie wiadomo jakie są ich implikacje na rozwój komórek nowotworowych.</p> <p><u>Działanie farmakodynamiczne</u></p> <p><i>Liczba komórek NK (ang. Natural killer) i komórek T</i></p> <p>Komórki NK mają wysoką ekspresję CD38 i są wrażliwe na lizę wywołaną przez daratumumab. Podczas terapii daratumumabem stwierdzano zmniejszenie całkowitej liczby i odsetka komórek NK (CD16+CD56+) i aktywowanych komórek NK (CD16+CD56<sup>dim</sup>) w pełnej krwi obwodowej oraz szpiku kostnym. Jednakże, wyjściowa liczba komórek NK nie korelowała z odpowiedzią kliniczną.</p> <p><u>Immunogenność</u></p> <p>Pacjentów otrzymujących monoterapię daratumumabem (n=199) i terapię skojarzoną (n=1051) oceniano pod kątem obecności przeciwciał przeciw daratumumabowi w wielu punktach czasowych terapii i do 8 tygodni po jej zakończeniu. Od rozpoczęcia leczenia daratumumabem u żadnego z pacjentów stosujących monoterapię nie wykryto przeciwciał, a u 2 z 1051 pacjentów, stosujących terapię skojarzoną, wykryto przeciwciała przeciw daratumumabowi. U jednego z pacjentów stosujących terapię skojarzoną powstały przemijające przeciwciała neutralizujące przeciw daratumumabowi. Jednakże zastosowane testy miały ograniczenia w wykrywaniu przeciwciał przeciw daratumumabowi w warunkach dużego stężenia daratumumabu. Dlatego nie można było wiarygodnie określić częstości wytwarzania przeciwciał.</p> <p><u>Właściwości farmakokinetyczne</u></p> <p>Właściwości farmakokinetyczne (PK) daratumumabu po podaniu dożylnym w monoterapii oceniano u pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, w dawkach od 0,1 mg/kg mc. do 24 mg/kg mc. W grupach dawkowych od 1 do</p>	<p>poziomach. Białko CD38 ma wiele funkcji, takich jak: receptor pośredniczący w adhezji, przenoszenie sygnałów i aktywność enzymatyczna. Daratumumab wyregulował komórek T (CD38+T<sub>regs</sub>) i komórek B (CD38+B<sub>regs</sub>). Komórki T (CD3+, CD4+ i CD8+) także mają ekspresję CD38 zależną od etapu rozwoju i poziomu aktywności. Podczas terapii daratumumabem stwierdzano istotne zwiększenie bezwzględnej liczby i odsetka limfocytów T CD4+ i CD8+ T w pełnej krwi obwodowej oraz szpiku kostnym. Ponadto, sekwencjonowanie DNA receptora komórek T potwierdziło, że podczas terapii daratumumabem zwiększała się klonalność komórek T, co wskazuje na właściwości immunomodulacyjne, które mogą wpływać na odpowiedź kliniczną. Daratumumab indukował apoptozę w warunkach <i>in vitro</i> po wiązaniu krzyżowym z udziałem receptora Fc. Ponadto, daratumumab modulował aktywność enzymatyczną CD38, hamując aktywność cyklazy i stymulując aktywność hydrolazy. Znaczenie tych działań <i>in vitro</i> nie jest do końca poznane w warunkach klinicznych ani nie wiadomo jakie są ich implikacje na rozwój komórek nowotworowych.</p> <p><u>Działanie farmakodynamiczne</u></p> <p><i>Liczba komórek NK (ang. Natural killer) i komórek T</i></p> <p>Komórki NK mają wysoką ekspresję CD38 i są wrażliwe na lizę wywołaną przez daratumumab. Podczas terapii daratumumabem stwierdzano zmniejszenie całkowitej liczby i odsetka komórek NK (CD16+CD56+) i aktywowanych komórek NK (CD16+CD56<sup>dim</sup>) w pełnej krwi obwodowej oraz szpiku kostnym. Jednakże, wyjściowa liczba komórek NK nie korelowała z odpowiedzią kliniczną.</p> <p><u>Immunogenność</u></p> <p>Częstość pojawiających się w trakcie leczenia przeciwciał przeciw daratumumabowi podczas podawania podskórnego produktu leczniczego DARZALEX była mała, przy czym 1 na 451 pacjentów uzyskało wynik pozytywny na obecność przeciwciał przeciwlękowych. U 1 pacjenta w monoterapii z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał przeciw daratumumabowi występowały również przejściowo przeciwciała neutralizujące. W badaniu terapii skojarzonych nie było pacjentów, u których</p>

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Dostępne preparaty:	DARZALEX 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	DARZALEX 1800 mg roztwór do wstrzykiwań
	<p>24 mg/kg mc., maksymalne stężenia w surowicy krwi (<math>C_{max}</math>) po pierwszej dawce, zwiększające się proporcjonalnie do dawki i objętości dystrybucji, były zbliżone do docelowej dystrybucją dawki. Wzrosty AUC były większe niż proporcjonalne do dawki, a klirens (CL) zmniejszał się wraz ze wzrostem dawki. Te wyniki sugerują, że CD38 może ulegać wysyceniu przy dużych dawkach, po których wpływ docelowego klirensu wiązania minimalizuje się, a klirens daratumumabu zbliża się do liniowego klirensu endogennej IgG1. Klirens zmniejszał się także po dawkach wielokrotnych, co może wynikać z obciążenia chorobą nowotworową. Końcowy okres półtrwania zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawki i powtarzaniem dawkowania. Średni (odchylenie standardowe [SD]) szacowany końcowy okres półtrwania daratumumabu po podaniu pierwszej dawki 16 mg/kg mc. wyniósł 9 (4,3) dni. Szacowany końcowy okres półtrwania daratumumabu po podaniu ostatniej dawki 16 mg/kg mc. zwiększył się, lecz brak wystarczających danych do wiarygodnej oceny. Na podstawie populacyjnej analizy PK, średni (SD) okres półtrwania, związany z nie-specyficzną liniową eliminacją, wyniósł około 18 (9) dni; jest to końcowy okres półtrwania, którego należy się spodziewać po całkowitym wysyceniu docelowego klirensu wiązania i powtarzalnych dawkach daratumumabu. Na końcu fazy zalecanego w monoterapii schematu cotygodniowego dawkowania i podawania dawki 16 mg/kg mc., średnie (SD) stężenie w osoczu <math>C_{max}</math> wyniosło 915 (410,3) mikrogramów/ml i było około 2,9-razy większe niż po pierwszej infuzji. Średnie (SD) minimalne stężenie w surowicy na końcu fazy cotygodniowego dawkowania wyniosło 573 (331,5) mikrogramów/ml.</p> <p>Dokonano czterech analiz farmakokinetyki populacyjnej, by opisać właściwości farmakokinetyczne daratumumabu i ocenić wpływ współzmiennych na dystrybucję daratumumabu u pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Analiza 1 (n=223) dotyczyła pacjentów otrzymujących produkt leczniczy DARZALEX w monoterapii, podczas gdy Analiza 2 (n=694), Analiza 3 (n=352) i Analiza 4 (n=355) zostały przeprowadzone u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymywali daratumumab w terapiach skojarzonych. Analiza 2 obejmowała 694 pacjentów (n=326 otrzymujących lenalidomid-deksametazon; n=246 bortezomib-deksametazon; n=99 pomalidomid-deksametazon; n=11 bortezomib-melfalan-prednizon; i n=12 bortezomib-talidomid-deksametazon), Analiza 3 obejmowała 352 pacjentów (bortezomib-melfalan-prednizon), a Analiza 4 obejmowała 355 pacjentów (lenalidomid-deksametazon). Z populacyjnej analizy PK monoterapii daratumumabem (Analiza 1) wynika, że stan stacjonarny daratumumabu jest osiągnięty po około 5 miesiącach w fazie podawania co 4 tygodnie (od 21. infuzji), a średnia proporcja (SD) pomiędzy <math>C_{max}</math> w stanie stacjonarnym, a <math>C_{max}</math></p>	<p>wystąpiłyby przeciwciała przeciwko daratumumabowi. Przeciwciała przeciw daratumumabowi i przeciwciała neutralizujące nie miały wpływu na ekspozycję na daratumumab. Jednakże zastosowane testy miały ograniczenia w wykrywaniu przeciwciał przeciw daratumumabowi w warunkach dużego stężenia daratumumabu. Dlatego nie można było wiarygodnie określić częstości wytwarzania przeciwciał.</p> <p>Częstość pojawiających się w trakcie leczenia nie neutralizujących przeciwciał przeciw rHuPH20 wynosiła 7,8% (35/447); z 7,5% (19/255) w grupach otrzymujących DARZALEX podskórnie w monoterapii i 8,3% (16/192) w zbiorczej grupie otrzymujących DARZALEX podskórnie w terapii skojarzonej. Przeciwciała przeciwko rHuPH20 nie miały wpływu na ekspozycję na daratumumab. Znaczenie kliniczne powstawania przeciwciał przeciw daratumumabowi lub przeciw rHuPH20 po leczeniu produktem DARZALEX w postaci podskórnej nie jest znane.</p> <p><b>Właściwości farmakokinetyczne</b></p> <p>Ekspozycja na daratumumab w monoterapii oceniana po podaniu zalecanej dawki 1800 mg produktu leczniczego DARZALEX w postaci podskórnej (co tydzień przez 8 tygodni, co dwa tygodnie przez 16 tygodni, a następnie co miesiąc) w porównaniu do daratumumabu podawanego dożylnie w dawce 16 mg/kg w tym samym schemacie dawkowania, wykazała nie gorsze wyniki dla pierwszorzędnego punktu końcowego w odniesieniu do wartości maksymalnej <math>C_{min}</math> (przed podaniem dawki w cyklu 3., dniu 1.), ze średnią <math>\pm</math> SD, wynoszącą <math>593 \pm 306 \mu\text{g/ml}</math>, w porównaniu do <math>522 \pm 226 \mu\text{g/ml}</math> dla dożylnego daratumumabu, z ilorazem średnich geometrycznych 107,93% (90% CI : 95,74- 121,67). Po podaniu zalecanej dawki 1800 mg roztworu DARZALEX do wstrzykiwań podskórnych maksymalne stężenia (<math>C_{max}</math>) zwiększyły się o 4,8 razy, a całkowita ekspozycja (<math>AUC_{0-7 \text{ dni}}</math>) zwiększyła się o 5,4 razy od pierwszej dawki do ostatniej dawki cotygodniowej (dawka 8.). Największe minimalne stężenia produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, są zwykle obserwowane na końcu tygodniowych schematów dawkowania zarówno w monoterapii, jak i terapii skojarzonej. Symulowane minimalne stężenia po sześciu cotygodniowych dawkach 1800 mg produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, w leczeniu skojarzonym, były podobne do monoterapii tą samą dawką i postacią produktu.</p> <p>Przy zalecanej dawce 1800 mg bezwzględna dostępność biologiczna produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, wynosi 69%, z szybkością wchłaniania <math>0,012 \text{ godz.}^{-1}</math>, a maksymalne stężenia (<math>T_{max}</math>) występują po 70 do 72 godz.. Modelowa predykcja oszacowała średnią objętość dystrybucji dla kompartmentu centralnego na 5,25 l (36,9% CV), a dla kompartmentu obwodowego na 3,78 l, co</p>

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Dostępne preparaty:	DARZALEX 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	DARZALEX 1800 mg roztwór do wstrzykiwań
	<p>po pierwszej dawce wyniosła 1,6 (0,5). Średnia (SD) objętość dystrybucji dla kompartmentu centralnego wynosi 56,98 (18,07) ml/kg.</p> <p>Przeprowadzono dodatkowe trzy analizy farmakokinetyki populacyjnej (Analiza 2, Analiza 3 i Analiza 4) u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, otrzymujących daratumumab w terapiach skojarzonych. Profile stężenie-czas dla daratumumabu były podobne w monoterapii jak i w terapiach skojarzonych. Średni szacowany końcowy czas półtrwania, związany z liniowym klirensiem w terapii skojarzonej, wyniósł około 15-23 dni.</p> <p>Na podstawie czterech populacyjnych analiz PK (Analizy 1-4) stwierdzono, że masa ciała jest istotną statystycznie współmienną klirensu daratumumabu. Dlatego dawkowanie zależne od masy ciała jest właściwą strategią w dawkowaniu u pacjentów ze szpiczakiem mnogim.</p> <p>Przeprowadzono symulacje właściwości farmakokinetycznych (PK) daratumumabu dla wszystkich zalecanych schematów dawkowania u 1309 pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Wyniki symulacji potwierdziły, że rozdzielone i pojedyncze podanie pierwszej dawki skutkuje podobnymi właściwościami farmakokinetycznymi, z wyjątkiem profilu farmakokinetycznego w pierwszym dniu leczenia.</p> <p><u>Szczególne grupy pacjentów</u></p> <p><i>Wiek i płeć</i></p> <p>Na podstawie czterech niezależnych analiz (1-4) populacyjnych, PK u pacjentów otrzymujących monoterapię daratumumabem lub różne terapie skojarzone (Analizy 1-4), wiek (zakres: 31-93 lat) nie miał istotnego klinicznie wpływu na PK daratumumabu, a ekspozycja na daratumumab była podobna u młodszych (w wieku &lt;65 lat, n=518) i starszych pacjentów (w wieku ≥65 lat do &lt;75 lat, n=761; w wieku ≥75 lat, n=334). Płeć nie wpływała istotnie klinicznie na ekspozycję na daratumumab w populacyjnych analizach PK.</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek</i></p> <p>Nie przeprowadzano formalnych badań daratumumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Wykonano cztery niezależne populacyjne analizy PK opierając się na istniejących danych, dotyczących czynności nerek u pacjentów otrzymujących daratumumab w monoterapii, lub różne terapie skojarzone (Analizy 1-3) i objęły one w sumie 441 pacjentów z prawidłową czynnością nerek<sup>24</sup> (klirens kreatyniny [CRCL] ≥90 ml/min), 621 z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (CRCL &lt;90 i ≥60 ml/min), 523 z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CRCL &lt;60 i ≥30 ml/min) oraz 27 z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub krańcową niewydolnością nerek (CCL &lt;30 ml/min). Nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic ekspozycji na daratumumab</p>	<p>sugeruje, że daratumumab jest przede wszystkim zlokalizowany w układzie naczyniowym z ograniczoną dystrybucją tkanek pozanaczyniowych.</p> <p><u>Metabolizm i eliminacja</u></p> <p>Daratumumab wykazuje zarówno farmakokinetykę zależną od stężenia, jak i czasu, z równoległą eliminacją liniową i nieliniową (nasycalną), charakterystyczną dla klirensu zależnego od tkanek docelowych. Średnia wartość klirensu daratumumabu wyznaczona w populacyjnym modelu PK wynosi 4,96 ml/godz. (58,7% CV). Modelowa średnia geometryczna okresu półtrwania związanego z eliminacją liniową wynosi 20,4 dni (22,4% CV). W schemacie monoterapii stan stacjonarny ustala się po około 5 miesiącach przy dawkowaniu co 4 tygodnie przy zalecanej dawce schemacie dawkowania (1800 mg; raz w tygodniu przez 8 tygodni, raz na 2 tygodnie przez 16 tygodni, a następnie raz na 4 tygodnie). Przeprowadzono populacyjną analizę farmakokinetyki przy wykorzystaniu danych z monoterapii i terapii skojarzonej produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, a przewidywane wartości parametrów farmakokinetycznych opisujących ekspozycję podsumowano w Tabeli 14 ChPL.</p> <p><u>Szczególne grupy pacjentów</u></p> <p><i>Wiek i płeć</i></p> <p>Na podstawie farmakokinetycznych analiz populacyjnych u pacjentów (33-92 lata) otrzymujących monoterapię lub różne terapie skojarzone, stwierdzono, że wiek nie miał istotnego statystycznie wpływu na PK daratumumabu. Nie ma konieczności indywidualizacji dawkowania u pacjentów ze względu na wiek. Płeć miała statystycznie istotny wpływ na PK, z nieco większą ekspozycją u kobiet niż mężczyzn, ale różnica w ekspozycji nie jest uważana za klinicznie znaczącą. Nie ma konieczności indywidualizacji dawkowania u pacjentów ze względu na płeć.</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek</i></p> <p>Nie przeprowadzano formalnych badań produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Populacyjne analizy PK przeprowadzono opierając się na wcześniej dostępnych danych, dotyczących czynności nerek u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych w monoterapii lub różnych terapiach skojarzonych, obejmujących 220 pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny [CRCL] ≥90 ml/min), 273 z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (CRCL &lt;90 i ≥60 ml/min), 215 z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CRCL &lt;60 i ≥30 ml/min) oraz 33 z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub krańcową niewydolnością nerek (CCL &lt;30 ml/min). Nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic w ekspozycji</p>

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Dostępne preparaty:	DARZALEX 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	DARZALEX 1800 mg roztwór do wstrzykiwań
<p data-bbox="190 1209 436 1233"><b>Wskazania do stosowania</b></p>	<p data-bbox="448 288 1176 336">pomiędzy pacjentami z zaburzeniami czynności nerek, a pacjentami z prawidłową czynnością nerek.</p> <p data-bbox="448 347 728 371"><i>Zaburzenia czynności wątroby</i></p> <p data-bbox="448 383 1176 710">Nie przeprowadzono formalnych badań daratumumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Jest mało prawdopodobne, by zmiany czynności wątroby miały wpływ na eliminację daratumumabu, gdyż cząsteczki IgG1, takie jak daratumumab, nie podlegają metabolizmowi wątrobowemu. Wykonano cztery niezależne populacyjne analizy PK u pacjentów otrzymujących daratumumab w monoterapii lub różne terapie skojarzone (Analizy 1-4) i objęły one w sumie 1404 pacjentów z prawidłową [TB] i AspAT <math>\leq</math> górna granica normy [GGN]), 82 z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita [TB] i AspAT <math>\leq</math> GGN), 189 z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (TB 1,0 x do 1,5 x GGN lub AspAT <math>&gt;</math> GGN) i 8 pacjentów z umiarkowanymi (TB <math>&gt;</math>1,5 x do 3,0 x GGN; n=7) lub ciężkimi (TB <math>&gt;</math>3,0 x GGN; n=1) zaburzeniami czynności wątroby. Nie wykazano istotnych klinicznie różnic w ekspozycji na daratumumab pomiędzy pacjentami z zaburzeniami czynności wątroby, a pacjentami z prawidłową czynnością wątroby.</p> <p data-bbox="448 721 504 745"><i>Rasa</i></p> <p data-bbox="448 756 1176 860">Na podstawie czterech niezależnych analiz populacyjnych PK u pacjentów otrzymujących monoterapię daratumumabem lub różne terapie skojarzone (Analizy 1-4), ekspozycja na daratumumab była podobna pomiędzy osobami rasy białej (n=1371) i innych ras (n=242).</p>	<p data-bbox="1187 288 1971 336">na daratumumab pomiędzy pacjentami z zaburzeniami czynności nerek, a pacjentami z prawidłową czynnością nerek.</p> <p data-bbox="1187 347 1489 371"><i>Zaburzenia czynności wątroby</i></p> <p data-bbox="1187 383 1971 742">Nie przeprowadzono formalnych badań produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Wykonano populacyjne analizy PK u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy DARZALEX, różne terapie skojarzone obejmujących 655 pacjentów z prawidłową czynnością wątroby [(bilirubina całkowita [TB] i AspAT <math>\leq</math> górna granica normy [GGN]), 82 z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby [(TB <math>\leq</math> GGN i AspAT <math>&gt;</math> GGN) lub (GGN <math>&lt;</math> TB <math>\leq</math> 1,5xGGN)] i 5 pacjentów z umiarkowanymi (1,5xGGN <math>&lt;</math> TB <math>\leq</math> 3xGGN) zaburzeniami czynności wątroby. Nie wykazano istotnych klinicznie różnic w ekspozycji na daratumumab pomiędzy pacjentami z prawidłową czynnością wątroby, a łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Było bardzo niewiele pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i żadnego z pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego nie można było wyciągnąć istotnych wniosków dla tych populacji.</p> <p data-bbox="1187 753 1265 777"><i>Rasa</i></p> <p data-bbox="1187 788 1971 860">Na podstawie analiz populacyjnych PK u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych w monoterapii, lub różne terapie skojarzone, ekspozycja na daratumumab była podobna pomiędzy rasami.</p> <p data-bbox="1187 871 1332 895"><i>Masa ciała</i></p> <p data-bbox="1187 906 1971 1121">Podawanie stałej dawki 1800 mg produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, w monoterapii, zapewniało odpowiednią ekspozycję dla wszystkich podgrup masy ciała. Średnie C<sub>min</sub> w 3. dniu 1. cyklu w podgrupie o mniejszej masie ciała (<math>\leq</math>65 kg) było o 60% większe, a w podgrupie o większej masie ciała (<math>&gt;</math>85 kg) o 12% mniejsze niż w podgrupie daratumumabu dożylnego. U niektórych pacjentów o masie ciała <math>&gt;</math>120 kg zaobserwowano mniejszą ekspozycję, co może skutkować zmniejszoną skutecznością. Ta obserwacja opiera się jednak na danych uzyskanych od ograniczonej liczby pacjentów.</p>
	<ul data-bbox="448 1137 1971 1311" style="list-style-type: none"> <li>• w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub z bortezomibem, melfalanem i prednizonem, w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych,</li> <li>• <u>w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych,</u></li> <li>• w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem, w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię,</li> </ul>	

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Dostępne preparaty:	DARZALEX 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	DARZALEX 1800 mg roztwór do wstrzykiwań																																				
Dawkowanie i sposób podawania	<ul style="list-style-type: none"> <li>w monoterapii u dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia</li> </ul> <p>Przed i po infuzji daratumumabu należy podać leki w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją (ang. <i>infusion related reactions</i>, IRR).</p> <p><b>Dawkowanie</b></p> <p><u>Schemat dawkowania w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem</u> (schemat z cyklami 4-tygodniowymi), w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT): zalecana dawka produktu leczniczego DARZALEX wynosi 16 mg/kg mc., podawana w dożylnym wlewie, zgodnie ze schematem dawkowania podanym w tabeli.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Faza leczenia</th> <th>Tygodnie</th> <th>Schemat</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Indukcja</td> <td>Tygodnie 1 do 8</td> <td>co tydzień (w sumie 8 dawek)</td> </tr> <tr> <td>Tygodnie 9 to 16<sup>a</sup></td> <td>co dwa tygodnie (w sumie 4 dawki)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Przerwa w czasie chemioterapii wysokodawkowej i ASCT</td> </tr> <tr> <td>Konsolidacja</td> <td>Tygodnie 1 to 8<sup>b</sup></td> <td>co dwa tygodnie (w sumie 4 dawki)</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>a</sup> Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 2 tygodnie podaje się w 9. tygodniu <sup>b</sup> Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 2 tygodnie podaje się w 1. tygodniu po wznowieniu leczenia po ASCT</p> <p>W celu uzyskania informacji na temat dawek i schematów dawkowania produktów leczniczych podawanych z produktem leczniczym DARZALEX, patrz punkt 5.1 ChPL i odpowiednie Charakterystyki Produktów Leczniczych.</p> <p><u>Szybkości infuzji</u></p> <p>Po rozcieńczeniu, produkt leczniczy DARZALEX należy podać w infuzji dożylnej z szybkością początkową przedstawioną poniżej w tabeli. Można rozważyć stopniowe zwiększanie szybkości infuzji tylko przy braku reakcji związanych z infuzją. Aby ułatwić podanie, pierwsza zalecona dawka 16 mg/kg mc. w tygodniu 1. może zostać rozdzielona na dwa kolejne dni tj. 8 mg/kg mc., odpowiednio, w dniu 1. i dniu 2., patrz poniżej.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Objętość rozcieńczenia</th> <th>Wstępna szybkość (pierwsza godzina)</th> <th>Szybkość zwiększenia<sup>a</sup></th> <th>Maksymalna szybkość</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Infuzja w tygodniu 1.</b></p>	Faza leczenia	Tygodnie	Schemat	Indukcja	Tygodnie 1 do 8	co tydzień (w sumie 8 dawek)	Tygodnie 9 to 16 <sup>a</sup>	co dwa tygodnie (w sumie 4 dawki)	Przerwa w czasie chemioterapii wysokodawkowej i ASCT			Konsolidacja	Tygodnie 1 to 8 <sup>b</sup>	co dwa tygodnie (w sumie 4 dawki)	Objętość rozcieńczenia	Wstępna szybkość (pierwsza godzina)	Szybkość zwiększenia <sup>a</sup>	Maksymalna szybkość					<p>Produkt leczniczy DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, nie jest przeznaczone do podawania dożylnego i powinien być podawany wyłącznie we wstrzyknięciu podskórnym, w dawkach zalecanych dla tej drogi podawania.</p> <p>Ważne jest, aby sprawdzić etykiety fiolek, aby upewnić się, że pacjentowi zostanie podana odpowiednia postać (dożylna lub podskórna) i właściwa, zalecana dla danej postaci dawka.</p> <p>W przypadku pacjentów otrzymujących obecnie daratumumab w postaci dożylnej, DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, może być stosowany jako alternatywa dożylnej postaci daratumumabu, począwszy od następnej zaplanowanej dawki.</p> <p>Przed i po wstrzyknięciu daratumumabu należy podać produkty lecznicze w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją (ang. <i>infusion related reactions</i>, IRR).</p> <p><b>Dawkowanie</b></p> <p><u>Schemat dawkowania w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem</u> (schemat z cyklami 4-tygodniowymi), w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT): zalecana dawka produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, wynosi 1800 mg, podawana przez około 3–5 minut, zgodnie ze schematem dawkowania podanym w tabeli.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Faza leczenia</th> <th>Tygodnie</th> <th>Schemat</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Indukcja</td> <td>Tygodnie 1 do 8</td> <td>co tydzień (w sumie 8 dawek)</td> </tr> <tr> <td>Tygodnie 9 to 16<sup>a</sup></td> <td>co dwa tygodnie (w sumie 4 dawki)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Przerwa w czasie chemioterapii wysokodawkowej i ASCT</td> </tr> <tr> <td>Konsolidacja</td> <td>Tygodnie 1 to 8<sup>b</sup></td> <td>co dwa tygodnie (w sumie 4 dawki)</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>a</sup> Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 2 tygodnie podaje się w 9. tygodniu <sup>b</sup> Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 2 tygodnie podaje się w 1. tygodniu po wznowieniu leczenia po ASCT</p> <p>W celu uzyskania informacji na temat dawek i schematów dawkowania produktów leczniczych podawanych z produktem leczniczym DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, patrz punkt 5.1 ChPL i odpowiednie Charakterystyki Produktów Leczniczych.</p>	Faza leczenia	Tygodnie	Schemat	Indukcja	Tygodnie 1 do 8	co tydzień (w sumie 8 dawek)	Tygodnie 9 to 16 <sup>a</sup>	co dwa tygodnie (w sumie 4 dawki)	Przerwa w czasie chemioterapii wysokodawkowej i ASCT			Konsolidacja	Tygodnie 1 to 8 <sup>b</sup>	co dwa tygodnie (w sumie 4 dawki)
	Faza leczenia	Tygodnie	Schemat																																			
	Indukcja	Tygodnie 1 do 8	co tydzień (w sumie 8 dawek)																																			
		Tygodnie 9 to 16 <sup>a</sup>	co dwa tygodnie (w sumie 4 dawki)																																			
	Przerwa w czasie chemioterapii wysokodawkowej i ASCT																																					
Konsolidacja	Tygodnie 1 to 8 <sup>b</sup>	co dwa tygodnie (w sumie 4 dawki)																																				
Objętość rozcieńczenia	Wstępna szybkość (pierwsza godzina)	Szybkość zwiększenia <sup>a</sup>	Maksymalna szybkość																																			
Faza leczenia	Tygodnie	Schemat																																				
Indukcja	Tygodnie 1 do 8	co tydzień (w sumie 8 dawek)																																				
	Tygodnie 9 to 16 <sup>a</sup>	co dwa tygodnie (w sumie 4 dawki)																																				
Przerwa w czasie chemioterapii wysokodawkowej i ASCT																																						
Konsolidacja	Tygodnie 1 to 8 <sup>b</sup>	co dwa tygodnie (w sumie 4 dawki)																																				

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Dostępne preparaty:	DARZALEX 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji				DARZALEX 1800 mg roztwór do wstrzykiwań	
	<i>Opcja 1 (infuzja pojedynczej dawki)</i>				<u>Pominięcie dawki</u>	
	Tydzień 1. dzień 1. (16 mg/kg mc.)	1000 ml	50 ml/godzinę	50 ml/godzinę, co godzinę	200 ml/godzinę	W razie pominięcia zaplanowanej dawki produktu leczniczego DARZALEX, należy podać ją tak szybko jak to możliwe, a schemat dawkowania należy odpowiednio dostosować, utrzymując odstępy pomiędzy dawkami.
	<i>Opcja 2 (infuzja rozdzielonej dawki)</i>				<u>Modyfikacje dawki</u>	
	Tydzień 1. dzień 1. (8 mg/kg mc.)	500 ml	50 ml/godzinę	50 ml/godzinę, co godzinę	200 ml/godzinę	Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego DARZALEX. W razie toksyczności hematologicznej (patrz punkt 4.4 ChPL) może być konieczne opóźnienie podania dawki, by umożliwić powrót liczby krwinek do normy. W celu uzyskania informacji na temat produktów leczniczych podawanych z produktem leczniczym DARZALEX, patrz odpowiednie Charakterystyki Produktów Leczniczych.
	Tydzień 1. dzień 2. (8 mg/kg mc.)	500 ml	50 ml/godzinę	50 ml/godzinę, co godzinę	200 ml/godzinę	W badaniach klinicznych nie była wymagana modyfikacja szybkości ani dawki produktu leczniczego DARZALEX, roztworu do wstrzykiwań podskórnych, w celu opanowania IRR.
	<b>Infuzja w tygodniu 2 (16 mg/kg mc.)<sup>b</sup></b>	500 ml	50 ml/godzinę	50 ml/godzinę, co godzinę	200 ml/godzinę	<u>Produkty lecznicze zalecane do jednoczesnego stosowania</u>
	<b>Kolejne infuzje (od tygodnia 3., 16 mg/kg mc.)<sup>c</sup></b>	500 ml	100 ml/godzinę	50 ml/godzinę, co godzinę	200 ml/godzinę	<u>Produkty lecznicze podawane przed wstrzyknięciem</u>
	<sup>a</sup> Stopniowe zwiększanie szybkości infuzji można rozważyć tylko przy braku reakcji związanych z infuzją.				W celu zmniejszenia ryzyka IRR należy wszystkim pacjentom, na 1-3 godzin przed każdym podaniem produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, podać:	
	<sup>b</sup> Rozcieńczenie w 500 ml dla dawki 16 mg/kg mc. można zastosować tylko przy braku IRR w pierwszym tygodniu. W przeciwnym razie, należy stosować rozcieńczenie w 1000 ml.				<ul style="list-style-type: none"> <li>• kortykosteroid (długodziałający lub średnio-długodziałający). <u>Terapia skojarzona:</u> deksametazon 20 mg (lub odpowiednik), podawany przed każdym wstrzyknięciem produktu leczniczego DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych. Gdy w schemacie podstawowym znajduje się deksametazon, jego dawka terapeutyczna będzie zastępować premedykację w dniach podania produktu leczniczego DARZALEX (patrz punkt 5.1 ChPL). Nie należy podawać dodatkowych kortykosteroidów, wchodzących w skład schematu podstawowego (np. prednizonu), w dniach podania produktu leczniczego DARZALEX, gdy pacjent otrzymał deksametazon (lub odpowiednik) w premedykacji.</li> </ul>	
	<sup>c</sup> Zmodyfikowane początkowe szybkości (100 ml/godzinę) kolejnych infuzji (tj. od trzeciej infuzji) można stosować tylko przy braku IRR podczas poprzednich infuzji. W przeciwnym razie, należy kontynuować postępowanie wskazane w tabeli dla szybkości infuzji w tygodniu 2.				<ul style="list-style-type: none"> <li>• leki przeciwgorączkowe (paracetamol 650 do 1000 mg)</li> <li>• leki przeciwhistaminowe (doustnie lub dożylnie difenhydramina 25 do 50 mg lub lek równoważny).</li> </ul>	
	<u>Postępowanie w przypadku wystąpienia reakcji związanych z infuzją</u>				<u>Produkty lecznicze podawane po wstrzyknięciu</u>	
	Przed infuzją produktu leczniczego DARZALEX należy podać leki mające zmniejszyć ryzyko wystąpienia reakcji związanych z infuzją (IRR). W razie wystąpienia IRR o jakimkolwiek stopniu/nasileniu, należy natychmiast przerwać infuzję produktu leczniczego DARZALEX i podjąć leczenie objawów. W postępowaniu w przypadku wystąpienia IRR, może być niezbędne zmniejszenie szybkości infuzji lub przerwanie leczenia produktem leczniczym DARZALEX, jak opisano to poniżej (patrz punkt 4.4 ChPL):				W celu zmniejszenia ryzyka późnych IRR należy po wstrzyknięciu podać: <u>Terapia skojarzona:</u> należy rozważyć podanie małej dawki doustnej metyloprednizolonu (≤20 mg) lub odpowiednika dzień po wstrzyknięciu produktu leczniczego DARZALEX. Jednakże, jeśli dzień po wstrzyknięciu produktu leczniczego DARZALEX podawany jest	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stopień 1-2 (łagodny do umiarkowanego): Gdy objawy ustąpią, można wznowić infuzję z szybkością nie większą niż połowa szybkości podawania, przy której wystąpiła IRR. Jeśli u pacjenta nie wystąpią żadne dalsze objawy IRR, można stopniowo zwiększać szybkość, wg odpowiednich stopni i przedziałów czasowych, uzasadnionych klinicznie, do maksymalnej szybkości 200 ml/godz. (tabela 5 w ChPL).</li> </ul>					

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych



Dostępne preparaty:	DARZALEX 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	DARZALEX 1800 mg roztwór do wstrzykiwań
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stopień 3 (ciężki): Gdy objawy ustąpią, można rozważyć wznowienie infuzji z szybkością nie większą niż połowa szybkości podawania, przy której wystąpiła IRR. Jeśli u pacjenta nie wystąpią żadne dalsze objawy, można stopniowo zwiększać szybkość, wg odpowiednich stopni i przedziałów czasowych (tabela 5 w ChPL). Powyższą procedurę należy powtórzyć w razie powrotu objawów stopnia 3. W razie wystąpienia po raz trzeci objawów związanych z infuzją o nasileniu <math>\geq 3</math> stopnia, należy trwale odstawić produkt leczniczy DARZALEX.</li> <li>• Stopień 4 (zagrożający życiu): Należy trwale odstawić produkt leczniczy DARZALEX.</li> </ul> <p><u>Pominięcie dawki (dawek)</u></p> <p>W razie pominięcia zaplanowanej dawki produktu leczniczego DARZALEX, należy podać ją tak szybko jak to możliwe, a schemat dawkowania należy odpowiednio dostosować, utrzymując odstępy pomiędzy dawkami.</p> <p><u>Modyfikacje dawki</u></p> <p>Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego DARZALEX. W razie toksyczności hematologicznej (patrz punkt 4.4 ChPL) może być konieczne opóźnienie podania dawki, by umożliwić powrót liczby krwinek do normy. W celu uzyskania informacji na temat produktów leczniczych podawanych z produktem leczniczym DARZALEX, patrz odpowiednie Charakterystyki Produktów Leczniczych.</p> <p><u>Zalecane leczenie towarzyszące</u></p> <p><i>Leki podawane przed infuzją</i></p> <p>W celu zmniejszenia ryzyka IRR należy wszystkim pacjentom, na 1-3 godzin przed każdą infuzją produktu leczniczego DARZALEX, podać:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kortykosteroid (długodziałający lub średnio-długodziałający): <u>terapia skojarzona</u>: deksametazon 20 mg (lub odpowiednik), podawany przed każdą infuzją produktu leczniczego DARZALEX. Gdy w schemacie podstawowym znajduje się deksametazon, jego dawka terapeutyczna będzie zastępować premedykację w dniach infuzji produktu leczniczego DARZALEX (patrz punkt 5.1 ChPL). Deksametazon podaje się dożylnie przed pierwszą infuzją produktu leczniczego DARZALEX, a przed kolejnymi infuzjami można rozważyć podanie doustne. Nie należy podawać dodatkowych kortykosteroidów wchodzących w skład schematu podstawowego (np. prednizonu), w dniach infuzji produktu leczniczego DARZALEX, gdy pacjent otrzymał deksametazon w premedykacji.</li> <li>• leki przeciwgorączkowe (doustny paracetamol 650 do 1000 mg);</li> <li>• leki przeciwhistaminowe (doustnie lub dożylnie difenhydramina 25 do 50 mg lub lek równoważny).</li> </ul>	<p>kortykosteroid wchodzący w skład schematu podstawowego (np. deksametazon, prednizon), podawanie dodatkowych produktów leczniczych po infuzji może nie być konieczne (patrz punkt 5.1 ChPL).</p> <p>Jeśli po pierwszych trzech wstrzyknięciach pacjent nie doświadcza istotnych IRR, można przerwać stosowanie kortykosteroidów podawanych po wstrzyknięciu (z wyłączeniem kortykosteroidów ze schematu podstawowego).</p> <p>Ponadto, u pacjentów z przewlekłą chorobą obturacyjną płuc w wywiadzie, należy rozważyć zastosowanie po wstrzyknięciu krótko- i długodziałających leków rozszerzających oskrzela oraz wziewnych kortykosteroidów. Według uznania lekarza, po pierwszych czterech wstrzyknięciach, jeśli pacjent nie doświadcza istotnych IRR, można rozważyć odstawienie leków wziewnych.</p> <p><u>Zapobieganie reaktywacji wirusa półpaśca</u></p> <p>Należy rozważyć profilaktykę przeciwwirusową zapobiegającą reaktywacji wirusa półpaśca.</p> <p><u>Szczególne grupy pacjentów</u></p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek</i></p> <p>Nie przeprowadzono badań daratumumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Na podstawie populacyjnych analiz farmakokinetyki (PK), nie wymaga się dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2 ChPL).</p> <p><i>Zaburzenia czynności wątroby</i></p> <p>Nie przeprowadzono badań daratumumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie wymaga się dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2 ChPL).</p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku</i></p> <p>Nie ma potrzeby dostosowania dawki (patrz punkt 5.2 ChPL).</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego DARZALEX u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne (patrz punkt 5.1 ChPL).</p> <p><i>Masa ciała (&gt;120 kg)</i></p> <p>Ograniczona liczba pacjentów o masie ciała &gt;120 kg była badana przy użyciu stałej dawki (1800 mg) produktu DARZALEX roztwór do wstrzykiwań podskórnych i nie ustalono skuteczności u tych pacjentów. Obecnie nie zaleca się dostosowywania dawki w zależności od masy ciała (patrz punkty 4.4 i 5.2 ChPL).</p>

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

*Leki podawane po infuzji*

W celu zmniejszenia ryzyka późnych IRR należy podać: Terapia skojarzona: należy rozważyć podanie małej dawki doustnej metyloprednizolonu ( $\leq 20$  mg) lub odpowiednika dzień po infuzji produktu leczniczego DARZALEX. Jednakże, jeśli dzień po infuzji produktu leczniczego DARZALEX podawany jest kortykosteroid wchodzący w skład schematu podstawowego (np. deksametazon, prednizon), podawanie dodatkowych leków po infuzji może nie być konieczne (patrz punkt 5.1 ChPL).

Ponadto, u pacjentów z przewlekłą chorobą obturacyjną płuc w wywiadzie, należy rozważyć zastosowanie po infuzji krótko- i długodziałających leków rozszerzających oskrzela oraz wziewnych kortykosteroidów. Według uznania lekarza, po pierwszych czterech infuzjach, jeśli pacjent nie doświadcza istotnych IRR, można rozważyć odstawienie leków wziewnych.

Zapobieganie reaktywacji wirusa półpaśca

Należy rozważyć profilaktykę przeciwwirusową zapobiegającą reaktywacji wirusa półpaśca.

Szczególne grupy pacjentów*Zaburzenia czynności nerek*

Nie przeprowadzono badań daratumumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Na podstawie populacyjnych analiz farmakokinetyki (PK), nie wymaga się dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2 ChPL).

*Zaburzenia czynności wątroby*

Nie przeprowadzono badań daratumumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Na podstawie populacyjnych analiz farmakokinetyki, nie wymaga się dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2 ChPL).

*Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie ma potrzeby dostosowania dawki (patrz punkt 5.2 ChPL).

*Dzieci i młodzież*

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego DARZALEX u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne (patrz punkt 5.1 ChPL).

**Sposób podawania**

DARZALEX jest przeznaczony do stosowania dożylnego. Jest podawany w dożylnej infuzji po rozcieńczeniu w 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań. Instrukcje jak rozcieńczyć produkt leczniczy przed podaniem, patrz punkt 6.6. ChPL

**Sposób podawania**

Produkt leczniczy DARZALEX roztwór do wstrzykiwań podskórnych, nie jest przeznaczony do podawania dożylnego i powinien być podawany wyłącznie we wstrzyknięciu podskórnym, w dawkach właściwych dla tej drogi podawania. Szczególne środki ostrożności przed podaniem, patrz punkt 6.6 ChPL. Aby uniknąć zatkania się igły, należy umieścić igłę do iniekcji podskórnej lub zestaw do infuzji podskórnej na strzykawkę bezpośrednio przed wstrzyknięciem.

Należy wstrzykiwać 15 ml roztworu DARZALEX do wstrzykiwań podskórnych do tkanki podskórnej brzucha w odległości około 7,5 cm w prawo lub lewo od pępka przez około 3-5 minut. Nie wstrzykiwać roztworu DARZALEX do wstrzykiwań podskórnych w inne miejsca ciała, ponieważ nie ma dostępnych danych. Miejsca wstrzyknięć należy zamieniać naprzemiennie przy kolejnych wstrzyknięciach. Roztworu DARZALEX do wstrzykiwań podskórnych nigdy nie należy wstrzykiwać w miejsca, w których skóra jest zaczerwieniona, zasiniona, wrażliwa, stwardniała lub w miejsca, gdzie występują blizny. Należy wstrzymać lub spowolnić szybkość podawania, jeśli pacjent odczuwa ból. W przypadku, gdy ból nie zmniejsza się po spowolnieniu wstrzyknięcia, można wybrać drugie miejsce wstrzyknięcia po przeciwnej stronie brzucha, aby podać resztę dawki. Podczas terapii produktem leczniczym DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, nie należy podawać innych produktów leczniczych do stosowania podskórnego w to samo miejsce, co DARZALEX.

Dostępne preparaty:	DARZALEX 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	DARZALEX 1800 mg roztwór do wstrzykiwań
<p><b>Przeciwwskazania</b></p> <p><b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b></p>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p><u>Reakcje związane z infuzją (IRR)</u></p> <p>DARZALEX może powodować ciężkie reakcje związane z infuzją (IRR), w tym reakcje anafilaktyczne. Należy obserwować wszystkich pacjentów w trakcie infuzji pod kątem występowania IRR. U pacjentów, u których wystąpią IRR jakiegokolwiek stopnia, należy po infuzji kontynuować obserwację, aż do ustąpienia objawów. W badaniach klinicznych, u około połowy pacjentów leczonych produktem leczniczym DARZALEX zgłaszano IRR. Większość IRR wystąpiło podczas pierwszej infuzji i były one stopnia 1.-2. (patrz punkt 4.8 ChPL). Cztery procent wszystkich pacjentów miało IRR podczas więcej niż jednej infuzji. Występowały ciężkie reakcje, obejmujące skurcz oskrzeli, niedotlenienie, duszność, nadciśnienie tętnicze, obrzęk krtani i płuc. Objawy głównie obejmowały zatkanie nosa, kaszel, podrażnienie gardła, dreszcze, wymioty i nudności. Rzadziej występowały: świszczący oddech, alergiczny nieżyt nosa, gorączka, dyskomfort w klatce piersiowej, świąd i niedociśnienie tętnicze (patrz punkt 4.8 ChPL).</p> <p>Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia IRR, należy przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym DARZALEX, premedykować pacjentów z zastosowaniem leków przeciwhistaminowych, przeciwgorączkowych i kortykosteroidów. Należy przerwać infuzję produktu leczniczego DARZALEX w razie wystąpienia IRR o jakimkolwiek nasileniu i w razie potrzeby należy wdrożyć odpowiednie postępowanie medyczne/leczenie wspomagające w celu zminimalizowania IRR. U pacjentów z IRR stopnia 1., 2. lub 3. szybkość infuzji należy zmniejszyć przy jej wznowieniu. W razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub zagrażającej życiu reakcji związanej z infuzją (stopnia 4.), należy natychmiast rozpocząć odpowiednią akcję resuscytacyjną. Należy natychmiast i trwale przerwać leczenie produktem leczniczym DARZALEX (patrz punkty 4.2 i 4.3 ChPL). By zmniejszyć ryzyko późnych IRR, należy po infuzjach produktu leczniczego DARZALEX podawać wszystkim pacjentom doustne kortykosteroidy. Ponadto, u pacjentów z przewlekłą chorobą obturacyjną płuc w wywiadzie, aby zapobiec ewentualnym powikłaniom oddechowym, należy rozważyć zastosowanie po infuzji np. wziewnych kortykosteroidów, krótko- i długodziałających leków rozszerzających oskrzela.</p> <p><u>Neutropenia/Trombocytopenia</u></p> <p>DARZALEX może nasilić neutropenię i trombocytopenię indukowaną schematem podstawowym terapii (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy okresowo w trakcie terapii badać całkowitą liczbę krwinek, zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych</p>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p><u>Identyfikowalność</u></p> <p>W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.</p> <p><u>Reakcje związane z infuzją (IRR)</u></p> <p>DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, może powodować ciężkie i (lub) poważne IRR, w tym reakcje anafilaktyczne. W badaniach klinicznych, około 11% (52/490) pacjentów doświadczyło IRR. Większość IRR wystąpiło po pierwszym wstrzyknięciu i były one stopnia 1-2. IRR występujące przy kolejnych wstrzyknięciach stwierdzano u mniej niż 1% pacjentów (patrz punkt 4.8 ChPL). Mediana czasu do wystąpienia IRR po wstrzyknięciu produktu DARZALEX wyniosła 3,7 godziny (zakres 0,15-83 godzin). Większość IRR wystąpiła w dniu leczenia. Późniejsze IRR wystąpiły u mniej niż 1% pacjentów. Objawy przedmiotowe i podmiotowe IRR mogą obejmować objawy ze strony układu oddechowego, takie jak: przekrwienie błony śluzowej nosa, kaszel, podrażnienie gardła, alergiczny nieżyt nosa, świszczący oddech, a także gorączkę, ból w klatce piersiowej, świąd, dreszcze, wymioty, nudności i niedociśnienie. Wystąpiły ciężkie reakcje, w tym: skurcz oskrzeli, niedotlenienie, duszność, nadciśnienie i tachykardia (patrz punkt 4.8 ChPL).</p> <p>Należy premedykować pacjentów z zastosowaniem leków przeciwhistaminowych, przeciwgorączkowych i kortykosteroidów a także obserwować i konsultować pod kątem IRR, szczególnie podczas pierwszego i drugiego wstrzyknięcia. W razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub zagrażającej życiu reakcji (stopnia 4.), należy natychmiast wdrożyć odpowiednie działania. Należy natychmiast i trwale przerwać leczenie produktem leczniczym DARZALEX (patrz punkty 4.2 i 4.3 ChPL). By zmniejszyć ryzyko późnych IRR, należy po wstrzyknięciu produktu leczniczego DARZALEX podawać wszystkim pacjentom doustne kortykosteroidy (patrz punkt 4.2 ChPL). Pacjenci z przewlekłą chorobą obturacyjną płuc w wywiadzie mogą po wstrzyknięciu wymagać podania dodatkowych produktów leczniczych, aby zapobiec powikłaniom oddechowym. U pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc należy rozważyć zastosowanie po wstrzyknięciu produktów leczniczych (np. krótko i długo działających leków rozszerzających oskrzela i wziewnych kortykosteroidów) (patrz punkt 4.2 ChPL).</p> <p><u>Neutropenia/Trombocytopenia</u></p> <p>DARZALEX może nasilić neutropenię i trombocytopenię indukowaną schematem podstawowym terapii (patrz punkt 4.8). Należy okresowo w trakcie terapii badać całkowitą liczbę krwinek, zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych</p>

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Dostępne preparaty:	DARZALEX 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	DARZALEX 1800 mg roztwór do wstrzykiwań
	<p>stosowanych w schemacie podstawowym. Należy obserwować pacjentów z neutropenią, czy nie występują objawy zakażenia. Może być konieczne opóźnienie podania produktu leczniczego DARZALEX, by umożliwić powrót liczby krwinek do normy. Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego DARZALEX. Można rozważyć leczenie wspomagające z zastosowaniem przetoczeń krwi lub podaniem czynników wzrostu.</p> <p><u>Wpływ na wyniki pośredniego testu antyglobulinowego (test pośredni Coombs'a)</u> Daratumumab wiąże się z CD38, występującym w małych ilościach na erytrocytach (ang. <i>red blood cells</i>, RBCs), co może skutkować dodatnim wynikiem pośredniego testu Coombs'a. Ten dodatni wynik może utrzymywać się nawet przez 6 miesięcy od ostatniej infuzji daratumumabu. Należy wspomnieć, że daratumumab, związany z RBCs, może maskować wykrywanie przeciwciał na słabsze antygeny w surowicy pacjenta. Oznaczenie grupy krwi pacjenta – ABO i Rh nie jest zaburzone.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia daratumumabem należy przeprowadzić typowanie i skryning pacjentów. Można rozważyć badanie fenotypu przed rozpoczęciem leczenia, zgodnie z lokalną praktyką. Daratumumab nie wpływa na wyniki badań genotypu erytrocytów, więc można je wykonać w dowolnym czasie. W razie planowanego przetoczenia krwi, należy poinformować ośrodek krwiodawstwa o zaburzonych wynikach testów antyglobulinowych (patrz punkt 4.5 ChPL). W razie konieczności natychmiastowego przetoczenia krwi można podać bez próby krzyżowej erytrocyty ABO/RhD- zgodnie z lokalną praktyką.</p> <p><u>Wpływ na ocenę całkowitej odpowiedzi</u> Daratumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG kappa, które jest wykrywalne za pomocą zarówno elektroforezy białek surowicy (SPE) oraz immunofiksacji (IFE), stosowanych w monitorowaniu klinicznym endogennej M-proteiny (patrz punkt 4.5 ChPL). Ta interakcja może wpływać na ocenę odpowiedzi całkowitej i progresji choroby u niektórych pacjentów z białkiem szpiczakowym IgG kappa.</p> <p><u>Reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV)</u> U pacjentów leczonych produktem DARZALEX stwierdzano reaktywację wirusa zapalenia wątroby typu B, w niektórych przypadkach zakończoną zgonem. U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia produktem DARZALEX, należy wykonać badanie przesiewowe na obecność HBV. U pacjentów z pozytywnymi wynikami badań serologicznych na obecność HBV należy monitorować kliniczne i laboratoryjne objawy reaktywacji HBV, w trakcie i przez co najmniej sześć miesięcy po zakończeniu leczenia produktem DARZALEX. Należy postępować zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi a w razie potrzeby klinicznej rozważyć konsultację ze specjalistą z</p>	<p>stosowanych w schemacie podstawowym. Należy obserwować pacjentów z neutropenią, czy nie występują objawy zakażenia. Może być konieczne opóźnienie podania produktu leczniczego DARZALEX, by umożliwić powrót liczby krwinek do normy. U pacjentów z mniejszą masą ciała otrzymujących produkt leczniczy DARZALEX, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, obserwowano większy odsetek neutropenii; nie wiązało się to jednak z większym odsetkiem ciężkich infekcji. Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego DARZALEX. Można rozważyć leczenie wspomagające z zastosowaniem przetoczeń krwi lub podaniem czynników wzrostu.</p> <p><u>Wpływ na wyniki pośredniego testu antyglobulinowego (test pośredni Coombs'a)</u> Daratumumab wiąże się z CD38, występującym w małych ilościach na erytrocytach (ang. <i>red blood cells</i>, RBCs), co może skutkować dodatnim wynikiem pośredniego testu Coombs'a. Ten dodatni wynik może utrzymywać się nawet przez 6 miesięcy od ostatniego podania daratumumabu. Należy wspomnieć, że daratumumab, związany z RBCs, może maskować wykrywanie przeciwciał na słabsze antygeny w surowicy pacjenta. Oznaczenie grupy krwi pacjenta – ABO i Rh nie jest zaburzone. Przed rozpoczęciem leczenia daratumumabem należy przeprowadzić typowanie i skryning pacjentów. Można rozważyć badanie fenotypu przed rozpoczęciem leczenia, zgodnie z lokalną praktyką. Daratumumab nie wpływa na wyniki badań genotypu erytrocytów, więc można je wykonać w dowolnym czasie. W razie planowanego przetoczenia krwi, należy poinformować ośrodek krwiodawstwa o zaburzonych wynikach testów antyglobulinowych (patrz punkt 4.5 ChPL). W razie konieczności natychmiastowego przetoczenia krwi można podać bez próby krzyżowej erytrocyty ABO/RhD- zgodnie z lokalną praktyką.</p> <p><u>Wpływ na ocenę całkowitej odpowiedzi</u> Daratumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG kappa, które jest wykrywalne za pomocą zarówno elektroforezy białek surowicy (SPE) oraz immunofiksacji (IFE), stosowanych w monitorowaniu klinicznym endogennej M-proteiny (patrz punkt 4.5 ChPL). Ta interakcja może wpływać na ocenę odpowiedzi całkowitej i progresji choroby u niektórych pacjentów z białkiem szpiczakowym IgG kappa.</p> <p><u>Reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV)</u> U pacjentów leczonych produktem DARZALEX stwierdzano reaktywację wirusa zapalenia wątroby typu B, w niektórych przypadkach zakończoną zgonem. U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia produktem DARZALEX, należy wykonać badanie przesiewowe na obecność HBV. U pacjentów z pozytywnymi wynikami badań serologicznych na obecność HBV należy monitorować kliniczne i laboratoryjne</p>

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Dostępne preparaty:	DARZALEX 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	DARZALEX 1800 mg roztwór do wstrzykiwań
<p><b>Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji</b></p>	<p>dziedziny chorób wątroby. U pacjentów, u których wystąpiła reaktywacja HBV podczas stosowania produktu leczniczego DARZALEX, należy wstrzymać leczenie produktem DARZALEX i wdrożyć odpowiednie leczenie. Wznowienie leczenia produktem DARZALEX u pacjentów, u których reaktywacja HBV jest odpowiednio kontrolowana, należy omówić z lekarzami posiadającymi doświadczenie w leczeniu WZW B.</p> <p><u>Substancje pomocnicze</u></p> <p>Każda fiolka 5 ml i 20 ml produktu leczniczego DARZALEX zawiera, odpowiednio, 0,4 mmol i 1,6 mmol (9,3 mg i 37,3 mg) sodu. Stanowi to, odpowiednio, 0,46% i 1,86% zalecanej przez WHO, maksymalnej dawki dobowej sodu, wynoszącej 2 g dla osoby dorosłej.</p> <p><u>Możliwość identyfikacji produktu</u></p> <p>W celu poprawy możliwości identyfikacji biologicznych produktów leczniczych, należy wyraźnie odnotować w dokumentacji nazwę handlową oraz numer serii podanego produktu leczniczego.</p>	<p>leczenia produktem DARZALEX. Należy postępować zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi a w razie potrzeby klinicznej rozważyć konsultację ze specjalistą z dziedziny chorób wątroby. U pacjentów, u których wystąpiła reaktywacja HBV podczas stosowania produktu leczniczego DARZALEX, należy wstrzymać leczenie produktem DARZALEX i wdrożyć odpowiednie leczenie. Wznowienie leczenia produktem DARZALEX u pacjentów, u których reaktywacja HBV jest odpowiednio kontrolowana, należy omówić z lekarzami posiadającymi doświadczenie w leczeniu WZW B.</p> <p><u>Masa ciała (&gt; 120 kg)</u></p> <p>Istnieje możliwość zmniejszenia skuteczności produktu leczniczego DARZALEX roztwór do wstrzykiwań podskórnych u pacjentów o masie ciała &gt; 120 kg (patrz punkty 4.2 i 5.2 ChPL).</p> <p><u>Substancje pomocnicze</u></p> <p>Ten produkt leczniczy zawiera sorbitol (E420). Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją fruktozy (HFI) nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego (patrz punkt 2 ChPL). Ten produkt leczniczy zawiera również mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w dawce, co oznacza, że uznaje się go za „wolny od sodu”.</p>
	<p>Produkt leczniczy DARZALEX powinien być podawany przez wykwalifikowanego pracownika opieki zdrowotnej, w warunkach umożliwiających wykonanie resuscytacji.</p>	<p>Produkt leczniczy DARZALEX powinien być podawany przez wykwalifikowanego pracownika opieki zdrowotnej, a pierwsza dawka powinna zostać podana w warunkach umożliwiających wykonanie resuscytacji.</p>

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

## 5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Wnioskowana terapia D-VTD nie jest obecnie objęta finansowaniem w Polsce we wnioskowanym, ani w innym wskazaniu.

Produkt leczniczy Darzalex jest objęty refundacją od lipca 2019 r. w innym schemacie skojarzonym (z bortezomibem i deksametazonem), w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego nawrotowego i/lub opornego (program lekowy B.54; *MZ 18/02/2020*).

Leki wchodzące w skład schematu VTD są finansowane w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego, w tym w populacji docelowej, poza programami lekowymi: bortezomib – z katalogu chemioterapii, talidomid – z katalogu świadczeń dodatkowych (katalog refundowanych substancji czynnych – substancje czynne zawarte w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP), deksametazon – w refundacji aptecznej (*MZ 18/02/2020*). Szczegółowe informacje dotyczące sposobu i poziomu finansowania leków wchodzących w skład schematu VTD zamieszczono w załącznikach 10.3.2 i 10.4.

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

## 6 Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji

### 6.1 Rekomendacje AOTMiT

Wnioskowana terapia D-VTD nie była dotychczas przedmiotem oceny Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji we wnioskowanym, ani w innym wskazaniu (stan na dzień 22 lipca 2020 r.).

W AOTMiT przeprowadzono cztery oceny dotyczące zastosowania daratumumabu w innych populacjach pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytoowego:

- ocenę wniosku o refundację daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat DVD) u chorych na szpiczaka plazmocytoowego nawrotowego i opornego, po 2-4 liniach wcześniejszego leczenia – zakończoną pozytywnym stanowiskiem Rady Przejrzystości oraz pozytywną rekomendacją Prezesa Agencji (ZLC nr 80/2018);
- trzy oceny zasadności finansowania daratumumabu w trybie dostępu do ratunkowej technologii lekowej, wszystkie w odniesieniu do pacjentów wcześniej leczonych – w monoterapii<sup>4</sup> (ZLC 116/2017 – opinia AOTMiT negatywna), w skojarzeniu z inhibitorem proteasomu i deksametazonem (ZLC 198/2018 – opinia pozytywna) i w skojarzeniu z samym deksametazonem (ZLC 9/2020 – opinia pozytywna).

### 6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych zagranicznych agencji HTA dotyczących finansowania terapii D-VTD u chorych na nowo rozpoznanego szpiczaka plazmocytoowego kwalifikujących się do HDT i ASCT, przeszukano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii medycznych:

- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*,
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*,
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*,
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*,

<sup>4</sup> We wniosku rozpatrywanym w ramach ZLC nr 116/2017 nie podano precyzyjnej charakterystyki pacjenta, jednak z uwagi na zarejestrowane wskazanie dla daratumumabu w monoterapii oraz tryb oceny (RDTL) można wnioskować, że ocena dotyczyła pacjenta poddawanego już wcześniejszym liniom leczenia (a nie chorego nowo zdiagnozowanego).

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE),*
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE),*
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC),*
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC),*
- *Scottish Medicines Consortium (SMC).*

Odnaleziono 2 rekomendacje, wydane przez agencję HAS (Francja; *HAS 2020*) i IQWiG (Niemcy; *IQWiG 2020*) oraz adnotacje na stronie agencji NPCE (Irlandia) i NICE (Anglia i Walia) o planowanym/trwającym procesie oceny. Wszystkie odnalezione oceny dotyczą wskazania zatwierdzonego dla schematu D-VTD w Unii Europejskiej, tj. leczenia dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytowym, którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych. Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej – w kolejności od najbardziej aktualnych.

Tabela 25. Przegląd rekomendacji zagranicznych agencji HTA dla terapii D-VTD w I linii leczenia chorych na szpiczaka plazmocytowego, kwalifikujących się do HDT i ASCT.

Agencja (kraj)	Data wydania rekomendacji	Rek.	Kluczowe informacje i wnioski
IQWiG/G-BA (Niemcy)	13.05.2020	negatywna / ? – ocena w toku*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rekomendacja dla wskazania zarejestrowanego w UE;</li> <li>• jako właściwe komparatory wskazano w indukcji schematy 3-lekowe oparte o połączenie bortezomibu z deksametazonem (przy czym zaznaczono, że tylko schemat VTD jest zarejestrowany, a VCD jest stosowany <i>off-label</i>), następnie HDT+ASCT, następnie podtrzymanie lenalidomidem;</li> <li>• w analizach podmiotu odpowiedzialnego komparatorem był schemat VTD, co zostało zaakceptowane przez IQWiG;</li> <li>• badanie CASSIOPEIA uznano za niewystarczające do oceny wnioskowanej terapii, ponieważ: (1) opublikowana cz. 1. badania (indukcja + HDT + ASCT) nie obejmuje całej terapii I linii; (2) w trwającej cz. 2 badania pacjenci w grupie kontrolnej nie otrzymują leczenia podtrzymującego lenalidomidem, a przed fazą 2. przeprowadzono ponowną randomizację (nie zachowano wyników randomizacji z cz. 1.);</li> <li>• końcowa ocena: nie dowiedziono dodatkowej korzyści; brak przesłanek dodanej korzyści (<i>no hint of added benefit</i>) względem aktualnej praktyki, z powodu braku odpowiedniego badania</li> <li>• ostateczna decyzja dotycząca oceny dodatkowej korzyści należy do G-BA; aktualnie proces opiniowania przez G-BA jest w toku (przewidywana data decyzji: połowa sierpnia 2020; <i>G-BA 2020</i>)</li> </ul>
HAS (Francja)	22.04.2020	pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rekomendacja dla wskazania zarejestrowanego w UE;</li> <li>• schemat VTD uznano za właściwy komparator, drugi schemat stosowany w praktyce (VRD) nie jest zarejestrowany we Francji;</li> <li>• D-VTD stanowi postęp w terapii w porównaniu do VTD;</li> <li>• SMR (bezwzględna korzyść): istotna (<i>important</i>);</li> <li>• ASMR (dodatkowa korzyść): IV (<i>minor</i>) – niewielka korzyść dodatkowa vs VTD, częściowa odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę kliniczną, z uwagi na niewykazany wpływ na OS (badanie w toku);</li> <li>• należy zwrócić szczególną uwagę na ryzyko infekcji;</li> </ul>

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych



Agencja (kraj)	Data wydania rekomendacji	Rek.	Kluczowe informacje i wnioski
			<ul style="list-style-type: none"> <li>ocena powinna zostać powtórzona po publikacji dalszych wyników badania CASSIOPEIA, w szczególności OS (dane OS były niedojrzałe w momencie oceny HAS)</li> </ul>
NCPE (Irlandia)	nd.	nd.	Po przeprowadzeniu szybkiego przeglądu danych naukowych (ang. <i>rapid review</i> ) zarekomendowano przeprowadzenie pełnej oceny HTA, w porównaniu do aktualnego standardu opieki.
NICE (Anglia i Walia)	nd.	nd.	Ocena w toku. Przewidywana data publikacji rekomendacji: 19.04.2021.

\* ostateczna decyzja dotycząca oceny dodatkowej korzyści należy do G-BA; aktualnie proces opiniowania schematu D-VTD w G-BA jest w toku (przewidywana data decyzji: połowa sierpnia 2020; G-BA 2020)

Jak wynika z przeprowadzonego przeglądu rekomendacji, obecnie (stan na dzień 22 lipca 2020 r.) jedynym zakończonym procesem oceny HTA dotyczącym rozpatrywanej technologii medycznej jest ocena francuskiej agencji HAS. Rekomendacja HAS jest pozytywna w odniesieniu do refundacji schematu D-VTD w zarejestrowanym wskazaniu. W toku oceny HAS uznano, że D-VTD stanowi postęp w terapii w porównaniu do schematu VTD – który uznano za właściwy komparator. Ponadto uznano, że bezwzględna korzyść (SMR, fr. *Service Médical Rendu*) związana z terapią D-VTD jest istotna, natomiast korzyść dodatkowa (ASMR, fr. *Amélioration du Service Médical Rendu*) – nieznaczna, głównie z uwagi na brak ostatecznej oceny całkowitego przeżycia w badaniu CASSIOPEIA. Jednocześnie wyrażono gotowość do ponownej oceny terapii, po opublikowaniu wyników oceny OS (*HAS 2020*).

Rekomendację (negatywną) dotyczącą wnioskowanej terapii opublikowała już również niemiecka agencja IQWiG, jednak – jak zaznaczono także w dostępnej dokumentacji (*IQWiG 2020*) – o ostatecznej ocenie dodatkowej korzyści związanej z ocenianą technologią medyczną decyduje G-BA. Aktualnie proces opiniowania wnioskowanej technologii przez G-BA jest w toku (przewidywana data decyzji: połowa sierpnia 2020; G-BA 2020).

Ponadto w toku jest ocena schematu D-VTD przez brytyjską agencję NICE. Przewidywaną datą publikacji rekomendacji NICE jest obecnie 19 kwietnia 2021 r. (*NICE 2020*). Agencja irlandzka (NCPE), na podstawie wyników szybkiego przeglądu danych klinicznych, zarekomendowała przeprowadzenie pełnej oceny HTA, nie określono jednak terminu jej przeprowadzenia (*NCPE 2020*).

## 7 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 02/04/2012*) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

(komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Podobnie wytyczne HTA (AOTMiT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

### *Terapie rekomendowane*

Przeprowadzony przegląd wytycznych praktyki klinicznej (rozdz. 2.10) wykazał znaczące zróżnicowanie zaleceń dotyczących leczenia indukującego i konsolidującego u chorych kwalifikujących się HDT i ASCT pomiędzy poszczególnymi towarzystwami naukowymi i panelami ekspertów klinicznych, w tym zróżnicowanie regionalne - wytyczne europejskie vs amerykańskie (dotyczące schematów z udziałem talidomidu), a także odmiennosc zaleceń dotyczących podejmowania (bądź nie) leczenia konsolidującego. Jak wyjaśniono w podsumowaniu przeglądu wytycznych (rozdz. 2.10.5), stosowanie talidomidu jest w USA ograniczone, stąd schematy z udziałem tego leku były rekomendowane wyłącznie do stosowania w szczególnych sytuacjach klinicznych, bądź nie były wymieniane w rekomendacjach; w przeciwieństwie do wytycznych europejskich, gdzie (poza wytycznymi szwajcarskimi) schemat z udziałem talidomidu (VTD) wskazywano wśród terapii zalecanych i preferowanych. Bardzo zróżnicowane były ponadto zalecenia dotyczące leczenia konsolidującego (uwzględnionego w algorytmach postępowania PTHiT-PGSz i europejskich – EMN; w wytycznych PTOK – jako opcja; w pozostałych wytycznych – niezalecanego w rutynowej praktyce). Jak zauważono w podsumowaniu przeglądu wytycznych, zalecenia odstąpienia od rutynowego stosowania leczenia konsolidującego uzasadniano między innymi wykazaną skutecznością leczenia podtrzymującego lenalidomidem – które jednak nie stanowi elementu aktualnej praktyki klinicznej w Polsce, z uwagi na brak refundacji. Zatem, z uwagi na wskazane zróżnicowanie pomiędzy wytycznymi oraz silną zależność zaleceń od kontekstu regionalnego (tj. terapii aktualnie refundowanych w danym kraju) uznano, że kluczowe dla wyboru komparatora powinny być zalecenia polskich wytycznych, tj. Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów – Polskiej Grupy Szpiczakowej (na rok 2018/2019; *Giannopoulos 2018*) oraz Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (*Jamroziak 2020*), a w dalszej kolejności międzynarodowe wytyczne europejskie – ESMO (*Moreau 2017*) i EMN (*Gay 2018*).

Jak wskazano w przeglądzie wytycznych klinicznych, PTHiT-PGSz zaleca preferencyjne kierowanie chorych z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytowym kwalifikujących się do HDT i ASCT do leczenia indukującego według schematu VTD; ten sam schemat może zostać zastosowany w leczeniu konsolidującym. Podobnie PTOK, jako najbardziej uzasadniony wybór w leczeniu indukującym wskazuje schemat

**Darzalex® (daratumumab)**

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

VTD (kategoria rekomendacji – IA). Schemat VTD uwzględniono również w wytycznych ESMO, jako jeden z dwóch preferowanych w Europie oraz w wytycznych EMN – jako jeden z dwóch rekomendowanych z najwyższą kategorią – 1A. Pozostałe schematy uwzględnione w algorytmie postępowania PTHiT-PGSz w docelowej populacji chorych to VCD, VRD i PAD; w wytycznych PTOK – VCD (drugi wybór) i PAD. Drugim schematem wymienianym w wytycznych ESMO jako preferowanym w Europie był schemat VCD. W wytycznych EMN rekomendowano, poza VTD, z najwyższą kategorią (2A) także schemat PAD, a z niższą kategorią (1B) – protokoły VRD i VCD, jednak w leczeniu konsolidującym EMN rekomenduje, poza VTD, tylko schemat VRD.

### *Terapie refundowane w Polsce*

Wszystkie leki, które mogą zostać zastosowane w ramach refundacji w docelowej grupie pacjentów, wraz z określeniem sposobu i poziomu finansowania, przedstawiono w załączniku (Załącznik 10.4). Leki wchodzące w skład protokołów chemioterapii zalecanych jako leczenie indukujące i/lub konsolidujące u chorych z nowym rozpoznaniem szpiczaka mnogiego są w większości obecnie refundowane w szerokich populacjach chorych z rozpoznaniem C90.0 (*MZ 18/02/2020, DGL 180/2019, DGL 56/2020*):

- bortezomib – z katalogu chemioterapii („zgodnie z aktualnymi zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej”);
- cyklofosfamid – z katalogu chemioterapii i wykazu aptecznego;
- doksorubicyna – z katalogu chemioterapii;
- deksametazon – postać doustna z wykazu aptecznego (w leczeniu szpitalnym rozliczany w ramach systemu JGP);
- talidomid – w ramach innych świadczeń gwarantowanych (tabletki o mocy 100 mg – „Katalog refundowanych substancji czynnych. Część A: substancje czynne zawarte w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP”<sup>5</sup>);

Refundacja w/w leków oznacza, że w docelowej grupie pacjentów finansowane ze środków publicznych są schematy VTD, VCD i PAD. W leczeniu nowo rozpoznanego szpiczaka plazmocytoowego nie jest natomiast w Polsce refundowany lenalidomid, którego refundacja ograniczona jest zapisami programu lekowego B.54 *Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego* do pacjentów,

<sup>5</sup> Dopuszczony do obrotu w Polsce talidomid w kapsułkach twardych o mocy 50 mg nie jest objęty refundacją, w leczeniu szpitalnym może być jednak rozliczany w ramach systemu JGP.

**Darzalex® (daratumumab)**

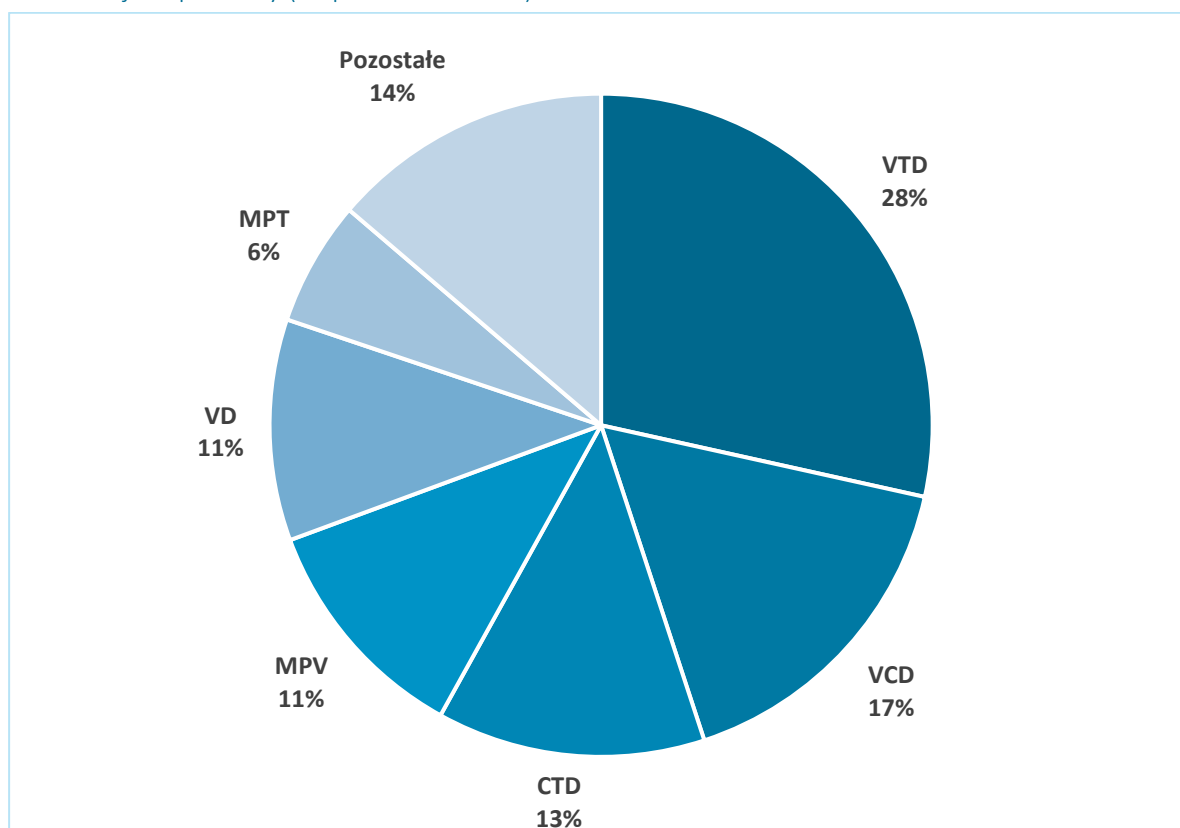
w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

u których zastosowano już co najmniej jeden protokół chemioterapii. Schemat VRD nie może być zatem finansowany ze środków publicznych w rozważanej grupie chorych.

#### *Terapie najczęściej stosowane w praktyce klinicznej*

Dane dotyczące częstości stosowania poszczególnych protokołów chemioterapii u chorych na szpiczaka plazmocytozy, w tym – schematów stosowanych jako pierwsze, są dostępne w raporcie dotyczącym szpiczaka plazmocytozy w Polsce opracowanym przez NFZ (NFZ 2019). Częstość stosowania poszczególnych protokołów chemioterapii jako pierwszych schematów zastosowanych u chorych z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytozy na podstawie wspomnianego raportu przedstawiono na wykresie poniżej (dane dla populacji 1528 pacjentów leczonych chemioterapią dedykowaną szpiczakowi). Należy mieć na uwadze, że prezentowane częstości dotyczą łącznej populacji pacjentów kwalifikowanych oraz niekwalifikowanych do HDT i ASCT (oraz, że we wspomnianych subpopulacjach poszczególne schematy są stosowane z różnym rozpowszechnieniem, a niektóre z nich nie są zalecane w leczeniu indukującym).

Wykres 3. Częstość stosowania poszczególnych protokołów chemioterapii u chorych na szpiczaka plazmocytozy w Polsce – odsetki pacjentów, u których dany schemat został zastosowany jako pierwszy (na podst. NFZ 2019)\*.



\* Odsetki podane w raporcie źródłowym (NFZ 2019, tabela 4.3), po przeskalowaniu do 100%

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Z raportu NFZ wynika, że w polskiej praktyce klinicznej najczęściej stosowanym schematem chemioterapii w latach 2016-2018 był schemat VTD – zarówno ogółem (u 32% pacjentów z rozpoznaniem ICD10 C90.0 ustalonym w latach 2016-2018), jak i wśród schematów stosowanych jako pierwsze (28% pacjentów; *NFZ 2019*). Kolejnymi schematami stosowanymi jako pierwsze są VCD (17%), CTD (13%) i MPV (11%). W raporcie NFZ nie są jednak dostępne dane dotyczące rozważanej subpopulacji chorych, tj. pacjentów kwalifikujących się do HDT i ASCT – przedstawione częstości dotyczą łącznej populacji pacjentów kwalifikowanych oraz niekwalifikowanych do HDT i ASCT. O rzeczywistej częstości stosowania poszczególnych protokołów u chorych w docelowej populacji programu można zatem wnioskować biorąc pod uwagę zalecenia ich stosowania u chorych kwalifikujących i niekwalifikujących się do wspomnianych procedur oraz proporcję pacjentów kwalifikujących i niekwalifikujących się do HDT i ASCT w populacji analizowanej w raporcie NFZ.

Zgodnie z raportem NFZ chemioterapię przeciwszpiczakową w ciągu 2 lat od daty rozpoznania otrzymuje w Polsce ok. 60% pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytowym. Przeszczepieniu ASCT poddawanych jest natomiast blisko 30% osób, u których zastosowano chemioterapię (*NFZ 2019*).

W oparciu o zalecenia PTHiT-PGSz i PTOK można stwierdzić że schemat VTD powinien być stosowany praktycznie wyłącznie u chorych kwalifikujących się do ASCT. Drugi w kolejności pod względem częstości stosowania w populacji łącznej, schemat VCD jest zalecany zarówno w populacji kwalifikowanej, jak i niekwalifikowanej do ASCT. Wszystkie pozostałe z najczęściej stosowanych jako pierwszy schemat, tj. wszystkie pozostałe schematy z podanymi częstościami stosowania (CTD, MPV, VD i MPT) w algorytmie PTHiT-PGSz (podobnie, z wyjątkiem VD, w zaleceniach PTOK) mają zastosowanie wyłącznie w populacji chorych niekwalifikujących się do ASCT. Schemat CTD również jest wymieniany w wytycznych PTHiT-PGSz wśród stosowanych u chorych kwalifikujących się do przeszczepu (poza proponowanym algorytmem), przy czym w wytycznych PTOK doprecyzowano, że ma on zastosowanie wyłącznie u chorych z nadwrażliwością na bortezomib – nie może być zatem rozważany jako opcja w docelowej populacji programu (tj. dla zawierającego bortezomib schematu D-VTD).

Powyższe dane, w połączeniu z polskimi zaleceniami wskazują, że dominującym w polskiej praktyce klinicznej protokołem leczenia indukującego/konsolidującego jest schemat VTD. Drugi w kolejności co do częstości stosowania u chorych nowo zdiagnozowanych (bez względu na kwalifikację do ASCT) schemat VCD jest stosowany dwukrotnie rzadziej w populacji łącznej, w której chorzy niekwalifikujący się do ASCT stanowią ok. 2/3 – zatem jego stosowanie będzie jeszcze rzadsze względem VTD u chorych kwalifikujących się do przeszczepu. Schemat VRD, z uwagi na brak refundacji, nie został wykazany w raporcie NFZ,

**Darzalex® (daratumumab)**

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

niemniej biorąc pod uwagę wysoki koszt lenalidomidu<sup>6</sup> oraz dostępność innych protokołów, można spodziewać się, że jego stosowanie w rozważanej populacji jest obecnie marginalne. Czwarty z rekomendowanych schematów, tj. PAD, jest wg raportu NFZ stosowany tylko u 4% pacjentów ogółem (bez względu na linię leczenia); nie podano częstości stosowania tego schematu jako pierwszego protokołu chemioterapii przeciwszpiczakowej, co oznacza, że jest ona niższa od 6% (podanych dla MPT); jakkolwiek, z uwagi na pozytywne rekomendacje dla stosowania w indukcyj, rozpowszechnienie tego schematu u chorych kwalifikujących się do ASCT może być większe (nie jest on uwzględniony w algorytmie postępowania u chorych niekwalifikujących się do przeszczepu).

Powyższe wnioski są zgodne z informacjami pozyskanymi w toku konsultacji z polskimi ekspertami klinicznymi – w ocenie panelu polskich specjalistów schemat VTD jest stosowany w rozpatrywanym wskaźniku u ■■■ pacjentów (informacje uzyskane na posiedzeniu rady doradczej ekspertów klinicznych zorganizowanym przez Zleceniodawcę analizy).

#### Wybór komparatora

W tabeli poniżej podsumowano przedstawione wyżej wnioskowanie, prowadzące do wyboru komparatora dla nowego schematu leczenia indukującego/konsolidującego w I linii leczenia szpiczaka plazmocytozowego.

Tabela 26. Zestawienie technologii opcjonalnych - pozycja w wytycznych, rejestracja, refundacja i częstość stosowania w praktyce klinicznej.

Schemat	Pozycja w polskich wytycznych*: PTHiT-PGSz/PTOK	Rejestracja w Polsce**	Refundacja w Polsce***	Częstość stosowania w populacji docelowej†
VTD	preferowany / preferowany	TAK	TAK	najczęściej stosowany (u ok. 90% pacjentów)
VCD	zalecany / zalecany (2. wybór)	NIE	TAK	stosowany rzadziej niż VTD
PAD	zalecany / zalecany (3. wybór)	NIE	TAK	rzadko stosowany
VRD	zalecany / skuteczny ale <i>off-label</i>	NIE	NIE	b. rzadko / niestosowany

\* w oparciu o przeprowadzony przegląd wytycznych klinicznych (rozdz. 2.10);

\*\* w oparciu o ChPL produktów leczniczych Velcade (bortezomib) i Revlimid (lenalidomid), aktualnych na dzień 23.07.2020;

\*\*\* stan na dzień 23.07.2020 (MZ 18/02/2020);

† na podstawie raportu NFZ dotyczącego leczenia szpiczaka plazmocytozowego w Polsce (NFZ 2019), zaleceń PTHiT-PGSz (Giannopoulos 2018) i PTOK (Jamroziak 2020) oraz konsultacji z ekspertami klinicznymi

<sup>6</sup> Ceny opakowań produktu Revlimid, z uwagi na refundację w programie lekowym B.54, są dostępne w wykazie leków refundowanych.

#### Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Jak pokazuje powyższe zestawienie, terapią stanowiącą aktualną praktykę kliniczną – preferowaną przez polskie wytyczne, najczęściej stosowaną, refundowaną przez NFZ oraz zatwierdzoną do stosowania w docelowej populacji chorych jest schemat zawierający bortezomib, talidomid i deksametazon (VTD). Pozostałe refundowane schematy, VCD i PAD, również zalecane do stosowania przez PGSz i PTOK (lecz nie jako „preferowane”) są, wg dostępnych informacji, stosunkowo rzadko stosowane w rozpatrywanej grupie chorych, ponadto nie są one zatwierdzone do stosowania w rozważanym wskazaniu przez urzędy rejestracji leków. Schemat VRD, również niezarejestrowany, nie jest ponadto refundowany, więc jego stosowanie w docelowej populacji pacjentów jest prawdopodobnie marginalne.

Reasumując, analiza zaleceń klinicznych, statusu rejestracji i refundacji leków w Polsce oraz danych dotyczących częstości stosowania poszczególnych schematów chemioterapii, wskazuje, że właściwym komparatorem dla wnioskowanej interwencji jest schemat VTD. Należy również mieć na uwadze, że wnioskowana terapia polega na dodaniu daratumumabu do schematu VTD – uzasadnione jest zatem założenie, że będzie ona stosowana u pacjentów, którzy mogą otrzymać (i aktualnie – otrzymują) optymalny schemat VTD. Natomiast pacjenci, u których schematu VTD nie można zastosować, np. ze względu na obecność przeciwwskazań, nie będą również kwalifikowani do wnioskowanej terapii D-VTD. Schemat VTD został zaakceptowany jako właściwy komparator dla D-VTD przez wszystkie agencje HTA, w których przeprowadzono dotychczas ocenę tej terapii (tj. HAS i IQWiG; por. rozdz. 6.2). Ponadto porównanie ze schematem VTD, jako składową wnioskowanego protokołu D-VTD, umożliwi najbardziej precyzyjną ocenę dodanej wartości daratumumabu do schematu chemioterapii, tj. bez zakłócającego wpływu dodatkowych różnic pomiędzy samymi schematami chemioterapii.

W tabeli poniżej podsumowano zestawiono kluczowe argumenty, które zadecydowały o wyborze bądź odrzuceniu danej terapii jako komparatora.

Tabela 27. Zestawienie potencjalnych technologii opcjonalnych, z argumentami za i przeciw wyborowi danej terapii jako komparatora.

Rozważane technologie opcjonalne	Argumenty za/przeciw wyborowi	Decyzja
VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• jedyny schemat wskazany jako preferowany w polskich wytycznych praktyki klinicznej (PTHiT-PGSz na 2018/2019 rok, PTOK 2020) i jeden z dwóch preferowanych w Europie wg ESMO;</li> <li>• schemat refundowany w całej populacji docelowej;</li> <li>• jedyny schemat (spośród czterech zalecanych przez wytyczne polskie i europejskie) zatwierdzony do stosowania w UE (KE/EMA);</li> <li>• schemat najczęściej stosowany w Polsce jako pierwszy protokół chemioterapii przeciwszpiczakowej wg raportu NFZ;</li> </ul>	TAK

**Darzalex® (daratumumab)** w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Rozważane technologie opcjonalne	Argumenty za/przeciw wyborowi	Decyzja
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• schemat wskazany jako najczęściej stosowany w Polsce we wnioskowanym wskazaniu (u 90% pacjentów) przez panel ekspertów klinicznych;</li> <li>• schemat akceptowany jako właściwy komparator przez agencje HTA w innych krajach europejskich (Francja, Niemcy);</li> <li>• schemat VTD stanowi składową wnioskowanej terapii, uzasadnione jest więc założenie, że pacjenci, którzy – z uwagi np. na przeciwwskazania - są kwalifikowani do innych, niepreferowanych schematów, nie będą kwalifikowani także do wnioskowanej terapii D-VTD;</li> <li>• schemat VTD stanowi składową wnioskowanej terapii, co umożliwia najbardziej precyzyjną ocenę korzyści z dodania przeciwciała monoklonalnego - daratumumabu do schematu chemioterapii, bez zakłócającego wpływu różnic pomiędzy poszczególnymi protokołami chemioterapii</li> </ul>	
VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zalecany przez wytyczne polskie i europejskie i refundowany, ale z danych NFZ i opinii ekspertów klinicznych wynika, że jest on rzadko stosowany w populacji docelowej;</li> <li>• niezatwierdzony do stosowania w rozpatrywanym wskazaniu (<i>off-label</i>)</li> </ul>	NIE
VRD (bortezomib, lenalidomid, deksametazon)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zalecany przez wytyczne polskie i europejskie ale nierefundowany w Polsce (brak refundacji lenalidomidu u chorych nowo zdiagnozowanych);</li> <li>• z uwagi na brak refundacji i dostępność innych opcji prawdopodobnie praktycznie nie stosowany lub stosowany marginalnie w rozpatrywanym wskazaniu;</li> <li>• niezatwierdzony do stosowania w rozpatrywanym wskazaniu (<i>off-label</i>)</li> </ul>	NIE
PAD (bortezomib, doksorubicyna, deksametazon)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zalecany przez wytyczne polskie i europejskie i refundowany, ale z danych NFZ i opinii ekspertów klinicznych wynika, że jest on rzadko stosowany w populacji docelowej;</li> <li>• niezatwierdzony do stosowania w rozpatrywanym wskazaniu (<i>off-label</i>)</li> </ul>	NIE
Inne schematy wymieniane w wytycznych praktyki klinicznej (CTD, VD, KRd, IRd, ICd, CRd, VTD-PACE, D-VRD)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nieuwzględniane w polskich ani europejskich wytycznych jako preferowane; nieuwzględniane w polskich wytycznych jako zalecane;</li> <li>• rzadko stosowane lub niestosowane jako pierwsze schematy chemioterapii u chorych z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytozowego w Polsce (zgodnie z danymi z raportu NFZ);</li> <li>• niewskazywane przez ekspertów klinicznych jako stosowane w docelowej populacji;</li> <li>• niewskazywane w dostępnych rekomendacjach agencji HTA innych krajów europejskich jako komparatory dla D-VTD;</li> <li>• ponadto schematy KRd, IRd, ICd, CRd i D-VRD zawierają leki nieobjęte w Polsce refundacją w docelowej populacji chorych (karfilzomib, iksazomib, lenalidomid, daratumumab)</li> </ul>	NIE

## Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych



## 8 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia (AOTMiT 2016). Z kolei zgodnie z wytycznymi Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) w przedrejestracyjnej ocenie leków przeciwnowotworowych wśród punktów końcowych należy uwzględnić parametry, których ocena pozwoli na zapewnienie rzetelnych i przekonujących danych świadczących o korzyści, jaką dany pacjent może uzyskać po zastosowaniu weryfikowanej technologii medycznej (EMA 2017a). Zbliżone zalecenia zawarto w dokumencie opublikowanym w 2018 roku przez amerykańską agencję FDA (FDA 2018).

Zgodnie z wytycznymi PTHiT-PGSz celem leczenia chorych z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytowego, w pierwszej, jak i w kolejnych liniach terapii, jest uzyskanie kontroli nad aktywnością choroby, regresja objawów i poprawa jakości życia oraz wydłużenie przeżycia (Giannopoulos 2018). Natomiast zgodnie z zaleceniami *International Myeloma Workshop Consensus Panel 1*, w badaniach III fazy powinny być raportowane: przeżycie całkowite, czas do progresji choroby (TTP), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), czas trwania odpowiedzi (DOR) oraz – jeżeli to możliwe – czas do kolejnej linii leczenia (TNT) oraz 5- i 10-letni OS (Rajkumar 2011).

Ocena przeżycia całkowitego (OS, z ang. *overall survival*) stanowi „złoty standard” oceny terapii onkologicznych. Zarówno EMA jak i FDA wskazują, że parametr OS stanowi uniwersalny punkt końcowy umożliwiający bezpośrednią ocenę korzyści z leczenia. Jednocześnie jednak jest to punkt końcowy, którego pełna (ostateczna) ocena nie zawsze jest możliwa do przeprowadzenia w ramach oceny przedrejestracyjnej (tj. w badaniach III fazy) z uwagi na zbyt długi okres obserwacji wymagany do wystąpienia odpowiednio dużej liczby zgonów i/lub też wyniki mogą być komplikowane przez kolejne, liczne linie leczenia u obserwowanych pacjentów. Efektywność kliniczna nowych terapii przeciwnowotworowych może zatem być i w praktyce niejednokrotnie jest początkowo wykazywana na podstawie pierwszorzędowych punktów końcowych innych niż OS (EMA 2017a, EMA 2017b, FDA 2018). W wytycznych EMA (EMA 2017a, EMA 2017b) jako akceptowalne w ocenie nowych leków onkologicznych wskazano, poza OS, także punkty końcowe, jak odsetek wyleczeń (ang. *cure rate*) i przeżycie bez progresji (PFS, z ang. *progression-free survival*) lub przeżycie wolne od choroby (DFS, z ang. *disease-free survival*). Z uwagi na większą liczbę zdarzeń, następujących w krótszym okresie obserwacji, wyniki oceny wymienionych

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

punktów końcowych są możliwe do szybszej oceny niż OS, ponadto wyniki tej oceny nie podlegają zakłócającemu wpływowi kolejnych linii leczenia (FDA 2018).

Szpiczak plazmocytowy jest nieuleczalną chorobą, w której ostatecznie prawie wszyscy pacjenci doświadczają kolejnych nawrotów i/lub oporności na stosowane leczenie i otrzymują kolejne linie terapii. W obserwacyjnym badaniu opisującym praktykę kliniczną postępowania u chorych na szpiczaka plazmocytozy w krajach Europy Środkowo-Wschodniej, w tym w Polsce, 33% chorych otrzymywało trzecią, 15% - czwartą, a 8% - piątą linię leczenia przeciwszpiczakowego (Coriu 2016). Ponadto u chorych kwalifikowanych do HDT i ASCT, stanowiących docelową populację wnioskowanego programu lekowego, na pierwszą linię leczenia składa się szereg etapów (leczenie indukujące, protokół mobilizujący, leczenie mieloablacyjne, ASCT, a następnie, u części pacjentów, konsolidacja i/lub leczenie podtrzymujące), współdeterminujących skuteczność i bezpieczeństwo całości terapii. Pewną trudność może zatem stanowić miarodajna ocena efektywności klinicznej wybranych etapów tak złożonej terapii (np. - jak w przypadku wnioskowanej terapii – wyłącznie protokołu indukcji/konsolidacji) wyłącznie w oparciu o OS. Powszechnie ocenianym w badaniach klinicznych punktem końcowym umożliwiającym zniesienie zakłócającego wpływu kolejnych linii leczenia na ocenę efektywności terapii I linii jest PFS, nie jest to jednak punkt końcowy umożliwiający ocenę wyników na każdym, także wczesnym, etapie terapii – np. bezpośrednio po ukończeniu leczenia konsolidującego.

Surogatowym wskaźnikiem skuteczności, umożliwiającym monitorowanie skuteczności stosowanego leczenia przeciwszpiczakowego na każdym jego etapie, jest ocena odpowiedzi na leczenie zgodna z kryteriami IMWG z 2006 r., zaktualizowanymi w 2014 r. (Giannopoulos 2018). Celem leczenia indukującego jest uzyskanie maksymalnie głębokiej odpowiedzi przed etapem mobilizacji komórek krwiotwórczych, optymalnie co najmniej bardzo dobrej częściowej remisji (VGPR; Jamroziak 2020; kategorie odpowiedzi - patrz Tabela 17 w rozdz. 2.9). Ponadto w 2016 roku rekomendacje IMWG uzupełniono o kategorię minimalnej choroby resztkowej (MRD, ang. *minimal residual disease*), której nieobecność (negatywizacja – MRD(-)) oznacza uzyskanie odpowiedzi głębszej niż konwencjonalnie zdefiniowana CR lub sCR (Giannopoulos 2018).

W 2018 r. EMA opublikowała draftową wersję wytycznych dotyczących stosowania MRD jako punktu końcowego oceny efektywności klinicznej w badaniach dotyczących szpiczaka plazmocytozy (EMA 2018). W cytowanym dokumencie odnotowano, że akceptowalnym punktem końcowym, wystarczającym do wykazania istotnej klinicznie korzyści dla pacjenta w badaniach III fazy jest PFS. Jednocześnie jednak czas potrzebny do uzyskania statystycznie znaczących wyników w ocenie nowych terapii

**Darzalex® (daratumumab)**

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

przeciwszpiczakowych wczesnych linii leczenia już znacznie przekroczył 5 lat. Istnieje zatem potrzeba wypracowania wyników stanowiących alternatywę względem obecnie przyjmowanych punktów końcowych typu czas-do-zdarzenia, które umożliwią ocenę nowoczesnych terapii w krótszym horyzoncie czasowym. Obecność MRD po leczeniu u chorych na szpiczaka plazmocytoowego została uznana za jeden z najistotniejszych czynników prognostycznych przez IMWG, ponadto znaczna liczba badań zgodnie wykazuje, że wśród chorych uzyskujących całkowitą remisję (CR), pacjenci z wykrywalną MRD uzyskują gorsze PFS i OS w porównaniu do pacjentów z niewykrywalną MRD. Negatywizacja MRD wykazuje związek z poprawą PFS i OS wśród chorych z CR, niezależnie od wcześniejszego przeszczepu, stadium choroby, czy też stopnia ryzyka cytogenetycznego. Ocena MRD możliwa jest w krótkim czasie po ukończeniu leczenia. W cytowanym dokumencie proponuje się dopuszczenie możliwości wczesnej rejestracji produktu leczniczego na podstawie wyników oceny MRD w określonych sytuacjach, gdy istnieje niezaspokojona potrzeba kliniczna, a pozyskanie odpowiednio dojrzałych danych w zakresie wyników typu czas-do-zdarzenia miałyby być nieproporcjonalnie długotrwałe. Wyniki oceny PFS i OS musiałyby w takich przypadkach zostać uzupełnione na etapie porejestracyjnym (EMA 2018). Analogiczne wytyczne, dotyczące warunków rejestracji nowych terapii dla chorych na nowotwory hematologiczne, w tym – szpiczaka plazmocytoowego, na podstawie wyników oceny MRD przyjęła już, w styczniu br., FDA (FDA 2020).

Mając na uwadze przytoczone wyżej cele leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego oraz zalecenia EMA, FDA i *International Myeloma Workshop*, jako główne punkty końcowe planowanego przeglądu systematycznego przyjęto następujące wyniki: OS, PFS, TTP, odpowiedź na leczenie (z wyodrębnieniem kategorii odpowiedzi wyróżnionych przez IMWG i zalecanych do stosowania w ocenie wyników leczenia przez PTHiT-PGSz, tj: sCR, CR, VGPR, PR, SD i PD, gdzie pożądanym wynikiem leczenia jest uzyskanie jak najgłębszej odpowiedzi, najlepiej sCR, co najmniej PR), a także – jako najistotniejszy surogat wyników długoterminowych - nieobecność (negatywizacja) MRD. Dodatkowo wskazane jest także uwzględnienie punktów końcowych umożliwiających ocenę wpływu leczenia indukującego na następowe procedury mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej, HDT i ASCT: wielkości plonu do przeszczepienia (liczba komórek CD34+) i odsetka pacjentów poddanych ASCT.

Pozostałe istotne punkty końcowe, wymagane zarówno do oceny w toku rejestracji leku (EMA 2017a, FDA 2018), jak i w ocenie HTA (AOTMiT 2016), to jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL, z ang. *health-related quality of life*) i ocena bezpieczeństwa. W analizie bezpieczeństwa należy ocenić ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych z uwzględnieniem stopnia ich nasilenia. Ponadto, wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, EMA oraz FDA.

Z uwagi na specyfikę wnioskowanej terapii, stosowanej jako leczenie indukujące i konsolidujące, istotne jest, aby ocena obejmowała, poza wynikami obserwacji długoterminowej, także wyniki oceny przeprowadzonej bezpośrednio po ukończeniu leczenia konsolidującego. Z uwagi na możliwy zakłócający wpływ zróżnicowania późniejszych etapów (leczenie podtrzymujące), jak i późniejszych linii leczenia, wyniki oceny przeprowadzonej bezpośrednio po konsolidacji będą miały podstawowe znaczenie dla oceny porównawczej efektywności klinicznej wnioskowanej interwencji.

W analizie ekonomicznej należy zastosować jednostkę wyników zdrowotnych lata życia skorygowane o jakość (QALY), które są rekomendowaną przez AOTMiT miarą efektu, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (AOTMiT 2016).

**Darzalex® (daratumumab)**

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

## 9 Zakres analiz

### 9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa daratumumabu, stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem (schemat D-VTD) w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową (HDT) i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych (ASCT) i zostanie przeprowadzona w oparciu o aktualne wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, wersja 3.0 (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.0 (Higgins 2019).

W celu odnalezienia najlepszych dostępnych danych naukowych zostanie wykonany przegląd systematyczny. Wyszukiwanie i selekcja badań do przeglądu systematycznego będzie oparta na kryteriach sformułowanych w schemacie PICOS (P – populacja, I – interwencja, C – komparatory, O – punkty końcowe / miara wyniku, S – rodzaj / metodyka badań). Ustalone kryteria PICOS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Schemat PICOS ustalony dla analizy klinicznej schematu D-VTD w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do HDT i ASCT – przegląd systematyczny badań pierwotnych.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b> (P. z ang. <i>Population</i> )	Dorośli ( $\geq 18$ lat) chorzy na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych	Szpiczak plazmocytoowy oporny na leczenie lub nawrotowy, chorzy z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytoowym nie kwalifikujący się do przeszczepienia komórek krwiotwórczych i chemioterapii wysokodawkowej
<b>Interwencja</b> (I. z ang. <i>Intervention</i> )	Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem (D-VTD), stosowany w leczeniu indukującym i konsolidującym, w schemacie dawkowania zgodnym z zaleceniami charakterystyk odpowiednich produktów leczniczych	Inne schematy skojarzone z udziałem daratumumabu
<b>Komparatory</b> (C. z ang. <i>Comparison</i> )	Skojarzenie bortezomibu, talidomidu i deksametazonu (VTD), stosowane w leczeniu indukującym i konsolidującym, w schemacie	Inne schematy leczenia

**Darzalex® (daratumumab)** w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	dawkowania zgodnym z zaleceniami charakterystyk odpowiednich produktów leczniczych	
<b>Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych</b> (O. z ang. <i>Outcomes</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS)</li> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</li> <li>• czas do progresji choroby (TTP)</li> <li>• odpowiedź na leczenie po leczeniu konsolidującym, w tym rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR), odpowiedź całkowita lub lepsza, inne kategorie odpowiedzi na leczenie*</li> <li>• brak (niewykrywalność) minimalnej choroby resztkowej (negatywizacja MRD)</li> <li>• wielkość plonu do przeszczepienia (liczba komórek CD34+) i odsetek pacjentów podanych ASCT</li> <li>• jakość życia (QoL)</li> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul>	Ocena wyłącznie farmakokinetyki, farmakodynamiki, parametrów laboratoryjnych nieistotnych klinicznie
<b>Rodzaj włączonych badań</b> (S. z ang. <i>Study design</i> )	Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań pełnotekstowych	Badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i> , serie przypadków i analizy ekonomiczne; abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż włączone do analizy w formie pełnotekstowej

\* ogólna odpowiedź na leczenie (odpowiedź częściowa [PR] lub lepsza), bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepsza, bardzo dobra odpowiedź częściowa, odpowiedź częściowa, choroba stabilna i progresja choroby - po leczeniu konsolidującym, indukcyjnym i wykonaniu ASCT, najlepsza odpowiedź (*best response*).

W wyszukiwaniu nie będą stosowane ograniczenia czasowe. Do przeglądu włączane będą publikacje w języku polskim lub angielskim.

W analizie klinicznej zostaną także uwzględnione raporty HTA i przeglądy systematyczne, w których przedstawiono informacje na temat oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa daratumumabu stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w populacji chorych z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym, którzy kwalifikują się do zastosowania chemioterapii wysokodawkowej i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (zdefiniowanie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy.

Ponadto przeprowadzona zostanie poszerzona analiza bezpieczeństwa, w oparciu o rejestry podane w wytycznych HTA AOTMiT (*EudraVigilance* - EMA, *VigiAccess™* - WHO Uppsala Monitoring Center), informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne i inne

**Darzalex® (daratumumab)** w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

komunikaty i analizy dotyczące oceny bezpieczeństwa dokonanej po dopuszczeniu leku do obrotu oraz profil bezpieczeństwa opisany w ChPL Darzalex.

## 9.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 02/04/2012).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Darzalex w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 02/04/2012). W przypadku, gdy wydatki ponoszone przez pacjentów stanowią znikomą część całkowitych kosztów, uzasadnione jest pominięcie perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców. Przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej można rozważyć w sytuacji, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*), Rozporządzenia 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 leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 02/04/2012) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

### 9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Darzalex jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciadlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Darzalex w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych z rozpoznaniem nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytowego.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Darzalex. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia populacji docelowej. Parametry te należy określić w oparciu o aktualną strukturę leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych

**Darzalex® (daratumumab)**

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych



wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, jak również kosztów dalszego leczenia systemowego po wystąpieniu przerzutów, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

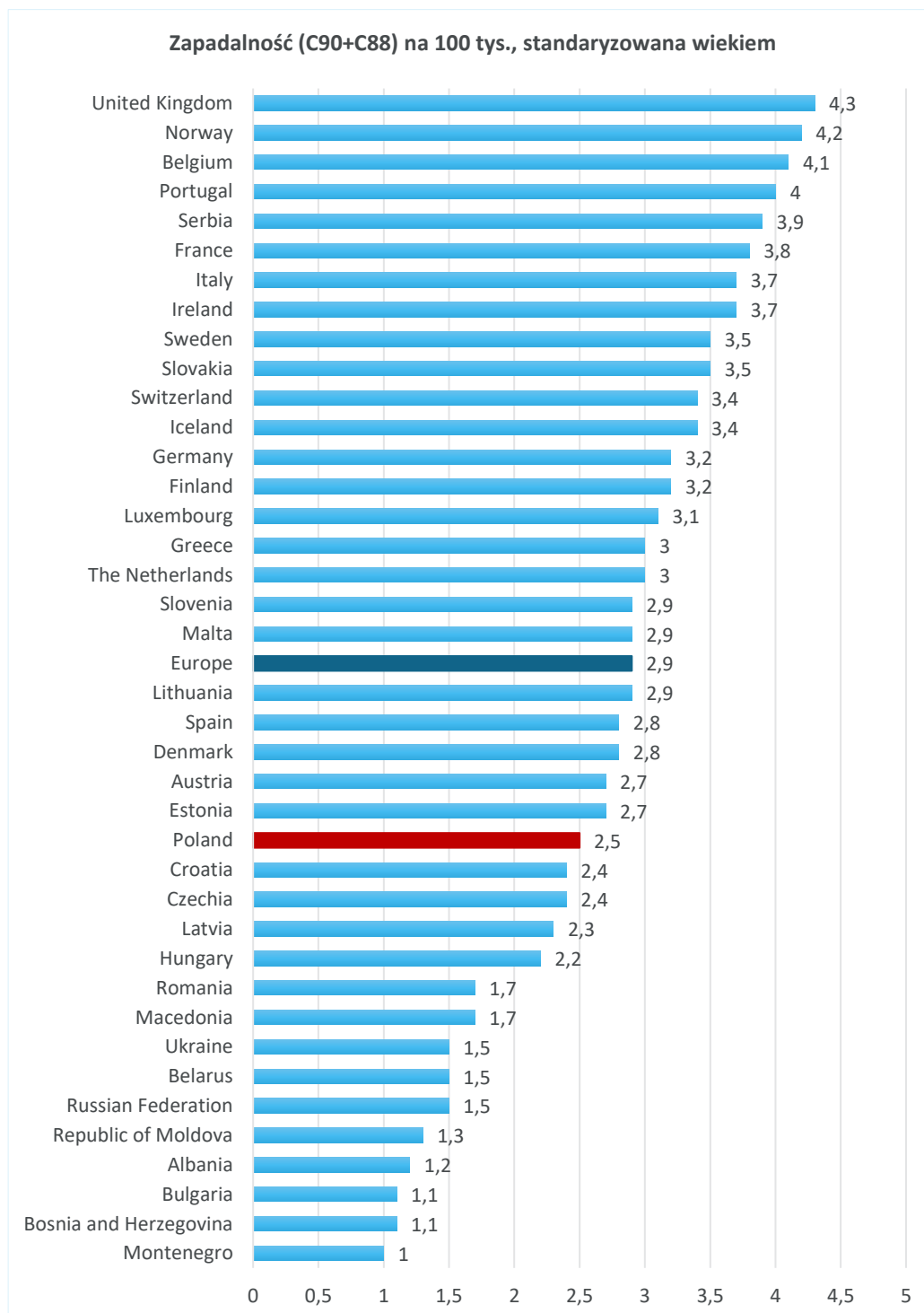
W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

**Darzalex® (daratumumab)**

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

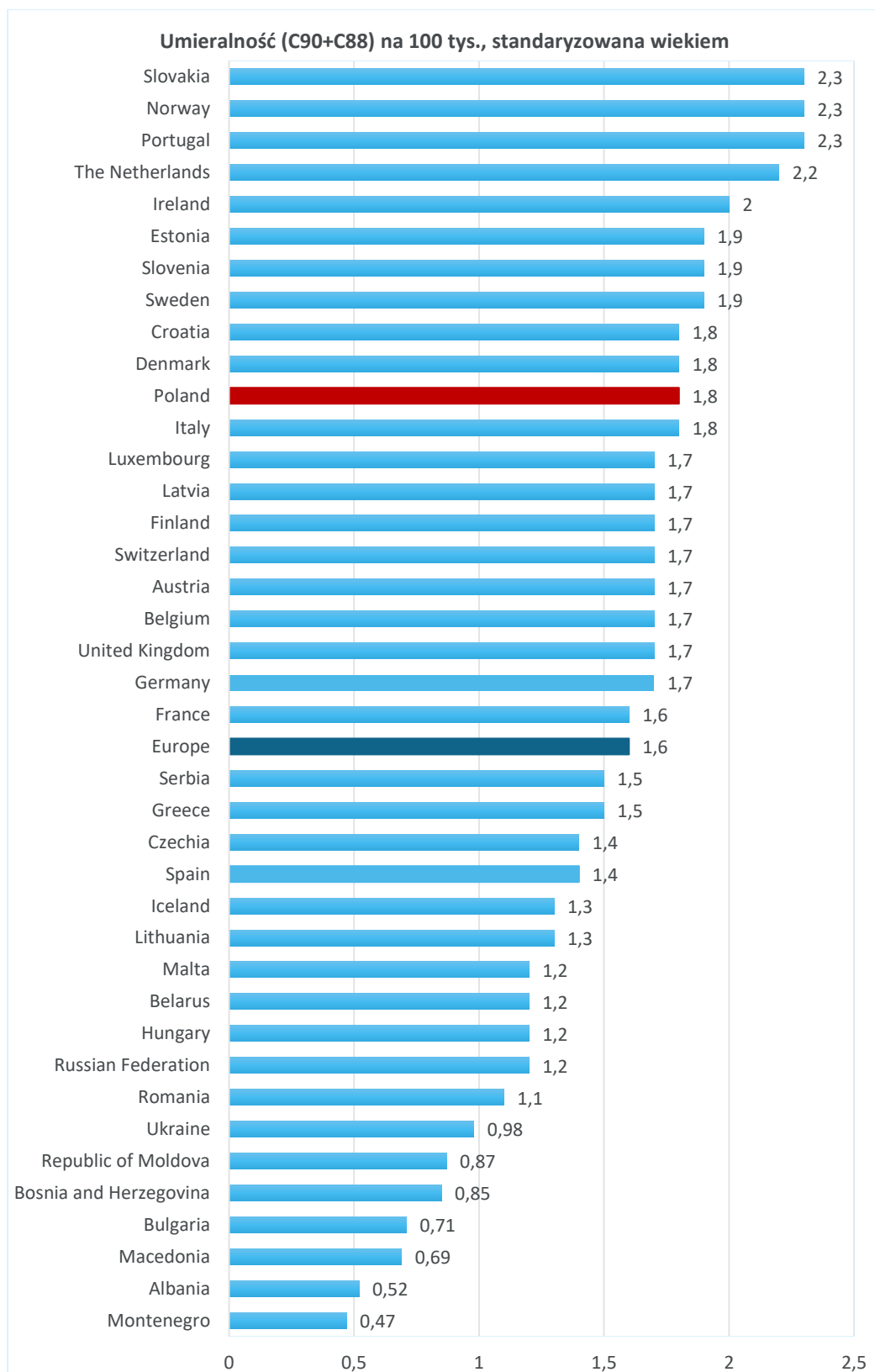
## 10 Załączniki

### 10.1 Epidemiologia – Polska na tle Europy (*Globocan 2018b*)



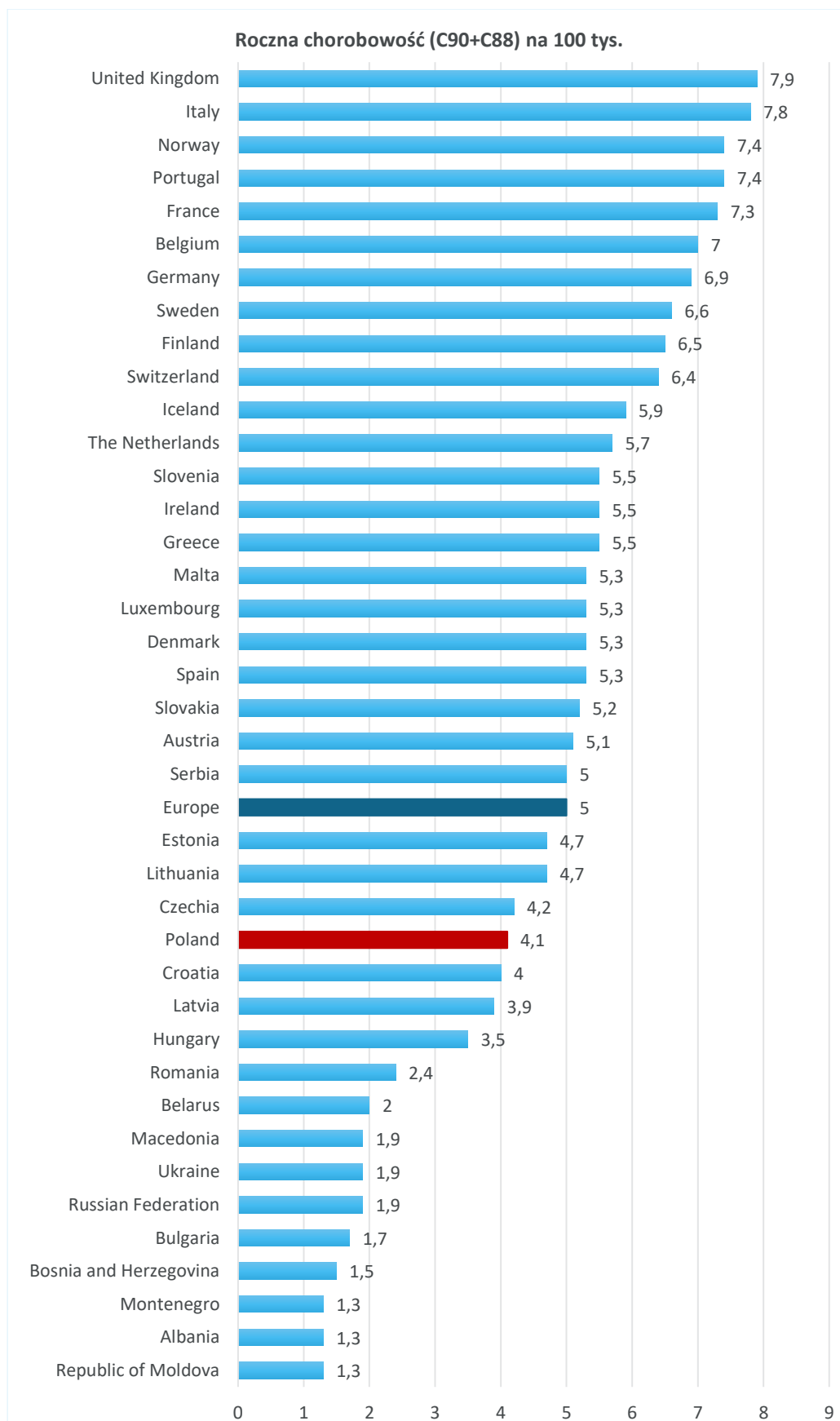
Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych



**Darzalex® (daratumumab)**

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych



**Darzalex® (daratumumab)**

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

## 10.2 Klasyfikacja siły zaleceń w odnalezionych wytycznych klinicznych

Jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji określano w poszczególnych wytycznych według kryteriów przedstawionych w tabeli poniżej (zachowano kolejność prezentacji poszczególnych dokumentów w rozdziale 2.10). Towarzystwa naukowe / panele eksperckie nieujęte w poniższej tabeli nie zdefiniowały kategorii dowodów naukowych ani rekomendacji w cytowanych dokumentach.

Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)	
Jakość dowodów naukowych	Kategorie rekomendacji
I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją	A – wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce
II – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)	B – wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce
III – dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych	C – wskazania określane indywidualnie
IV – dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów	

Society for Immunotherapy of Cancer (SITC)	
Konsensus zdefiniowano jako zgodność $\geq 75\%$ członków panelu eksperckiego.	

European Myeloma Network (EMN)	
1 Dowody silnie wskazują, że korzyść z procedury przeważa nad potencjalnym ryzykiem lub przeciwnie (ryzyko przeważa nad korzyścią)	A Spójne dowody z przeglądów systematycznych wysokiej jakości RCTs lub z wysokiej jakości RCTs lub z wysokiej jakości badań obserwacyjnych
2 Dowody wskazują, że korzyść i ryzyko z ocenianej procedury bilansują się lub są niepewne	B Dowody z RCTs i badań obserwacyjnych obciążone poważnymi uchybieniami metodologicznymi
	C Dowody z RCTs i badań obserwacyjnych obciążone poważnymi uchybieniami metodologicznymi lub inne źródła danych

European Society of Medical Oncology (ESMO)	
Jakość dowodów naukowych (LoE, z ang. <i>Level of Evidence</i> )	Kategorie rekomendacji (GoR, z ang. <i>Grade of Recommendation</i> )
I – dowody pochodzące z co najmniej 1 dużego, randomizowanego, kontrolowanego badania o wysokiej jakości (niskie potencjalne ryzyko błędu systematycznego) lub metaanalizy prawidłowo przeprowadzonych badań RCT bez cech heterogeniczności	A – silne dowody wskazujące na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną- silna rekomendacja B – silne lub umiarkowane dowody wskazujące na skuteczność, ale z ograniczoną kliniczną korzyścią- ogólnie rekomendowane
II – dowody pochodzące z małych badań randomizowanych lub dużych randomizowanych badań z potencjalnym ryzykiem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna badania) lub meta-analizy takich badań lub badań z heterogenicznością	C – niewystarczające dowody wskazujące na skuteczność lub korzyści kliniczne przewyższające ryzyko lub wady wdrożenia terapii (zdarzenia niepożądane, koszty, itd.) – opcjonalnie

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

III – prospektywne badania kohortowe	D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności terapii lub wskazujące na zdarzenia niepożądane – ogólnie nie rekomendowane
IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne	E – silna rekomendacja, dowody wskazujące przeciwko skuteczności terapii lub zdarzenia niepożądane – nigdy nie rekomendowana
V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów	

### National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

#### Kategorie dowodów naukowych i konsensusu (NCCN Categories of Evidence and Consensus)

1	Zgodny konsensus ekspertów NCCN oparty na dowodach naukowych wysokiej jakości, że zastosowanie interwencji jest właściwe
2A	Zgodny konsensus ekspertów NCCN oparty na dowodach naukowych niższej jakości, że zastosowanie interwencji jest właściwe
2B	Konsensus ekspertów NCCN oparty na dowodach naukowych niższej jakości, że zastosowanie interwencji jest właściwe
3	Bez względu na jakość dostępnych dowodów naukowych, eksperci NCCN są zasadniczo niezgodni co do tego, czy zastosowanie interwencji jest właściwe

#### Kategorie preferencji (NCCN Categories of Preference)

Interwencja preferowana	Interwencje wskazane na podstawie wyższej skuteczności, bezpieczeństwa i na podstawie dowodów naukowych; oraz – jeżeli jest to zasadne – na podstawie dostępności finansowej
Inna rekomendowana interwencja	Inne interwencje, które mogą być nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne lub gorzej udokumentowane (dane niedojrzałe) albo przy porównywalnej skuteczności istotnie mniej dostępne finansowo
Interwencja przydatna w określonych sytuacjach klinicznych	Inne interwencje, które mogą być zastosowane w wyselekcjonowanych populacjach pacjentów (określonych w rekomendacji)
Zastosowanie wszystkich interwencji rekomendowanych zgodnie z w/w kategoriami preferencji jest uważane za właściwe	

### Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (SMART)

#### Jakość (poziom) dowodów naukowych

I	Dowody uzyskane z metaanalizy licznych, poprawnie zaprojektowanych badań z grupą kontrolną.
II	Dowody uzyskane z co najmniej jednego, poprawnie zaprojektowanego badania eksperymentalnego.
III	Dowody uzyskane z poprawnie zaprojektowanych badań <i>quasi</i> -eksperymentalnych (w tym kontrolowane badania pojedynczych grup pacjentów bez randomizacji, badania typu <i>pre-post</i> , badania kohortowe, szeregi czasowe, badania kliniczno-kontrolne)
IV	Dowody uzyskane z poprawnie zaprojektowanych badań nieeksperymentalnych, takich jak porównawcze i korelacyjne badania opisowe i opisy przypadków
V	Dowody z opisów przypadków i badań na tkankach

#### Kategoria (siła) rekomendacji

A	Dowody z poziomu I lub spójne wyniki licznych badań typu II, III lub IV
B	Dowody z poziomu II, III lub IV, wyniki zasadniczo spójne
C	Dowody z poziomu II, III lub IV, wyniki niespójne

#### Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

D Minimalny zakres lub brak danych empirycznych

*American Society of Clinical Oncology (ASCO) / Cancer Care Ontario (CCO)***Typy rekomendacji (z ang. *Types of Recommendations*)**

Oparta na dowodach naukowych	Wystarczające dowody pochodzące z opublikowanych badań do sformułowania rekomendacji w ramach wytycznych praktyki klinicznej
Formalny konsensus	Dostępne dowody zostały uznane jako niewystarczające do sformułowania rekomendacji w ramach wytycznych praktyki klinicznej. Wobec powyższego, panel ekspertów przeprowadził proces formalnego konsensusu dotyczącego tej rekomendacji, która jest uważana za aktualnie najlepsze postępowanie w praktyce klinicznej. Członkowie panelu mogą załączyć klasyfikację siły rekomendacji (silna, umiarkowana, słaba). Wyniki formalnego konsensusu są podsumowane w rekomendacjach i przedstawione w danych zawartych w suplemencie.
Nieformalny konsensus	Dostępne dowody zostały uznane za niewystarczające do sformułowania rekomendacji w ramach wytycznych praktyki klinicznej. Rekomendacja jest uważana za najlepsze postępowanie w praktyce klinicznej w oparciu o nieformalny konsensus panelu ekspertów. Członkowie panelu zgadzają się, że formalny konsensus nie jest wymagany z przyczyn przedstawionych w przeglądzie systematycznym i dyskusji. Autorzy mogą załączyć klasyfikację siły rekomendacji.
Brak rekomendacji	Brak wystarczających dowodów lub zgody na zawarcie rekomendacji w ramach wytycznych praktyki klinicznej w danym momencie. Panel ekspertów uznał dostępne dowody za niewystarczające i stwierdzono, że jest to mało prawdopodobne, aby formalny konsensus osiągnął poziom porozumienia wymagany do wydania zalecenia.

**Siła rekomendacji (z ang. *Strength of Recommendations*)**

Silna	<p>Istnieje duże przekonanie, że zalecenie odzwierciedla najlepszą praktykę. Rekomendacja oparta na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ silnych dowodach wskazujących na rzeczywisty efekt netto (np. korzyści przewyższają szkodę)</li> <li>▪ spójnych wynikach bez lub z małymi wyjątkami</li> <li>▪ niewielkich lub żadnych podejrzaniach niskiej jakości badań</li> <li>▪ zgodności wśród ekspertów panelu</li> </ul> <p>Inne istotne względy (omówione w przeglądzie literatury i analizach wytycznych) mogą również uzasadniać siłę rekomendacji.</p>
Umiarkowana	<p>Istnieje umiarkowane przekonanie, że zalecenia odzwierciedlają najlepszą praktykę. Rekomendacje oparte na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ograniczonych dowodach wskazujących na rzeczywisty efekt netto (np. korzyści przewyższają ryzyko)</li> <li>▪ spójne wyniki bez lub z małymi wyjątkami</li> <li>▪ małe lub brak podejrzeń o słabej jakości badań</li> <li>▪ zgodność wśród ekspertów panelu</li> </ul> <p>Inne istotne względy (omówione w przeglądzie literatury i analizach wytycznych) mogą również uzasadniać siłę rekomendacji.</p>
Słaba	<p>Istnieje niewielkie przekonanie, że zalecenie stanowi najlepszą praktykę. Rekomendacja w oparciu o:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ograniczone dowody wskazujące na rzeczywisty zysk netto (np. korzyści przewyższają ryzyko)</li> <li>▪ spójne wyniki z istotnymi wyjątkami</li> <li>▪ podejrzenie słabej jakości badań</li> <li>▪ zgodność wśród ekspertów panelu</li> </ul> <p>Inne istotne względy (omówione w przeglądzie literatury i analizach wytycznych) mogą również uzasadniać siłę rekomendacji.</p>

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Jakość dowodów naukowych (z ang. <i>Rating Strength of Evidence</i> )	
Wysoka	Silne przekonanie, że dostępne dowody odzwierciedlają rzeczywistą wielkość i kierunek efektu (tj. równowagę korzyści vs szkody) i że dalsze badania nie zmienią ani wielkości, ani kierunku tego efektu.
Umiarkowana	Umiarkowane przekonanie, że dostępne dowody odzwierciedlają prawdziwą wielkość i kierunek efektu. Dalsze badania raczej nie zmienią kierunku efektu, jednak mogą zmienić jego wielkość.
Niska	Niewielka pewność, że dostępne dowody odzwierciedlają rzeczywistą wielkość i kierunek efektu. Dalsze badania mogą zmienić wielkość i kierunek tego efektu.
Niewystarczająca	Dowody są niewystarczające, aby dostrzec prawdziwą wielkość i kierunek efektu. Dalsze badania mogą dostarczyć więcej informacji w tym temacie. Wykorzystanie opinii eksperckiej z konsensusu jest uzasadnione w celu uzyskania wyników związanych w tematem.

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych



## 10.3 Opis komparatora

### 10.3.1 Schemat VTD – charakterystyka leków

Leki wchodzące w skład schematu VTD, tj. bortezomib, talidomid i daratumumab scharakteryzowano w tabeli poniżej, w oparciu o charakterystyki produktów leczniczych: *VELCADE 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań* (bortezomib do podawania i.v. lub s.c.); *Thalidomide Celgene 50 mg kapsułki twarde* (talidomid) oraz *Dexamethasone Krka, 40 mg, tabletki* (deksametazon p.o.); ChPL aktualne na dzień 23 lipca 2020 r. Opisy leków oparto o ChPL jednego z dostępnych na polskim rynku produktów zawierających daną substancję czynną w odpowiedniej dawce i formulacji. Produkty objęte refundacją wyszczególniono w załączniku 10.4. Dawkowanie leków w schemacie VTD, stanowiącym wybrany komparator, określa ChPL Darzalex – informacje o dawkowaniu w rozdz. 5 *Opis ocenianej interwencji*.

Tabela 29. Opis komparatora – leki wchodzące w skład schematu VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon).

	Bortezomib do podawania i.v. lub s.c.	Talidomid p.o.	Deksametazon p.o.
Podmioty odpowiedzialne, posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (podano dla produktów leczniczych objętych refundacją)	<ul style="list-style-type: none"> <li>medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH</li> <li>Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.</li> <li>Zentiva k.s.</li> </ul>	Brak danych dotyczących podmiotu odpowiedzialnego dla preparatów refundowanych (z uwagi na tryb refundacji – patrz załącznik 10.4, Tabela 32)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adamed Pharma S.A.</li> <li>KRKA, d.d.</li> </ul>
Preparaty, na podstawie których scharakteryzowano lek	VELCADE 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (ChPL <i>Velcade</i> )	Thalidomide Celgene 50 mg kapsułki twarde (ChPL <i>Thalidomide Celgene</i> )	Dexamethasone Krka, 40 mg, tabletki (ChPL <i>Dexamethasone Krka</i> )
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe	Leki immunosupresyjne, inne leki immunosupresyjne	Kortykosteroidy do stosowania ogólnoustrojowego, glikokortykosteroidy
Kod ATC	L01XX32	L04AX02	H02AB02

**Darzalex® (daratumumab)** w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

	Bortezomib do podawania i.v. lub s.c.	Talidomid p.o.	Deksametazon p.o.
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p><b>Właściwości farmakodynamiczne</b></p> <p><u>Mechanizm działania</u></p> <p>Bortezomib jest inhibitorem proteasomu. Został specjalnie zaprojektowany tak, by hamować podobną do chymotrypsyny czynność proteasomu 26S w komórkach ssaków. Proteasom 26S jest dużym kompleksem białkowym degradującym białka „wyznaczone” do degradacji przez ubikwitynę. Droga ubikwityna-proteasom odgrywa zasadniczą rolę w regulacji obrotu specyficznych białek, tym samym podtrzymując homeostazę wewnątrzkomórkową. Hamowanie proteasomu 26S zapobiega tej zaplanowanej proteolizie i wpływa na wielorakie kaskady przekazywania wiadomości wewnątrz komórki rakowej, prowadząc w końcu do jej śmierci.</p> <p>Bortezomib jest wysoce selektywnym związkiem dla proteasomu. W stężeniach 10 μmoli bortezomib nie hamuje żadnego z wielu różnych receptorów i badanych proteaz. Jest jednocześnie ponad 1500 razy bardziej selektywny w stosunku do proteasomu w porównaniu do następnego preferowanego enzymu. Kinetykę hamowania proteasomu badano <i>in vitro</i>. Wykazano, że bortezomib rozłącza się z połączenia z proteasomem w czasie okresu półtrwania t<sub>1/2</sub> wynoszącym 20 minut. Dowodzi to, że hamowanie proteasomu przez bortezomib jest odwracalne.</p> <p>Hamowanie proteasomu przez bortezomib wpływa wielorako na komórki nowotworowe, w tym (lecz nie tylko) poprzez zmianę białek regulatorowych, kontrolujących progresję cyklu komórkowego i aktywację czynnika jądrowego kappa B [ang. <i>nuclear factor kappa B</i> (NF-kB)]. Zahamowanie proteasomu powoduje zatrzymanie cyklu komórkowego i apoptozę. NF-kB jest czynnikiem odpowiedzialnym za transkrypcję, którego aktywacja jest niezbędnym warunkiem wielu aspektów rozwoju nowotworu. Wpływa na wzrost i przeżycie komórki, rozwój naczyń, wzajemne oddziaływania między komórkami i przerzuty nowotworu. W szpiczaku bortezomib wpływa na zdolność komórek szpiczaka do wzajemnego oddziaływania z mikrośrodowiskiem szpiku.</p>	<p><b>Właściwości farmakodynamiczne</b></p> <p><u>Mechanizm działania</u></p> <p>Talidomid posiada centrum chiralności i w praktyce klinicznej używany jest jako racemat talidomidu (+)-(R)- i (-)-(S). Zakres aktywności talidomidu nie został w pełni scharakteryzowany.</p> <p><u>Mechanizm działania</u></p> <p>Talidomid wykazuje działanie immunomodulacyjne, przeciwpalne i potencjalnie przeciwnowotworowe. Dane uzyskane w badaniach <i>in vitro</i> oraz w badaniach klinicznych sugerują, że działanie immunomodulacyjne, przeciwpalne i przeciwnowotworowe talidomidu może być związane z hamowaniem nadmiernej produkcji czynnika martwicy nowotworu-alfa (TNF-alfa), hamowania wybranych cząsteczek odpowiedzialnych za adhezję, znajdujących się na powierzchni komórek i zaangażowanych w migrację leukocytów oraz działaniem antyangiogennym. Talidomid jest także niebarbituranowym środkiem uspokajającym o działaniu nasennym. Lek nie wywiera działania przeciwbakteryjnego.</p> <p><b>Właściwości farmakokinetyczne</b></p> <p><u>Wchłanianie</u></p> <p>Po podaniu doustnym wchłanianie talidomidu jest wolne. Maksymalne stężenie w osoczu osiągnięte jest w 1-5 godzin po podaniu. Przyjęcie leku z posiłkiem powoduje opóźnienie wchłaniania, lecz nie zmienia jego ogólnej wielkości.</p> <p><u>Dystrybucja</u></p> <p>Stwierdzono, że wiązanie enancjomerów (+)-(R) i (-)-(S) przez białka osocza wynosi odpowiednio 55 % i 65 %. Talidomid jest obecny w nasieniu pacjentów w stężeniu zbliżonym do stężenia leku w osoczu (patrz punkt 4.4 ChPL). Wiek, płeć, czynność nerek lub skład krwi nie mają istotnego wpływu na dystrybucję talidomidu.</p> <p><u>Metabolizm</u></p>	<p><b>Właściwości farmakodynamiczne</b></p> <p><u>Mechanizm działania</u></p> <p>Deksametazon jest bardzo silnym glikokortykosteroidem o długim okresie działania i pomijalnym efekcie zatrzymywania sodu w organizmie, w związku z czym jest szczególnie użyteczny u pacjentów z niewydolnością serca i nadciśnieniem.</p> <p>Jego działanie przeciwpalne jest 7 razy silniejsze niż prednizolonu, a ponadto, podobnie jak inne glikokortykosteroidy, deksametazon wykazuje działanie antyalergiczne, przeciwgorączkowe i immunosupresyjne.</p> <p>Deksametazon charakteryzuje się biologicznym okresem półtrwania wynoszącym 36–54 godzin i dlatego nadaje się do stosowania w leczeniu chorób, w przypadku których wymagane jest ciągłe działanie glikokortykosteroidu.</p> <p><b>Właściwości farmakokinetyczne</b></p> <p><u>Wchłanianie i dystrybucja</u></p> <p>Deksametazon jest dobrze wchłaniany w formie doustnej; najwyższe stężenie w osoczu następuje między pierwszą a drugą godziną po spożyciu i charakteryzuje się wysoką zmiennością między pacjentami. Średni okres półtrwania w osoczu wynosi 3,6 ± 0,9 godziny. Deksametazon wiąże się (w około 77%) z białkami osocza, głównie albuminami. Proporcja wiązania deksametazonu z białkami, inaczej niż w przypadku kortyzolu, praktycznie nie ulega zmianom w miarę wzrostu stężenia steroidów. Kortykosteroidy są szybko rozprowadzane do wszystkich tkanek ciała. Przedostają się przez łożysko i mogą w niewielkich ilościach przenikać do mleka matki.</p> <p><u>Metabolizm</u></p> <p>Deksametazon jest metabolizowany głównie w wątrobie, ale również w nerkach.</p> <p><u>Eliminacja</u></p> <p>Deksametazon i produkty przemiany są wydalane z moczem.</p>

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Bortezomib do podawania i.v. lub s.c.	Talidomid p.o.	Deksametazon p.o.
<p>Z doświadczeń wynika, że bortezomib działa cytotoksycznie na wiele różnych typów komórek nowotworowych. Ponadto, komórki nowotworowe są bardziej wrażliwe na prowadzące do apoptozy działanie spowodowane hamowaniem proteasomu niż komórki zdrowe. Bortezomib <i>in vivo</i> powoduje spowolnienie wzrostu nowotworu w licznych nieklinicznych modelach nowotworów, w tym w szpiczaku mnogim.</p> <p>Dane dotyczące bortezomibu pochodzące z badań <i>in vitro</i> i <i>ex vivo</i> oraz modeli zwierzęcych sugerują, że zwiększa on różnicowanie i czynność osteoblastów oraz hamuje czynność osteoklastów. Efekty te stwierdzano u pacjentów ze szpiczakiem mnogim z zaawansowaną chorobą osteolityczną i leczonych bortezomibem.</p> <p><b>Właściwości farmakokinetyczne</b></p> <p><u>Wchłanianie</u></p> <p>Po jednorazowym dożylnym szybkim podaniu dawki 1,0 mg/m<sup>2</sup> lub 1,3 mg/m<sup>2</sup> (w bolusie) 11 pacjentom ze szpiczakiem mnogim i wartościami klirensu kreatyniny większymi od 50 ml/min, średnie po pierwszej dawce, maksymalne osoczowe stężenia bortezomibu wynosiły odpowiednio 57 i 112 ng/ml. Po kolejnych dawkach średnie maksymalne stężenia osoczowe mieściły się w zakresie od 67 do 106 ng/ml dla dawki 1,0 mg/m<sup>2</sup> i od 89 do 120 ng/ml dla dawki 1,3 mg/m<sup>2</sup>. Po szybkim dożylnym lub podskórnym podaniu dawki 1,3 mg/m<sup>2</sup> pacjentom ze szpiczakiem mnogim (n = 14 w grupie dożylnej, n = 17 w grupie podskórnej), całkowity wpływ na organizm po podaniu powtórnej dawki (AUC<sub>last</sub>) był równy dla podania podskórnego i dożylnego. Stężenie C<sub>max</sub> po podaniu SC (20,4 ng/ml) było mniejsze niż po podaniu IV (223 ng/ml). Średnia geometryczna wskaźnika AUC<sub>last</sub> wyniosła 0,99, a 90% przedziały ufności wyniosły 80,18%-122,80%.</p> <p><u>Dystrybucja</u></p> <p>Średnia objętość dystrybucji (Vd) bortezomibu wynosiła od 1659 do 3294 l po jednorazowym i wielokrotnym podaniu dożylnie dawek 1,0 mg/m<sup>2</sup> lub 1,3 mg/m<sup>2</sup> pacjentom ze szpiczakiem mnogim. Sugeruje to, że</p>	<p>Talidomid jest metabolizowany prawie wyłącznie na drodze hydrolizy nieenzymatycznej. W surowicy krwi talidomid w 80 % występuje w niezmienionej postaci. Tylko niewielka część talidomidu (&lt; 3 % dawki) występuje w moczu w postaci niezmienionej. Oprócz talidomidu w osoczu są także obecne, powstające na drodze nieenzymatycznej, produkty hydrolizy N-(o-karboksybenzoilo)glutarimid oraz ftaloiloizoglutamina, jednak w większości występują w moczu. Metabolizm talidomidu poprzez utlenianie nie jest istotną ścieżką metabolizmu talidomidu. Występuje także minimalny metabolizm talidomidu w wątrobie, katalizowany przez cytochrom P450. Dane z badań <i>in vitro</i> wskazują, że prednizon może powodować indukcję enzymatyczną, co może być przyczyną zmniejszenia działania jednocześnie zażywanych środków leczniczych na organizm. Znaczenie <i>in vivo</i> wyników tych badań nie jest znane.</p> <p><u>Eliminacja</u></p> <p>Średni okres półtrwania talidomidu w fazie eliminacji z osocza, po przyjęciu pojedynczej dawki doustnej wynoszącej od 50 mg do 400 mg to 5,5 do 7,3 godzin. Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 400 mg talidomidu znakowanego radioaktywnie, całkowity średni odzysk do 8. dnia stanowił 93,6% podanej dawki. Większość radioaktywnej dawki została wydalona w ciągu 48 godzin od jej podania. Lek był wydalany głównie z moczem (&gt; 90%) i w znacznie mniejszym stopniu z kałem. Istnieje liniowa zależność pomiędzy masą ciała a szacunkowym klirensiem talidomidu. U pacjentów ze szpiczakiem mnogim o masie ciała 47-133 kg, klirens talidomidu wyniósł około 6-12 l/h. Zaobserwowano przyrost klirensu o 0,621 l/h przy wzroście masy ciała o 10 kg.</p> <p><u>Liniowość lub nieliniowość</u></p> <p>Całkowite narażenie ogólnoustrojowe (AUC) jest wprost proporcjonalne do dawki po podaniu jednorazowym. Nie stwierdzono zależności parametrów farmakokinetycznych od czasu. Zaburzenia czynności wątroby i nerek. Udział cytochromu P450 w wątrobie w metabolizmie talidomidu jest niewielki, a talidomid w niezmienionej postaci nie jest</p>	

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Bortezomib do podawania i.v. lub s.c.	Talidomid p.o.	Deksametazon p.o.
<p>bortezomib ulega znaczącej dystrybucji do tkanek obwodowych. W przedziale stężeń bortezomibu od 0,01 do 1 µg/ml, zbadany w warunkach <i>in vitro</i> stopień wiązania z białkami osocza krwi człowieka wynosił średnio 82,9%. Frakcja bortezomibu związanego z białkami osocza nie była zależna od stężenia produktu.</p> <p><u>Metabolizm</u></p> <p>Badania <i>in vitro</i> przeprowadzone na ludzkich mikrosomach wątrobowych oraz ludzkich izoenzymach cytochromu P450, uzyskanych metodą ekspresji cDNA wykazują, że bortezomib jest pierwotnie metabolizowany metodą oksydacji przez enzymy cytochromu P450: 3A4, 2C19 i 1A2. Głównym szlakiem metabolicznym jest deboronacja do dwóch metabolitów, które następnie podlegają hydrosylacji do kilku metabolitów. Deboronowane metabolity bortezomibu są nieaktywne jako inhibitory proteasomu 26S.</p> <p><u>Eliminacja</u></p> <p>Średni okres połowicznej eliminacji (<math>t_{1/2}</math>) bortezomibu podawanego w dawkach wielokrotnych wynosił od 40 do 193 godzin. Bortezomib eliminowany jest szybciej po podaniu pierwszej dawki niż po zastosowaniu kolejnych dawek. Średnie wartości klirensu całkowitego wynosiły 102 i 112 l/h po podaniu pierwszej dawki, odpowiednio dla dawek 1,0 mg/m<sup>2</sup> i 1,3 mg/m<sup>2</sup> oraz od 15 do 32 l/h i od 18 do 32 l/h po kolejnych dawkach, odpowiednio: 1,0 mg/m<sup>2</sup> i 1,3 mg/m<sup>2</sup>.</p> <p><u>Specjalne grupy pacjentów</u></p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>Wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę bortezomibu oceniano w badaniu Fazy I podczas pierwszego cyklu terapii u 61 pacjentów, głównie z guzami litymi i zaburzeniami czynności wątroby różnego stopnia z zastosowaniem dawek bortezomibu w zakresie od 0,5 do 1,3 mg/m<sup>2</sup>. Porównując do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby, łagodne zaburzenia czynności wątroby nie powodowały zmian znormalizowanego do dawki AUC</p>	<p>wydalany przez nerki. Oznaczenia czynności nerek (CrCl) oraz czynności wątroby (skład krwi) wskazują na niewielki udział czynności nerek i wątroby na farmakokinetykę talidomidu. W związku z tym, oczekuje się, że niewydolność wątroby lub nerek nie będzie miała wpływu na metabolizm talidomidu. Dane od pacjentów w końcowej fazie choroby nerek sugerują, że czynność nerek nie ma wpływu na farmakokinetykę talidomidu.</p>	

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

	Bortezomib do podawania i.v. lub s.c.	Talidomid p.o.	Deksametazon p.o.
	<p>bortezomibu. Jednakże, znormalizowane do dawki średnie wartości AUC zwiększyły się o około 60% u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Zalecana jest mniejsza dawka początkowa u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Tych pacjentów należy dokładnie obserwować (patrz punkt 4.2 Tabela 6).</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek</i></p> <p>Przeprowadzono badanie farmakokinetyki u pacjentów z różnego stopnia nasileniem zaburzeń czynności nerek, którzy byli klasyfikowani zgodnie z poziomem wartości klirensu kreatyniny (CrCL) do następujących grup: norma (CrCL <math>\geq</math> 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 12), łagodne (CrCL = 40-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 10), umiarkowane (CrCL = 20-39 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 9) i ciężkie (CrCL &lt; 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n = 3). Do badania włączono także grupę pacjentów dializowanych, u których podawano lek po dializie (n = 8). Pacjentom podawano dożylnie dawki 0,7 do 1,3 mg/m<sup>2</sup> pc. produktu VELCADE dwa razy w tygodniu. Parametry farmakokinetyczne produktu VELCADE (znormalizowane względem dawki pole pod krzywą AUC i stężenie maksymalne C<sub>max</sub>) były porównywalne dla wszystkich grup (patrz punkt 4.2).</p> <p><i>Wiek</i></p> <p>Właściwości farmakokinetyczne bortezomibu ustalono podając 104 dzieciom i młodzieży (2-16 lat) z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) lub ostrą białaczką mieloblastyczną (AML) dwa razy w tygodniu dawki 1,3 mg/m<sup>2</sup> pc. dożylnie w bolusie. Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetyki, klirens bortezomibu zwiększał się wraz ze zwiększeniem powierzchni ciała (pc.). Średnia geometryczna (%CV) klirensu wyniosła 7,79 (25%) L/h/m<sup>2</sup>, objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wyniosła 834 (39%) l/m<sup>2</sup>, a okres półtrwania w fazie eliminacji wyniósł 100 (44%) godzin. Po skorygowaniu wpływu pc. inne parametry demograficzne, takie jak wiek, masa ciała i płeć nie miały istotnego klinicznie wpływu na klirens bortezomibu. Klirens bortezomibu skorygowany pod względem</p>		

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

	Bortezomib do podawania i.v. lub s.c.	Talidomid p.o.	Deksametazon p.o.
<b>Wskazanie</b>	<p>pc., u dzieci i młodzieży był podobny do stwierdzonego u dorosłych.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>VELCADE jest wskazany w monoterapii lub w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną lub deksametazonem u dorosłych pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden inny program leczenia oraz u których zastosowano już przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych lub osób, które nie kwalifikują się do niego.</li> <li>Produkt leczniczy VELCADE w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych.</li> <li>Produkt leczniczy VELCADE w skojarzeniu z deksametazonem, lub deksametazonem i talidomidem wskazany jest w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych.</li> <li>Produkt leczniczy VELCADE w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.</li> </ul>	<p>Thalidomide Celgene w połączeniu z melfalanem i prednizonem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nielezonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku <math>\geq 65</math> lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej.</p>	<p><b>Choroby dermatologiczne</b> Pęcherzyca zwykła.</p> <p><b>Zaburzenia autoimmunologiczne i choroby reumatyczne</b> Zapalenie mięśni.</p> <p><b>Choroby hematologiczne</b> Idiopatyczna plamica małopłytkowa u dorosłych.</p> <p><b>Choroby onkologiczne</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Przerzutowy ucisk rdzenia kręgowego.</li> <li>Profilaktyka i leczenie wymiotów wywołanych przez cytostatyki, chemioterapię emetogenną wraz z</li> <li>innymi środkami przeciwwymiotnymi.</li> <li>Leczenie objawowego szpiczaka mnogiego, ostrej białaczki limfoblastycznej, choroby Hodgkina i chłoniaka nieziarniczego, w połączeniu z innymi lekami.</li> </ul>
<b>Dawkowanie i sposób podawania</b>	<p><b>Dawkowanie u wcześniej nieleczonych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych (indukcja terapii)</b></p> <p><u>Terapia skojarzona z deksametazonem i talidomidem</u></p> <p>VELCADE, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o mocy 3,5 mg, podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup></p>	<p><b>Dawkowanie</b></p> <p>Zalecana dawka talidomidu wynosi 200 mg na dobę, do ustnie.</p> <p>Należy stosować maksymalną liczbę 12 sześciotygodniowych (42 dni) cykli.</p> <p><b>UWAGA: W ChPL Thalidomide Celgene podano dawkowanie talidomidu w schemacie skojarzonym z melfalanem</b></p>	<p><b>Dawkowanie</b></p> <p>Należy mieć na uwadze, że jest to produkt leczniczy w dużej dawce. Zalecane jest stosowanie leku Dexamethasone Krka w najmniejszej skutecznej dawce.</p> <p>Deksametazon jest zwykle podawany w dawkach od 0,5 mg do 10 mg na dobę, w zależności od leczonej choroby. W poważniejszych stanach chorobowych konieczne może być stosowanie dawek powyżej 10 mg na dobę. Dawka</p>

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

	Bortezomib do podawania i.v. lub s.c.				Talidomid p.o.	Deksametazon p.o.		
	powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11. w 28-dniowym cyklu leczenia. Opisany czterotygodniowy okres jest uważany za jeden cykl leczenia. Pomiędzy podaniem kolejnych dawek produktu VELCADE powinny upłynąć co najmniej 72 godziny. Deksametazon podaje się doustnie w dawce 40 mg w dniach 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. i 11. cyklu leczenia VELCADE. Talidomid podaje się doustnie w dawce 50 mg na dobę w dniach 1–14 i jeśli dawka jest tolerowana zwiększa się ją następnie do 100 mg na dobę w dniach 15–28, a następnie do 200 mg na dobę od cyklu 2 (patrz Tabela 4 w ChPL). Podaje się cztery cykle leczenia skojarzonego. Zaleca się, aby pacjenci z co najmniej częściową odpowiedzią otrzymali 2 dodatkowe cykle. Dawkowanie w terapii skojarzonej VELCADE u wcześniej nieleczonych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych – schemat VTD:				<b>i prednizonem. Dawkowanie w schemacie VTD podano w ChPL Darzalex.</b>		powinna być ustalana w zależności od reakcji indywidualnych pacjentów oraz nasilenia choroby. W celu zminimalizowania skutków ubocznych należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę. Jeżeli lekarz nie zaleci inaczej, wskazane jest stosowanie następujących dawek: Wymienione poniżej zalecenia dotyczące dawkowania mają wyłącznie charakter informacyjny. Początkowe i dobowe dawki należy zawsze określić w oparciu o reakcję indywidualną pacjentów oraz nasilenie choroby.	
	Dawkowanie w terapii skojarzonej VELCADE u wcześniej nieleczonych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych – schemat VTD:				Jeśli upłynęło mniej niż 12 godzin od pominięcia dawki, pacjent może ją przyjąć. Jeśli upłynęło więcej niż 12 godzin od pominięcia dawki o zwykłej porze, pacjent nie powinien przyjmować dawki, ale przyjmując kolejną dawkę następnego dnia o zwykłej porze.			
	<b>Velcade + deksametazon + talidomid</b>				<b>Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe</b>			
	<b>Cykl 1</b>				W okresie co najmniej pierwszych 5 miesięcy terapii, zwłaszcza u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka powikłań zakrzepowych, należy zastosować profilaktykę przeciwzakrzepową. Zaleca się zastosowanie profilaktyczne leków przeciwzakrzepowych, takich jak heparyna drobnocząsteczkowa lub warfaryna, w szczególności u pacjentów obciążonych dodatkowymi czynnikami ryzyka występowania zakrzepów. Decyzję o stosowaniu profilaktyki przeciwzakrzepowej należy podjąć po dokonaniu dokładnej oceny czynników ryzyka dotyczących danego pacjenta (patrz punkty 4.4, 4.5 i 4.8 ChPL).			
Tydzień	1	2	3	4	W razie wystąpienia u pacjenta powikłań zakrzepowo-zatorowych należy przerwać terapię i rozpocząć standardowe leczenie przeciwzakrzepowe. Po ustabilizowaniu stanu i opanowaniu powikłań zakrzepowo-zatorowych, załżeźnie od analizy korzyści i ryzyka można wznowić terapię talidomidem stosując wcześniej ustaloną dawkę. Pacjent powinien kontynuować leczenie przeciwzakrzepowe przez cały okres trwania terapii talidomidem.			
Vc (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	Dzień 1, 4	Dzień 8, 11	Przerwa w leczeniu	Przerwa w leczeniu	<b>Neutropenia</b>			
T 50 mg	Na dobę	Na dobę	-	-	Wymienione powyżej zalecenia dotyczące dawkowania mają wyłącznie charakter informacyjny. Początkowe i dobowe dawki należy zawsze określić w oparciu o reakcję indywidualną pacjentów oraz nasilenie choroby.			
T 100 mg <sup>a</sup>	-	-	Na dobę	Na dobę	<b>Leczenie objawowego szpiczaka mnogiego, w połączeniu z innymi lekami:</b> zazwyczaj stosowana dawka to 40 mg lub 20 mg raz na dobę.			
Dx 40 mg	Dzień 1, 2, 3, 4	Dzień 8, 9, 10, 11	-	-	Dawka i częstość podawania różnią się w zależności od protokołu terapii i innych przyjmowanych leków. Podawanie deksametazonu powinno odbywać się zgodnie z wytycznymi dotyczącymi dawkowania deksametazonu opisanymi w charakterystyce produktu leczniczego innego przyjmowanego leku, jeżeli zostały tam umieszczone. Jeżeli nie, należy postępować zgodnie z krajowymi lub międzynarodowymi protokołami i wytycznymi dawkowania. Lekarz przepisujący lek powinien dokładnie ocenić właściwą dawkę w każdym przypadku, biorąc pod uwagę stan pacjenta i status jego choroby.			
	<b>Cykle 2 do 4<sup>b</sup></b>				<b>Zaburzenia czynności nerek</b>			
Vc (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	Dzień 1, 4	Dzień 8, 11	Przerwa w leczeniu	Przerwa w leczeniu	Pacjenci poddawani regularnym hemodializom mogą wykazywać zwiększony klirens leku w procesie dializy i wobec tego wymagają odpowiedniego dostosowania dawki steroidu.			
T 200 mg <sup>a</sup>	Na dobę	Na dobę	Na dobę	Na dobę	<b>Zaburzenia czynności wątroby</b>			
Dx 40 mg	Dzień 1,2,3,4	Dzień 8,9,10,11	-	-	U pacjentów z poważną chorobą wątroby konieczne może być odpowiednie dostosowanie dawki. U pacjentów z poważną niewydolnością wątroby biologiczne działanie deksametazonu może być spotęgowane przez wolniejszy metabolizm (wydłużony okres półtrwania w osoczu) oraz hipalbuminemię (zwiększone stężenie niezwiązanego leku w osoczu), co może także prowadzić do nasilenia skutków ubocznych.			
Vc = VELCADE; Dx = deksametazon; T = talidomid								
<sup>a</sup> Dawka talidomidu jest zwiększana do 100 mg od 3 tygodnia 1 cyklu jeśli dawka 50 mg jest dobrze tolerowana,								

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Bortezomib do podawania i.v. lub s.c.	Talidomid p.o.	Deksametazon p.o.
<p>a następnie do 200 mg począwszy od 2 cyklu, jeśli dawka 100 mg jest dobrze tolerowana.</p> <p><sup>b</sup> Do 6 cykli można podać pacjentom osiągnięciem co najmniej częściową odpowiedź po 4 cyklach.</p> <p><u>Dostosowanie dawkowania u pacjentów, którzy kwalifikują się do przeszczepienia</u></p> <p>W razie potrzeby dostosowania dawki produktu VELCADE, należy przestrzegać określonych dla monoterapii zaleceń modyfikacji dawki. Ponadto, gdy produkt VELCADE podaje się w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami, należy rozważyć odpowiednie zmniejszenie dawek tych produktów w razie toksyczności, zgodnie z zaleceniami w odpowiednich ChPL.</p> <p><u>Szczególne grupy pacjentów</u></p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku</u></p> <p>Brak danych sugerujących konieczność dostosowywania dawki produktu u pacjentów powyżej 65. roku życia ze szpiczakiem mnogim lub z chłoniakiem z komórek płaszczka. Brak badań dotyczących stosowania VELCADE u pacjentów w podeszłym wieku z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych. Dlatego nie można opracować zaleceń dawkowania dla tej populacji. W badaniu u pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, 42,9% pacjentów otrzymujących produkt VELCADE było w wieku od 65 do 74 lat, a 10,4% miało co najmniej 75 lat. W drugiej grupie pacjentów oba schematy VcR-CAP oraz R-CHOP były gorzej tolerowane (patrz punkt 4.8 ChPL).</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagane dostosowywanie dawki i powinni oni otrzymywać zalecaną dawkę. Pacjentom z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby produkt VELCADE należy zacząć podawać w zmniejszonej dawce 0,7 mg/m<sup>2</sup> we wstrzyknięciach podczas pierwszego cyklu terapii. Następnie, w zależności od tolerancji pacjenta,</p>	<p>Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia onkologicznego należy na bieżąco monitorować liczbę i wzór odsetkowy białych krwinek, szczególnie u pacjentów, którzy mogą być bardziej podatni na wystąpienie neutropenii. Konieczne może być opóźnienie podania dawki, zmniejszenie dawki lub zaprzestanie stosowania, zależnie od wyniku w skali oceny stopnia nasilenia NCI CTC.</p> <p><u>Trombocytopenia</u></p> <p>Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia onkologicznego należy na bieżąco monitorować liczbę płytek krwi. Konieczne może być opóźnienie podania dawki, zmniejszenie dawki lub zaprzestanie stosowania, zależnie od wyniku w skali oceny stopnia nasilenia NCI CTC.</p> <p><u>Neuropatie obwodowe</u></p> <p>Modyfikacje dawek ze względu na neuropatie obwodowe opisano w Tabeli 2 ChPL.</p> <p><u>Reakcje alergiczne i ciężkie reakcje skórne</u></p> <p>W przypadku wystąpienia wysypki skórnej 2. lub 3. stopnia należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie stosowania talidomidu. W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego, reakcji anafilaktycznej, wysypki 4. stopnia, złuszczonej się lub pęcherzowej wysypki bądź w przypadku podejrzenia wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona (ang. <i>Stevens-Johnson syndrome</i> - SJS), martwicy toksycznej naskórka (ang. <i>toxic epidermal necrolysis</i> - TEN) lub reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. <i>drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i> - DRESS), należy zaprzestać stosowania talidomidu i po zaprzestaniu jego stosowania z powodu wystąpienia tych reakcji nie należy wznowiać jego stosowania.</p> <p><u>Osoby w podeszłym wieku</u></p> <p>W odniesieniu do osób w podeszłym wieku ≤ 75 lat nie są zalecane żadne modyfikacje dawek. Zalecana dawka początkowa talidomidu dla pacjentów w wieku &gt; 75 lat to 100 mg na dobę. U osób w wieku &gt; 75 lat dawka początkowa melfalanu jest zmniejszona, ze względu na wyjściową rezerwę szpiku kostnego i czynność nerek.</p>	<p><u>Pacjenci w podeszłym wieku</u></p> <p>Leczenie osób w podeszłym wieku, zwłaszcza długotrwałe, powinno być planowane z uwzględnieniem poważniejszych konsekwencji powszechnie spotykanych skutków ubocznych działania kortykosteroidów u osób w podeszłym wieku (osteoporoza, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, osłabienie odporności, zmiany psychologiczne). U tego typu pacjentów stężenie deksametazonu w osoczu może być wyższe, a jego wydalanie wolniejsze niż u osób młodszych, w związku z czym należy odpowiednio obniżyć dawkę.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Wydalanie deksametazonu jest równoważne u dzieci i dorosłych, jeżeli dawka jest dostosowana do powierzchni ich ciała. Dawkę należy planować, mając na uwadze potencjalny wpływ na wzrost i rozwój dziecka oraz zwracając uwagę na oznaki zahamowania czynności kory nadnerczy.</p> <p><u>Leczenie długotrwałe</u></p> <p>W przypadku długotrwałego leczenia kilku chorób, po terapii początkowej należy dokonać zmiany glikokortykosteroidu z deksametazonu na prednizon lub prednizolon, w celu ograniczenia hamującego wpływu na korę nadnerczy.</p> <p><u>Wstrzymanie leczenia</u></p> <p>W przypadku nagłego zakończenia długotrwałej terapii z użyciem dużych dawek glikokortykosteroidów może dojść do ostrej niedoczynności kory nadnerczy. Wobec tego dawkę glikokortykosteroidów należy stopniowo zmniejszać ku końcowi terapii, a leczenia nie należy przerywać gwałtownie, lecz – w razie konieczności – również stopniowo (patrz punkt 4.4 ChPL).</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Deksametazon należy przyjmować z posiłkiem lub po posiłku w celu zminimalizowania podrażnienia przewodu pokarmowego. Należy unikać spożywania napojów zawierających alkohol lub kofeinę. Dexamethasone Krka występuje w postaci tabletek 4 mg, 8 mg, 20 mg i 40 mg. Tabletki można podzielić na połowy co zapewnia dodatkową</p>

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych



Bortezomib do podawania i.v. lub s.c.	Talidomid p.o.	Deksametazon p.o.
<p>należy rozważyć zwiększenie dawki do 1,0 mg/m<sup>2</sup> lub dalsze zmniejszenie dawki do 0,5 mg/m<sup>2</sup> (Patrz Tabela 6 i punkty 4.4 i 5.2 ChPL).</p> <p><b>Zaburzenia czynności nerek</b></p> <p>U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek [klirens kreatyniny (CrCL) &gt; 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pc.] farmakokinetyka bortezomibu jest niezmienną; dlatego nie ma potrzeby dostosowywania dawki u tych pacjentów. Nie wiadomo, czy farmakokinetyka bortezomibu jest zmieniona u pacjentów niedializowanych (CrCL &lt; 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pc.), z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Ponieważ dializa może zmniejszać stężenie bortezomibu, produkt VELCADE powinien być podawany po zabiegu dializy (patrz punkt 5.2).</p> <p><b>Dzieci i młodzież</b></p> <p>Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego VELCADE u dzieci w wieku do 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.</p> <p><b>Sposób podawania</b></p> <p>VELCADE, proszek o mocy 3,5 mg, jest dostępny do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań dożylnych lub podskórnych.</p> <p>VELCADE, proszek o mocy 1 mg, jest dostępny do sporządzenia wyłącznie roztworu do wstrzykiwań dożylnych. Produktu VELCADE nie należy podawać inną drogą. Podanie dooponowe skutkowało zgonem.</p> <p><b>Wstrzyknięcie dożylne</b></p> <p>Rozcieńczony roztwór produktu VELCADE o mocy 3,5 mg należy podawać w postaci dożylnego wstrzyknięcia w formie bolusa, trwającego od 3 do 5 sekund, do żył obwodowych lub przez centralny dostęp żylny, po którym wkłucie powinno zostać przepłukane roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Między kolejnymi dawkami produktu VELCADE powinny upłynąć co najmniej 72 godziny.</p>	<p>Zalecana dawka początkowa melfalanu to 0,1 do 0,2 mg/kg na dobę, zgodnie z rezerwą szpiku kostnego oraz biorąc pod uwagę dalsze zmniejszenie dawki o 50 % w przypadku umiarkowanej (klirens kreatyniny ≥ 30 ale &lt; 50 ml/min) lub ciężkiej (klirens kreatyniny &lt; 30 ml/min) niewydolności nerek. Maksymalna dawka dobową melfalanu dla pacjentów w wieku &gt; 75 lat to 20 mg (patrz Tabela 1 ChPL).</p> <p><b>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby</b></p> <p>Thalidomide Celgene nie był formalnie poddawany badaniom u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub wątroby. Nie ustalono żadnych określonych zaleceń w odniesieniu do dawki stosowanej u takich pacjentów. Należy regularnie kontrolować występowanie objawów niepożądanych u pacjentów z poważnymi uszkodzeniami organów.</p> <p><b>Dzieci i młodzież</b></p> <p>Nie ma uzasadnienia stosowanie produktu leczniczego Thalidomide Celgene u dzieci i młodzieży we wskazaniu szpiczak mnogi.</p> <p><b>Sposób podawania</b></p> <p>Thalidomide Celgene należy przyjmować w pojedynczej dawce na noc, w celu ograniczenia objawu senności. Kapsułek nie wolno otwierać ani łamać (patrz punkt 6.6 ChPL).</p> <p>W celu wyjęcia kapsułki z blistra, kapsułkę należy nacisnąć wyłącznie z jednej strony, zmniejszając w ten sposób ryzyko jej zniekształcenia lub uszkodzenia.</p>	<p>2 mg i 10 mg i pozwala pacjentowi łatwiej połknąć tabletkę.</p> <p>Gdy schemat leczenia co drugi dzień nie jest możliwy, całą dawkę dobową glukokortykosteroidu zazwyczaj można podać rano jako dawkę pojedynczą; jednakże, niektórzy pacjenci wymagają podzielenia dobowej dawki glikokortykosteroidów.</p>

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

	Bortezomib do podawania i.v. lub s.c.	Talidomid p.o.	Deksametazon p.o.
<b>Przeciwwskazania</b>	<p><u>Wstrzyknięcie podskórne</u></p> <p>Rozcieńczony roztwór produktu VELCADE o mocy 3,5 mg należy podawać w postaci podskórnego wstrzyknięcia w udo (prawe lub lewe) lub brzuch (po prawej lub lewej stronie). Roztwór należy wstrzykiwać podskórnie, pod kątem 45-90°. Należy zmieniać strony podczas kolejnych wstrzyknięć. W razie wystąpienia miejscowej reakcji po wstrzyknięciu podskórnym produktu leczniczego VELCADE, zaleca się podawać podskórnie roztwór VELCADE o mniejszym stężeniu (VELCADE o mocy 3,5 mg należy rozcieńczyć do 1 mg/ml zamiast 2,5 mg/ml) lub zmianę na podawanie dożylnie.</p> <p>Gdy produkt VELCADE podaje się w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, należy zapoznać się z zaleceniami podawania w odpowiednich ChPL.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nadwrażliwość na substancję czynną, boron lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</li> <li>Ostra rozlana naciekowa choroba płuc i osierdzia.</li> <li>W przypadku stosowania produktu VELCADE w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, należy sprawdzić przeciwwskazania wymienione w ChPL tych produktów.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nadwrażliwość na talidomid lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</li> <li>Kobiety, które są w ciąży (patrz punkt 4.6 ChPL).</li> <li>Kobiety mogące zajść w ciążę, chyba że spełnione są warunki Programu Zapobiegania Ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6 ChPL).</li> <li>Mężczyźni niezdolni do przestrzegania zasad antykoncepcji lub postępowania zgodnie z ich wymogami (patrz punkt 4.4 ChPL).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</li> <li>Zakażenie układowe, chyba że zostanie zastosowana specyficzna terapia przeciwiinfekcyjna.</li> <li>Owrodzenie żołądka lub dwunastnicy.</li> <li>Wykonywanie szczepień z użyciem szczepionek żywych jest przeciwwskazane w trakcie leczenia dużymi terapeutycznymi dawkami deksametazonu (i innych kortykosteroidów) ze względu na możliwość wystąpienia infekcji wirusowej.</li> </ul>
<b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b>	<p>W przypadku stosowania produktu VELCADE w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, należy przed rozpoczęciem leczenia sprawdzić specjalne ostrzeżenia dotyczące stosowania tych produktów, ujęte w ich ChPL. W przypadku stosowania talidomidu należy wykluczyć ciążę u pacjentki i zalecić jej stosowanie metod zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6 ChPL).</p> <p><u>Podanie dooponowe</u></p> <p>Stwierdzano zgony po przypadkowym podaniu produktu VELCADE dooponowo. Produkt VELCADE, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o mocy 1 mg, podaje się wyłącznie dożylnie, a VELCADE, proszek do</p>	<p><u>Działania teratogenne</u></p> <p>Talidomid jest środkiem o znanym silnym działaniu teratogennym u ludzi, powodującym często ciężkie i zagrażające życiu wady wrodzone. Talidomid nie może być stosowany przez kobiety w ciąży lub przez kobiety mogące zajść w ciążę, chyba że spełnione są wszystkie wymagania Programu Zapobiegania Ciąży. Wszyscy pacjenci, zarówno kobiety jak i mężczyźni, muszą spełniać wymagania Programu Zapobiegania Ciąży.</p> <p><u>Dodatkowe środki ostrożności</u></p>	<p><u>Niedoczynność kory nadnerczy</u></p> <p>Niedoczynność kory nadnerczy, która jest spowodowana leczeniem glikokortykosteroidem, może – w zależności od dawki i czasu trwania leczenia – utrzymywać się przez wiele miesięcy, a w niektórych przypadkach nawet ponad rok od zakończenia leczenia. Podczas leczenia deksametazonem z powodu szczególnych warunków stresu fizycznego (uraz, zabieg, poród itp.) konieczne może być tymczasowe zwiększenie dawki. Ze względu na potencjalne ryzyko w warunkach związanych ze stresem należy oznaczyć poziom kortyzolu we krwi pacjentów poddawanych długotrwałej terapii. Nawet w przypadkach wydłużonej</p>

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Bortezomib do podawania i.v. lub s.c.	Talidomid p.o.	Deksametazon p.o.
<p>sporządzania roztworu do wstrzykiwań o mocy 3,5 mg, podaje się dożylnie lub podskórnice. Nie wolno podawać produktu VELCADE dooponowo.</p> <p><u>Działanie toksyczne na przewód pokarmowy</u></p> <p>Podczas leczenia produktem VELCADE bardzo często występują objawy toksyczności ze strony przewodu pokarmowego w tym: nudności, biegunka, wymioty i zaparcia. Obserwowano niezbyt częste przypadki niedrożności jelit (patrz punkt 4.8); z tego względu pacjenci z zaparciami powinni być uważnie monitorowani.</p> <p><u>Toksyczność hematologiczna</u></p> <p>Bardzo często leczeniu produktem VELCADE towarzyszy toksyczność hematologiczna (małopłytkowość, neutropenia i niedokrwistość). W badaniach u pacjentów z nawracającym szpiczakiem mnogim leczonych produktem VELCADE oraz u pacjentów z wcześniej nieleczonym MCL, leczonych produktem VELCADE w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (VcR-CAP), jedną z najczęstszych toksyczności hematologicznych była przemijająca trombocytopenia. Liczba płytek była najmniejsza w dniu 11. każdego cyklu VELCADE i zwykle wracała do normy w następnym cyklu. Nie stwierdzono oznak skumulowanej małopłytkowości. Najmniejsze stwierdzone liczby płytek krwi wynosiły średnio 40% wartości początkowej w badaniach monoterapii szpiczaka mnogiego oraz 50% w badaniu MCL. U pacjentów z zaawansowanym szpiczakiem mnogim nasilenie małopłytkowości było związane z liczbą płytek krwi występującą przed leczeniem: jeżeli początkowe wartości były mniejsze niż 75 000/<math>\mu</math>l, u 90% spośród 21 pacjentów podczas badania stwierdzano liczbę płytek krwi <math>\leq</math> 25 000/<math>\mu</math>l, w tym u 14% pacjentów liczba płytek krwi była poniżej 10 000/<math>\mu</math>l. Natomiast, gdy początkowe wartości liczby płytek krwi były większe niż 75 000/<math>\mu</math>l, tylko u 14% spośród 309 pacjentów stwierdzono w trakcie badania liczbę płytek krwi <math>\leq</math> 25000/<math>\mu</math>l. U pacjentów z MCL (badanie LYM-3002), częściej stwierdzano (56,7% vs. 5,8%) trombocytopenię stopnia <math>\geq</math> 3 w grupie leczonej produktem VELCADE (VcR-CAP)</p>	<p>Pacjentów należy poinstruować, aby nigdy nie przekazywali tego produktu leczniczego innym osobom oraz aby po zakończeniu terapii zwrócili niewykorzystane kapsułki do apteki. Podczas trwania leczenia (łącznie z okresami przerwy dawkowania) oraz w okresie co najmniej 7 dni po zakończeniu przyjmowania talidomidu pacjenci nie powinni być krwiodawcami. Osoby należące do fachowego personelu medycznego i opiekunowie powinni nosić rękawiczki jednorazowe podczas pracy z blistrem lub kapsułką. Kobiety w ciąży lub podejrzewające, że mogą być w ciąży, nie powinny dotykać blistra ani kapsułki</p> <p><u>Brak miesiączki</u></p> <p>Stosowanie talidomidu może wiązać się z występowaniem zaburzeń miesiączkowania, w tym z brakiem miesiączki. W razie braku miesiączki w trakcie leczenia talidomidem należy przyjąć, że jest on wynikiem ciąży, aż do chwili potwierdzenia przez lekarza, że pacjentka nie jest w ciąży. Mechanizm wywoływania braku miesiączki przez talidomid nie został wyjaśniony. Odnotowane zdarzenia wystąpiły u młodych (przed okresem menopauzy) kobiet (średnia wieku 36 lat) otrzymujących talidomid we wskazaniach innych niż szpiczak mnogi, które miały początek w okresie 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia i ustępowały po odstawieniu talidomidu. W udokumentowanych zgłoszonych przypadkach, w których oceniano stężenie hormonów, wystąpienie braku miesiączki wiązało się ze zmniejszonymi stężeniami estradiolu i zwiększonymi stężeniami FSH/LH. Ewentualne wyniki badania przeciwciał przeciw antygenom jajnika były negatywne, a stężenie prolaktyny było w zakresie normy.</p> <p><u>Zaburzenia sercowo-naczyniowe</u></p> <p><u>Zawał mięśnia sercowego</u></p> <p>U pacjentów otrzymujących talidomid zgłaszano występowanie zawału mięśnia sercowego, zwłaszcza jeżeli występowały u nich czynniki ryzyka. Pacjenci ze znanymi czynnikami ryzyka w kierunku zawału mięśnia sercowego, w tym z występującą wcześniej zakrzepicą, powinni być ściśle monitorowani, aby zminimalizować wszystkie czynniki</p>	<p>niedoczynności kory nadnerczy po zakończeniu leczenia podawanie glikokortykosteroidów może być konieczne w sytuacjach związanych ze stresem fizycznym. Ostra postać niedoczynności kory nadnerczy wywołanej terapią może zostać zminimalizowana dzięki łagodnemu zmniejszaniu dawki do momentu planowanego zakończenia leczenia.</p> <p>Leczenie deksametazonem powinno być wdrażane wyłącznie w przypadku najpoważniejszych wskazań i – jeżeli to konieczne – z dodatkowym celowanym leczeniem przeciwnieinfekcyjnym w następujących chorobach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ostre infekcje wirusowe (<i>Herpes zoster, Herpes simplex, Varicella</i>, opryszczkowe zapalenie rogówki);</li> <li>• przewlekłe aktywne zapalenie wątroby z obecnością antygenu HbsAG;</li> <li>• od około 8 tygodni przed do 2 tygodni po szczepieniu z użyciem żywej szczepionki;</li> <li>• układowe mykozy i pasożyty (np. zakażenie mątwikiem);</li> <li>• choroba Heine Medina (polio);</li> <li>• zapalenie węzłów chłonnych po szczepieniu BCG;</li> <li>• ostre i przewlekłe zakażenia bakteryjne;</li> <li>• w przypadku przebytej gruźlicy (ryzyko reaktywacji) stosować tylko pod osłoną leków przeciwgruźliczych;</li> <li>• zdiagnozowana lub podejrzewana węgorkowica (zakażenie nicieniami); leczenie glikokortykosteroidami może prowadzić do masywnej infekcji węgorkiem, jego rozprzestrzenienia się w organizmie i rozległej migracji larw.</li> </ul> <p>Ponadto leczenie deksametazonem powinno być wdrażane wyłącznie z poważnych wskazań i – jeżeli to konieczne – należy stosować dodatkowe specyficzne sposoby leczenia w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wrzodów żołądka lub jelit;</li> <li>• poważnej osteoporozy (ponieważ kortykosteroidy mają negatywny wpływ na bilans wapniowy);</li> <li>• nieregulowanego nadciśnienia tętniczego;</li> </ul>

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Bortezomib do podawania i.v. lub s.c.	Talidomid p.o.	Deksametazon p.o.
<p>w porównaniu z grupą nieleczoną produktem VELCADE (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon [R-CHOP]). Obie grupy nie różniły się w zakresie całkowitej częstości zdarzeń krwotocznych (6,3% w grupie VcR-CAP a 5,0% w grupie R-CHOP), a także zdarzeń krwotocznych stopnia 3. i wyższych (VcR-CAP: 4 pacjentów [1,7%]; R-CHOP: 3 pacjentów [1,2%]). W Grupie VcR-CAP, 22,5% pacjentów miało przetoczenia płytek krwi w porównaniu z 2,9% pacjentów w grupie R-CHOP. Podczas leczenia produktem VELCADE stwierdzano krwawienia żołądkowo-jelitowe i śródmózgowe. Dlatego należy badać liczbę płytek krwi przed każdym podaniem produktu VELCADE. Należy wstrzymać leczenie produktem VELCADE w przypadku zmniejszenia liczby płytek krwi poniżej 25 000/<math>\mu</math>l, jak również w razie skojarzenia z melfalanem i prednizonem, jeśli liczba płytek krwi wynosi <math>\leq</math> 30 000/<math>\mu</math>l (patrz punkt 4.2 ChPL). Należy starannie oszacować stosunek korzyści do ryzyka, szczególnie u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką małopłytkowością i czynnikami ryzyka wystąpienia krwawienia. Podczas leczenia produktem VELCADE należy często wykonywać pełną morfologię krwi z różnicowaniem, w tym liczbę płytek krwi. W celu leczenia trombocytopenii, jeśli jest to klinicznie wskazane, należy rozważyć przetoczenie płytek krwi (patrz punkt 4.2 ChPL). U pacjentów z MCL stwierdzano przemijającą neutropenię odwracalną między cyklami, bez dowodów na skumulowaną neutropenię. Liczba neutrofilów była najmniejsza w dniu 11. każdego cyklu VELCADE i zwykle wracała do normy w następnym cyklu. W badaniu LYM-3002, czynniki stymulujące kolonie stosowało 78% pacjentów w ramieniu VcR-CAP i 61% pacjentów w ramieniu R-CHOP. Ponieważ pacjenci z neutropenią mają zwiększone ryzyko zakażeń, należy obserwować ich w celu wykrycia objawów zakażeń i niezwłocznie leczyć. Zgodnie z lokalnymi standardami, w celu leczenia toksyczności hematologicznych, można stosować czynniki stymulujące kolonie granulocytów. Należy rozważyć profilaktyczne zastosowanie czynników stymulujących kolonie granulocytów w przypadku</p>	<p>ryzyka, w przypadku których jest to możliwe (np. palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia).</p> <p><i>Incydenty choroby zakrzepowo-zatorowej żył i tętnic</i></p> <p>U pacjentów leczonych talidomidem opisywano podwyższone ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej żył (jak zakrzepica żył głębokich oraz zator płucny) oraz choroby zakrzepowo-zatorowej tętnic (jak zawał mięśnia sercowego oraz incydenty naczyniowo-mózgowe) (patrz punkt 4.8). Ryzyko to zdaje się być największe w okresie pierwszych 5 miesięcy terapii. Profilaktyka przeciwzakrzepowa i dawki oraz zalecenia dotyczące leczenia przeciwzakrzepowego zostały omówione w punkcie 4.2 ChPL.</p> <p>Incydenty zakrzepowo-zatorowe w wywiadzie, jak też jednoczesne stosowanie środków zwiększających erytropoezę lub innych środków, takich jak hormonalna terapia zastępcza, mogą także zwiększyć ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych u tych pacjentów. Dlatego u pacjentów ze szpiczakiem mnogim przyjmujących talidomid jednocześnie z prednizonem i melfalanem, należy stosować te środki ostrożnie. Szczególnie, jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl, należy przerwać leczenie środkami erytropoetycznymi. Należy podjąć działania mające na celu minimalizację wszystkich czynników ryzyka, w przypadku których jest to możliwe (np. palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia).</p> <p>Pacjentom i lekarzom zaleca się zwracanie uwagi na objawy przedmiotowe i podmiotowe żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Należy poinstruować pacjentów, że w przypadku objawów takich jak zadyszka, ból w klatce piersiowej czy puchnięcie kończyn należy zgłosić się do lekarza.</p> <p><i>Neuropatia obwodowa</i></p> <p>Neuropatia obwodowa stanowi bardzo częste, potencjalnie groźne niepożądane działanie terapii talidomidem, które może powodować powstanie nieodwracalnych uszkodzeń (patrz punkt 4.8). W badaniu 3 fazy średni czas przed wystąpieniem pierwszego zdarzenia neuropatycznego wynosił 42,3 tygodnie. Jeśli u pacjenta wystąpi</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nieregulowanej cukrzycy;</li> <li>• zaburzeń psychiatrycznych (w tym w wywiadzie);</li> <li>• jaskry zamkniętego kąta i jaskry otwartego kąta;</li> <li>• owrzodzenia rogówki i urazów rogówki;</li> <li>• ciężkiej niewydolności serca.</li> </ul> <p><i>Reakcja anafilaktyczna</i></p> <p>Może dojść do poważnych reakcji anafilaktycznych.</p> <p><i>Zapalenie ścięgna</i></p> <p>Ryzyko wystąpienia zapalenia ścięgna i zerwania ścięgna zwiększa się u pacjentów leczonych jednocześnie glikokortykosteroidami i fluorochinolonami.</p> <p><i>Miastenia gravis</i></p> <p><i>Miastenia gravis</i> obecna przed rozpoczęciem leczenia deksametazonem może w początkowej fazie kuracji ulec zaostrzeniu.</p> <p><i>Zaburzenia widzenia</i></p> <p>Zaburzenia widzenia mogą wystąpić w wyniku ogólnoustrojowego i miejscowego stosowania kortykosteroidów. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, jak nieostre widzenie lub inne zaburzenia widzenia, należy rozważyć skierowanie go do okulisty w celu ustalenia możliwych przyczyn, do których może należeć zaćma, jaskra lub rzadkie choroby, takie jak centralna chorioretinopatia surowicza (CSCR), którą notowano po ogólnoustrojowym i miejscowym stosowaniu kortykosteroidów.</p> <p><i>Wady narządu wzroku</i></p> <p>Układowe leczenie glikokortykosteroidami może spowodować chorioretinopatię, która może prowadzić do pogorszenia wzroku lub nawet jego utraty. Długotrwałe stosowanie kortykosteroidów może wywołać zaćmę podtętnową tylną, jaskrę z możliwością uszkodzenia nerwu wzrokowego i może zwiększyć ryzyko wtórnych zakażeń oka spowodowanych przez grzyby lub wirusy. Kortykosteroidy powinny być stosowane ostrożnie u pacjentów z opryszczką oka ze względu na możliwość perforacji rogówki.</p>

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Bortezomib do podawania i.v. lub s.c.	Talidomid p.o.	Deksametazon p.o.
<p>powtarzających się opóźnień w podaniu cyklu (patrz punkt 4.2 ChPL).</p> <p><u>Uczynienie wirusa półpaśca</u></p> <p>U pacjentów przyjmujących VELCADE zaleca się zastosowanie profilaktyki przeciwwirusowej. W badaniu klinicznym III fazy z udziałem pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, całkowita częstość reaktywacji wirusa półpaśca była częstsza w grupie pacjentów leczonych VELCADE+melfalan+prednizon w porównaniu ze skojarzoną terapią melfalan+prednizon (odpowiednio 14% w porównaniu z 4%). U pacjentów z MCL (badanie LYM-3002) częstość zakażenia wirusem półpaśca wyniosła 6,7% w ramieniu VcR-CAP i 1,2% w ramieniu R-CHOP (patrz punkt 4.8 ChPL).</p> <p><u>Zakażenie i reaktywacja wirusa WZW typu B (HBV)</u></p> <p>Gdy rytuksymab ma być stosowany w skojarzeniu z produktem VELCADE, należy zawsze przed rozpoczęciem leczenia wykonać badanie obecności HBV u pacjentów zagrożonych infekcją HBV. Nosicieli WZW B i pacjentów z WZW B w wywiadzie należy dokładnie obserwować pod kątem objawów klinicznych i wyników laboratoryjnych wskazujących na czynne zakażenie HBV w trakcie jak i po terapii skojarzonej rytuksymabem z produktem VELCADE. Należy rozważyć profilaktykę przeciwwirusową. Dodatkowe informacje – patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego z rytuksymabem.</p> <p><u>Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)</u></p> <p>U pacjentów leczonych produktem VELCADE bardzo rzadko stwierdzano przypadki zakażenia wirusem Johna Cunninghama (JC), skutkujące PML i zgonem. Pacjenci z rozpoznaniem PML otrzymywali wcześniej towarzyszącą terapię immunosupresyjną. Większość przypadków PML rozpoznano w ciągu 12 miesięcy od podania pierwszej dawki produktu VELCADE. Jako część diagnozy różnicowej zaburzeń OUN należy regularnie badać pacjentów, czy nie występują u nich nowe objawy neurologiczne lub pogorszenie obecnych, lub objawy wskazujące na PML. W razie podejrzenia PML należy skierować pacjentów do</p>	<p>neuropatia obwodowa, należy zastosować zmodyfikowane dawkowanie i tryb leczenia zamieszczony w punkcie 4.2. Zaleca się staranne nadzorowanie pacjentów w celu wykrycia objawów neuropatii obwodowej. Do jej objawów zaliczają się parestezje, zaburzenie czucia, dyskomfort, nieprawidłowa koordynacja ruchów lub osłabienie. Zaleca się przeprowadzenie badań klinicznych i neurologicznych u pacjentów przed rozpoczęciem terapii talidomidem. Ponadto zaleca się także wykonywanie rutynowych badań kontrolnych w okresie trwania terapii. U pacjentów otrzymujących talidomid należy zachować ostrożność w stosowaniu leków o znanym działaniu neuropatycznym (patrz punkt 4.5 ChPL).</p> <p>Talidomid może także zaostrzać istniejące neuropatie. Z tego względu lek ten nie powinien być stosowany u pacjentów wykazujących kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe neuropatii obwodowej, chyba że za zastosowaniem leku przemawiają przeważające korzyści kliniczne. Omdlenia, bradykardia i blok przedsionkowo-komorowy Pacjentów należy monitorować w kierunku występowania omdleń, bradykardii i bloku przedsionkowo-komorowego. W pewnych przypadkach konieczne może być zmniejszenie dawki leku lub przerwanie terapii.</p> <p><u>Nadciśnienie płucne</u></p> <p>U pacjentów otrzymujących talidomid zgłaszano występowanie nadciśnienia płucnego, w tym przypadki śmiertelne. Przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia talidomidem należy badać pacjentów w kierunku występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby podstawowej układu krążenia i układu oddechowego.</p> <p><u>Zaburzenia hematologiczne</u></p> <p><u>Neutropenia</u></p> <p>Zgłaszane jako działania niepożądane przypadki neutropenii 3. lub 4. stopnia występowały częściej u pacjentów otrzymujących MPT (melfalan, prednizon, talidomid) niż u pacjentów otrzymujących MP (melfalan, prednizon): odpowiednio 42,7 % wobec 29,5 % (badanie IFM 99-06). Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu, w związku</p>	<p><u>Perforacja jelita</u></p> <p>Ze względu na ryzyko perforacji jelita deksametazon musi być stosowany wyłącznie z nagłych wskazań i pod odpowiednią kontrolą w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• poważnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego;</li> <li>• zapalenia uchyłków;</li> <li>• zespolenia jelitowo-jelitowego (bezpośrednio po zabiegu).</li> </ul> <p>Oznaki podrażnienia otrzewnej po perforacji żołądkowo-jelitowej mogą nie wystąpić u pacjentów otrzymujących wysokie dawki glikokortykosteroidów.</p> <p><u>Cukrzyca</u></p> <p>Podczas podawania deksametazonu osobom chorym na cukrzycę należy wziąć pod uwagę większe zapotrzebowanie na insulinę lub doustne leki przeciw cukrzycowe.</p> <p><u>Choroby układu krążenia</u></p> <p>Podczas leczenia deksametazonem konieczna jest regularna kontrola ciśnienia krwi, zwłaszcza podczas podawania większych dawek produktu oraz u pacjentów z nieuregulowanym nadciśnieniem. Ze względu na ryzyko zaostrzenia objawów choroby pacjenci z ciężką niewydolnością serca powinni pozostawać pod uważną obserwacją. U pacjentów leczonych wysokimi dawkami deksametazonu może wystąpić bradykardia. Należy zachować ostrożność przy stosowaniu kortykosteroidów u pacjentów, którzy niedawno przeżyli zawał serca, ze względu na doniesienia o przypadkach pęknięcia serca.</p> <p><u>Zakażenia</u></p> <p>Leczenie deksametazonem może maskować objawy istniejącej lub rozwijającej się infekcji, utrudniając przez to diagnozę. Długie stosowanie nawet małych ilości deksametazonu prowadzi do zwiększonego ryzyka zakażenia, również przez mikroorganizmy, które w innych okolicznościach rzadko wywołują infekcje (tak zwane infekcje oportunistyczne).</p> <p><u>Szczepienia</u></p>

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Bortezomib do podawania i.v. lub s.c.	Talidomid p.o.	Deksametazon p.o.
<p>specjalisty w leczeniu PML oraz rozpocząć odpowiednią diagnostykę PML. Należy odstawić produkt VELCADE w razie rozpoznania PML.</p> <p><u>Neuropatia obwodowa</u></p> <p>Bardzo często leczenie produktem VELCADE wiąże się z występowaniem neuropatii obwodowej, głównie czuciowej. Obserwowano też przypadki występowania ciężkiej neuropatii ruchowej z towarzyszącą jej lub nie, obwodową neuropatią czuciową. Zapadalność na neuropatię obwodową zwiększa się już po krótkim okresie stosowania leku, a jej największe nasilenie obserwowano w piątym cyklu leczenia. Pacjentów należy uważnie obserwować w kierunku następujących objawów neuropatii: uczucie pieczenia, hiperestezja, hipostezja, parestezja, uczucie dyskomfortu, ból neuropatyczny lub osłabienie.</p> <p>W badaniu klinicznym III fazy, które porównywało podawanie produktu leczniczego VELCADE w postaci dożylną w podskórnej, częstość występowania zdarzeń neuropatii obwodowej stopnia <math>\geq 2</math> wynosiła 24% w grupie wstrzyknięć podskórnych i 41% w grupie wstrzyknięć dożylnych (<math>p = 0,0124</math>). Neuropatia obwodowa stopnia <math>\geq 3</math> wystąpiła u 6% pacjentów w grupie terapii podskórnej w porównaniu z 16% w grupie terapii dożylną (<math>p = 0,0264</math>). Częstość występowania wszystkich stopni neuropatii obwodowej podczas podawania dożylnie produktu VELCADE była niższa we wcześniejszych badaniach niż w badaniu MMY-3021.</p> <p>Pacjenci, u których stwierdza się wystąpienie nowych objawów lub pogorszenie przebiegu już istniejącej neuropatii obwodowej powinni zostać poddani badaniu neurologicznemu. Może być wymagana zmiana dawki, schematu stosowania lub drogi podania na podskórna (patrz punkt 4.2). Stosowano różne metody leczenia neuropatii, w tym leczenie objawowe. Należy rozważyć wczesną i regularną obserwację objawów i ocenę neurologiczną neuropatii polekowej u pacjentów otrzymujących VELCADE w skojarzeniu z produktami leczniczymi związanymi z wystąpieniem neuropatii (np. talidomid). Należy także rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia.</p>	<p>z talidomidem zgłaszano takie działania niepożądane, jak gorączka neutropeniczna oraz pancytopenia. Pacjentów należy monitorować i może być konieczne opóźnienie podania dawki, zmniejszenie dawki lub zaprzestanie stosowania (patrz punkt 4.2 ChPL).</p> <p><u>Trombocytopenia</u></p> <p>Zgłaszano trombocytopenię, w tym działanie niepożądane stopnia 3. lub 4. u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, otrzymujących MPT. Pacjentów należy monitorować i może być konieczne opóźnienie podania dawki, zmniejszenie dawki lub zaprzestanie stosowania (patrz punkt 4.2 ChPL). Zaleca się, aby pacjenci i lekarze zwracali uwagę na objawy przedmiotowe i podmiotowe krwawienia, w tym wybroczyny, krwawienie z nosa i krwawienie z przewodu pokarmowego, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych mogących wywoływać krwawienie (patrz punkty 4,5 i 4.8 ChPL).</p> <p><u>Zaburzenia wątroby</u></p> <p>Zgłaszano zaburzenia wątroby, głównie nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby. Nie określono specyficznego wzoru występowania zaburzeń wątroby typu komórkowego i cholestatycznego, a w kilku przypadkach zaburzenia miały charakter mieszany. Większość przypadków wystąpiła w ciągu pierwszych dwóch miesięcy terapii i ustąpiła samoistnie po zaprzestaniu leczenia talidomidem. Pacjentów należy monitorować, czy nie występują u nich zaburzenia czynności wątroby, szczególnie w przypadku, gdy zaburzenia czynności wątroby występowały wcześniej lub podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych mogących wywoływać zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.8 ChPL).</p> <p><u>Reakcje alergiczne i ciężkie reakcje skórne</u></p> <p>Podczas stosowania talidomidu zgłaszano przypadki reakcji alergicznych, w tym obrzęku naczynioruchowego, reakcji anafilaktycznej oraz ciężkich reakcji skórnych, takich jak zespół Stevensa-Johnsona (SJS), martwica toksyczna naskórka (TEN) i reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS). Lekarze powinni</p>	<p>Szczepienia szczepionkami nieaktywnymi można wykonywać w każdym momencie. Jednakże należy pamiętać, że reakcja odpornościowa, i w konsekwencji skuteczność szczepionki, może być osłabiona w przypadku większych dawek kortykoidów. Podczas długotrwałej kuracji deksametazonem zalecane są regularne kontrolne wizyty lekarskie (obejmujące badania wzroku raz na trzy miesiące).</p> <p><u>Zaburzenia metaboliczne</u></p> <p>Podczas podawania dużych dawek należy kontrolować przyjmowanie właściwej ilości wapnia, ograniczenie spożycia sodu, a także stężenie potasu w surowicy. W zależności od czasu trwania terapii oraz przyjmowanej dawki można oczekiwać negatywnego wpływu na metabolizm wapnia, co oznacza potrzebę wprowadzenia profilaktyki osteoporozy. Dotyczy to przede wszystkim pacjentów ze współistniejącymi czynnikami ryzyka, takimi jak predyspozycje genetyczne, podeszły wiek, po menopauzie, niedobór białek i wapnia w diecie, nałogowe palenie papierosów, nadmierne spożycie alkoholu, a także zbyt mała aktywność fizyczna. Profilaktyka obejmuje spożywanie właściwej ilości wapnia i witaminy D oraz aktywność fizyczną. Należy rozważyć zastosowanie dodatkowego leczenia w przypadku zdiagnozowanej wcześniej osteoporozy. Kortykosteroidy trzeba stosować ostrożnie u pacjentów z migreną, ponieważ mogą one powodować zatrzymanie płynów.</p> <p><u>Zmiany psychologiczne</u></p> <p>Zmiany psychologiczne przyjmują różne formy, a najczęstszą z nich jest euforia. Mogą także wystąpić depresja, reakcje psychotyczne i skłonności samobójcze. Powyższe zaburzenia mogą być poważne. Zwykle pojawiają się w ciągu kilku dni lub tygodni od rozpoczęcia przyjmowania leku. Częściej występują po większych dawkach produktu. Większość z tych problemów znika po zmniejszeniu dawki lub zakończeniu terapii. Jednakże jeżeli tego typu problemy się pojawiają, mogą wymagać leczenia. W kilku przypadkach problemy ze zdrowiem psychicznym wystąpiły po zmniejszeniu dawki lub zakończeniu przyjmowania produktu.</p>

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Bortezomib do podawania i.v. lub s.c.	Talidomid p.o.	Deksametazon p.o.
<p>Poza neuropatią obwodową, także neuropatia autonomicznego układu nerwowego może przyczyniać się do występowania niektórych działań niepożądanych, takich jak: zależne od pozycji ciała niedociśnienie i ciężkie zaparcia z niedrożnością jelit. Dane dotyczące neuropatii autonomicznego układu nerwowego i jej wpływu na wyżej wymienione działania niepożądane są ograniczone.</p> <p><b>Drgawki</b></p> <p>Drgawki zgłaszano niezbyt często u pacjentów, u których w wywiadzie nie stwierdzono drgawek ani padaczki. Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów, u których występują czynniki ryzyka rozwoju drgawek.</p> <p><b>Niedociśnienie</b></p> <p>Leczeniu produktem VELCADE towarzyszy często hipotonia ortostatyczna/niedociśnienie zależne od pozycji ciała. Większość działań niepożądanych, obserwowanych w trakcie leczenia, ma nasilenie łagodne do umiarkowanego. Pacjenci, u których podczas leczenia produktem VELCADE (podawanym dożylnie) występowało niedociśnienie ortostatyczne, przed rozpoczęciem leczenia nie zgłaszali jego występowania. U większości pacjentów wymagane było leczenie niedociśnienia ortostatycznego. U nielicznych pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym występowały epizody omdlenia. Hipotonia ortostatyczna/ niedociśnienie zależne od pozycji ciała nie były ściśle związane z wlewem produktu VELCADE w bolusie. Mechanizm tego zjawiska nie jest znany, niemniej może być ono częściowo spowodowane neuropatią układu autonomicznego. Neuropatia układu autonomicznego może być związana z podawaniem bortezomibu albo bortezomib może nasilać już istniejące schorzenie, takie jak: neuropatia cukrzycowa lub amyloidowa. Należy zachować ostrożność lecząc pacjentów z omdleniami w wywiadzie otrzymujących leki mogące powodować niedociśnienie lub odwodnionych wskutek nawracających biegunek lub wymiotów. W leczeniu hipotonii ortostatycznej/niedociśnienia zależnego od pozycji ciała może być wymagane dostosowanie dawek</p>	<p>poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych tych reakcji i poinstruować, że w przypadku rozwinięcia się tych objawów należy natychmiast szukać pomocy medycznej. W przypadku wystąpienia wysypki skórnej 2. lub 3. stopnia należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie stosowania talidomidu. W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego, reakcji anafilaktycznej, wysypki 4. stopnia, złuszczonej się lub pęcherzowej wysypki bądź w przypadku podejrzenia wystąpienia SJS, TEN lub DRESS, należy zaprzestać stosowania talidomidu i po zaprzestaniu jego stosowania z powodu wystąpienia tych reakcji nie należy wznowiać jego stosowania (patrz punkty 4.2 i 4.8).</p> <p><b>Senność</b></p> <p>Zdarza się bardzo często, że talidomid powoduje senność. Pacjentom należy zalecić, aby unikali sytuacji, w których senność może stanowić problem, oraz aby zasięgnęli porady lekarza przed zażyciem innych produktów leczniczych o znanym działaniu nasennym. Pacjenci powinni znajdować się pod stałym nadzorem i w razie potrzeby należy zmniejszyć dawkę leku. Pacjentów należy poinformować o możliwym wystąpieniu zaburzeń psychofizycznych koniecznych do wykonywania czynności niebezpiecznych (patrz punkt 4.7 ChPL).</p> <p><b>Zespół rozpadu guza</b></p> <p>Ryzyko zespołu rozpadu guza dotyczy pacjentów z dużym rozmiarem guza przed zastosowaniem leczenia. Tacy pacjenci powinni być ściśle monitorowani i należy podjąć u nich odpowiednie środki ostrożności.</p> <p><b>Zakażenia</b></p> <p>Pacjentów należy monitorować w kierunku występowania ciężkich zakażeń, w tym posocznicy oraz wstrząsu septycznego. U pacjentów otrzymujących talidomid zgłaszano występowanie reaktywacji zakażenia wirusowego, w tym ciężkich przypadków reaktywacji wirusa półpaśca lub zapalenia wątroby typu B (HBV). W niektórych przypadkach reaktywacja wirusa półpaśca prowadziła do wystąpienia rozsialego półpaśca, co wymagało tymczasowego</p>	<p><b>Obrzęk mózgu lub zwiększone ciśnienie śródczaszkowe</b></p> <p>Kortykosteroidów nie należy stosować w przypadku urazów głowy, gdyż nie będą raczej w takich przypadkach skuteczne, a mogą być nawet szkodliwe.</p> <p><b>Zespołu rozpadu guza</b></p> <p>Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki zespołu rozpadu guza, dotyczyło to pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego, leczonych deksametazonem w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami. Należy podjąć odpowiednie środki ostrożności i ściśle kontrolować pacjentów z grupy wysokiego ryzyka zespołu rozpadu guza, do której należą pacjenci z wysokim indeksem proliferacyjnym, dużym rozmiarem guza oraz o dużej wrażliwości na leki cytotoksyczne.</p> <p><b>Wstrzymanie leczenia</b></p> <p>Dawkę glikokortykosteroidów należy zmniejszać stopniowo. Należy rozważyć następujące zagrożenia związane z przerwaniem lub zaprzestaniem długotrwałego podawania produktu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zaostrenie lub nawrót choroby, ostra niewydolność nerek, zespół odstawienia kortykosteroidów („zespół odstawienia” może obejmować gorączkę, ból mięśni i stawów, zapalenie błony śluzowej nosa (nieżyt błony śluzowej nosa), utratę masy ciała, świąd skóry i stan zapalny oka (zapalenie spojówek));</li> <li>- niektóre choroby wirusowe (ospa wietrzna, odra) u pacjentów leczonych glikokortykosteroidami mogą mieć bardzo poważny przebieg;</li> <li>- szczególnie narażone są dzieci oraz osoby z upośledzonym układem odpornościowym, które nie przechodziły jeszcze ospy wietrznej lub odry; jeżeli w trakcie leczenia deksametazonem osoby te będą miały kontakt z osobami chorymi na odrę lub ospę wietrzną, należy – w razie konieczności – zastosować działania profilaktyczne.</li> </ul> <p><b>Inne</b></p>

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Bortezomib do podawania i.v. lub s.c.	Talidomid p.o.	Deksametazon p.o.
<p>leków przeciwnadciśnieniowych, ponowne nawodnienie, podanie mineralokortykosteroidów i (lub) sympatykometyków. Pacjentów należy poinstruować, by zasięgnęli porady lekarza, gdy zaobserwują u siebie następujące objawy: zawroty głowy, zamroczenie i okresowo występujące omdlenia.</p> <p><u>Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)</u></p> <p>Zgłaszano przypadki wystąpienia zespołu PRES u pacjentów leczonych produktem VELCADE. Zespół PRES jest rzadkim, często odwracalnym, szybko rozwijającym się stanem neurologicznym, który może dawać następujące objawy: napady drgawkowe, nadciśnienie, bóle głowy, letarg, splątanie, ślepotę i inne zaburzenia widzenia oraz zaburzenia neurologiczne. Rozpoznanie należy potwierdzić metodami obrazowania mózgu ze wskazaniem na magnetyczny rezonans jądrowy (MRI). U osób, u których wystąpi PRES zaleca się odstawienie produktu VELCADE.</p> <p><u>Niewydolność serca</u></p> <p>Podczas leczenia bortezomibem zaobserwowano ostry rozwój lub zaostrzenie zastoinowej niewydolności serca i (lub) wystąpienie zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca. Zatrzymanie płynów może być czynnikiem predysponującym do wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych niewydolności serca. Pacjenci, u których występuje choroba serca lub u których są obecne czynniki ryzyka jej wystąpienia, powinni być ściśle monitorowani.</p> <p><u>Badania elektrokardiograficzne (EKG)</u></p> <p>W badaniach klinicznych stwierdzono pojedyncze przypadki wydłużenia odstępu QT. Nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego.</p> <p><u>Choroby płuc</u></p> <p>Wśród pacjentów otrzymujących produkt VELCADE w rzadkich przypadkach zgłaszano występowanie ostrych chorób płuc z tworzeniem się rozlanych nacieków o nieznannej etiologii, takich jak zapalenie płuc, śródmiąższowe</p>	<p>wstrzymania podawania talidomidu oraz wprowadzenia odpowiedniego leczenia przeciwwirusowego. W niektórych przypadkach reaktywacja HBV prowadziła do ostrej niewydolności wątroby, co skutkowało zakończeniem leczenia talidomidem. Przed rozpoczęciem leczenia talidomidem należy wykonać badanie w kierunku nosicielstwa wirusa zapalenia wątroby typu B. W przypadku pacjentów z dodatnim wynikiem zakażenia HBV zaleca się konsultację z lekarzem z doświadczeniem w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B. Pacjentów zakażonych w przeszłości należy ściśle monitorować w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych reaktywacji zakażenia wirusowego, w tym aktywnego zakażenia HBV, przez cały okres leczenia.</p> <p><u>Ostra białaczka szpikowa (ang. Acute Myeloid Leukaemia-AML) i zespoły mielodysplastyczne (ang. Myelodysplastic Syndromes- MDS)</u></p> <p>W jednym badaniu klinicznym zaobserwowano statystycznie znaczący wzrost występowania AML oraz MDS u pacjentów z nieleczonym wcześniej szpiczakiem mnogim, otrzymujących leczenie skojarzone- melfalan, prednizon oraz talidomid (MPT). Ryzyko zwiększyło się z czasem i wyniosło około 2 % po dwóch latach oraz około 4 % po trzech latach terapii. U pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim otrzymujących lenalidomid, również zaobserwowano zwiększoną częstość występowania drugich pierwotnych nowotworów (ang. <i>Second primary malignancies- SPM</i>). Wśród inwazyjnych SPM, obserwowano przypadki MDS i (lub) AML u pacjentów otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z melfalanem lub bezpośrednio po podaniu dużych dawek melfalanu i autologicznym przeszczepie komórek macierzystych. Przed rozpoczęciem leczenia talidomidem w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem, należy uwzględnić korzyść z leczenia talidomidem i ryzyko wystąpienia AML i MDS. Przed leczeniem oraz w trakcie leczenia, lekarze powinni dokładnie oceniać, czy u pacjentów nie występują drugie pierwotne nowotwory, stosując standardowe onkologiczne metody przesiewowe, oraz wdrażać leczenie zgodnie ze wskazaniami.</p>	<p>Po podaniu kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym zgłaszano przełom w przebiegu guza chromocłonnego, niekiedy zakończony zgonem. Kortykosteroidy należy stosować tylko po odpowiedniej ocenie stosunku korzyści do ryzyka w przypadku pacjentów, u których podejrzewa się lub stwierdzono występowanie guza chromocłonnego.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Kortykosteroidy powodują, zależne od dawki, zahamowanie wzrostu u niemowląt, dzieci oraz nastolatków, ponieważ mogą wywoływać wcześniejsze zamykanie nasad kości, które może być nieodwracalne. Wobec tego, podczas długotrwałej kuracji deksametazonem, wskazania do stosowania produktu u dzieci muszą być bardzo poważne, a tempo wzrostu dzieci należy regularnie sprawdzać. Dostępne dane wskazują na występowanie długotrwałych zdarzeń niepożądanych wpływających na rozwój neurologiczny wcześniaków z przewlekłą chorobą płuc po rozpoczęciu wczesnego leczenia (&lt;96 godzin) w dawce początkowej 0,25 mg/kg masy ciała dwa razy na dobę.</p> <p><u>Osoby w podeszłym wieku</u></p> <p>Skutki uboczne układowego stosowania kortykosteroidów mogą mieć poważne konsekwencje, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, z osteoporozą, nadciśnieniem tętniczym, hipokaliemią, cukrzycą, podatnych na infekcje oraz atrofię skóry. W celu uniknięcia reakcji zagrażających życiu wymagana jest ścisła obserwacja kliniczna.</p> <p><u>Wpływ na badania diagnostyczne</u></p> <p>Glikokortykosteroidy mogą hamować reakcję skóry na testy alergiczne. Mogą także wpływać na wynik testu redukcji błękitu nitrotetrazoliowego do wykrywania zakażeń bakteryjnych, dając wyniki fałszywie ujemne.</p> <p><u>Uwagi na temat dopingu</u></p> <p>Wykonywanie testów dopingowych w trakcie przyjmowania deksametazonu może skutkować wynikiem pozytywnym.</p> <p>Produkt leczniczy Dexamethasone Krka zawiera laktozę. Pacjenci z dziedziczną nietolerancją galaktozy,</p>

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych



Bortezomib do podawania i.v. lub s.c.	Talidomid p.o.	Deksametazon p.o.
<p>zapalenie płuc, nacieki w płucach oraz zespół ostrej niewydolności oddechowej (ang. <i>acute respiratory distress syndrome</i>, ARDS) (patrz punkt 4.8). Niektóre z tych zdarzeń zakończyły się zgonem pacjentów. Zaleca się wykonanie RTG klatki piersiowej przed rozpoczęciem leczenia, w celu określenia stanu wyjściowego do oceny potencjalnych zmian w płucach po leczeniu.</p> <p>W przypadku pojawienia się nowych lub nasilenia istniejących objawów ze strony układu oddechowego (np. kaszel, duszność) należy niezwłocznie przeprowadzić ocenę diagnostyczną i wdrożyć właściwe leczenie. Należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka przed kontynuowaniem terapii produktem VELCADE.</p> <p>W badaniu klinicznym, dwóch pacjentów (z dwóch), otrzymujących dużą dawkę cytarabiny (2 g/m<sup>2</sup> na dobę) w ciągłym wlewie przez 24 godziny równocześnie z daunorubicyną i produktem VELCADE z powodu nawrotu ostrej białaczki szpikowej, zmarło w wyniku ARDS we wczesnym etapie terapii, a badanie zostało zakończone. Dlatego też, nie jest zalecane takie leczenie w skojarzeniu z dużą dawką cytarabiny (2 g/m<sup>2</sup> na dobę) w ciągłym wlewie przez 24 godziny.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>Powikłania dotyczące nerek są częste wśród pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy uważnie obserwować (patrz punkty 4.2 i 5.2 ChPL).</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>Bortezomib jest metabolizowany przy udziale enzymów wątrobowych. Całkowite narażenie na bortezomib zwiększa się u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby; tym pacjentom należy podawać zmniejszone dawki produktu VELCADE i uważnie obserwować czy nie występują objawy toksyczności (patrz punkty 4.2 i 5.2).</p> <p><u>Reakcje wątroby</u></p>	<p><u>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby</u></p> <p>Badania przeprowadzone na zdrowych osobach i pacjentach ze szpiczakiem mnogim sugerują, że czynność wątroby lub nerek nie ma znaczącego wpływu na talidomid (patrz punkt 5.2 ChPL). Jednakże, nie zostały przeprowadzone oficjalne badania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek; w związku z tym, pacjenci z poważnymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby powinni być bacznie obserwowani pod kątem jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych.</p>	<p>niedoborem laktazy typu Lapp lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.</p>

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

	Bortezomib do podawania i.v. lub s.c.	Talidomid p.o.	Deksametazon p.o.
	<p>U pacjentów otrzymujących produkt VELCADE i towarzyszące produkty lecznicze z powodu poważnych zaburzeń medycznych, w rzadkich przypadkach obserwowano wystąpienie niewydolności wątroby. Inne obserwowane zaburzenia czynności wątroby obejmują zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemię oraz zapalenie wątroby. Zmiany te mogą być odwracalne po odstawieniu bortezomibu (patrz punkt 4.8).</p> <p><u>Zespół rozpadu guza</u></p> <p>Ponieważ bortezomib jest produktem cytotoksycznym i może gwałtownie zabijać nowotworowe komórki plazmatyczne i komórki MCL, mogą pojawić się powikłania w postaci zespołu rozpadu guza. Dużym ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza obarczeni są pacjenci, u których przed leczeniem masa nowotworu była duża. Pacjentów tych należy uważnie monitorować i podjąć odpowiednie środki ostrożności.</p> <p><u>Skojarzone stosowanie produktów leczniczych</u></p> <p>Należy ściśle obserwować pacjentów, którym bortezomib podaje się w skojarzeniu z silnie działającymi inhibitorami CYP3A4. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania bortezomibu w skojarzeniu z substratami CYP3A4 lub CYP2C19 (patrz punkt 4.5 ChPL). U pacjentów przyjmujących jednocześnie doustne leki przeciwcukrzycowe należy potwierdzić prawidłowe parametry czynności wątroby i zachować ostrożność (patrz punkt 4.5 ChPL). Potencjalne reakcje związane z kompleksami immunologicznymi Potencjalne reakcje związane z kompleksami immunologicznymi, takie jak reakcje typu choroby posurowiczej, zapalenie wielostawowe z towarzyszącą wysypką oraz proliferacyjne kłębuszkowe zapalenie nerek, obserwowano niezbyt często. W razie pojawienia się poważnych reakcji bortezomib należy odstawić.</p>		
<b>Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji</b>	Leczenie produktem leczniczym VELCADE musi być rozpoczynane pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z nowotworem, jednakże produkt leczniczy VELCADE może być podawany przez fachowy personel medyczny z doświadczeniem w	Terapia musi być rozpoczynana i prowadzona pod nadzorem lekarzy mających doświadczenie w zakresie stosowania środków immunomodulujących lub chemioterapeutyków oraz w pełni świadomych ryzyka związanego	-

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Bortezomib do podawania i.v. lub s.c.	Talidomid p.o.	Deksametazon p.o.
stosowaniu chemioterapeutyków. VELCADE musi być z terapią talidomidem oraz doświadczonych w monitorowaniu tej terapii przygotowany do użycia przez fachowy personel medyczny (patrz punkt 6.6 ChPL).		

### 10.3.2 Obecny sposób finansowania komparatora

Wszystkie leki wchodzące w skład schematu VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon) są w Polsce objęte refundacją w leczeniu szpiczaka plazmocyto-  
wego; sposób finansowania (MZ 18/02/2020, DGL 180/2019, DGL 56/2020):

- bortezomib do podań s.c. i i.v. – z katalogu chemioterapii („zgodnie z aktualnymi zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej”);
- deksametazon do podań p.o. - z wykazu aptecznego (w leczeniu szpitalnym lek rozliczany w ramach systemu JGP);
- talidomid (p.o.) – w ramach innych świadczeń gwarantowanych (katalog refundowanych substancji czynnych – substancje czynne zawarte w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP<sup>7</sup>).

Poziom finansowania w/w leków określono szczegółowo w odrębnym załączniku (10.4).

<sup>7</sup> Obecnie w UE dopuszczony do obrotu jest jeden produkt zawierający talidomid: Thalidomide Celgene, zawierający talidomid w postaci kapsułek twardych o mocy 50 mg. Produkt ten nie jest objęty refundacją. Refundacją jest natomiast objęty sprowadzany w trybie importu docelowego talidomid w tabletkach o mocy 100 mg.

**Darzalex® (daratumumab)** | w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocyto-  
wego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

## 10.4 Leki refundowane w Polsce w docelowej populacji chorych

W tabelach poniżej wykazano leki, które mogą zostać zastosowane w ramach refundacji w docelowej grupie pacjentów, wraz z określeniem sposobu i poziomu finansowania (stan na dzień 23.07.2020 r.).

W odniesieniu do refundacji aptecznej, nie uznano za celowe wykazywanie wszystkich leków refundowanych w szerokim wskazaniu leczenia nowotworów złośliwych - uwzględniono leki wymieniane w wytycznych praktyki klinicznej jako stosowane w leczeniu chorych na nowo rozpoznanego szpiczaka plazmocytoowego (Tabela 30). W odniesieniu do leków refundowanych z katalogu chemioterapii, wykazano wszystkie leki refundowane u chorych rozpoznaniem o kodzie ICD-10 90.0, z wyjątkiem substancji czynnych, w przypadku których wykluczono refundację w I linii leczenia oraz leków stosowanych wyłącznie w celu mobilizacji komórek krwiotwórczych (Tabela 31). Jeden z leków stosowanych w docelowej populacji chorych (talidomid) jest refundowany w leczeniu szpitalnym, z katalogu świadczeń dodatkowych (Tabela 32). Refundacja leków przeciwszpiczakowych w ramach programów lekowych (B.54 *LECZENIE CHORYCH NA OPORNEGO LUB NAWROTOWEGO SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO (ICD10 C90.0)*) ograniczona jest do chorych uprzednio leczonych (szpiczak nawrotowy i/lub oporny); nie obejmuje zatem pacjentów w populacji docelowej.

Tabela 30. Leki refundowane w Polsce w docelowej populacji pacjentów – refundacja apteczna (MZ 18/02/2020).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
<i>Cyclophosphamidum</i>	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące - cyklofosfamid	72,36	75,98	88,08	88,08	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>choroby autoimmunizacyjne; amyloidoz; <2>zespół hemofagocytowy; zespół POEMS; małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami; anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami; <3>sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w	ryczałt	3,20

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
ChPL - z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc											
<i>Cyclophosphamidum</i>	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące - cyklofosfamid	72,36	75,98	88,08	88,08	Nowotwory złośliwe	-	bezpłatny do limitu	0,00
<i>Dexamethasolum</i>	Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	234,36	246,08	265,21	265,21	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; <2>nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	28,44
<i>Dexamethasolum</i>	Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	241,92	254,02	273,15	273,15	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; <2>nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	28,44
<i>Dexamethasolum</i>	Dexamethasone KRKA, tabl., 20 mg	20 szt.	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	252,72	265,36	284,49	284,49	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; <2>nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	28,44
<i>Dexamethasolum</i>	Dexamethasone Krka, tabl., 4 mg	20 szt.	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	46,98	49,33	59,14	59,14	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; <2>nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	5,69
<i>Dexamethasolum</i>	Dexamethasone Krka, tabl., 4 mg	20 szt.	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	48,38	50,80	60,61	59,97	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; <2>nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	6,33

**Darzalex® (daratumumab)**

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
<i>Dexamethasolum</i>	Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg	20 szt.	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	50,54	53,07	62,88	59,97	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; <2>nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	8,60
<i>Dexamethasolum</i>	Dexamethasone KRKA, tabl., 40 mg	20 szt.	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	502,20	527,31	553,08	553,08	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; <2>nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	56,89
<i>Dexamethasolum</i>	Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg	20 szt.	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	101,09	106,14	119,95	119,95	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; <2>nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	11,38
<i>Dexamethasolum</i>	Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	20 szt.	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	17,05	17,90	22,05	14,99	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające; <2>nowotwory złośliwe - premedykacja	ryczałt	10,26
<i>Dexamethasolum</i>	Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg	20 szt.	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	8,52	8,95	11,44	7,50	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające; <2>nowotwory złośliwe - premedykacja	ryczałt	7,14
<i>Melphalanum</i>	Alkeran, tabl.powl., 2 mg	25 szt.	235.0, Leki przeciwnowotworowe - leki alkilujące - melfalan	233,64	245,32	263,95	263,95	Nowotwory złośliwe	-	bezpłatny do limitu	0,00
<i>Prednisonum</i>	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego -	7,56	7,94	8,32	1,18	Nowotwory złośliwe	-	bezpłatny do limitu	7,14

**Darzalex® (daratumumab)**

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wartość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
			glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison								
<i>Prednisonum</i>	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	16,20	17,01	20,34	11,84	Nowotwory złośliwe	-	bezpłatny do limitu	8,50
<i>Prednisonum</i>	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	21,60	22,68	27,95	23,68	Nowotwory złośliwe	-	bezpłatny do limitu	4,27
<i>Prednisonum</i>	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	22,45	23,57	29,60	29,60	Nowotwory złośliwe	-	bezpłatny do limitu	0,00
<i>Prednisonum</i>	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	9,72	10,21	12,09	5,92	Nowotwory złośliwe	-	bezpłatny do limitu	6,17

Tabela 31. Leki refundowane w Polsce w populacji docelowej w ramach katalogu chemioterapii (MZ 18/02/2020).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania [zł]	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta [zł]
<i>Bleomycini sulphas</i>	Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę	1 fiol.po 10 ml	1003.0, Bleomycinum	97,20	102,06	102,06	bezpłatny	0
<i>Bortezomibum*</i>	Bortezomib Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol. 6 ml	1054.0, Bortezomib	249,48	261,95	261,95	bezpłatny	0

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania [zł]	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta [zł]
<i>Bortezomibum*</i>	Bortezomib Accord, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	1054.0, Bortezomib	1080,00	1134,00	1134,00	bezpłatny	0
<i>Bortezomibum*</i>	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	1054.0, Bortezomib	324,00	340,20	324,00	bezpłatny	0
<i>Bortezomibum*</i>	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2,5 mg	1 fiol.	1054.0, Bortezomib	623,70	654,89	654,89	bezpłatny	0
<i>Bortezomibum*</i>	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	1054.0, Bortezomib	1134,00	1190,70	1134,00	bezpłatny	0
<i>Bortezomibum*</i>	Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	1054.0, Bortezomib	280,80	294,84	294,84	bezpłatny	0
<i>Bortezomibum*</i>	Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	1054.0, Bortezomib	982,80	1031,94	1031,94	bezpłatny	0
<i>Bortezomibum*</i>	Bortezomib medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	1054.0, Bortezomib	172,80	181,44	181,44	bezpłatny	0
<i>Bortezomibum*</i>	Bortezomib medac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	1054.0, Bortezomib	270,00	283,50	283,50	bezpłatny	0
<i>Bortezomibum*</i>	Bortezomib SUN, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	1054.0, Bortezomib	216,00	226,80	226,80	bezpłatny	0
<i>Bortezomibum*</i>	Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol. proszku	1054.0, Bortezomib	135,00	141,75	141,75	bezpłatny	0
<i>Bortezomibum*</i>	Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol. proszku	1054.0, Bortezomib	216,00	226,80	226,80	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carbomedac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	1005.0, Carboplatinum	260,28	273,29	273,29	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carbomedac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	1005.0, Carboplatinum	39,96	41,96	41,96	bezpłatny	0

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania [zł]	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta [zł]
<i>Carboplatinum</i>	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	1005.0, Carboplatinum	102,06	107,16	107,16	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	1005.0, Carboplatinum	18,25	19,16	15,21	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	1005.0, Carboplatinum	173,88	182,57	182,57	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	1005.0, Carboplatinum	24,62	25,85	15,21	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	1005.0, Carboplatinum	45,90	48,20	45,64	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	1005.0, Carboplatinum	139,32	146,29	136,93	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	1005.0, Carboplatinum	186,84	196,18	182,57	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	1005.0, Carboplatinum	36,72	38,56	38,56	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	1005.0, Carboplatinum	104,76	110,00	110,00	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	1005.0, Carboplatinum	12,74	13,38	13,38	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	1005.0, Carboplatinum	131,76	138,35	138,35	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	1005.0, Carboplatinum	41,90	44,00	44,00	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	1005.0, Carboplatinum	102,28	107,39	107,39	bezpłatny	0
<i>Carboplatinum</i>	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	1005.0, Carboplatinum	24,84	26,08	15,21	bezpłatny	0

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania [zł]	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta [zł]
<i>Cisplatinum</i>	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	1008.0, Cisplatinum	72,36	75,98	75,98	bezpłatny	0
<i>Cisplatinum</i>	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	9,48	bezpłatny	0
<i>Cisplatinum</i>	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1008.0, Cisplatinum	42,12	44,23	44,23	bezpłatny	0
<i>Cisplatinum</i>	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	1008.0, Cisplatinum	6,26	6,57	6,57	bezpłatny	0
<i>Cisplatinum</i>	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	1008.0, Cisplatinum	62,64	65,77	65,77	bezpłatny	0
<i>Cisplatinum</i>	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	1008.0, Cisplatinum	31,32	32,89	32,89	bezpłatny	0
<i>Cyclophosphamidum</i>	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.po 75 ml	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	54,96	57,71	57,71	bezpłatny	0
<i>Cyclophosphamidum</i>	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,31	11,54	bezpłatny	0
<i>Cyclophosphamidum</i>	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	76,15	bezpłatny	0
<i>Cytarabinum</i>	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1011.1, Cytarabinum	8,42	8,84	8,84	bezpłatny	0
<i>Cytarabinum</i>	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23	bezpłatny	0
<i>Cytarabinum</i>	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	1011.1, Cytarabinum	84,24	88,45	88,45	bezpłatny	0
<i>Cytarabinum</i>	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	1011.1, Cytarabinum	168,48	176,90	176,90	bezpłatny	0
<i>Cytarabinum</i>	Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol. z prosz.	1011.1, Cytarabinum	83,16	87,32	87,32	bezpłatny	0

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania [zł]	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta [zł]
<i>Cytarabinum</i>	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 fiol.z prosz. + 1 amp.z rozp.	1011.1, Cytarabinum	11,03	11,58	11,58	bezpłatny	0
<i>Cytarabinum</i>	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol. z prosz. (+ rozp.)	1011.1, Cytarabinum	41,77	43,86	43,86	bezpłatny	0
<i>Dacarbazinum</i>	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	1012.0, Dacarbazinum	151,20	158,76	158,76	bezpłatny	0
<i>Dacarbazinum</i>	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	1012.0, Dacarbazinum	151,20	158,76	158,76	bezpłatny	0
<i>Dacarbazinum</i>	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	1012.0, Dacarbazinum	302,40	317,52	317,52	bezpłatny	0
<i>Dacarbazinum</i>	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	1012.0, Dacarbazinum	75,60	79,38	79,38	bezpłatny	0
<i>Doxorubicini hydrochloridum</i>	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	8,64	9,07	9,07	bezpłatny	0
<i>Doxorubicini hydrochloridum</i>	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	1014.1, Doxorubicinum	82,08	86,18	86,18	bezpłatny	0
<i>Doxorubicini hydrochloridum</i>	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	1014.1, Doxorubicinum	164,16	172,37	172,37	bezpłatny	0
<i>Doxorubicini hydrochloridum</i>	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	41,04	43,09	43,09	bezpłatny	0
<i>Doxorubicinum</i>	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	bezpłatny	0
<i>Doxorubicinum</i>	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	11,48	bezpłatny	0

**Darzalex® (daratumumab)**

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania [zł]	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta [zł]
<i>Doxorubicinum</i>	Caelyx / Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1462,86	1536,00	1536,00	bezpłatny	0
<i>Doxorubicinum</i>	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	30,24	31,75	31,75	bezpłatny	0
<i>Doxorubicinum</i>	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1014.1, Doxorubicinum	15,66	16,44	16,44	bezpłatny	0
<i>Doxorubicinum</i>	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	1014.1, Doxorubicinum	120,96	127,01	127,01	bezpłatny	0
<i>Doxorubicinum</i>	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	6,70	7,04	7,04	bezpłatny	0
<i>Doxorubicinum</i>	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1014.1, Doxorubicinum	61,56	64,64	64,64	bezpłatny	0
<i>Doxorubicinum</i>	Myocet / Myocet liposomal, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji, 50 mg	2 zest. po 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor)	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	3580,20	3759,21	3759,21	bezpłatny	0
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	1015.0, Epirubicinum	27,00	28,35	28,35	bezpłatny	0
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	1015.0, Epirubicinum	270,00	283,50	283,50	bezpłatny	0
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	1015.0, Epirubicinum	540,00	567,00	567,00	bezpłatny	0
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	1015.0, Epirubicinum	135,00	141,75	141,75	bezpłatny	0

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania [zł]	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta [zł]
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	1015.0, Epirubicinum	328,32	344,74	344,74	bezpłatny	0
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	1015.0, Epirubicinum	82,08	86,18	86,18	bezpłatny	0
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	1015.0, Epirubicinum	16,42	17,24	17,24	bezpłatny	0
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1015.0, Epirubicinum	32,83	34,47	34,47	bezpłatny	0
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1015.0, Epirubicinum	164,16	172,37	172,37	bezpłatny	0
<i>Epirubicini hydrochloridum</i>	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	1015.0, Epirubicinum	128,50	134,93	134,93	bezpłatny	0
<i>Etoposidum</i>	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	1016.0, Etoposidum	20,52	21,55	21,55	bezpłatny	0
<i>Etoposidum</i>	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	1016.0, Etoposidum	41,04	43,09	43,09	bezpłatny	0
<i>Etoposidum</i>	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	1016.0, Etoposidum	82,08	86,18	86,18	bezpłatny	0
<i>Etoposidum</i>	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	1016.0, Etoposidum	12,31	12,93	12,93	bezpłatny	0
<i>Etoposidum</i>	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1016.0, Etoposidum	30,13	31,64	31,64	bezpłatny	0
<i>Etoposidum</i>	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	1016.0, Etoposidum	60,37	63,39	63,39	bezpłatny	0
<i>Etoposidum</i>	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1016.0, Etoposidum	11,88	12,47	12,47	bezpłatny	0
<i>Ifosfamidum</i>	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44	bezpłatny	0

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wartość limitu finansowania [zł]	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta [zł]
<i>Ifosfamidum</i>	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	1023.0, Ifosfamidum	217,62	228,50	228,50	bezpłatny	0
<i>Melphalanum</i>	Alkeran, tabl. powł., 2 mg	25 szt.	1098.0, Melphalanum	233,64	245,32	245,32	bezpłatny	0
<i>Vincristini sulfas</i>	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	1041.0, Vincristinum	24,84	26,08	26,08	bezpłatny	0
<i>Vincristini sulfas</i>	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1041.0, Vincristinum	124,20	130,41	130,41	bezpłatny	0

\* lek refundowany we wskazaniu: kod ICD-10 C90.0 Szpiczak mnogi, zgodnie z aktualnymi zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej

Tabela 32. Leki refundowane w Polsce w populacji docelowej w ramach innych świadczeń gwarantowanych (DGL 180/2019, DGL 56/2020).

Nazwa substancji czynnej	Sposób finansowania	Kod substancji czynnej	Jednostka rozliczeniowa	Wartość punktowa	Tryb podania leku	Uwagi
<i>Thalidomidum</i>	Świadczenie gwarantowane z zakresu chemioterapii i ambulatoryjnej opieki specjalistycznej: „Katalog refundowanych substancji czynnych. Część A: substancje czynne zawarte w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP”	5.08.05.0000040	100 mg	8,0340	<ul style="list-style-type: none"> <li>ambulatoryjny</li> <li>jednodniowy</li> <li>hospitalizacja</li> </ul>	„można łączyć ze świadczeniami z załącznika 1e”

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych



ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych



## 10.6 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny, dobór komparatorów, dobór punktów końcowych, zakres analizy klinicznej
[OPIS]	opis problemu zdrowotnego, definicja populacji docelowej, opis ocenianej interwencji, rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji, dobór komparatorów, dobór punktów końcowych, zakres analizy klinicznej, załączniki
[LICZEBNOŚĆ]	liczebność populacji docelowej, zakres analizy ekonomicznej i analizy wpływu na system ochrony zdrowia
[ZAKRES]	zakres analiz: ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

## Spis Tabel

Tabela 1. Szpiczak plazmocytowy w Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 ( <i>ICD-10 2019</i> ).....	16
Tabela 2. Szpiczak plazmocytowy w Klasyfikacji Statystycznej Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-11 ( <i>ICD-11 2018</i> ).....	17
Tabela 3. Zmodyfikowane kryteria narządowego uszkodzenia związanego ze szpiczakiem plazmocytowym (SLiM CRAB), za: <i>Giannopoulos 2018</i> .....	18
Tabela 4. Badania pomocnicze przy rozpoznaniu szpiczaka plazmocytowego ( <i>Giannopoulos 2019</i> ).....	19
Tabela 5. Grupy ryzyka cytogenetycznego w szpiczaku plazmocytowym ( <i>Giannopoulos 2018</i> ).....	20
Tabela 6. Rokowanie chorych na szpiczaka plazmocytowego, z podziałem na grupy wyróżnione wg klasyfikacji ISS i R-ISS (za: <i>Giannopoulos 2018</i> ).....	20
Tabela 7. Liczba rozpoznanych osób w przeliczeniu na 100 tys. ludności wg płci i grup wiekowych wg raportu NFZ ( <i>NFZ 2019</i> ).....	23
Tabela 8. Liczba chorych z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytowego w Polsce na podstawie danych NFZ dostępnych w najnowszych analizach weryfikacyjnych AOTMiT ( <i>AWA Kyprolis 2019, AWA Ninlaro 2019, AWA Darzalex 2018</i> ).....	24
Tabela 9. Struktura demograficzna nowo rozpoznanych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym w Polsce ( <i>NFZ 2019</i> ).....	25
Tabela 10. Liczby pacjentów, u których zastosowano z chemioterapię przeciwszpiczakową i przeszczepienie komórek krwiotwórczych w ciągu 2 lat od rozpoznania szpiczaka plazmocytowego wg danych NFZ ( <i>NFZ 2019</i> ).....	26
Tabela 11. Liczba przeszczepień komórek krwiotwórczych przeprowadzonych we wskazaniu szpiczaka plazmocytowego w latach 2012-2018 ( <i>Poltransplant 2013-2019</i> ).....	26
Tabela 12. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C90 ( <i>ZUS 2020</i> ).....	29
Tabela 13. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10: C90 ( <i>ZUS 2020</i> ).....	29
Tabela 14. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych wydane dla osób z rozpoznaniem C90 ( <i>ZUS 2020</i> ).....	30
Tabela 15. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej wydane osobom z rozpoznaniem ICD-10 C90 ( <i>ZUS 2020</i> ).....	31
Tabela 16. Koszty hospitalizacji rozliczone w ramach wybranych JGP z tytułu leczenia pacjentów z rozpoznaniem C90.0 w latach 2013-2018 ( <i>NFZ 2020</i> ).....	32
Tabela 17. Definicje odpowiedzi na leczenie i choroby resztkowej ( <i>Jamroziak 2017, Giannopoulos 2018</i> ).....	39
Tabela 18. Definicje nawrotu szpiczaka plazmocytowego wg IMWG (za: <i>Giannopoulos 2018</i> ).....	40
Tabela 19. Schematy zalecane w leczeniu indukującym chorych kwalifikujących się do ASCT wg wytycznych PTHiT-PGSz ( <i>Giannopoulos 2018</i> ).....	43
Tabela 20. Leczenie I linii u chorych kwalifikujących się do SCT zalecane przez NCCN ( <i>NCCN 2020</i> ).....	51

### Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

Tabela 21. Podsumowanie kluczowych zaleceń wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia indukującego i konsolidującego u nowo rozpoznanych chorych na szpiczaka plazmocytoowego, kwalifikujących się HDT i ASCT.	54
Tabela 22. Prognoza liczby nowych rozpoznań szpiczaka plazmocytoowego w Polsce w latach 2022-26. ....	61
Tabela 23. Prognoza liczebności populacji docelowej w latach 2022-2026. ....	61
Tabela 24. Opis ocenianej interwencji – charakterystyka produktu leczniczego Darzalex ( <i>ChPL Darzalex</i> ). ....	66
Tabela 25. Przegląd rekomendacji zagranicznych agencji HTA dla terapii D-VTD w I linii leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego, kwalifikujących się do HDT i ASCT. ....	80
Tabela 26. Zestawienie technologii opcjonalnych - pozycja w wytycznych, rejestracja, refundacja i częstość stosowania w praktyce klinicznej. ....	86
Tabela 27. Zestawienie potencjalnych technologii opcjonalnych, z argumentami za i przeciw wyborowi danej terapii jako komparatora. ....	87
Tabela 28. Schemat PICOS ustalony dla analizy klinicznej schematu D-VTD w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do HDT i ASCT – przegląd systematyczny badań pierwotnych. ....	93
Tabela 29. Opis komparatora – leki wchodzące w skład schematu VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon). ....	105
Tabela 30. Leki refundowane w Polsce w docelowej populacji pacjentów – refundacja apteczna ( <i>MZ 18/02/2020</i> ). ....	124
Tabela 31. Leki refundowane w Polsce w populacji docelowej w ramach katalogu chemioterapii ( <i>MZ 18/02/2020</i> ). ....	127
Tabela 32. Leki refundowane w Polsce w populacji docelowej w ramach innych świadczeń gwarantowanych ( <i>DGL 180/2019, DGL 56/2020</i> ). ....	134
Tabela 33. Wnioskowany program lekowy „Leczenie chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem” ....	135

**Darzalex® (daratumumab)**

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

## Spis Wykresów

Wykres 1. Liczba zachorowań na szpiczaka plazmocytoowego i nowotwory z komórek plazmatycznych (ICD-10 C90) w Polsce (KRN 2020, NFZ 2019). .....	22
Wykres 2. Liczba zgonów z powodu szpiczaka plazmocytoowego i nowotwory z komórek plazmatycznych (ICD-10 C90) w Polsce (KRN 2020). .....	23
Wykres 3. Częstość stosowania poszczególnych protokołów chemioterapii u chorych na szpiczaka plazmocytoowego w Polsce – odsetki pacjentów, u których dany schemat został zastosowany jako pierwszy (na podst. NFZ 2019)*. ....	84

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

## Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *Health Technology Assessment*). Wersja 3.0. Dostępne online na stronie: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>  
Data ostatniego dostępu: 17.09.2019.
- AWA Darzalex 2018** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) w ramach programu lekowego: „Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD 10 C90.0)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4331.12.2018. Data ukończenia: 05.07.2018 r. Dostępna w BIP AOTMiT, ZLC nr 80/2018.
- AWA Kyprolis 2019** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4331.4.2018. Data ukończenia: 23 maja 2018 r. Dostępna w BIP AOTMiT, ZLC nr 166/2019.
- AWA Ninlaro 2019** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Ninlaro (iksazomib) w ramach programu lekowego „Iksazomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C.90)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4331.33.2019. Data ukończenia: 8 sierpnia 2019. Dostępna w BIP AOTMiT, ZLC nr 126/2019.
- Chari 2019** Chari A, Goldschmidt H, San-Miguel J, et al. Subcutaneous (SC) Daratumumab (DARA) in Combination With Standard Multiple Myeloma (MM) Treatment Regimens: An Open-label, Multicenter Phase 2 Study (PLEIADES). *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2019;19(10):e16-e17.
- ChPL Darzalex** Charakterystyka produktu leczniczego Darzalex, ostatnia aktualizacja z dnia 10 lipca 2020 r. Dostępna online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/darzalex>.  
Data ostatniego dostępu: 23.07.2020.
- ChPL Dexamet-  
hasone Krka** Charakterystyka produktu leczniczego Dexamethasone Krka 40 mg, ostatnia aktualizacja z dnia 12 października 2019 r. Dostępna online: <https://pub.rejstrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33408>.  
Data ostatniego dostępu: 10.06.2020.
- ChPL Thalido-  
mide Celgene** Charakterystyka produktu leczniczego Thalidomide Celgene, ostatnia aktualizacja z dnia 2 czerwca 2020 r. Dostępna online: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h443.htm>.  
Data ostatniego dostępu: 10.06.2020.
- ChPL Velcade** Charakterystyka produktu leczniczego Velcade, ostatnia aktualizacja z dnia 8 kwietnia 2020 r. Dostępna online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/velcade>.  
Data ostatniego dostępu: 10.06.2020.
- Coriu 2016** Coriu D, Dytfeld D, Niepel D, et al. Real-world multiple myeloma management practice patterns and outcomes in selected Central and Eastern European countries. *Pol Arch Intern Med*. 2018;128(9):500-511.
- Despiegel 2019** Despiegel N, Touboul C, Flinois A, Saba G, Suzan F, Gonzalez-McQuire S, Bonnetain F. Health-Related Quality of Life of Patients With Multiple Myeloma Treated in Routine Clinical Practice in France. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2019; 19(1):e13-e28.

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

- DGL 180/2019** Zarządzenie Nr 180/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2019 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii, z późn. zm.
- DGL 56/2020** Załącznik 1t do Zarządzenia Nr 56/2020/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 kwietnia 2020 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii.
- Dingli 2017** Dingli D, Ailawadhi S, Bergsagel PL, Buadi FK, Dispenzieri A, Fonseca R, Gertz MA, Gonsalves WI, Hayman SR, Kapoor P, Kourelis T, Kumar SK, Kyle RA, Lacy MQ, Leung N, Lin Y, Lust JA, Mikhael JR, Reeder CB, Roy V, Russell SJ, Sher T, Stewart AK, Warsame R, Zeldenrust SR, Rajkumar SV, Chanan Khan AA. Therapy for Relapsed Multiple Myeloma: Guidelines From the Mayo Stratification for Myeloma and Risk-Adapted Therapy. *Mayo Clin Proc.* 2017 Apr;92(4):578-598.
- EMA 2013** European Medicines Agency (EMA), Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Public summary of opinion on orphan designation. Daratumumab for the treatment of plasma cell myeloma. EMA/COMP/400238/2013 Rev.1. First publication: 14 August 2013. Rev 1 (administrative update): 13 March 2015. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3131153>.  
Data ostatniego dostępu: 10.06.2020.
- EMA 2016** European Medicines Agency (EMA), Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation Darzalex (daratumumab) for the treatment of plasma cell myeloma. EMA/COMP/332269/2016, 8 June 2016.  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-review/recommendation-maintenance-orphan-designation-time-marketing-authorisation-darzalex-daratumumab\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-review/recommendation-maintenance-orphan-designation-time-marketing-authorisation-darzalex-daratumumab_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 10.06.2020.
- EMA 2017a** Wytyczne oceny leków przeciwnowotworowych u ludzi, dokument EMA z 2017 r. Dostępne online pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 01.06.2020.
- EMA 2017b** European Medicines Agency (EMA). Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1, 13 December 2012. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using>  
Data ostatniego dostępu: 18.12.2019.
- EMA 2018** European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the use of minimal residual disease as a clinical endpoint in multiple myeloma studies. Draft. 26 July 2018, EMA/CHMP/459559/2018. Dostępny online: <https://www.ema.europa.eu/en/guideline-use-minimal-residual-disease-clinical-endpoint-multiple-myeloma-studies>.  
Data ostatniego dostępu: 05.05.2020.
- EMA 2019** European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Darzalex. EMA/CHMP/22749/2020, 12 December 2019. Dostępne online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/darzalex> (plik: Darzalex-H-C-4077-II-0030 : EPAR - Assessment Report – Variation, First published: 02/06/2017, Last updated: 23/01/2020).  
Data ostatniego dostępu: 07.06.2020.
- FDA 2018** U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Oncology Center of Excellence Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozy, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

- Biologics Guidance for Industry. December 2018. Dostępne online pod adresem: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-cancer-drugs-and-biologics>.
- Data ostatniego dostępu: 18.12.2019.
- FDA 2020** U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Oncology Center of Excellence (OCDE), Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Hematologic Malignancies: Regulatory Considerations for Use of Minimal Residual Disease in Development of Drug and Biological Products for Treatment Guidance for Industry. January 2020. Dostępne online: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/hematologic-malignancies-regulatory-considerations-use-minimal-residual-disease-development-drug-and>.
- Data ostatniego dostępu: 05.05.2020.
- Gay 2018** Gay F, Engelhardt M, Terpos E, Wäsch R, Giaccone L, Auner HW, Caers J, Gramatzki M, van de Donk N, Oliva S, Zamagni E, Garderet L, Straka C, Hajek R, Ludwig H, Einsele H, Dimopoulos M, Boccadoro M, Kröger N, Cavo M, Goldschmidt H, Bruno B, Sonneveld P. From transplant to novel cellular therapies in multiple myeloma: European Myeloma Network guidelines and future perspectives. *Haematologica*. 2018 Feb;103(2):197-211.
- G-BA 2020** Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation geeignet, Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason). Dostępne online: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/522/>.
- Data ostatniego dostępu: 22.07.2020.
- Giannopoulos 2018** Giannopoulos K, Jamroziak K, Usnarska-Zubkiewicz L i i wsp. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczkowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytowych na rok 2018/2019. *Acta Haematologica Polonica* 2018; 49(4), 157-206.
- Giannopoulos 2019** Giannopoulos K, Dmoszyńska A. Szpiczak plazmocytowy (szpiczak mnogi, MM). W: Mp.pl INTERNA. Dostępne online: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.15>.
- Data ostatniego dostępu: 11.06.2020.
- Globocan 2018a** WHO International Agency for Research on Cancer. Globocan 2018. Cancer fact sheets: Multiple Myeloma. Dostępne online: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>.
- Data ostatniego dostępu: 11.06.2020.
- Globocan 2018b** WHO International Agency for Research on Cancer. Globocan 2018. Explore. Dane dostępne online: <https://gco.iarc.fr/today/explore>.
- Data ostatniego dostępu: 11.06.2020.
- Gonsalves 2019** Gonsalves WI, Buadi FK, Ailawadhi S, Bergsagel PL, Chanan Khan AA, Dingli D, Dispenzieri A, Fonseca R, Hayman SR, Kapoor P, Kourelis TV, Lacy MQ, Larsen JT, Muchtar E, Reeder CB, Sher T, Stewart AK, Warsame R, Go RS, Kyle RA, Leung N, Lin Y, Lust JA, Russell SJ, Zeldenrust SR, Fonder AL, Hwa YL, Hobbs MA, Mayo AA, Hogan WJ, Rajkumar SV, Kumar SK, Gertz MA, Roy V. Utilization of hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: a Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus statement. *Bone Marrow Transplant*. 2019 Mar;54(3):353-367.
- HAS 2020** Haute Autorité de Santé (HAS). Commission De La Transparence. Avis 22 Avril 2020, daratumumab, DARZALEX, 20 mg/mL solution à diluer pour perfusion. Nouvelle indication. Dostępne online: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3183518/fr/darzalex](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3183518/fr/darzalex).
- Data ostatniego dostępu: 11.06.2020.
- Higgins 2019** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 6.0 [aktualizacja 2019]. The Cochrane Collaboration, 2019. Dostępne on-line pod adresem:

Darzalex® (daratumumab) w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytoowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

- <https://training.cochrane.org/handbook/current?fbclid=IwAR3dHq7dt1er5xnEBUN-ZISs8W7Oa3vIBWvsSyTODwUmH8mpSmR0lvRqoKu0>.  
Data ostatniego dostępu: 26.05.2020.
- ICD-10 2019** ICD-10 Version:2019. Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/C90.0>.  
Data ostatniego dostępu: 11.06.2020.
- ICD-11 2018** ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (ICD-11 MMS) 2018 version. Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>.  
Data ostatniego dostępu: 11.06.2020.
- IQWiG 2020** Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 914 Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation geeignet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dossierbewertung Auftrag: Version: Stand: A20-15, 1.0, 13.05.2020. Dostępne online: <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a20-15-daratumumab-multiple-myeloma-stem-cell-transplant-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v.12976.html>.  
Data ostatniego dostępu: 11.06.2020.
- Jamroziak 2017** Jamroziak K, Krzywdzińska A, Solarzka I, Puła B, Czyż A, Wróbel T, Giannopoulos K, Warzocha K, Dytfeld D. Znaczenie minimalnej choroby resztkowej w szpiczaku plazmocytowym - Stanowisko Polskiego Konsorcjum Szpiczakowego. Hematologia 2017, tom 8, nr 4, 246–254.
- Jamroziak 2018** Jamroziak K. Szpiczak plazmocytowy. Konferencja „Onkologia 2018 – podsumowanie roku” 11.12.2018. Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Prezentacja dostępna online: <https://docplayer.pl/126699122-Szpiczak-plazmocytowy.html>  
Data ostatniego dostępu: 28.05.2020.
- Jamroziak 2020** Jamroziak K. 2.9. Szpiczak plazmocytowy. W: Krzakowski M, Warzocha K. (red.) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2019 rok. Gdańsk, Via Medica. Wersja online, aktualizacja w dniu 2.05.2020, dostępna pod adresem: <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>  
Data ostatniego dostępu: 10.06.2020.
- Janssen 2020** European Commission Grants Marketing Authorisation for DARZALEX® (daratumumab) Subcutaneous Formulation for all Currently Approved Daratumumab Intravenous Formulation Indications.  
Dostępne on-line pod adresem:  
[https://www.janssen.com/emea/sites/www\\_janssen\\_com\\_emea/files/european\\_commission\\_grants\\_marketing\\_authorisation\\_for\\_darzalexrvdaratumumab\\_subcutaneous\\_formulation\\_for\\_all\\_currently\\_approved\\_daratumumab\\_intravenous\\_formulation\\_indications.pdf](https://www.janssen.com/emea/sites/www_janssen_com_emea/files/european_commission_grants_marketing_authorisation_for_darzalexrvdaratumumab_subcutaneous_formulation_for_all_currently_approved_daratumumab_intravenous_formulation_indications.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 28.07.2020 r.
- Jordan 2013** Jordan K, Proskorovsky I, Lewis P, Ishak J, Payne K, Lordan N, Kyriakou C, Williams CD, Peters S, Davies FE. Effect of general symptom level, specific adverse events, treatment patterns, and patient characteristics on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: results of a European, multicenter cohort study. Support Care Cancer 2014; 22(2):417-426
- Kang 2019** Kang HY, Choi EY. Factors influencing quality of life in patients with multiple myeloma. Contemp Nurse. 2019;55(2-3):109-121.
- KE 2013** Komisja Europejska (KE). Community Register of orphan medicinal products. Product information: EU/3/13/1153; active substance: daratumumab. Dostępne online: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o1153.htm>.  
Data ostatniego dostępu: 05.05.2020.

**Darzalex® (daratumumab)** w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych



- KE 2020** Komisja Europejska (KE). Union Register of medicinal products for human use. Product information: Darzalex. Dostępne online: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1101.htm>.  
Data ostatniego dostępu: 05.05.2020.
- KRN 2020** Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty. Dostępne online: <http://onkologia.org.pl/raporty/>.  
Data ostatniego dostępu: 13.05.2020.
- Martino 2019** Martino M, Rossi M, Ferreri A, Loteta B, Morabito A, Moscato T, Console G, Innao V, Naso V, Provenzano PF, Recchia AG, Gentile M. Quality of life outcomes in multiple myeloma patients: a summary of recent clinical trials. *Expert Rev Hematol* 2019; 12(8):665-684
- Mateos 2020** Mateos M V, Nahi H, Legiec W, Grosicki S, Vorobyev V, Spicka I, Hungria V, Korenkova S, Bahlis N, Flogegard M, Bladé J, Moreau P, Kaiser M, Iida S, Laubach J, Magen H, Cavo M, Hulin C, White D, De Stefano V, Clemens P L, Masterson T, Lantz K, O'Rourke L, Heuck C, Qin X, Parasrampuria D A, Yuan Z, Xu S, Qi M, Usmani S Z. Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2020; 7(5):e370-e380.
- Mikhael 2019** Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar MV, Kumar S, Lacy M, Lipe B, Little RF, Nikonova A, Omel J, Peswani N, Prica A, Raje N, Seth R, Vesole DH, Walker I, Whitley A, Wildes TM, Wong SW, Martin T. Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2019 May 10;37(14):1228-1263.
- Mols 2012** Mols F, Oerlemans S, Vos AH, Koster A, Verelst S, Sonneveld P, van de Poll-Franse LV. Health-related quality of life and disease-specific complaints among multiple myeloma patients up to 10 yr after diagnosis: results from a population-based study using the PROFILES registry. *Eur J Haematol* 2012; 89(4):311-319
- Moreau 2017** Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, Hajek R, Dimopoulos MA, Ludwig H, Einsele H, Zweegman S, Facon T, Cavo M, Terpos E, Goldschmidt H, Attal M, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl\_4):iv52-iv61.
- MZ 02/04/2012** 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 18/02/2020** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r.
- NCCN 2020** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Multiple Myeloma Version 4.2020 — May 8, 2020. Dostępne online: [NCCN.org](http://www.nccn.org).  
Data ostatniego dostępu: 28.05.2020.
- NCPE 2020** National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE Ireland). Daratumumab (Darzalex®) HTA ID: 20025. Informacje dostępne online: <http://www.ncpe.ie/drugs/daratumumab-darzalex-hta-id-20025/>.  
Data ostatniego dostępu: 22.07.2020.
- NFZ 2019** Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Szpiczak plazmocytowy (mnogi). Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego. Warszawa, grudzień 2019. Dostępny online: <https://zdrowe-dane.nfz.gov.pl/course/view.php?id=55>.  
Data ostatniego dostępu: 13.02.2020.

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocyтового, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

- NFZ 2020** Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Portal Statystyki NFZ: Świadczenia JGP. Dostępne on-line pod adresem: <https://statystyki.nfz.gov.pl/>.  
Data ostatniego dostępu: 07.06.2020.
- NICE 2016** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Myeloma: diagnosis and management NICE guideline. Published: 10 February 2016. Last updated: 25 October 2018. Dostępny online: [nice.org.uk/guidance/ng35](https://www.nice.org.uk/guidance/ng35).  
Data ostatniego dostępu: 11.06.2020.
- NICE 2020** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Daratumumab in combination for untreated multiple myeloma when stem cell transplant is suitable [ID1510]. Informacje dostępne online: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10449>.  
Data ostatniego dostępu: 02.06.2020.
- NICE Pathways 2020** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Managing myeloma. NICE Pathway last updated: 30 June 2020. Dostępny online: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/myeloma#path=view%3A/pathways/myeloma/managing-myeloma.xml&content=view-index>.  
Data ostatniego dostępu: 22.07.2020.
- Nielsen 2017** Nielsen LK, Jarden M, Andersen CL, Frederiksen H, Abildgaard N. A systematic review of health-related quality of life in longitudinal studies of myeloma patients. *Eur J Haematol.* 2017;99(1):3-17.
- Paul 2020** Paul B, Atrash S, Bhutani M, Voorhees P, Hamadeh I, Usmani S Z. An evaluation of subcutaneous daratumumab for the treatment of multiple myeloma. *Expert Rev Hematol* 2020.
- Poltransplant 2011** Biuletyn Informacyjny Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji "Poltransplant". Biuletyn 2011. Dostępny online: <http://www.poltransplant.org.pl/biuletyny.html>.  
Data ostatniego dostępu: 11.06.2020.
- Poltransplant 2012** Biuletyn Informacyjny Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji "Poltransplant". Biuletyn 2012. Dostępny online: <http://www.poltransplant.org.pl/biuletyny.html>.  
Data ostatniego dostępu: 11.06.2020.
- Poltransplant 2013** Biuletyn Informacyjny Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji "Poltransplant". Biuletyn 2013. Dostępny online: <http://www.poltransplant.org.pl/biuletyny.html>.  
Data ostatniego dostępu: 11.06.2020.
- Poltransplant 2014** Biuletyn Informacyjny Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji "Poltransplant". Biuletyn 2014. Dostępny online: <http://www.poltransplant.org.pl/biuletyny.html>.  
Data ostatniego dostępu: 11.06.2020.
- Poltransplant 2015** Biuletyn Informacyjny Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji "Poltransplant". Biuletyn 2015. Dostępny online: <http://www.poltransplant.org.pl/biuletyny.html>.  
Data ostatniego dostępu: 11.06.2020.
- Poltransplant 2016** Biuletyn Informacyjny Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji "Poltransplant". Biuletyn 2016. Dostępny online: <http://www.poltransplant.org.pl/biuletyny.html>.  
Data ostatniego dostępu: 11.06.2020.
- Poltransplant 2017** Biuletyn Informacyjny Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji "Poltransplant". Biuletyn Informacyjny 2017. Dostępny online: <http://www.poltransplant.org.pl/biuletyny.html>.  
Data ostatniego dostępu: 11.06.2020.
- Poltransplant 2018** Biuletyn Informacyjny Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji "Poltransplant". Biuletyn Informacyjny 2018. Dostępny online: <http://www.poltransplant.org.pl/biuletyny.html>.

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytozowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych

- Data ostatniego dostępu: 11.06.2020.
- Poltransplant 2019** Biuletyn Informacyjny Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji "Poltransplant". Biuletyn Informacyjny 2019. Dostępny online: <http://www.poltransplant.org.pl/biuletyny.html>.
- Data ostatniego dostępu: 11.06.2020.
- Rajkumar 2011** Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 2011;117(18):4691-4695.
- Raport Takeda 2020** Szpiczak plazmocytowy. Doświadczenia i oczekiwania w stosunku do metod leczenia. Raport przygotowany z inicjatywy i na zlecenie firmy Takeda. Copyright© 2020 Takeda Pharmaceutical Company Limited. Dostępny online: [https://www.pkopo.pl/userfiles/Raport\\_Szpiczak%20plazmocytowy\\_Doswiadczenia\\_i\\_oczekiwania\\_w\\_stosunku\\_do\\_metod\\_leczenia.pdf](https://www.pkopo.pl/userfiles/Raport_Szpiczak%20plazmocytowy_Doswiadczenia_i_oczekiwania_w_stosunku_do_metod_leczenia.pdf)
- Data ostatniego dostępu: 10.07.2020.
- Salomon-Perzyński 2017** Salomon-Perzyński A, Jamroziak K. Rola daratumumabu w leczeniu chorych na nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytowego. *Hematologia* 2017, tom 8, nr 4, 255–264.
- Samaras 2019** Samaras P, Bargetzi M, Betticher DC, Driessen C, Duchosal MA, Heim D, Ketterer N, Lerch E, Matthes T, Mey U, Pabst T, Schmidt A, Taverna C, Zander T, Renner C. Updated recommendations for diagnosis and treatment of plasma cell myeloma in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2019 Apr 3;149:w20031.
- Seitzler 2019** Seitzler S, Finley-Oliver E, Simonelli C, Baz R. Quality of life in multiple myeloma: considerations and recommendations. *Expert Rev Hematol* 2019; 12(6):419-424
- Shah 2020** Shah N, Aiello J, Avigan DE, Berdeja JG, Borrello IM, Chari A, Cohen AD, Ganapathi K, Gray L, Green D, Krishnan A, Lin Y, Manasanch E, Munshi NC, Nooka AK, Rapoport AP, Smith EL, Vij R, Dhodapkar M. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of multiple myeloma. *J Immunother Cancer*. 2020 Jul;8(2):e000734.
- sSMART 2020** Mayo Clinic, Treatment Guidelines: Multiple Myeloma. mSMART, Mayo Stratification for Myeloma And Risk-adapted Therapy, Newly Diagnosed Myeloma. Last reviewed May 2020. Prezentacja dostępna online: <https://www.msmart.org/mm-treatment-guidelines>.
- Data ostatniego dostępu: 28.05.2020 r.
- Voorhees 2019** Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach JP, et al. Depth of Response to Daratumumab (DARA), Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone (RVd) Improves over Time in Patients (pts) with Transplant-Eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Griffin Study Update. *American Society of Hematology* Washington, DC; 2019.
- Warzocha 2019** Warzocha K, Robak T, Meder J, Giannopoulos K, Dmoszyńska A. Nowotwory limfoproliferacyjne. W: Gajewski P (red.). *Interna Szczeklika* 2019. Medycyna Praktyczna, Kraków 2019.
- ZUS 2020** Portal Statystyczny Zakładu Ubezpieczeń Społecznych. Dane dostępne online: <https://psz.zus.pl/>
- Data ostatniego dostępu: 19.05.2020 r.

Darzalex® (daratumumab)

w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych na nowo zdiagnozowanego szpiczaka plazmocytowego, którzy kwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych