

INAR

A CERTARA COMPANY

Produkt leczniczy Sarclisa® (izatuksymab)
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nawrotowym lub opornym
szpiczakiem plazmocytowym
– analiza problemu decyzyjnego

Institut Arcana a Certara Company

ul. Kuklińskiego 17,

30-720 Krakow

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, marzec 2021



SPIS TREŚCI

Spis treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy.....	4
Indeks skrótów	5
Streszczenie.....	10
1. Cel i metodyka	14
2. Problem zdrowotny	15
2.1. Wnioskowane wskazanie (populacja docelowa)	15
2.2. Definicja i klasyfikacja problemu zdrowotnego.....	16
2.3. Kryteria odpowiedzi na leczenie w szpiczaku plazmocytowym	17
2.4. Etiologia i patogeneza	19
2.5. Rozpoznanie i obraz kliniczny	21
2.5.1. Rozpoznanie	21
2.5.2. Obraz kliniczny.....	23
2.6. Rokowanie i przebieg kliniczny.....	23
2.7. Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	27
2.7.1. Dane epidemiologiczne	27
2.7.2. Wielkość populacji docelowej	32
2.8. Obciążenie społeczno-ekonomiczne	34
2.8.1. Kwestionariusze oceny jakości życia.....	37
2.9. Aktualne postępowanie medyczne	37
2.9.1. Polskie wytyczne praktyki klinicznej	38
2.9.2. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej	42
3. Interwencja [20]	49
3.1. Informacje o interwencji ocenianej.....	49
3.2. Mechanizm działania.....	50
3.3. Wskazanie do stosowania (na podstawie ChPL)	50
3.4. Zalecane dawkowanie i sposób podania we wnioskowanym wskazaniu.....	50
3.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji	54
3.6. Przeciwwskazania.....	54
3.7. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności	54
3.8. Wpływ na płodność, ciążę i laktację	55

3.9. Działania niepożądane.....	56
3.10. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji.....	57
3.11. Droga podania innowacyjnych schematów leczenia szpiczaka plazmocytozowego.....	60
4. Interwencje opcjonalne.....	62
4.1. Wybór interwencji opcjonalnych – wstęp.....	62
4.2. Uzasadnienie i podsumowanie wyboru komparatora	72
4.3. Informacje o alternatywnych technologiach medycznych.....	76
4.3.1. Komparator główny	76
4.3.2. Komparatory dodatkowe.....	80
5. Wyniki zdrowotne	92
6. Typ badania	95
7. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – schemat PICO(S).....	96
8. Zakres i kierunki analizy oceny technologii medycznej.....	98
8.1. Analiza kliniczna	98
8.2. Analiza ekonomiczna	98
8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	99
9. Załączniki	100
9.1. Opis proponowanego programu lekowego.....	100
9.2. Aktualne polskie wytyczne kliniczne PGSz 2018/2019 [30].....	102
9.3. Aktualne zagraniczne wytyczne kliniczne EHA-ESMO 2021 [28].....	105
9.4. Kryteria NICE dla metod leczenia stosowanych u schyłku życia.....	108
9.5. Uzasadnienie dotyczące technologii alternatywnych, które nie stanowią adekwatnego komparatora dla ISA+POM+DEX.....	109
9.6. Informacje dotyczące finansowania alternatywnych technologii medycznych w Polsce	114
10. Piśmiennictwo	123
11. Spis tabel	128
12. Spis schematów i wykresów.....	130

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

ZLECENIODAWCA	Sanofi – Aventis Sp. z o.o.	ul. Bonifraterska 17, 00-203 Warszawa, Polska
WYKONAWCA	Instytut Arcana a Certara Company	ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków tel./fax: +48 12 263 60 38 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	Marzec 2021 r.	

AUTORZY – Instytut Arcana

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

- Wyszukiwanie oraz opis wytycznych klinicznych

[REDAKTOWANE]

- Przegląd badań epidemiologicznych
- Oszacowanie populacji

[REDAKTOWANE]

- Współtworzenie koncepcji merytorycznej
- Kontrola merytoryczna

[REDAKTOWANE]

- Współtworzenie koncepcji merytorycznej

EKSPERCI KLINICZNI

[REDAKTOWANE]

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę *Sanofi – Aventis Sp. z o.o.*
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i>)
auto-HSCT	Autologiczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych (ang. <i>autologous hematopoietic stemm cell transplant</i>)
AWA	Analiza weryfikacyjna AOTMiT
BEN+BOR+DEX	Schemat bendamustyna + bortezomib + deksametazon
BEN	Bendamustyna
BIA	Analiza wpływu na budżet (ang. <i>Budget Impact Analysis</i>)
BEN+LEN+DEX	Schemat bendamustyna + lenalidomid + deksametazon
BOR	Bortezomib
BOR+DEX	Schemat bortezomib + deksametazon (BOR+DEX)
BOR+DEX+TAL	Schemat bortezomib + deksametazon + talidomid
BEN+PRE	Schemat bendamustyna + prednizon
BEN+TAL+DEX	Schemat bendamustyna + talidomid + deksametazon
BEN+TAL+PRE	Schemat bendamustyna + talidomid + prednizon
CADTH	Kanadyjska Agencja Leków i Technologii Zdrowotnych (ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
CIS	Cisplatyna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	Odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>)
CRAB	Hiperkalcemia (ang. <i>calcium</i>), niewydolność nerek (ang. <i>renal insufficiency</i>), niedokrwistość (ang. <i>anemia</i>), zmiany kostne (ang. <i>bones</i>)
CTD-PACE	Schemat cyklofosfamid + talidomid + deksametazon + cisplatyna + doksorubicyna + cyklofosfamid + etopozyd
CVZ	Holenderski Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego (hol. <i>College voor Zorgverzekeringen</i>)
CYK	Cyklofosfamid
DAR	Daratumumab
DEX	Deksametazon
DFS	Przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i>)
DMA	Duńska Agencja Leków (ang. <i>Danish Medicines Agency</i>)

DOX	Doksorubicyna
DAR+BOR+DEX	Schemat daratumumab + bortezomib + deksametazon
DAR+LEN+DEX	Schemat daratumumab + lenalidomid + deksametazon
DT-CE	Schemat talidomid + deksametazon + cyklofosamid + etopozyd (TAL+DEX+CYK+ETO)
DT-PACE	Schemat talidomid + deksametazon + cisplatyna + doksorubicyna + cyklofosamid + etopozyd (TAL+DEX+CIS+DOX+CYK+ETO)
EDAP	Schemat etopozyd + cisplatyna + deksametazon + Ara-C (ETO+CIS+DEX+Ara-C)
EFS	Przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>)
ELO	Elotuzumab
ELO+LEN+DEX	Schemat elotuzumab + lenalidomid + deksametazon
ETO	Etopozyd
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EORTC	Europejska Organizacja na rzecz Badań i Leczenia Raka (ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
HAS	Wysoki Urząd ds. Zdrowia we Francji (fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>)
HC	Kanadyjskie Ministerstwo Zdrowia (ang. <i>Health Canada</i>)
HDT	Terapia wysokodawkowana (ang. <i>high dose therapy</i>)
HSCT	Transplantacja komórek krwiotwórczych, inaczej hematopoetycznych (ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation, HSCT</i>)
HRQoL	Jakość życia związana ze stanem zdrowia (ang. <i>health-related quality of life</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IHiT	Instytut Hematologii i Transfuzjologii
IL	Interleukina
IMiD	Leki immunomodulujące (ang. <i>Immunodulatory drugs</i>)
IMWG	Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka (ang. <i>International Myeloma Working Group</i>)
IQWiG	Instytut Jakości i Skuteczności Ochrony Zdrowia (niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>)
ISA	Izatuksymab
ISA+POM+DEX	Schemat izatuksymab + pomalidomid + deksametazon
ISS	Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna (ang. <i>International Staging System</i>)
IXA	Iksazomib
IXA+LEN+DEX	Schemat iksazomib + lenalidomid + deksametazon

KAR	Karfilzomib
KAR+DEX	Schemat karfilzomib + deksametazon
KAR+LEN+DEX	Schemat karfilzomib + lenalidomid + deksametazon
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LDH	Dehydrogenaza mleczanowa
LEN	Lenalidomid
MEL	Melfalan
MGUS	Gammopatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu (ang. <i>monoclonal gammopathy of undetermined significance</i>)
MM	Szpiczak plazmocytowy, szpiczak mnogi (ang. <i>multiple myeloma</i> , łac. <i>myeloma plasmocytium</i> , <i>myeloma multiplex</i>)
MRD	Choroba resztkowa (ang. <i>minimal residual disease</i>)
MY20	Kwestionariusz do oceny jakości życia pacjentów ze szpiczakiem
MW	Minimalne wymagania (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r.)
NCCN	Narodowa Sieć Wielospecjalistycznych Centrów Onkologicznych (ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NCI CTCAE	Skala toksyczności zgodnie z kryteriami terminologicznymi zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Badań nad Rakiem (ang. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGF	Cytometria przepływowa następnej generacji (ang. <i>next generation flow</i>)
NGS	Sekwencjonowanie następnej generacji (ang. <i>next generation sequencing</i>)
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Kształcenia Klinicznego (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
OATP	Polipeptydy transportujące aniony organiczne (ang. <i>organic-anion-transporting polypeptide</i>)
ODD	Baza leków (ang. <i>Open Drug Database</i>)
ORR	Całkowity odsetek odpowiedzi (ang. <i>overall response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PAN	Panobinostat
PAN+BOR+DEX	Schemat panobinostat + bortezomib + deksametazon
PBAC	Australijska agencja HTA (ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PD	Progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>)
PET	Pozytonowa tomografia emisyjna (ang. <i>positron emission tomography</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PGSz	Polska Grupa Szpiczakowa
PHARMAC	Agencja Farmaceutyczna w Nowej Zelandii (ang. <i>Pharmaceutical Management Agency</i>)

PI	Inhibitora proteasomów (ang. <i>proteasome inhibitor</i>)
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
POM	Pomalidomid
POM+DEX	Schemat pomalidomid + deksametazon
PR	Odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>)
PRE	Prednizon
PTAC	Nowozelandzki Komitet Doradczy Farmakologii i Terapii (ang. <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i>)
QLQ-C30	Kwestionariusz do oceny jakości życia pacjentów z chorobą nowotworową
RCT	Badanie z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
LEN+DEX	Schemat lenalidomid + deksametazon
R-ISS	Zmodyfikowana Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna (ang. <i>Revised International Staging System</i>)
RRMM	Nawrotowy, oporny szpiczak mnogi/plazmocytowy (ang. <i>relapsed refractory multiple myeloma</i>)
RTG	Rentgenogram
RWD	Dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>Real World Data</i>)
LEN+BOR+DEX	Schemat lenalidomid + bortezomib + deksametazon
SBU	Szwedzka Agencja Oceny Technologii Medycznych (szw. <i>Statens beredning för medicinsk och social utvärdering</i>)
sCR	Rygorystyczna odpowiedź całkowita (ang. <i>stringent complete response</i>)
SD	Stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i>)
SEL	Selineksor
SEL+DEX	Schemat selineksor + deksametazon
SEL+POM+DEX	Schemat selineksor + pomalidomid + deksametazon
SEL+DAR+DEX	Schemat selineksor + daratumumab + deksametazon
sFLC	Stężenie wolnych łańcuchów lekkich w surowicy (ang. <i>serum free light chains</i>)
SLiM CRAB	Zmodyfikowane kryteria narządowego uszkodzenia związanego ze szpiczakiem plazmocytowym: 60 (ang. <i>sixty</i>), łańcuchy lekkie (ang. <i>light chains</i>), rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance</i>) hiperkalcemia (ang. <i>calcium</i>), niewydolność nerek (ang. <i>renal insufficiency</i>), niedokrwistość (ang. <i>anemia</i>), zmiany kostne (ang. <i>bones</i>)
SMC	Szkockie Konsorcjum Medyczne (ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>)
SMM	Szpiczak tłący się (ang. <i>smouldering myeloma</i>)
TAL	Talidomid
TK	Tomografia komputerowa

TLV	Szwedzka agencja HTA (szw. <i>Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket</i>)
TTP	Czas do progresji (ang. <i>time to progression</i>)
URPLWMIPIB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VEN	Wenetoklaks
VGPR	Bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. <i>very good partial response</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WHO-UMC	Centrum Monitorujące Uppsala WHO (ang. <i>WHO – Uppsala Monitoring Centre</i>)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem opracowania jest sprecyzowanie założeń analiz farmakoekonomicznych, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Sarclisa® (izatuksymab) stosowanego w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym (RRMM), zgodnie ze schematem PICO(S) tj. zdefiniowanie populacji docelowej, interwencji będącej przedmiotem analizy, komparatorów, punktów końcowych i schematów badawczych.

Wnioskowana populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym, [REDACTED]

Oceniana interwencja

Ocenianą interwencją stanowi produkt leczniczy Sarclisa® (substancja czynna: izatuksymab) podawany we wlewie dożylnym w skojarzeniu z pomalidomidem oraz deksametazonem (ISA+POM+DEX). Zalecane dawkowanie leku wynosi 10 mg/kg masy ciała w następującym schemacie: 1) cykl 1: dni 1, 8, 15 i 22 (co tydzień); 2) cykl 2 i następne: dni 1, 15 (co 2 tygodnie). Każdy cykl leczenia jest okresem 28 dni. Leczenie można kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Schemat dawkowania zgodny z ChPL [20].

Aktualnie pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania produktu leczniczego Sarclisa® w leczeniu RRMM zostały wydane przez: amerykański NICE [69], francuski HAS [37] oraz kanadyjski CADTH (pozytywna warunkowa) [14].

Pozytywna rekomendacja NICE z 2020 r. [69] dotyczy zastosowania ISA+POM+DEX w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali wcześniej trzy schematy leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów, i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu, [REDACTED]

Należy podkreślić, iż Komitet NICE uznał produkt leczniczy Sarclisa® w ww. populacji pacjentów za technologię stosowaną w schyłkowej fazie życia (ang. *end of life treatment*). Oceniana interwencja spełnia kryteria NICE stosowane wobec leków wydłużających życie u terminalnie chorych, po których spełnieniu dopuszczalne jest zastosowanie wyższego progu efektywności kosztowej (do 50 000 funtów na QALY). Pomimo niepewności dotyczących efektywności kosztowej (ze względu na niedojrzałe dane kliniczne), lek otrzymał pozytywną rekomendację, ponieważ przedstawione dowody kliniczne wskazują, że schemat ISA+POM+DEX wydłuża PFS oraz OS w porównaniu do schematu POM+DEX. Dodatkowo, pacjenci w ramieniu z izatuksymabem uzyskali 57% skuteczność w zakresie negatywizacji choroby resztkowej (MRD (-)), w porównaniu z terapią POM+DEX, w której żaden chory nie osiągnął ocenianego punktu końcowego.

Pozytywna decyzja dotycząca objęcia refundacją ISA+POM+DEX wydana przez HAS [37] dotyczy populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym. W rekomendacji wskazuje się na wyższość produktu leczniczego Sarclisa® podawanego w skojarzeniu z pomalidomidem oraz deksametazonem nad schematem POM+DEX pod względem przeżycia wolnego od

progresji choroby (wydłużenie mediany PFS o 5 miesięcy; HR=0,596; 95% CI: 0,436; 0,814), uznając powyższy wynik za klinicznie istotny.

Kanadyjski CADTH w 2021 r. [14] wydał z kolei wstępną pozytywną rekomendację dla ocenianej interwencji we wskazaniu zgodnym ze wskazaniami rejestracyjnym, pod warunkiem obniżenia ceny celem uzyskania efektywności kosztowej oraz wprowadzenia do analizy wpływu na budżet wskazanych przez Agencję modyfikacji. Komitet stwierdza, że wykazana została korzyść kliniczna ocenianej terapii ISA+POM+DEX w porównaniu z POM+DEX w oparciu o **statystycznie oraz klinicznie istotną poprawę w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby oraz ogólnego wskaźnika odpowiedzi na leczenie (ORR)**. Ponadto, terapia ISA+POM+DEX wpływa na utrzymanie wyjściowego poziomu jakości życia pacjentów oraz ma możliwe do opanowania działania niepożądane.

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Sytuacja epidemiologiczna

Szpiczak mnogi stanowi 1-2% wszystkich przypadków nowotworów oraz 10-15% wśród nowotworów hematologicznych [30]. Zapadalność roczna w Europie waha się od 4,5/100 000 do 6/100 000 [7]. Dane Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce wskazują na 1452 nowych zachorowań w roku 2016 [30, 58, 65] oraz 1600 nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych w roku 2017 (zachorowalność 4,16/100 000) [7, 58]. Rzeczywista zachorowalność może być jednak większa. W 2016 r. w systemie płatnika publicznego odnotowano blisko 2,6 tys. nowych zachorowań na szpiczaka plazmocytozy [30, 65]. Podobnie raport grupy roboczej przy NFZ (*Dytfeld 2019* [32]) potwierdza, że liczba nowo rozpoznanych pacjentów jest istotnie wyższa, niż prezentowana w bazach KRN. Sprawozdania z działalności NFZ [87, 88] wskazują, że łączna liczba pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi (LEN, POM, DAR, KAR) w ramach programu lekowego B.54. wyniosła 1448, 1698, 2517 oraz 2181 chorych odpowiednio w 2017, 2018, 2019 oraz za I półrocze 2020 r.

Obciążenie społeczno-ekonomiczne

Szpiczak plazmocytozy jest nieuleczalnym nowotworem układu krwiotwórczego. Podstawowym celem terapii jest przede wszystkim zahamowanie rozwoju choroby oraz wydłużenie i poprawa jakości życia. Choroba powoduje silne bóle kostne, złamania kości, nawracające infekcje bakteryjne i wirusowe, czy poważne zaburzenia pracy nerek. Do skutków choroby należą: **przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba oraz obniżenie jakości życia**. Szpiczak ogranicza chorym możliwość pracy zawodowej i pełnienia dotychczasowych ról społecznych [6, 7]. **Efekty uboczne stosowanych terapii, ból odczuwany w związku z chorobą, ciągłe zmęczenie, a także częste wizyty w szpitalu dezorganizują życie codzienne, wymuszają ograniczenie aktywności zawodowej i życia towarzyskiego, powodują zależność od pomocy innych, a także ograniczenie lub rezygnację z aktywności fizycznej**. Zarówno pacjenci, jak i opiekunowie zwracają również uwagę na problem z dostępnością nowych terapii w Polsce. **Mają świadomość, że na świecie pojawiają się nowe, skuteczne leki. Lata oczekiwania na kolejne terapie oraz ograniczenia dostępu związane z zapisami programów leków budzą gniew i frustrację** [92].

Wnioski płynące z raportu przygotowanego przez Fundację Carita w 2020 r. potwierdzają, że dostęp do innowacyjnych terapii stosowanych w leczeniu szpiczaka plazmocytozy w Polsce jest mocno ograniczony. Dostęp do leków odbiega nie tylko od standardów refundacji leków w krajach Europy Zachodniej (np. Niemcy, czy Francja), ale również polscy pacjenci mają węższy dostęp w porównaniu do państw regionu Europy Środkowo – Wschodniej. Autorzy publikacji podkreślają, że sytuacja ta wymaga pilnej poprawy. Obserwując losy pacjentów z innych krajów Europy, stwierdza się, że szpiczak jest chorobą, która pod warunkiem dobrze dobranej terapii, nie przeszkadza w prowadzeniu aktywnego, dobrej jakości życia [12].

Wszystko to sprawia, że właściwa opieka nad chorym na szpiczaka wymaga ścisłej współpracy między lekarzem, a chorym i jego rodziną. Podstawą tej współpracy jest zrozumienie istoty schorzenia, zasad terapii, roli leczenia wspomagającego, a także aspektów socjalnych związanych z chorobą [91]. **Z tego względu do leczenia pacjentów należy podchodzić holistycznie, z uwzględnieniem zarówno objawów somatycznych, jak i dolegliwości psychicznych**.

Aktualne postępowanie medyczne

Aktualna praktyka kliniczna

Aktualne wytyczne postępowania terapeutycznego wskazują, iż u pacjentów z opornym i/lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, wybór kolejnych linii leczenia zależy od wielu czynników, m.in.: rodzaju, skuteczności i tolerancji poprzedniego leczenia, liczby wcześniejszych linii leczenia, odstępu czasu od poprzedniego leczenia, czy rodzaju nawrotu. Tym samym wytyczne wskazują na indywidualne podejście do wyboru terapii,

Wszystkie odnalezione wytyczne rekomendują stosowanie schematów wielolekowych u pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym. Według zaleceń Polskiej Grupy Szpiczakowej (PGSz 2018/2019 [30]) **chorzy podwójnie oporni powinni otrzymywać schemat POM+DEX**, z kolei chorzy po co najmniej trzech liniach leczenia zawierającego inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący lub chorzy podwójnie oporni na inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący mogą być leczeni daratumumabem, przeciwciałem monoklonalnym anti-CD38. Amerykańskie wytyczne NCCN 2021 [72] zaznaczają, iż w pierwszej kolejności u pacjentów należy rozpocząć terapię 3-lekową, a w przypadku, gdy nie jest to możliwe, terapię 2-lekową. We wszystkich wytycznych wymieniany jest schemat POM+DEX.

W oparciu o analizę wytycznych można stwierdzić, że standardem leczenia są schematy oparte na skojarzeniu pomalidomidu z deksametazonem (zarówno w postaci terapii 2-lekowych, jak również stanowią podstawę dla schematów 3-lekowych). U chorych w 3 i 4 linii leczenia RRMM preferowane są schematy, co najmniej 3-lekowe, a nie 2-lekowe.

Schemat ISA+POM+DEX jest zalecany przez NCCN 2021 [72] z najwyższą kategorią rekomendacji, jako jedna z preferowanych opcji leczenia u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze terapie, włączając lenalidomid i inhibitor proteasomu (kategoria 1), natomiast **wytyczne NICE 2021 [70] zalecają ocenianą interwencję w czwartej linii leczenia RRMM**, czyli **Schemat ten został również zarekomendowany w leczeniu drugich i kolejnych nawrotów** przez wytyczne europejskie EHA-ESMO 2021 [28].

Wybór interwencji opcjonalnych

Wybór komparatora do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [82, 94] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [1].

Na podstawie analizy dostępnych leków z uwzględnieniem ich statusu refundacyjnego w Polsce, wskazań do stosowania w leczeniu nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytowego, aktualnych zaleceń polskich oraz zagranicznych wytycznych, jak i w oparciu o najnowsze dane o praktyce klinicznej w Polsce zdecydowano o wyborze **pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (POM+DEX) jako główną technologię alternatywną dla schematu ISA+POM+DEX**. Jako dodatkowe komparatory wybrano schematy składające się z:

- **daratumumabu podawanego w skojarzeniu bortezomibem i deksametazonem (DAR+BOR+DEX);**
- **karfilzomibu podawanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (KAR+LEN+DEX).**

Wszystkie ww. technologie alternatywne są aktualnie objęte refundacją w Polsce w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD10 C90.0)”.

Zasadność wyboru pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (POM+DEX) jako komparatora głównego dla ISA+POM+DEX umacnia dostępność wiarygodnych dowodów na temat skuteczności klinicznej dla takiego porównania (randomizowane badanie rejestracyjne fazy III – ICARIA-MM). Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem ze względu na rejestrację, refundację oraz największe udziały w rynku polskim stanowi adekwatny komparator dla analizowanej populacji pacjentów,

Wybór trzech wyżej wymienionych komparatorów spełnia minimalne wymagania ujęte w aktualnym Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r., które wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z refundowanymi technologiami opcjonalnymi (par. 4 ust. 3 pkt 1) [82].

Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [82, 94], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [1] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi, [redacted]).

Punkty końcowe

Podczas wyboru punktów końcowych autorzy przeanalizowali obecnie obowiązujące wytyczne Polskiej Grupy Szpiczakowej (PGSz 2018/2019 [30]), wytyczne EMA z 2018 r. zawarte w dokumencie „Guideline on the use of minimal residual disease as a clinical endpoint in multiple myeloma studies” [26] oraz „Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man” [74], a także najnowsze wytyczne FDA z 2018 roku „Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry” [34].

Na podstawie zgromadzonych danych uznano za zasadne przeprowadzenie analizy efektywności klinicznej na podstawie punktów końcowych odnoszących się do **oceny jakości życia, przeżycia całkowitego, przeżycie bez progresji choroby, odpowiedzi na leczenie wraz z czasem jej trwania, rozpoczęcia kolejnej terapii oraz oceny profilu bezpieczeństwa.**

Ponadto, z uwagi na niespotykane dotąd wysokie odsetki głębokich odpowiedzi z zastosowaniem nowych leków dodanie kategorii **minimalnej choroby resztkowej** (ang. *minimal residual disease*, MRD) do oceny ich skuteczności wydaje się uzasadnione. Ocena MRD w badaniach klinicznych dla nowych leków może stanowić istotny punkt końcowy obok klasycznych OS, czy PFS. **Szczególnie ważne jest to w przypadku terapii, które istotnie wydłużają PFS/OS i nie jest możliwe dalsze monitorowanie tych parametrów w horyzoncie badania klinicznego.** Ocena MRD – dokonywana w krótszym odstępie czasu po przeprowadzonym leczeniu (wykazując wysoki potencjał prognostyczny dla wyników PFS i OS) – może dawać podstawy do wiarygodnego wnioskowania o długofalowych korzyściach leczenia [38]. A zatem, **w przypadku danych niedojrzałych (krótkich okresów obserwacji) parametr ten jest obecnie brany pod uwagę, jako surogat zastępujący OS** [26, 69].

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie wpływu na długość przeżycia wolnego od progresji choroby) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

W odniesieniu do części kosztowej raportu HTA uwzględnione zostaną w ramach analizy ekonomicznej:

Analiza ekonomiczna:

- Koszt dodatkowego roku życia skorygowany o jakość (PLN/QALY);
- Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR).

Analiza wpływu na budżet:

- Całkowite wydatki płatnika publicznego w scenariuszu istniejącym oraz przyszłym;
- Koszt inkrementalny.

Typ badania

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego) zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [1], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych tj. badania *head-to-head* z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT, ang. *randomized clinical trial*). W przypadku braku niniejszych badań, do analizy zostaną włączone próby kliniczne o niższej wiarygodności.

W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa zostaną uwzględnione dane z następujących źródeł: ChPL oraz informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne publikowane przez EMA (Europejska Agencja Leków, ang. *European Medicines Agency*), URPLiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), WHO-UMC (ang. *WHO Uppsala Monitoring Centre*) i FDA (Agencja Żywności i Leków, ang. *Food and Drug Administration*). Ponadto do analizy zostaną włączone inne (opublikowane) przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji. Przewidziano również możliwość poszerzenia zakresu analizy poprzez uwzględnienie prospektywnych i retrospektywnych badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną interwencji (ang. *real world data*, RWD).

1. CEL I METODYKA

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analiz HTA, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Sarclisa® (izatuksymab), stosowanego w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym (ang. *relapsed refractory multiple myeloma*, RRMM),

Wnioskowane warunki refundacji dla produktu leczniczego Sarclisa®: lek dostępny bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego.

Izatuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym IgG1, wiążącym się ze swoistym zewnątrzkomórkowym epitopem receptora CD38. Przyłączając się do białka CD38 na komórkach szpiczaka mnogiego, izatuksymab aktywuje układ odpornościowy do niszczenia komórek nowotworowych [20]. Na potrzeby niniejszej analizy wnioskowana terapia, czyli schemat izatuksymab stosowany w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem określano skrótem ISA+POM+DEX.

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1], w schemacie PICO(S), tj. określając populację docelową, interwencję, interwencje opcjonalne (komparatory), wyniki zdrowotne i rodzaj włączanych badań, które będą przedmiotem oceny w ramach analizy klinicznej.

Określając poszczególne elementy PICOS przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację [82, 94] – tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych, w tym opcjonalnych technologii refundowanych oraz wyboru technologii alternatywnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono przegląd polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej opisujących standardy leczenia w docelowej grupie chorych, rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej, a także interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych we wnioskowanej populacji pacjentów.

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Wnioskowane wskazanie (populacja docelowa)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.2. Definicja i klasyfikacja problemu zdrowotnego

ICD-10: C90.0 – Szpiczak mnogi [41]

W poniższej tabeli przedstawiono podstawowe aspekty rozważanego problemu zdrowotnego:

Tabela 1. Zdefiniowanie problemu zdrowotnego [41]

Parametr	Wartość
Klasyfikacja jednostki chorobowej	Szpiczak mnogi
Kod ICD-10	C90.0
Synonimy	Szpiczak mnogi Choroba Kahlera Plazmocytoma szpikowa Szpiczak Szpiczak komórek plazmatycznych Szpiczak plazmocytowy

Szpiczak mnogi, szpiczak plazmocytowy (łac. *myeloma plasmocytium*, *myeloma multiplex*; ang. *multiple myeloma*, MM) jest chorobą przebiegającą wieloetapowo, związaną z nadmiernym i nieprawidłowym mnożeniem się nieprawidłowych plazmocytów (komórek plazmatycznych, czyli komórek produkujących przeciwciała – cząsteczki, które odpowiadają za odporność organizmu człowieka), najczęściej zlokalizowanym w kościach płaskich [59]. Szpiczak plazmocytowy jest nowotworem wywodzącym się z komórek B w końcowym etapie różnicowania, po dokonaniu rekombinacji klasy łańcucha ciężkiego immunoglobuliny, które w przypadkach typowych wydzielają białko monoklonalne. Nowotwory z komórki plazmatycznej obejmują trzy większe grupy chorób: szpiczak plazmocytowy, izolowany guz plazmatyczno-komórkowy i zespoły związane z odkładaniem się immunoglobulin w tkankach. Szpiczak plazmocytowy stanowi 1-2% przypadków wśród wszystkich zachorowań na nowotwory, a 10-15% wśród nowotworów hematologicznych [30].

Szpiczak plazmocytowy pozostaje nadal nawrotową i nieuleczalną chorobą, a także u części chorych oporną na stosowane schematy leczenia [30]. Chorzy na nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocytoowego stanowią bardzo heterogenną grupę pod względem rokowniczym, do której zalicza się pacjentów z pierwotną opornością, którzy nie uzyskali satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie I rzutu oraz chorych z pierwszym lub kolejnymi nawrotami, u których MM uległ progresji do choroby objawowej po różnie długim okresie trwania remisji [50].

Oporny szpiczak jest definiowany jako choroba, która nie odpowiada na pierwszą, jak i kolejne linie terapii lub dochodzi do progresji w przeciągu 60 dni od ostatniej terapii. Choroba nieodpowiadająca definiowana jest jako niepowodzenie w osiągnięciu minimalnej odpowiedzi lub rozwinięcie choroby progresywnej w trakcie terapii. Wyróżnia się 2 kategorie opornego szpiczaka: **szpiczak nawrotowy i oporny** oraz **szpiczak pierwotnie oporny** [80].

Wg Zaleceń Polskiej Grupy Szpiczakowej **szpiczak pierwotnie oporny** na leczenie jest definiowany jako brak przynajmniej minimalnej odpowiedzi (ang. *minimal response*, MR) na wszelkie stosowane terapie. Grupa ta obejmuje zarówno chorych ze stale progresywną chorobą, jak i klinicznie stabilnych, którzy chociaż nie osiągnęli przynajmniej MR, to jednocześnie nie wykazują ani istotnych zmian w białku monoklonalnym, ani objawów klinicznych progresji [30].

Nawrót MM definiowany jest jako wystąpienie cech choroby progresywnej (ang. *progressive disease*, PD) po okresie odpowiedzi klinicznej uzyskanej za pomocą co najmniej jednej linii chemioterapii. Dodatkowo, jeżeli PD wystąpiła podczas leczenia nawrotu lub odpowiedź na to leczenie utrzymywała się nie dłużej niż 60 dni, stan taki określa się jako **chorobę nawrotową i oporną** [50].

Szpiczaka nawrotowego i opornego charakteryzuje zatem brak odpowiedzi na terapię ratunkową lub progresja w przeciągu 60 dni od ostatniego stosowanego leczenia u pacjentów, którzy kiedykolwiek osiągnęli co najmniej minimalną odpowiedź na leczenie, a następnie doszło u nich do postępu choroby [80].

Zdefiniowane przez Międzynarodową Grupę Roboczą ds. Szpiczaka (ang. *International Myeloma Working Group*, IMWG) kategorie nawrotu szpiczaka przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Definicje nawrotu szpiczaka wg IMWG [30]

Parametr	Definicja
Nawrót (<i>relapse</i>)	<ul style="list-style-type: none"> wystąpienie progresji (PD) u chorego, który uzyskał uprzednio odpowiedź na leczenie (nawrotowy szpiczak), gdy brak kryteriów nawrotowego i opornego szpiczaka (<i>relapsed and refractory myeloma</i>)
Nawrót z CR (<i>relapse from CR</i>) – pojęcie stosowane wyłącznie do obliczania DFS; wystąpienie co najmniej 1 z następujących objawów	<ul style="list-style-type: none"> pojawienie się białka M w surowicy lub moczu, w immunofiksacji albo elektroforezie (np., „śląd”) zwiększenie plazmocytów w szpiku >5% (dla innych kategorii nawrotu wymagane minimum 10%, podobnie jak w progresji) wystąpienie jakiegokolwiek innego objawu progresji (np. nowy plazmocytoma, nowe ognisko osteolizy, hiperkalcemia) nawrotowy i oporny szpiczak (<i>relapsed and refractory myeloma</i>) nawrót choroby w czasie terapii ratunkowej progresja w ciągu 60 dni od ostatniego leczenia
Nawrót kliniczny – definiowany tylko dla celów klinicznych, niestosowany do analizy statystycznej; min. 1 jeden objaw kliniczny choroby +/- obj. CRAB	<ul style="list-style-type: none"> nowe zmiany kostne lub guzy plazmocytowe znamienne powiększenie rozmiarów istniejących plazmocytoma lub zmian kostnych, tj. powiększenie o 50% (ale min. o 1 cm) łącznej sumy iloczynów przekątnych mierzalnych zmian hiperkalcemia (> 11,5 mg/dl) [2,65 mmol/l] obniżenie hemoglobiny o >2 g/dl [1,25 mmol/l] zwiększenie kreatyniny o >2 mg/dl [177 mmol/l +]

2.3. Kryteria odpowiedzi na leczenie w szpiczaku plazmocytowym

Dla ułatwienia precyzyjnej oceny skuteczności prowadzonej terapii zaleca się dokonywanie oceny odpowiedzi szpiczaka plazmocytowego na leczenie wg ujednoczonych kryteriów przyjętych przez IMWG w 2006 roku oraz aktualizowanych w 2014 opisujących standardowe kategorie odpowiedzi: remisja całkowita (CR), rygorystyczna remisja całkowita (sCR, *stringent CR*), immunofenotypowa remisja całkowita, molekularna remisja całkowita, bardzo dobra remisja częściowa (VGPR), remisja częściowa (PR), stabilizacja choroby (SD), progresja choroby (PD), nawrót (*relapse*) z CR [8]. Szczegółowe standardowe kryteria odpowiedzi według IMWG przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Definicje odpowiedzi na leczenie wg IMWG [30]

Parametr	Standardowe kryteria odpowiedzi IMWG
Remisja całkowita (ang. <i>complete remission</i> , CR):	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ujemna immunofiksacja w surowicy i moczu (2 x), ▪ <5% plazmocytołów w szpiku (niewymagane powtarzanie biopsji szpiku) ▪ Całkowite zniknięcie guzów plazmocytoma w tkankach miękkich
Rygorystyczna remisja całkowita (<i>stringent CR – sCR</i>) – jak w CR oraz:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prawidłowy współczynnik FLC ▪ Nieobecność klonalnych komórek w szpiku badana immunofluorescencją lub immunohistochemicznie (klonalność: proporcja komórek κ[+]/ λ[+] >4:1 albo <1:2, ocena min. 100 plazmocytołów)
Immunofenotypowa remisja całkowita – jak CR oraz:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nieobecność klonalnych komórek w szpiku badana metodą cytometryczną (analiza co najmniej miliona komórek oraz użycie co najmniej 4-kolorowej cytometrii)
Molekularna remisja całkowita – jak CR oraz:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nieobecność klonalnych komórek w szpiku badana przy użyciu allelo-swoistej polimerazowej reakcji łańcuchowej (ASOPCR) przy czułości 10⁻⁵
Bardzo dobra remisja częściowa (ang. <i>very good partial remission</i> , VGPR):	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Białko M wykrywalne w surowicy i moczu immunofiksacją, ale niewidoczne w elektroforezie lub >90% redukcji białka M w surowicy ▪ Białko M w moczu <100 mg/24 h
Remisja częściowa (ang. <i>partial remission</i> , PR):	<ul style="list-style-type: none"> ▪ >50% redukcji białka M w surowicy ▪ >90% redukcji białka M w moczu 24 h lub poniżej <200 mg/24 h ▪ Jeżeli przy rozpoznaniu były obecne guzy plazmocytoma w tk. miękkich, dodatkowo do ww. kryteriów wymaga się >50% redukcji ich rozmiaru
Stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i> , SD):	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Niespełnione kryteria CR, VGPR, PR lub progresji choroby (PD)
Progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i> , PD) – wymagane przynajmniej jedno w porównaniu z najlepszą odpowiedzią:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ >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 >1 g/dl ▪ >25% wzrostu białka M w moczu dobowym pod warunkiem, że absolutny wzrost wynosi powyżej >200 mg/24 h ▪ Gdy brak mierzalnego białka M w surowicy i moczu: > 25% wzrostu różnicy stężeń pomiędzy klonalnym łańcuchem w FLC a łańcuchem nieklonalnym (wartość absolutna wzrostu o minimum >10 mg/dl) ▪ >25% wzrostu odsetka plazmocytołów w szpiku (absolutny % wzrostu >10%) ▪ Nowe zmiany kostne lub plazmocytoma w tk. miękkich albo udokumentowane powiększenie rozmiaru zmian kostnych lub w tk. miękkich ▪ Hiperkalcemia (skorygowany Ca²⁺ w surowicy >11,5 mg/dl lub 2,65 mmol/l) jednoznacznie związana z proliferacją

Z uwagi na niespotykane dotąd wysokie odsetki głębokich odpowiedzi z zastosowaniem nowych leków dodanie kategorii minimalnej choroby resztkowej (ang. *minimal residual disease*, MRD) do oceny ich skuteczności wydaje się uzasadnione. Aktualne rekomendacje IMWG opublikowane w 2016 r. [60] zostały uzupełnione o określone kategorie odpowiedzi uwzględniające MRD, w Polsce wprowadzenie tych terminów na razie ogranicza się do badań klinicznych. Wytyczne IMWG 2016 wprowadziły nową kategorię oceny odpowiedzi na terapię w MM, opartą na badaniu MRD w szpiku oznaczanej z czułością co najmniej 10⁻⁵ za pomocą najnowocześniejszych technik diagnostycznych — cytometrii przepływowej nowej generacji (NGF, *next generation flow*) i sekwencjonowania nowej generacji (NGS, *next generation sequencing*). Po raz pierwszy również uwzględniono kryterium MRD oparte na badaniach obrazowych metodą PET/CT, umożliwiającym monitorowanie pozaszpikowej postaci szpiczaka [48]. Stosowane obecnie metody oceny MRD wymagają walidacji i standaryzacji zanim będą szerzej stosowane w praktyce klinicznej [30].

Tabela 4. Kryteria IMWG dla MRD [48, 57, 60]

Parametr	Kryteria IMWG dla MRD
Utrzymująca się MRD(–) (ang. <i>sustained</i> MRD(–))	MRD(–) w szpiku (NGF i/lub NGS) i potwierdzona metodą obrazowania (jak zdefiniowano poniżej) po upływie minimum 1 roku. Dalsza ocena może być wykorzystana do oceny czasu trwania MRD(–)
MRD(–) badana za pomocą NGF (ang. <i>flow</i> MRD(–))	Nieobecność fenotypowo zmienionych klonalnych komórek plazmatycznych metodą NGF w szpiku kostnym przy użyciu standardowej metody EuroFlow w celu wykrycia MRD (lub równoważnej zwalidowanej metody) o minimalnej czułości 1 na 10 ⁵ komórek jądrowych
MRD(–) badana za pomocą NGS (ang. <i>sequencing</i> MRD(–))	Nieobecność komórek klonalnych (NGS) w szpiku kostnym; obecność definiowana jako mniej niż 2 identyczne odczyty sekwencyjne otrzymane po sekwencjonowaniu DNA z próbki szpiku kostnego z wykorzystaniem LymphoSIGHT (lub równoważnej zwalidowanej metody) o minimalnej czułości 1 na 10 ⁵ komórek jądrowych
Choroba wyjściowo obecna w badaniach obrazowych MRD(–) (ang. <i>imaging-positive</i> MRD(–))	MRD(–) wykazana techniką NGF lub NGS oraz zanik każdego obszaru o zwiększonym wychwytcie znacznika (zidentyfikowanego przed leczeniem) lub spadek puli krwi narządów śródpiersia poniżej SUV lub poniżej wartości odpowiadającej otaczającej zdrowej tkance

Aktualizacja kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie IMWG była konieczna w kontekście postępu jaki nastąpił w leczeniu szpiczaka w ostatniej dekadzie, m.in. dostępność nowych leków i standardów postępowania, w tym terapii wysokodawkowej, terapii konsolidacyjnej i terapii podtrzymującej. Poziom MRD, niewykrywany konwencjonalnymi metodami, jest prawdopodobnie jedną z najważniejszych cech przyczyniających się do zależności pomiędzy głębokością odpowiedzi, a wynikami długoterminowymi [57, 60]. Ponadto, wytyczne *ESMO 2017* [63] wskazują, że istnieje statystyczny związek pomiędzy osiągnięciem odpowiedzi CR, a MRD(–) oraz PFS i OS [57].

Ocena MRD w badaniach klinicznych dla nowych leków może stanowić istotny punkt końcowy obok klasycznych OS czy PFS. Szczególnie ważne jest to w przypadku terapii, które istotnie wydłużają PFS/OS i nie jest możliwe dalsze monitorowanie tych parametrów w horyzoncie badania klinicznego. Ocena MRD – dokonywana w krótszym odstępie czasu po przeprowadzonym leczeniu (wykazując wysoki potencjał prognostyczny dla wyników PFS i OS) – może dawać podstawy do wiarygodnego wnioskowania o długofalowych korzyściach leczenia [38].

2.4. Etiologia i patogeneza

Etiologia szpiczaka plazmocytozowego nie została w pełni poznana. Niemniej jednak sukcesywny rozwój metod badawczych umożliwił w ostatnich latach odkrycie wielu zaburzeń istotnych w procesie rozwoju szpiczaka plazmocytozowego [52, 44]. Przypuszcza się, że pewną rolę odgrywają czynniki genetyczne oraz długotrwała stymulacja antygenowa związana z zakażeniami bakteryjnymi lub wirusowymi. Znaczenie może mieć również długotrwała ekspozycja na promieniowanie jonizujące, benzen, azbest, środki ochrony roślin i inne substancje toksyczne stosowane w przemyśle chemicznym [42].

Podobnie jak w przypadku większości innych nowotworów, w rozwoju szpiczaka plazmocytozowego główną rolę odgrywa interakcja między określonymi czynnikami środowiskowymi oraz specyficzną predyspozycją genetyczną [44]. Za potencjalne czynniki sprawcze lub spustowe choroby uważane są jednak narażenie na szkodliwy wpływ pewnych substancji chemicznych, promieniowania, wirusów, a także osłabiony system odpornościowy. Prawdopodobnym jest, że do rozwoju szpiczaka dochodzi najczęściej, gdy podatna osoba zostanie wystawiona na działanie jednego lub kilku z powyższych czynników. Z uwagi na fakt, iż do rozwoju szpiczaka dochodzi najczęściej w późniejszym wieku, uważa się, że podatność ta może wzrastać wraz z procesem starzenia się

i konsekwentnym spadkiem funkcji odpornościowej, lub że szpiczak może być wynikiem akumulacji toksycznych uszkodzeń lub antygenowych reakcji na przestrzeni całego życia [64].

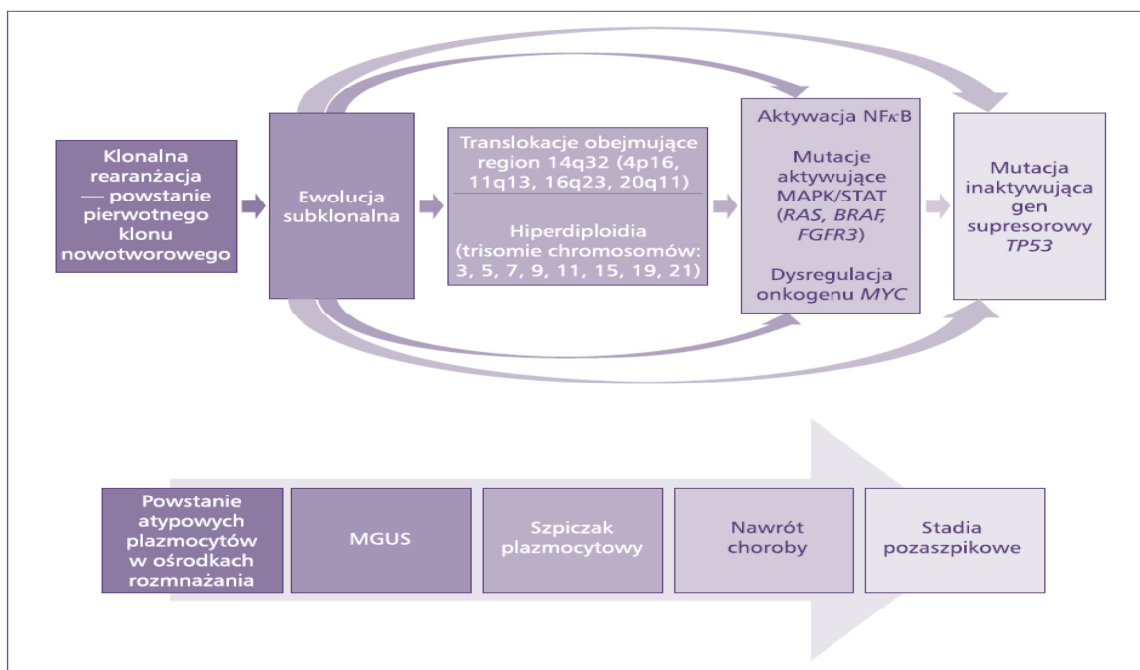
Tabela 5. Czynniki zwiększające ryzyko szpiczaka plazmocytozowego [44, 64]

Czynniki zwiększające ryzyko szpiczaka plazmocytozowego	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Czynniki środowiskowe ▪ Specyficzna predyspozycja genetyczna ▪ Osłabiony system odpornościowy ▪ Ekspozycja na czynniki chemiczne ▪ Narażenie na promieniowanie ▪ Proces starzenia się (choroba głównie dotyka osoby starsze) ▪ Płeć (choroba częściej występuje u mężczyzn)
---	---

Rozwój szpiczaka plazmocytozowego to proces wieloetapowy (patogeneza składa się z kilku etapów), który prawdopodobnie zawsze rozpoczyna się bezobjawowym stadium przednowotworowym nazywanym gammopatią monoklonalną o nieokreślonym znaczeniu (ang. *monoclonal gammopathy of undetermined significance*, MGUS) [44].

MGUS występuje w populacji ogólnej bardzo często (u 3–4% osób po 50. roku życia, u 5% osób w wieku >70 l., częściej u mężczyzn (1,5:1)), jednak w ciągu roku jedynie u 1% pacjentów z tym rozpoznaniem dochodzi do progresji do objawowego szpiczaka plazmocytozowego. U pacjentów z MGUS nie stwierdza się objawów uszkodzenia narządowego wynikającego z rozrostu plazmocytozów (zmodyfikowany CRAB – tzw. SliM CRAB). Ryzyko ewolucji MGUS w kierunku szpiczaka wynosi 0,5%-1%/ rok, ale jest ono zależne od stężenia i rodzaju białka monoklonalnego, proporcji wolnych łańcuchów lekkich, zawartości plazmocytozów w szpiku i współistnienia immunoparezy. U części chorych, w procesie ewolucji od MGUS do szpiczaka plazmocytozowego, występuje dodatkowy, bezobjawowy etap pośredni określany mianem szpiczaka tłącego się (ang. *smoldering multiple myeloma*, SMM). Odmiana bezobjawowa szpiczaka występuje u ok. 8% chorych, u których zawartość komórek plazmatycznych w szpiku wynosi zwykle 10-20%, a mediana stężenia białka M w surowicy – 3 g/dl. Podobnie jak w przypadku MGUS u chorych ze szpiczakiem bezobjawowym nie stwierdza się objawów uszkodzenia narządowego, natomiast stężenia białka monoklonalnego lub odsetek plazmocytozów w biopsji tkankowej są wyższe. W ponad 90% przypadków występuje hipergammaglobulinemia, a u ok. 70% chorych stwierdza się monoklonalne łańcuchy lekkie w moczu. Ryzyko progresji do postaci objawowej szpiczaka wynosi 10% rocznie w ciągu pierwszych 5 lat od momentu rozpoznania i następnie maleje. W dalszych etapach ewolucji nowotworu plazmocytozowego, na skutek wtórnych zmian genetycznych, mogą wystąpić stadium szpiczaka plazmocytozowego pozaszpikowego oraz końcowa faza w postaci wtórnej białaczki plazmocytozowej [30, 52, 44]. Poniżej przedstawiono poszczególne elementy istotne w etiopatogenezie MM.

Schemat 1. Poszczególne elementy istotne w etiopatogenezie MM [44]



NFκB — czynnik jądrowy κB; MAPK — kinaza białkowa aktywowana mitogenem; STAT — transduktor sygnału i aktywator transkrypcji; MGUS - gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu

2.5. Rozpoznanie i obraz kliniczny

2.5.1. Rozpoznanie

Wg zaleceń Polskiej Grupy Szpiczakowej warunkiem **rozpoznania szpiczaka plazmacytowego** jest wykazanie obecności klonalnych plazmacytów za pomocą badania immunofenotypowego szpiku lub badania immunohistochemicznego trepanobiopsji, bądź biopsji tkankowej pozaszpiczowego guza plazmacytowego [30]. Ocena klonalności polega na wykazaniu zaburzonej proporcji plazmacytów kappa dodatnich do plazmacytów lambda dodatnich na podstawie badania immunohistochemicznego trepanobiopsji. Biopsja aspiracyjna z oceną cytologiczną jest badaniem pomocniczym i nie może stanowić podstawy rozpoznania szpiczaka. W przypadku dysproporcji w ocenie odsetka plazmacytów między trepanobiopsją, a rozmazem szpiku za wartość wiążącą uznaje się wartość wyższą [30]. Najprostszą, przesiewową metodą wykrycia białka monoklonalnego jest elektroforeza (proteinogram). Jednak do precyzyjnego rozpoznania konieczne jest wykonanie badania immunofiksacji białek, które określi rodzaj łańcuchów zarówno ciężkich (IgG, IgA, IgD, IgE, IgM), jak i lekkich (kappa, lambda). Do rozpoznania szpiczaka plazmacytowego nie jest niezbędna obecność białka monoklonalnego, przy czym należy zachować określenia: **szpiczak wydzielający** i **niewydzielający**.

W tabeli poniżej przedstawiono definicję uszkodzenia narządowego związanego ze szpiczakiem plazmacytowym (SLiM CRAB), która została poddana modyfikacji przez Międzynarodową Grupę Roboczą ds. Szpiczaka (IMWG). **Szpiczaka plazmacytowego** rozpoznaje się w przypadku stwierdzenia obecności, co najmniej jednego z wymienionych poniżej objawów, który jest skutkiem klonalnego rozrostu plazmacytów i tym samym nie może być tłumaczony innym zaburzeniem lub chorobą towarzyszącą. Natomiast **szpiczaka odosobnionego (plasmacytoma)** rozpoznaje się poprzez stwierdzenie klonalnego nacieku plazmacytów w biopsji tkankowej

pojedynczego guza (kości lub tkanki miękkiej), przy braku innych zmian naciekowych stwierdzanych w badaniach obrazowych (MRI całego ciała, CT lub PET/CT) oraz narządowego uszkodzenia wynikającego z klonalnego rozrostu plazmocytów (SLiM CRAB) [30].

Tabela 6. Zmodyfikowane kryteria narządowego uszkodzenia związanego ze szpiczakiem plazmocytowym (SLiM CRAB) wg IMWG [30]

C (<i>Calcium</i> – wapń)	<ul style="list-style-type: none"> Stężenie wapnia w surowicy >0,25mmol/l (>1 mg/dl) powyżej górnej granicy wartości referencyjnej
R (<i>Renal Insufficiency</i> – niewydolność nerek)	<ul style="list-style-type: none"> Stężenie kreatyniny w surowicy >177 μmol/l (>2 mg/dl) lub klirens kreatyniny <40 ml/min
A (<i>Anemia</i> – niedokrwistość)	<ul style="list-style-type: none"> Stężenie hemoglobiny 2 g/dl poniżej dolnej wartości referencyjnej lub <10 g/dl
B (<i>Bones</i> – kości)	<ul style="list-style-type: none"> Jedno lub więcej ognisko osteolityczne w klasycznym badaniu radiologicznym, tomografii
S (<i>Sixty</i> – 60)	<ul style="list-style-type: none"> Odsetek klonalnych plazmocytów w szpiku lub biopsji tkankowej co najmniej 60%
Li (<i>Light Chains</i> – łańcuchy lekkie)	<ul style="list-style-type: none"> Stosunek stężenia klonalnych do nieklonalnych (ang. involved/uninvolved) wolnych łańcuchów lekkich w surowicy ocenianego przy pomocy metody opartej o przeciwciała poliklonalne (Binding Site, UK) co najmniej 100, przy czym stężenie łańcucha klonalnego w surowicy (ang. involved) wynosi co najmniej 100 mg/l
M (<i>Magnetic Resonance</i> – tomografia rezonansu magnetycznego)	<ul style="list-style-type: none"> Obecność co najmniej dwóch ogniskowych nacieków w badaniu rezonansu kośćca o wymiarze co

W przypadku **MGUS**, którego kryteria rozpoznania przedstawiono w tabeli poniżej, wszystkie warunki wymienione muszą być spełnione, natomiast w przypadku **szpiczaka bezobjawowego** – dwa pierwsze warunki są alternatywne.

Tabela 7. Kryteria rozpoznania gammapatii monoklonalnej o nieokreślonym znaczeniu (MGUS) i szpiczaka bezobjawowego [30]

Parametr	Kryteria rozpoznania
MGUS (nie-IgM)	Białko monoklonalne w surowicy (IgG lub IgA) <30 g/l ORAZ Odsetek klonalnych plazmocytów w szpiku <10% ORAZ Brak SLiM CRAB oraz amyloidozy
MGUS (IgM)	Białko monoklonalne w surowicy (IgM) <30 g/l ORAZ Odsetek klonalnych limfoplazmocytów w szpiku <10% ORAZ Brak objawów niedokrwistości, limfadenopatii oraz innych objawów wynikających z obecności choroby limfoproliferacyjnej
MGUS (kappa lub lambda)	Nieprawidłowy stosunek stężeń wolnych łańcuchów lekkich w surowicy (kappa/lambda) (<i>free light chain concentration ratio</i> – FLCr) (<0,26 lub >1,65) oraz Wzrost stężenia klonalnych łańcuchów lekkich (ang. involved) w surowicy przy nieprawidłowym FLCr oraz Brak gammapatii łańcucha ciężkiego w immunofiksacji oraz Białko monoklonalne w dobowej zbiórce moczu <500 mg/24h ORAZ Odsetek klonalnych plazmocytów w szpiku <10% ORAZ Brak SLiM CRAB oraz amyloidozy
Szpiczak bezobjawowy	Białko monoklonalne w surowicy (IgG lub IgA) ≥30g/l lub Białko monoklonalne w dobowej zbiórce moczu ≥500 mg/24h LUB Odsetek klonalnych plazmocytów w szpiku 10-60% ORAZ Brak SLiM CRAB oraz amyloidozy

Wg zaleceń Polskiej Grupy Szpiczakowej niedawno wyodrębniono grupę rzadko występujących gammapatii monoklonalnych z zajęciem nerek (ang. *monoclonal gammopathy of renal significance*, MGRS), w których klon komórek B wytwarza białko monoklonalne tworzące złogi w nerkach, co manifestuje się białkomoczem i niewydolnością nerek, ale nie występują inne objawy narządowe charakterystyczne dla szpiczaka

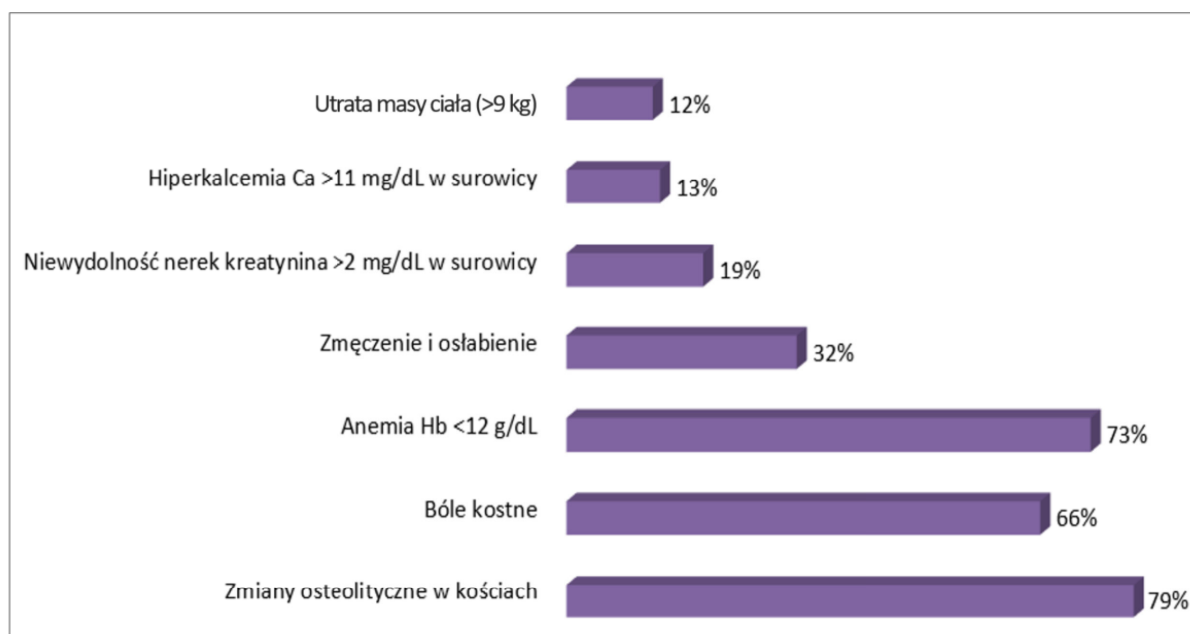
plazmocytoowego. MGRS jest rzadką chorobą nerek, która różni się od MGUS patogenezą, manifestacją kliniczną i postępowaniem leczniczym. Rozpoznanie MGRS wymaga biopsji nerek. Wczesne rozpoznanie i wdrożenie właściwego leczenia zapobiega nieodwracalnym zmianom nerkowym i niewydolności nerek, co różni tę postać gammopatii monoklonalnej od MGUS, w której nie rozpoczyna się leczenia do czasu progresji choroby [30].

2.5.2. Obraz kliniczny

Objawy szpiczaka plazmocytoowego oraz innych chorób układu krwiotwórczego często, ze względu na to, że pojawiają się u osób w podeszłym wieku, można łatwo pomylić z typowymi dolegliwościami, które związane są z upływem lat i naturalnym starzeniem się organizmu. W chwili rozpoznania szpiczaka najczęstszymi objawami są bóle kostne wynikające z mechanizmu zniszczenia kości. Do najczęstszych objawów klinicznych szpiczaka plazmocytoowego należą: osteoliza kości, bóle kostne, zespół nadlepkości w związku z uwalnianiem białka monoklonalnego do krwi krążącej, polineuropatia obwodowa, osłabienie, zwiększona podatność na zakażenia, zakłócenie prawidłowego funkcjonowania szpiku kostnego, zazwyczaj manifestujące się niedokrwistością [52].

Na poniższym wykresie przedstawiono najczęstsze objawy kliniczne szpiczaka plazmocytoowego na podstawie analizy 1027 pacjentów ze szpiczakiem zdiagnozowanych w latach 1985–1998 w Mayo Clinic [52].

Wykres 1. Najczęstsze objawy kliniczne w szpiczaku plazmocytoowym (na podstawie Kyle i wsp. 2003, źródło [52])



Ze względu na niespecyficzność objawów, szpiczaka plazmocytoowego rozpoznaje się przeważnie w bardzo zaawansowanym stadium [30, 44].

2.6. Rokowanie i przebieg kliniczny

Wg zaleceń Polskiej Grupy Szpiczakowej określenie czynników prognostycznych jest nieodzowną częścią racjonalnego postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u chorych na szpiczaka plazmocytoowego. Do identyfikacji pacjentów, u których występuje ryzyko niekorzystnego przebiegu choroby i skróconego całkowitego

czasu przeżycia służą markery prognostyczne. Identyfikacja określonych aberracji w plazmocytach szpiku, pozwala na stratyfikację pacjentów do trzech grup ryzyka cytogenetycznego: dużego (wysokie), pośredniego i małego (standardowe). W oparciu o wieloletnie, wieloośrodkowe badania zdefiniowano najczęściej występujące, znaczące klinicznie aberracje, wykrywane w nowotworowych komórkach plazmatycznych metodą FISH.

Tabela 8. Grupy ryzyka cytogenetycznego w szpiczaku plazmocytozowym wg *Intergroupe Francophone du Myélome (IFM)* i *Mayo Clinic* (Rochester) oraz według *International Myeloma Working Group (IMWG)* [30]

Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) i Mayo Clinic (Rochester)	
Duże ryzyko	▪ niekorzystna sygnatura w met. GEP*; del(17p); t(14;16) metodą FISH; t(14;20)
Pośrednie ryzyko	▪ del(13q) metodą cytogenetyczną; hipodiploidia; t(4;14) metodą FISH
Standardowe ryzyko	▪ t(11;14); t(6;14); hiperdiploidia
Ryzyko według International Myeloma Working Group (IMWG)	
Wysokie ryzyko	▪ niekorzystna sygnatura w met. GEP*; FISH: t(4;14), t(14;16), t(14;20), del(17p), amp(1q); Cytogenetyka: del(13p); Kariotyp niehiperdiploidalny
Standardowe ryzyko	▪ Inne zmiany, w tym t(6;14), t(11;14)

* GEP – badanie profilu ekspresji genów

Aberracje cytogenetyczne del(17p), t(4;14), t(14;16) wiążą się z gorszym rokowaniem u pacjentów chorych na szpiczaka plazmocytozowego. Współobecność trisomii chromosomów nieparzystych może w pewnej mierze znosić cechy wysokiego ryzyka cytogenetycznego u pacjentów obciążonych delecją TP53, czy translokacjami t(4;16) i t(4;20). W kilku badaniach wykazano również, że bialleliczna del(17p) jest związana ze znacznie gorszym rokowaniem, podobnie jak utrata funkcji genu TP53 będąca skutkiem mutacji pogarsza rokowanie chorych z del(17p). Nie wszystkie analizy potwierdziły jednak negatywne znaczenie rokownicze t(4;14) i w erze nowych terapii chorzy mogą mieć podobne rokowanie jak grupa standardowego ryzyka [30].

W szpiczaku plazmocytozowym w ocenie rokowania wykorzystuje się wiele klinicznych i laboratoryjnych wskaźników o różnej wartości prognostycznej. Przez wiele lat podstawę oceny zaawansowania choroby oraz rokowania stanowiła przedstawiona przez *Durie* i *Salmon* w 1975 roku klasyfikacja zaawansowania klinicznego, która oceniała masę nowotworu, w oparciu o badanie stężenia hemoglobiny, wapnia, białka monoklonalnego w surowicy i zmiany osteolityczne w kościach. W 2005 roku wprowadzono klasyfikację *Greippa* i wsp. znaną jako *ISS*, a obecnie zastępowaną przez *R-ISS* (ang. *Revised International Staging System*). Klasyfikacja *R-ISS* poza dotychczas stosowanymi w skali *ISS* parametrami: stężeniem β 2-mikroglobuliny (β 2-M) i albuminy w surowicy wykorzystuje ocenę ryzyka cytogenetycznego (do grupy wysokiego ryzyka zaliczono chorych z del17p, t(4;14) i t(14;16) oraz stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) [30].

Tabela 9. Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytozy (ISS) i zmodyfikowana międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytozy (R-ISS) [30]

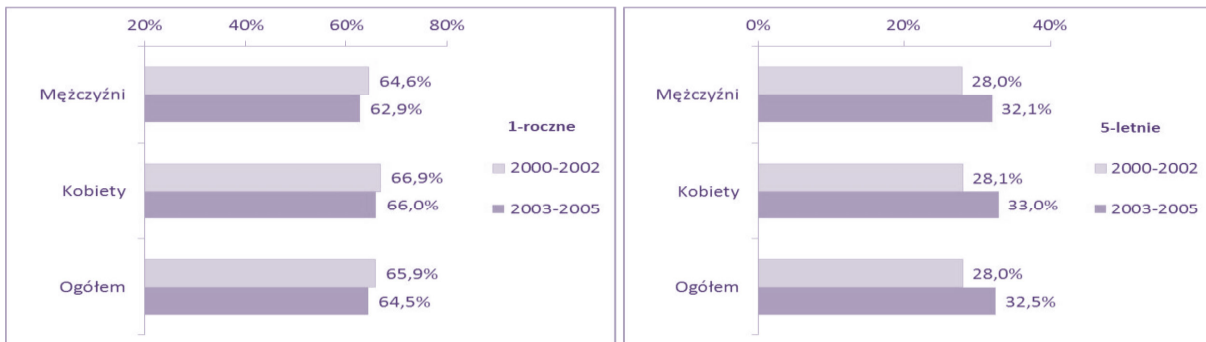
Stadium	Parametr	Mediana czasu przeżycia/ Odsetek przeżycia 5-letniego
Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytozy (ISS)		
ISS 1	▪ β_2 -M < 3,5 mg/l albumina > 3,5 g/dl	62 miesiące
ISS 2	▪ β_2 -M < 3,5 mg/l albumina < 3,5 g/dl lub β_2 -M 3,5-5,5 mg/l	44 miesiące
ISS 3	▪ β_2 -M > 5,5 mg/l	29 miesięcy
Zmodyfikowana międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytozy (R-ISS)		
R-ISS 1	▪ stężenie β_2 -mikroglobuliny <3,5 mg/l ▪ stężenie albuminy >3,5 g/dl ▪ brak aberracji wysokiego ryzyka ▪ stężenie LDH w normie	82%
R-ISS 2	▪ niespełniający kryteriów R-ISS 1 lub R-ISS 3	62%
R-ISS 3	▪ stężenie β_2 -mikroglobuliny >5,5 mg/l ▪ i del(17p) i/lub t(4; 14) i/lub t(14; 16) ▪ lub/i LDH powyżej normy	40%

Kliniczny początek choroby jest najczęściej mało charakterystyczny, natomiast przebieg schorzenia zależy od agresywności procesu rozrostowego i jego wrażliwości na terapię. Czas przeżycia leczonych chorych wynosi średnio kilka lat, ale dzięki stałemu postępowi w medycynie jest coraz dłuższy [52].

Na świecie istnieją aktualnie skuteczne terapie pozwalające przedłużyć życie pacjentom ze szpiczakiem nawet o kilkanaście lat. W Polsce można przedłużyć życie pacjentowi zaledwie o 3 – 6 lat. Z kolei, w Stanach Zjednoczonych ten sam pacjent może przeżyć nawet 20 lat. W Polsce dostęp do leków nowej generacji w leczeniu szpiczaka jest ograniczony, ze względu m.in. na kryteria włączenia do programu lekowego. Ponadto warto podkreślić, że wskazywane przeżycie polskich pacjentów, nawet do 6 lat, nie dotyczy chorych z nawrotem choroby. W tej populacji mediana czasu przeżycia wynosi 1,5 roku [12].

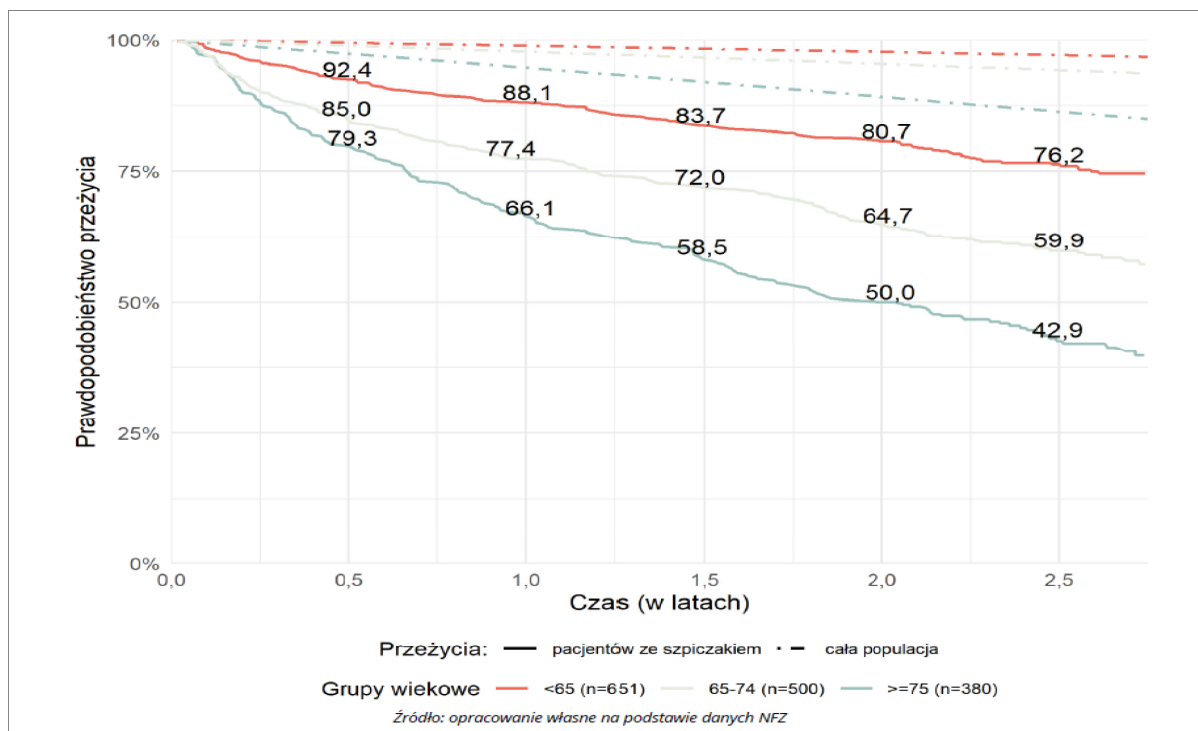
Wg Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) wśród pacjentów, u których zdiagnozowano szpiczaka mnogiego w latach 2000-2002 1-roczone wskaźniki przeżyć wynosiły 64,6% u mężczyzn i 66,9% u kobiet. Wśród mężczyzn zdiagnozowanych w latach 2003-2005 wskaźnik przeżyć 1-roczych wynosił 62,9%, wśród kobiet 66,0%. Przeżycia 5-letnie wśród pacjentów ze szpiczakiem mnogim w ciągu pierwszej dekady XXI nieznacznie wzrosły: u mężczyzn z 28,0% do 32,1%, natomiast u kobiet z 28,1% do 33,0% [59].

Wykres 2. Dane KRN: wskaźniki 1-roczyń i 5-letnich przeżyć względnych u chorych na szpiczaka w Polsce [59]



Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia spośród 1,5 tys. rozpoznanych pacjentów leczonych chemioterapią dedykowaną szpiczakowi plazmocytomowemu, ok. 20% zmarło w ciągu roku od daty pierwszego świadczenia udzielonego z powodu szpiczaka plazmocytomowego, a okresu dwóch lat nie przeżyło 32% pacjentów. Należy mieć jednak na uwadze strukturę wiekową pacjentów – 25% stanowiły osoby powyżej 75. roku życia. Na wykresie poniżej przedstawiono krzywe przeżycia w podziale na grupy wiekowe dla rozpoznanych w 2016 r. pacjentów leczonych chemioterapią dedykowaną szpiczakowi (linia ciągła) oraz krzywe dla całej populacji (linie przerywane) [65].

Wykres 3. Przeżycia pacjentów z rozpoznaniem w 2016 r. szpiczakiem, którzy byli leczeni chemioterapią dedykowaną szpiczakowi (n=1 531, linia ciągła) w porównaniu do całej populacji (linia przerywana) [65]

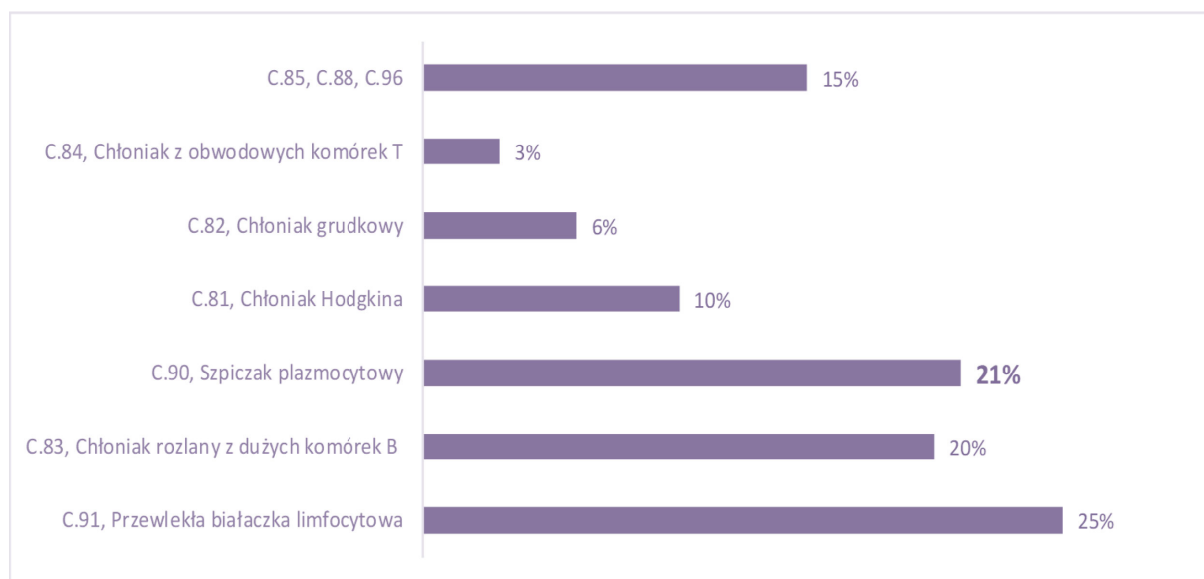


2.7. Epidemiologia i obciążenie chorobą

2.7.1. Dane epidemiologiczne

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi PGSz 2018/2019 szpiczak plazmocytowy stanowi wśród wszystkich zachorowań na nowotwory 1-2% przypadków, a 10-15% wśród nowotworów hematologicznych, zaś pod względem częstości występowania jest drugim (a według nowszych danych trzecim [7, 12]) nowotworem limfoidalnym po przewlekłej białaczce limfocytowej [30].

Wykres 4. Struktura zachorowań, Krajowy Rejestr Nowotworów, Polska 2016 – Nowotwory układu limfoidalnego (n=7 690) na podstawie PGSz 2018/2019 [30]



Zapadalność roczna w Europie waha się od 4,5/100 000 do 6/100 000 osób [7]. Według projektu *Surveillance of Rare Cancers in Europe* zachorowalność w Europie wynosi 5,8/100 000 populacji [30]. Dane Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce wskazują na 1 452 nowych zachorowań w roku 2016 [30, 58, 65] oraz 1600 nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych (wg ICD-10: C90) w roku 2017 (zachorowalność 4,16/100 000) [7, 58], co daje mniejszą od europejskiej częstość zachorowań, ale wydaje się, że wartość ta jest niedoszacowana. W 2016 r. w systemie płatnika publicznego odnotowano blisko 2,6 tys. nowych zachorowań na szpiczaka plazmocytoowego tj. takich osób, w przypadku których od 2008 r. nie odnotowano udzielenia świadczeń z powodu szpiczaka plazmocytoowego, a dla których w latach 2016–2018 odnotowano co najmniej dwa takie świadczenia [30, 65].

Szczyt zachorowań na szpiczaka plazmocytoowego przypada na 7. dekadę życia. Większość przypadków (90%) występuje u osób powyżej 50 r.ż., a mediana wieku w czasie rozpoznania wynosi ok. 70 lat. Nieco częściej chorują mężczyźni (M/K = 1,21) [30].

Liczby pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: C90.0 „Szpiczak mnogi” zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia dla lat 2014-2018 zaprezentowano w tabeli poniżej (źródło: analiza weryfikacyjna AOTMiT [8]). W oparciu o powyższe dane przeprowadzono również prognozę chorobowości w kolejnych latach. Oszacowania dokonano z wykorzystaniem regresji liniowej.

Tabela 10. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C90.0 w latach 2014-2018 oraz prognoza dla lat 2019-2023.

Rok	Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C90.0
2014	8 560
2015	9 153
2016	9 546
2017	10 027
2018	10 452
2019	10 945
2020	11 411
2021	11 877
2022	12 342
2023	12 808

Dodatkowo, poniżej przeanalizowano wskazania ekspertów klinicznych przedstawione w analizach weryfikacyjnych (AWA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz raportach Agencji dla leków stosowanych w leczeniu szpiczaka plazmocytozy (mnogiego) w latach 2018-2020.

Tabela 11. Dane dotyczące chorobowości na szpiczaka plazmocytozy (mnogiego) w Polsce przedstawione w dokumentach AOTMiT w latach 2018-2020

Numer zlecenia	Typ dokumentu	Przedstawione dane
9/2020 [3]	Raport AOTMiT dla leku Darzalex	„Brak jest danych epidemiologicznych dla nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego.”
175/2019 [6]	Raport AOTMiT dla leku Kyprolis	„Brak jest danych epidemiologicznych dla nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego.” „Zgodnie z oszacowaniem [REDAKTOWANE], liczebność populacji docelowej wynosi od 5 do 20 osób rocznie.”
166/2019 [8]	AWA dla leku Kyprolis	„Brak jest danych epidemiologicznych dla nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego.” Opinia prof. Marka Hus: Oporny lub nawrotowy szpiczak mnogi: <ul style="list-style-type: none"> ▪ obecna liczba chorych w Polsce: 10 000-12 000; ▪ odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją: 25%.
126/2019 [10]	AWA dla leku Ninlaro	„Brak jest danych epidemiologicznych dla nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego.” Opinia prof. Dominika Dytfelda: <ul style="list-style-type: none"> ▪ liczba chorych na szpiczaka mnogiego w Polsce wynosi ok. 9000, a liczba nowych zachorowań w ciągu roku 1500; ▪ zgodnie ze stanowiskiem eksperta populacja, w której oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją wynosiłaby w pierwszym roku ok. 150 pacjentów (co pokrywa się z oszacowaniami wnioskodawcy odnośnie do liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia icksazomibem w I roku – 157 pacjentów), a ogółem 350 pacjentów.
80/2018 [11]	AWA dla leku Darzalex	Czterech ekspertów podało wartości liczbowe, jednak wskazanie, którego dotyczyły zostało zaczerpnięte.

Numer zlecenia	Typ dokumentu	Przedstawione dane
20/2018 [9]	AWA dla leku Kyprolis	„Brak jest danych epidemiologicznych dla nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego.” Opinia prof. dr hab. n. med. Anny Dmoszyńskiej: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Oporny lub nawrotowy szpiczak mnogi: ~6500 osób w Polsce.

■ – wartości zaczerpnięte w dokumentach AOTMiT

Liczbę zachorowań na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2017 raportowaną w ramach Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [58] przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 12. Zachorowania na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2017 na podstawie danych KRN [58]

Rok	Zachorowania – mężczyźni	Zachorowania – kobiety	Zachorowania łącznie
1999	373	456	829
2000	408	455	863
2001	409	484	893
2002	431	538	969
2003	466	540	1006
2004	529	593	1122
2005	601	604	1205
2006	533	602	1135
2007	513	607	1120
2008	559	613	1172
2009	503	629	1132
2010	570	677	1247
2011	654	652	1306
2012	648	765	1413
2013	708	796	1504
2014	727	771	1498
2015	729	812	1541
2016	712	740	1452
2017	779	821	1600

Zgodnie z raportem grupy roboczej przy NFZ (*Dytfeld 2019* [32]), faktyczna liczba nowo rozpoznanych pacjentów jest istotnie wyższa, niż prezentowana w bazach KRN. Dane dla okresu 2014-2016 przedstawiono w kolejnej tabeli. Jako nowo rozpoznane zachorowania przyjęto chorych, dla których w danym roku oraz w dwóch kolejnych latach odnotowano udzielenie co najmniej dwóch świadczeń z powodu szpiczaka plazmocytozy (mnogiego) i równocześnie nie stwierdzono udzielenia takich świadczeń w latach poprzednich.

dotyczące liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.54 w latach 2017-2020 pozyskano ze Sprawozdań z działalności NFZ [87, 88] i przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Liczba pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi w ramach programu lekowego B.54. [87, 88]

Produkt rozliczeniowy	Liczba pacjentów			
	2017	2018	2019	01-06.2020
LENALIDOMIDUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) – 1 MG	1 448	1 633	1 950	1 582
POMALIDOMIDUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) – 1 MG	0	65	411	306
DARATUMUMABUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) – 1 MG	0	0	97	201
KARFILZOMIB - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	0	0	59	92
Suma	1 448	1 698	2 517	2 181

*Dane za I półrocze (styczeń – czerwiec 2021 r.)

2.7.2. Wielkość populacji docelowej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

2.8. Obciążenie społeczno-ekonomiczne

Szpiczak plazmocytowy jest nieuleczalnym nowotworem układu krwiotwórczego. Podstawowym celem terapii jest przede wszystkim zahamowanie rozwoju choroby oraz wydłużenie i poprawa jakości życia pacjenta.

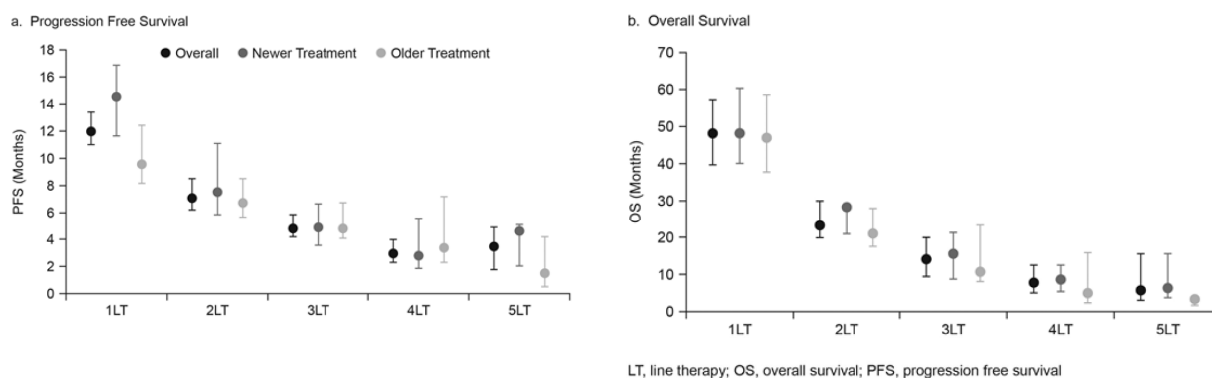
Objawy choroby zwykle nie są charakterystyczne. Chorobę wywołuje rozrost zmutowanych komórek plazmatycznych obecnych w szpiku kostnym, które wypierają zdrowe komórki, powodując stopniowe niszczenie kości, co prowadzi do utraty zdolności do samodzielnej egzystencji. Ból w kościach, patologiczne złamania, zaburzenia neurologiczne, ucisk szpiku kostnego i hiperkalcemia, czyli główne objawy uszkodzenia kości, występują w 89% przypadków [53]. Obecność nowotworu w tkance kostnej zwiększa dodatkowo stężenie jonów H⁺, które są mediatorami w procesie powstawania bólu. W wyniku choroby pojawiają się zmiany osteolityczne, a w konsekwencji może dochodzić do złamań patologicznych, co nasila ból, który znacznie ogranicza aktywność chorych i nasila zaburzenia nastroju [62]. Ponadto spośród nowotworów hematologicznych szpiczak w największym stopniu powoduje zaburzenia odporności, co wpływa na zwiększoną częstość infekcji. **Wszystkie te dolegliwości sprawiają, że szpiczak plazmocytowy mocno wpływa na jakość życia osoby chorej.**

Na jakość życia chorych ze szpiczakiem wpływają zatem zarówno kwestie wynikające z postępującego procesu chorobowego, jak również związane z dostępem do nowoczesnych terapii [91]. Wczesna diagnostyka choroby

oraz dostęp do optymalnego leczenia potrafią znacznie wydłużyć czas życia pacjenta, a dzięki nowoczesnym terapiom, szpiczak plazmocytowy z choroby nieuleczalnej staje się chorobą przewlekłą [39, 45, 46].

Pomimo poprawy oczekiwanej długości życia dzięki nowym terapiom, rokowanie ulega skróceniu wraz z postępem choroby i jest szczególnie złe po drugim nawrocie [95, 96]. U prawie wszystkich pacjentów następuje progresja, a choroba nadal ewoluuje ze złośliwymi klonami komórek plazmatycznych, co powoduje nawrót choroby. We wcześniejszych stadiach MM staje się coraz bardziej oporny na leczenie, a odsetek pacjentów reagujących na leczenie oraz czas trwania odpowiedzi zmniejszają się po każdym nawrocie, tj. z każdą kolejną linią leczenia [95, 96].

Wykres 8. Przeżyte bez progresji choroby (PFS) oraz przeżyte całkowite (OS) w zależności od linii leczenia (1L, 2L, 3L, 4L, 5L) oraz zastosowanych terapii (nowsze vs starsze*) na podstawie rzeczywistej praktyki klinicznej [96]



*„Starsze terapie” (ang. *older treatment*) i „nowsze terapie” (ang. *newer treatment*) w oparciu o to, czy leki stosowane w danej linii leczenia zostały zatwierdzone przez FDA przed, czy po 2013 roku.

Dowody pochodzące z badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real-world data*, RWD) wskazują, że około jedna trzecia pacjentów z RRMM ma złe rokowanie i jest trudna do leczenia ze względu na profil choroby i/lub wiek oraz związek z chorobami współistniejącymi. Oprócz złego rokowania, ograniczona dostępność nowoczesnych terapii sprawia, że decyzje dotyczące leczenia są w dalszym ciągu bardzo trudne.

Szpiczak plazmocytowy często prowadzi do uszkodzenia innych tkanek i narządów – szczególnie układu kostno-szkieletowego, nerek, układu odpornościowego. Leczenie szpiczaka wiąże się także z licznymi działaniami niepożądanymi, takimi jak niedokrwistość, obniżenie liczby białych krwinek, zakrzepica czy polineuropatia [39, 45, 46].

W publikacji *Mess 2018* [62] opisano wyniki oceny jakości życia chorych na szpiczaka plazmocyтового. Badanie przeprowadzono w Katedrze i Klinice Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu (wzięło w nim udział 95 chorych, 61 kobiet oraz 34 mężczyzn leczonych z powodu szpiczaka plazmocyтового). Wyniki badań zebrano w latach 2017–2018. W pracy zastosowano następujące narzędzia badawcze: kwestionariusz oceny sprawności chorych – skalę Karnofsky’ego, skalę do oceny stanu psychicznego chorych – skalę HADS, skalę do samooceny objawów depresji – skalę Zunga, oraz skalę do oceny jakości życia pacjentów – skalę MY-20. Analiza danych zebranych za pomocą skali Karnofsky’ego wykazała, że średnia liczba punktów uzyskanych przez ankietowanych wynosiła 72,66 (SD = 15,94) na 100 możliwych, co oznacza, że przeciętnie stan pacjentów można było określić jako „*stan niemożności wykonywania pracy lub prawidłowej aktywności przy zachowanej zdolności do samoobsługi*”. Stwierdzono również, że 47,87% ankietowanych miało wyraźne zaburzenia lękowe, natomiast 29,79% – wyraźne

zaburzenia depresyjne wg skali HADS. Analiza danych uzyskanych na podstawie kwestionariusza Zunga wykazała, że ponad 50% badanych miało objawy depresji o różnym stopniu nasilenia. Najczęstszym miejscem występowania dolegliwości bólowych u pacjentów był kręgosłup (46,3%). Pozostałe dolegliwości bólowe zlokalizowane były w okolicach barków (26,3%) i miednicy (26,3%) oraz ból neuropatyczny stóp (27,4%). Z kolei najmniejsze dolegliwości bólowe zlokalizowane były w rejonie żuchwy (2,11%), brzucha (3,2%), twarzy (4,3%) i łopatek (5,3%). Wykazano też istnienie zależności pomiędzy nasileniem bólu, a poziomem sprawności oraz występowaniem objawów depresji wg skali Zunga – pacjenci, którzy zgłaszali większe nasilenie bólu, charakteryzowali się niższym stopniem sprawności oraz większym nasileniem objawów depresji. Stwierdzono ponadto, że im większa liczba lokalizacji bólu, tym niższy poziom sprawności pacjenta oraz większe nasilenie objawów depresji w skali Zunga. Analiza danych uzyskanych dzięki kwestionariuszowi QLQ-MY20 wykazała, że na skali symptomów pacjenci silniej odczuwali skutki uboczne terapii niż objawy choroby. Natomiast na skalach funkcjonalnych chorzy nieco lepiej postrzegali swoją przyszłość niż swoje ciało [62]. **Bazując na powyższej publikacji pacjenci ze szpiczakiem plazmocytowym prezentują szerokie spektrum objawów klinicznych, a wielu chorych cierpi z powodu dolegliwości bólowych, które mają bezpośredni wpływ na obniżenie sprawności fizycznej, a także wystąpienie zaburzeń lękowo-depresyjnych oraz obniżenie ogólnej jakości życia.**

Zgodnie z opinią otrzymaną w czasie prac nad raportem OT.422.66.2019 dla leku Kyprolis (karfilzomib) we wskazaniu szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0) do skutków choroby należą: **przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba oraz obniżenie jakości życia [6, 7].**

W raporcie z 2020 r. dotyczącym szpiczaka plazmocytozowego przygotowanym przez Fundację Carita przedstawiono zwięzłe i kompleksowe podsumowanie sytuacji chorych ze szpiczakiem w Polsce. Autorzy raportu w sposób przeglądowy przedstawili m.in. ograniczenia wynikające z braku dostępności refundacyjnej wielu cząsteczek. W raporcie wskazuje się, że dostęp do innowacyjnych terapii stosowanych w leczeniu szpiczaka plazmocytozowego jest w Polsce suboptymalny. **Dostęp do leków odbiega nie tylko od standardów refundacji leków w krajach Europy Zachodniej (np. Niemcy, czy Francja), ale również polscy pacjenci mają węższy dostęp w porównaniu do państw regionu Europy Środkowo – Wschodniej.** Pacjenci z takich państw jak Czechy, Węgry, Słowacja, ale również z krajów bałtyckich, mają zapewniony szerszy dostęp do farmakoterapii – co w oczywisty sposób przekłada się na dłuższe przeżycia pacjentów chorych na szpiczaka plazmocytozowego. Autorzy publikacji podkreślają, że sytuacja ta wymaga pilnej poprawy. Obserwując losy pacjentów z innych krajów Europy, stwierdza się, że szpiczak jest chorobą, która pod warunkiem dobrze dobranej terapii, nie przeszkadza w prowadzeniu aktywnego, dobrej jakości życia [12].

Podsumowując, objawy szpiczaka plazmocytozowego w znacznym stopniu obniżają jakość życia pacjentów. Choroba powoduje silne bóle kostne, złamania kości, nawracające infekcje bakteryjne i wirusowe, czy poważne zaburzenia pracy nerek. Szpiczak ogranicza chorym możliwość pracy zawodowej i pełnienia dotychczasowych ról społecznych. Chorzy często wymagają pomocy w wykonywaniu codziennych czynności i ciągłej opieki [39, 45, 46]. Efekty uboczne stosowanych terapii, ból odczuwany w związku z chorobą, ciągłe zmęczenie, a także częste wizyty w szpitalu dezorganizują życie codzienne, wymuszają ograniczenie aktywności zawodowej i życia towarzyskiego, powodują zależność od pomocy innych, a także ograniczenie lub rezygnację z aktywności fizycznej. Choroba ma wpływ również na życie opiekunów pacjenta, szczególnie na ich sytuację zawodową. Zarówno pacjenci, jak i opiekunowie zwracają również uwagę na problem z dostępnością nowych terapii w Polsce. Mają świadomość, że na świecie pojawiają się nowe, skuteczne leki. Lata oczekiwania na kolejne terapie oraz ograniczenia dostępu związane z zapisami programów leków budzą gniew i frustrację [92].

Wszystko to sprawia, że właściwa opieka nad chorym na szpiczaka wymaga ścisłej współpracy między lekarzem a chorym i jego rodziną. Współpraca ta prowadzi nie tylko do wydłużenia życia, ale także poprawy jego jakości,

lepszego funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego i socjalnego chorego. Podstawą tej współpracy jest zrozumienie istoty schorzenia, zasad terapii, roli leczenia wspomagającego, a także aspektów socjalnych związanych z chorobą [91].

Z tego względu do leczenia pacjentów należy podchodzić holistycznie, z uwzględnieniem zarówno objawów somatycznych, jak i dolegliwości psychicznych. Ponadto decyzje dotyczące leczenia są niezwykle ważne dla przeżycia i jakości życia pacjenta ze szpiczakiem.

2.8.1. Kwestionariusze oceny jakości życia

Do oceny jakości życia w szpiczaku plazmocytowym służą następujące kwestionariusze [79]:

- **EORTC QLQ-C30** – moduł dla chorób nowotworowych Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Nowotworów (EORTC QLQ-C30, ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core Module 30 (QLQ-C30)*) zawiera 30 pytań i składa się z pięciu skal funkcjonalnych (funkcjonowanie fizyczne, w rolach życiowych, emocjonalne, społeczne, poznawcze), trzech skal objawowych (zmęczenie, ból, nudności i wymioty) oraz skali oceniającej ogólny stan zdrowia i jakość życia (GHS/QoL, ang. *Global Health Status and Quality of Life scale*). Pozostałe pojedyncze pytania oceniają inne najczęściej zgłaszane objawy przez chorych na raka (duszność, utrata apetytu, zaburzenia snu, zaparcia i biegunki), a także wpływ choroby i leczenia na sytuację finansową (dwa ostatnie pytania dotyczą oceny ogólnego stanu zdrowia). Odpowiedzi na pytania zawarte w kwestionariuszu występują w postaci kilkupunktowej skali. Po zsumowaniu poszczególnych punktów uzyskuje się łączny wynik od 0 do 100;
- Dodatkowe podskale kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz QLQ-MY20 – ocena odpowiedzi podskali EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-MY20 (kwestionariusz jakości życia – moduł dla szpiczaka plazmocytowego (mnogiego), ang. *EORTC Quality of Life Questionnaire for Multiple Myeloma*, kwestionariusz pomocniczy dla QLQ-C30, obejmujący 4 skale związane z obrazem ciała, przyszłych perspektyw, działaniami niepożądanymi, objawami choroby; wszystkie wyniki są następnie liniowo przekształcone do skali od 0 do 100) dla kategorii: QLQ-C30 takich jak: zmęczenie, nudności/wymioty, ból, funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie w rolach społecznych oraz QLQ-MY20: działania niepożądane, skala objawów choroby.

Należy podkreślić, iż w zakresie zidentyfikowanych danych do głównego badania RCT (*ICARIA-MM*) dla ocenianej interwencji, przedstawiono ocenę jakości życia zarówno w oparciu o ww. kwestionariusze specyficzne dla chorób nowotworowych: EORTC QLQ-C30 oraz EORTC QLQ-MY20, jak również w oparciu o standardowy kwestionariusz EQ-5D-5L (ang. *European Quality of Life Working Group Health Status Measure 5 Dimensions, 5 Levels*). A zatem, analiza kliniczna dla schematu ISA+PPOM+DEX będzie zawierać ocenę klinicznie istotnych punktów końcowych odnoszących się do zależnej od zdrowia jakości życia. Ocena jakości życia w kontekście analizowanego problemu zdrowotnego jest nieodzownym elementem oceny terapii.

2.9. Aktualne postępowanie medyczne

Obecnie w leczeniu szpiczaka plazmocytowego dostępnych jest **7 klas leków** (leki immunomodulujące, inhibitory proteaz, inhibitory deacetylazy histonowej, przeciwciała monoklonalne, selektywne inhibitory eksportu jądrowego, cytostatyki, kortykosteroidy) oraz bisfosfoniany zapobiegające dalszym uszkodzeniom kości u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim). Tabelę z podziałem dostępnych leków na klasy zamieszczono poniżej [31, 40].

Tabela 19. Dostępne leki w terapii szpiczaka plazmocytoowego z podziałem na klasy [31, 40]

Klasa	Nazwa leku
Inhibitory proteaz	Karfilzomib, bortezomib, iksazomib
Leki immunomodulujące	Lenalidomid, talidomid, pomalidomid
Cytostatyki	Melfalan, winkrystyna, cyklofosfamid, etopozyd, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, bendamustyna
Kortykosteroidy	Deksametazon, prednizon, metyloprednizon
Inhibitory deacetylazy histonowej	Panobinostat
Przeciwciała monoklonalne	Daratumumab, elotuzumab, izatuksymab , belantamab mafodotinu*
Selektywne inhibitory eksportu jądrowego	Selineksor
Bisfosfoniany	Kwas zoledronowy, denosumab, pamidronian

*Belantamab mafodotinu jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1k skoniugowanym z produktem cytotoksycznym, który wiąże się z antygenem dojrzewania komórek B (ang. *B cell maturation antigen*, BCMA)

Analizę wytycznych praktyki klinicznej (polskich i zagranicznych) wykonano w oparciu o aktualne dokumenty opublikowane przez organizacje oraz towarzystwa naukowe. W tym celu przeszukano i przeanalizowano strony internetowe poniższych organizacji, które opracowują wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie z ostatnich 5 lat:

- *European Society for Medical Oncology* (ESMO) [63];
- *European Hematology Association / European Society for Medical Oncology* (EHA-ESMO) [28];
- *Instytut Hematologii i Transfuzjologii* (IHT) [47];
- *International Myeloma Working Group* (IMWG) [61];
- *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) [67];
- *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) [70];
- *Polska Grupa Szpiczakowa* (PGSz) [30];
- *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej* (PTOK) [49].

2.9.1. Polskie wytyczne praktyki klinicznej

Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej (2018/2019) wskazują na możliwość zastosowania schematów 2-, 3- i 4-lekowych w leczeniu szpiczaka opornego lub nawrotu choroby. Autorzy wytycznych podkreślają, że ze względu na zróżnicowanie badanych grup chorych oraz brak badań randomizowanych bezpośrednio porównujących najnowsze dostępne terapie, utrudniona pozostaje ocena porównawcza skuteczności poszczególnych schematów, wykazująca wyższość jednego leczenia nad innym. W związku z powyższym, **zaleca się zindywidualizowane podejście do chorego z uwzględnieniem ogólnych wytycznych** [30].

Wybór leczenia

Na wybór metody leczenia istotny wpływ ma stopień zaawansowania choroby, wcześniejsze leczenie, czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie, wiek, kondycja fizyczna pacjenta, choroby współistniejące oraz dostęp do nowych terapii. Podejmując decyzję odnośnie do schematu leczenia powinno się uwzględnić przynajmniej **jeden alternatywny lek nowej generacji, w połączeniu z kortykosteroidem i/lub cytostatykiem** w układzie, na który nie rozwinęła się oporność i który nie przyczyni się do nieakceptowalnej toksyczności [30].

Za wysoce skuteczny uznawany jest schemat leczenia zawierający **skojarzenie inhibitora proteasomu z lekiem immunomodulującym i deksametazonem**. W pozostałych przypadkach należy je kojarzyć z kortykosteroidami (z reguły deksametazonem) oraz cytostatykami alkilującymi lub antracyklinowymi, co zwiększa odsetek odpowiedzi na leczenie [30].

Nie jest zalecane włączenie leczenia, które stosowano przy rozpoznaniu, ze względu na zwiększenie ryzyka rozwoju oporności. Natomiast rekomendowane jest, aby pacjenci byli kwalifikowani do badań klinicznych.

Polskie wytyczne z 2018/2019 roku uwzględniają talidomid, bortezomib, lenalidomid oraz pomalidomid, jak i inne leki nowej generacji dostępne w badaniach klinicznych jako terapie możliwe do zastosowania w leczeniu pierwszego, jak i kolejnych nawrotów.

W przypadku przeciwwskazań do stosowania bortezomibu podstawą leczenia powinien być lenalidomid +/- deksametazon (LEN+DEX). Chorzy, u których stosowano w pierwszej linii protokoły leczenia zawierające bortezomib, w nawrocie powinni otrzymywać schematy zawierające lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem lub/i bortezomibem. U pacjentów opornych na bortezomib z RRMM i niewydolnością nerek zaleca się leczenie lenalidomidem, karfilzomibem lub pomalidomidem [30].

Wytyczne Instytutu Hematologii i Transfuzjologii oraz Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, dotyczące leczenia nawrotów i oporności w szpiczaku plazmocytowym zostały opracowane w 2013 roku, brak jest aktualniejszych zaleceń uwzględniających dostępne dowody kliniczne. Rekomendują one w pierwszym nawrocie zastosowanie schematów leczenia zawierających bortezomib, natomiast w kolejnych nawrotach choroby terapie obejmujące lenalidomid [47].

W wytycznych PTOK 2013 podano, iż w przypadku wytworzenia się oporności na bortezomib i lenalidomid należy rozważyć możliwość leczenia nowymi lekami: inhibitorem proteasomu II generacji — karfilzomibem — oraz nowym lekiem immunomodulującym — pomalidomidem [49].

Pacjenci oporni na leczenie indukujące – ogólne zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej (2018/2019):

- wszyscy chorzy powinni być kwalifikowani do leczenia w badaniach klinicznych;
- pacjenci bez przeciwwskazań powinni być kwalifikowani do chemioterapii wysokodawkowanej z autoHSCT;
- terapia ratunkowa oparta na bortezomibie jest zalecana dla chorych nietolerujących talidomidu lub opornych na ten lek w pierwszej linii, w przypadku oporności na bortezomib chorzy powinni być leczeni schematami z lenalidomidem, ewentualnie z bendamustyną;
- chorzy z polineuropatią obwodową stopnia >2, powinni być leczeni układami z lenalidomidem, ewentualnie z bendamustyną;
- chorzy podwójnie oporni powinni otrzymywać leczenie w oparciu o schemat POM+DEX (pomalidomid + deksametazon).

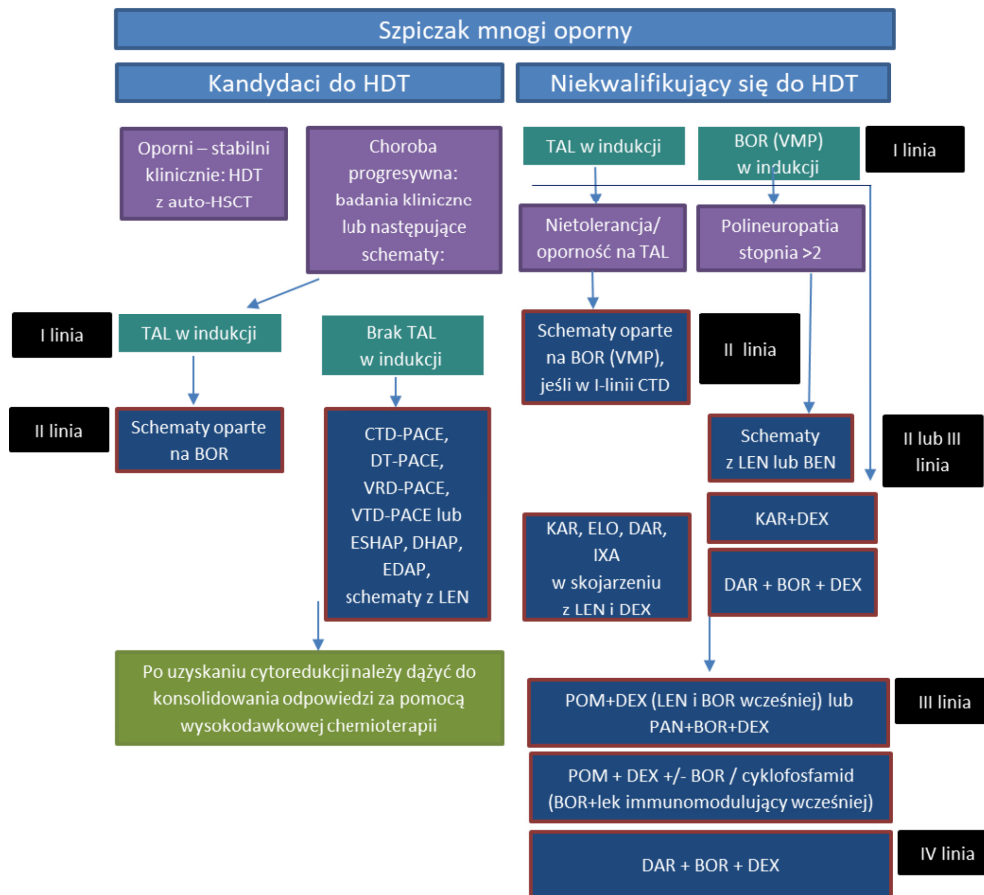
Pacjenci z nawrotem – ogólne zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej (2018/2019):

- wybór sposobu leczenia nawrotu powinien być dokonany z uwzględnieniem czynników takich jak przebyte leczenie i jego skuteczność, czas utrzymywania się odpowiedzi na ostatnie leczenie, toksyczne następstwa leczenia, stan biologiczny chorego, wiek, choroby współistniejące, wydolność nerek i szpiku oraz preferencje pacjenta;
- leczenie pierwszego jak i kolejnych nawrotów powinno opierać się na bortezomibie, lenalidomidzie lub pomalidomidzie, albo innych lekach nowej generacji dostępnych w badaniach klinicznych,
- do leczenia nawrotu należy wybrać lek nowej generacji alternatywny w stosunku do uprzednich linii leczenia i co do zasady **w układzie wielolekowym z deksametazonem +/- cytostatyk**, o ile nie ma przeciwwskazań,
- powtórzenie chemioterapii wysokodawkowej z autoHSCT należy rozważyć, jeżeli po pierwszej transplantacji odpowiedź utrzymywała się >18– 24 mies.

W załączniku (Tabela 40) przedstawiono szczegółową charakterystykę aktualnych polskich wytycznych klinicznych PGSz 2018/2019 [30] dotyczących leczenia dorosłych chorych na nawracającego lub opornego na leczenie szpiczaka plazmocytowego. Schematy leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego według PGSz 2018/2019 przedstawiono poniżej.

Mając na uwadze, że schematy oparte o bortezomib są w polskiej praktyce klinicznej standardowo stosowane w pierwszej linii leczenia, jak również ponownie w liniach kolejnych (np. w grupie pacjentów kwalifikujących się do przeszczepienia, w grupie pacjentów z długim okresem remisji), bardzo często dochodzi do powstania oporności na bortezomib [30, 51]. Polskie wytyczne PGS z 2018/2019 r. nie uwzględniają produktu leczniczego Sarclisa®, ponieważ w 2020 r. lek został zarejestrowany i dopuszczony do obrotu. **Zastosowanie schematu ISA+POM+DEX w omawianej grupie pacjentów, którego składnikiem nie jest bortezomib, zapewnia utrzymanie skuteczności terapii, unikając problemów wynikających z podania w kolejnych liniach leku, na który wcześniej wystąpiła oporność.**

Schemat 2. Schemat leczenia opornego MM (Źródło: Opracowanie własne na podstawie PGSz 2018/2019)



Schemat 3. Schemat leczenia nawrotowego MM (Źródło: Opracowanie własne na podstawie PGSz 2018/2019)



HDT – terapia wysokodawkowana (ang. *high dose therapy*)
 HSCT –Transplantacja komórek krwiotwórczych
 CTD-PACE: CYK + TAL + DEX + CIS + DOX + CYK + ETO
 VRD-PACE: BOR + LEN + DEX + CIS + DOX+ CYK + ETO
 VTD-PACE: BOR + DEX + TAL + CIS + DOX + CYK + ETO

ESHAP: ETO + metyloprednizolon + cytarabina + CIS
 EDAP: ETO + CIS + DEX + cytarabina + G-CSF
 VMP: BOR + MEL + PRE
 CTD: CYK + TAL + DEX
 DT-PACE: TAL + DEX + CIS + DOX + CYK + ETO

2.9.2. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej

Poniżej w tabeli zaprezentowano zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu pacjentów z opornym/nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym (mnogim).

Tabela 20. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu pacjentów z opornym/nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym (mnogim)

Organizacja/Rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego
<p><i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2021 [67]</i></p>	<p>Terapię wcześniej leczonego nawrotowego / opornego na leczenie MM rozważa się w następujących sytuacjach klinicznych: pacjenci z nawrotem choroby po allogenicznym lub autologicznym SCT; pacjenci z pierwotną PD po wstępnym autologicznym lub allogenicznym SCT; oraz pacjenci niekwalifikujący się do SCT z postępującą lub nawracającą chorobą po początkowej terapii podstawowej.</p> <p>Dostępne są różne terapie jako opcje dla wcześniej leczonego MM w zależności od wcześniejszej terapii i czasu trwania odpowiedzi. Opcje obejmują terapię ogólnoustrojową; SCT (dla kwalifikujących się pacjentów, którzy nie otrzymali SCT w ramach początkowego leczenia); lub badanie kliniczne. Dla tych, którzy mieli autologiczny SCT w ramach początkowego leczenia i mieli trwałą odpowiedź lub mieli SD, należy rozważyć drugie przeszczepienie w badaniu klinicznym lub poza nim w momencie nawrotu / progresji choroby.</p> <p>Jeżeli nawrót nastąpił powyżej 6 miesięcy po zakończeniu początkowej terapii podstawowej, pacjenci mogą być leczeni ponownie według tego samego schematu podstawowego (tj. powtórzenie terapii indukcyjnej). Poniżej przedstawiono schematy dla pacjentów z wcześniej leczoną chorobą.</p> <p>Preferowane schematy leczenia (schematy 3-lekowe):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ BOR+LEN+DEX; ▪ KAR+LEN+DEX (kategoria 1)^A; ▪ DAR+BOR+DEX (kategoria 1); ▪ DAR+KAR+DEX (kategoria 1); ▪ DAR+LEN+DEX (kategoria 1); ▪ ISA+POM+DEX (kategoria 1)^B ▪ IXA+LEN+DEX (kategoria 1)^A ▪ IXA+POM^C+DEX; ▪ BOR+POM^C+DEX (kategoria 1). <p>Schemat ISA+POM+DEX jest rekomendowany przez NCCN 2021 w populacji pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze terapie, w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu.</p> <p>Inne rekomendowane schematy leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • schemat 1-lekowy: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Belantamab mafodotin u pacjentów z nawrotem, którzy otrzymali co najmniej 4 wcześniejsze terapie, w tym inhibitor proteasomów (PI) i lek immunomodulujący (IMiD), przeciwciało monoklonalne anyt-38; • schemat 2-lekowy: <ul style="list-style-type: none"> ▪ KAR+DEX (KAR podawany 2 razy w tyg.) jako opcja terapeutyczna dla pacjentów z RRMM (kategoria 1) • schematy co najmniej 3-lekowe:

Organizacja/Rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ELO+LEN+DEX: opcja u pacjentów wcześniej leczonych MM (kategoria 1); ▪ BEN+BOR+DEX, BEN+LEN+DEX, BOR+LipDOX+DEX (kategoria 1), BOR+CYK+DEX, KAR+CYK+DEX, CYK+LEN+DEX, DAR+CYK+BOR+DEX, IXA+CYK+DEX: opcja terapeutyczna u pacjentów z RRMM; ▪ ELO+BOR+DEX, POM+CYK+DEX (kategoria 1): opcja terapeutyczna u pacjentów z RRMM, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię; ▪ ELO+POM+DEX, PAN+BOR+DEX: opcja terapeutyczna u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej dwie wcześniejsze terapie, w tym IMiD i bortezomib; ▪ DAR+POM+DEX, POM+KAR+DEX: opcja terapeutyczna u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej dwie wcześniejsze terapie, w tym IMiD i bortezomib, i wykazali postęp choroby w ciągu 60 dni od zakończenia ostatniej terapii. <p><u>Schematy leczenia użyteczne w pewnych okolicznościach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • schematy 1-lekowe: <ul style="list-style-type: none"> ▪ DAR w monoterapii: u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 3 wcześniejsze linie leczenia, w tym inhibitor proteasomów (PI) i lek immunomodulujący (IMiD) lub którzy są podwójnie oporni na PI i IMiD; ▪ LEN, POM: u pacjentów, którzy nie tolerują sterydów; ▪ Bendamustyna, jako opcja terapeutyczna dla pacjentów z RRMM; • schematy 2-lekowe: <ul style="list-style-type: none"> ▪ POM+DEX jako opcja terapeutyczna u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej dwie wcześniejsze terapie, w tym IMiD i bortezomib, i wykazali progresję choroby w ciągu 60 dni od zakończenia ostatniej terapii (kategoria 1); ▪ BOR+DEX oraz LEN+DEX jako opcja terapeutyczna dla pacjentów z RRMM (kategoria 1); ▪ IXA+DEX oraz PAN+KAR jako opcja terapeutyczna dla pacjentów z RRMM, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię; ▪ PAN+KAR jako opcja terapeutyczna dla pacjentów z wcześniej leczonym MM; ▪ SEL+DEX jako opcja terapeutyczna u pacjentów z RRMM, którzy otrzymali co najmniej cztery wcześniejsze terapie oraz oporni na co najmniej dwie wcześniejsze terapie na PI oraz na co najmniej dwie z udziałem IMiD oraz przeciwciała monoklonalnego anti-CD38. ▪ Venetolaks+DEX tylko dla pacjentów z ryzykiem cytogenetycznym: t(11; 14). • schematy co najmniej 3-lekowe: <ul style="list-style-type: none"> ▪ KAR+CYK+TAL+DEX jako opcja terapeutyczna dla RRMM; ▪ PAN+LEN+DEX jako opcja terapeutyczna u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej dwie wcześniejsze terapie, w tym IMiD i bortezomib; ▪ SEL+POM+DEX jako opcja terapeutyczna u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej dwie wcześniejsze terapie, w tym IMiD i bortezomib, i wykazali progresję choroby w ciągu 60 dni od zakończenia ostatniej terapii; ▪ SEL+DAR+DEX. <p>Wytyczne NCCN 2021 wskazują na zastosowanie kombinacji wielolekowych takich jak: DCEP, DT- PACE i VTD-PACE jako opcji terapeutycznej u pacjentów z agresywnym nawrotem choroby.</p>
<p>National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2021 [72]</p>	<p><u>Pierwszy nawrót</u></p>

Organizacja/Rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ BOR monoterapia (u osób, które po pierwszym nawrocie otrzymały jedną wcześniejszą terapię i które przeszły lub nie kwalifikują się do przeszczepu szpiku kostnego). ▪ KAR+DEX (mieli wcześniej tylko 1 terapię, która nie obejmowała bortezomibu); ▪ LEN+DEX (mieli wcześniej tylko 1 terapię obejmującą bortezomib) ▪ DAR+BOR+DEX (u osób, które wcześniej były poddane 1 terapii). <p><u>Nawrót po pierwszym przeszczepie</u></p> <p>Ponowny autologiczny przeszczep komórek macierzystych jest zalecany u osób z zakończoną reindukcją terapii bez progresji i z odpowiedzią trwającą ponad 24 msc. po pierwszym przeszczepieniu.</p> <p><u>Kolejne nawroty</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ IXA+LEN+DEX (jako 3 lub 4 linia terapii); ▪ PAN+BOR+DEX (pacjenci z RRMM, którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze schematy leczenia, w tym bortezomib i środek immunomodulujący); ▪ LEN+DEX (jako ≥3 linia leczenia); ▪ ISA+POM+DEX (4 linia leczenia tj. u pacjentów z RRMM, którzy otrzymali wcześniej trzy linie leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów, i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu); ▪ DAR monoterapia (u pacjentów, u których poprzednia terapia obejmowała inhibitor proteasomu i immunomodulator, i których choroba postępowała podczas ostatniej terapii, tylko jeśli otrzymali daratumumab po 3 poprzednich terapiach); ▪ POM+DEX (po 3 poprzednich terapiach obejmujących zarówno lenalidomid, jak i bortezomib).
<p><i>European Hematology Association / European Society for Medical Oncology (EHA-ESMO) 2021 [28]</i></p>	<p><u>Leczenie pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem mnogim:</u></p> <p>2 linia leczenia MM po terapii BOR+LEN+DEX podawanej w 1. linii leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ KAR+LEN+DEX [I, A], DAR+LEN+DEX [I, A], ELO+LEN+DEX [I, A], POM+BOR+DEX [I, A], DAR+KAR+DEX [I, A], ISA+KAR+DEX [I, A], IXA+LEN+DEX [I, A], SEL+BOR+DEX [I, A] – dla pacjentów wrażliwych na LEN; ▪ POM+BOR+DEX [I, A], DAR+KAR+DEX [I, A], ISA+KAR+DEX [I, A], SEL+BOR+DEX [I, A] – dla pacjentów opornych na LEN; ▪ KAR+LEN+DEX [I, A], DAR+LEN+DEX [I, A], ELO+LEN+DEX [I, A], POM+BOR+DEX [I, A], DAR+KAR+DEX [I, A], DAR+BOR+DEX [I, A], ISA+KAR+DEX [I, A], SEL+BOR+DEX [I, A], VEN+BOR+DEX± [I, A] – dla pacjentów wrażliwych na BOR; ▪ DAR+KAR+DEX [I, A], ISA+KAR+DEX [I, A] – dla pacjentów opornych na LEN i BOR. <p>2 linia leczenia MM po terapii DAR+LEN+DEX^{§§} podawanej w 1. linii leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ POM+BOR+DEX, KAR+DEX, ELO+LEN+DEX, KAR+LEN+DEX, IXA+LEN+DEX, SEL+BOR+DEX, VEN+BOR+DEX± – dla pacjentów wrażliwych na LEN; ▪ POM+BOR+DEX, KAR+DEX, SEL+BOR+DEX, VEN+BOR+DEX± – dla pacjentów opornych na LEN. <p>2 linia leczenia MM po terapii DAR+BOR+MEL+DEX^{§§} lub DAR+BOR+TAL+DEX^{§§} podawanych w 1. linii leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ELO+LEN+DEX, KAR+LEN+DEX, IXA+LEN+DEX, BOR+LEN+DEX, SEL+BOR+DEX, KAR+DEX, VEN+BOR+DEX± – dla pacjentów wrażliwych na BOR; ▪ ELO+LEN+DEX – dla pacjentów opornych na BOR. <p><u>W leczeniu drugiego i następnych nawrotów (≥3 linia leczenia):</u></p>

Organizacja/Rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ DAR+KAR+DEX [I, A], ISA+POM+DEX [I, A], ELO+POM+DEX [II, B], ISA+KAR+DEX [I, A], DAR+POM+DEX [II, B][†] – dla pacjentów opornych na LEN i BOR; ▪ DAR+KAR+DEX [I, A], ISA+POM+DEX [I, A], ELO+POM+DEX [II, B], ISA+KAR+DEX [I, A], DAR+POM+DEX [II, B], DAR+BOR+DEX [I, A], SEL+BOR+DEX [I, A], VEN+BOR+DEX^{††} [I, A] – dla pacjentów opornych na LEN oraz wrażliwych na inhibitor proteasomów; ▪ POM+CYK+DEX [II, B], DAR w monoterapii [I, A] – mniej preferowane opcje leczenia (alternatywnie); ▪ SEL+DEX [II, B], belantamab mafodotin [II, B] – dla pacjentów, u których występuje oporność na inhibitor proteasomów (PI), lek immunomodulujący (IMiD) oraz przeciwciało monoklonalne anyt-38 (potrójna oporność); ▪ Badanie kliniczne. <p>Diagramy wskazanych powyżej wytycznych EHA-ESMO 2021 wraz z objaśnieniem poziomu dowodów naukowych oraz kategorii rekomendacji przedstawiono w załączniku 9.3.</p>
<p><i>European Society for Medical Oncology (ESMO) 2017 [63]</i></p>	<p><u>Pierwszy nawrót po indukcji opartej na lekach immunomodulujących:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ schemat 2-lekowy: KAR+DEX, BOR+DEX; ▪ schemat 3-lekowy oparty na BOR: DAR+BOR+DEX lub PAN+BOR+DEX lub ELO+BOR+DEX lub BOR + cyklofosfamid + DEX. <p><u>Pierwszy nawrót po indukcji opartej na bortezomibie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ schemat 2-lekowy: LEN+DEX; ▪ schemat 3-lekowy: DAR+LEN+DEX, KAR+LEN+DEX, IXA+LEN+DEX, ELO+LEN+DEX. <p><u>W leczeniu drugiego i następnych nawrotów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ POM+DEX jako podstawa + cyklofosfamid lub IXA lub BOR lub DAR lub ELO; ▪ DAR w monoterapii lub terapii skojarzonej; ▪ Badanie kliniczne.
<p><i>Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) 2017 [29]</i></p>	<p><u>Pierwszy nawrót:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Podczas terapii podtrzymującej: <ul style="list-style-type: none"> łagodny nawrót po leczeniu LEN: DAR+BOR+DEX lub IXA+CYK+DEX łagodny nawrót po leczeniu BOR: IXA+LEN+DEX, DAR+LEN+DEX Nawrót podczas leczenia podtrzymującego LEN: KAR+POM+DEX lub DAR+BOR+DEX Nawrót podczas leczenia podtrzymującego BOR: DAR+LEN+DEX • Po przerwaniu leczenia <ul style="list-style-type: none"> Nawrót po przerwaniu leczenia z powodu głębokiej odpowiedzi na leczenie lub toksyczności terapii: KAR+LEN+DEX lub DAR+LEN+DEX łagodny nawrót po przerwaniu leczenia LEN: IXA+LEN+DEX lub ELO+LEN+DEX <p><u>Drugi i kolejne nawroty:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pojedyncza oporność <ul style="list-style-type: none"> ○ Na leki immunomodulujące: DAR+BOR+DEX ○ Na inhibitor proteazy: DAR+LEN+DEX • Podwójna oporność (LEN+BOR/ IXA): DAR+POM+DEX lub DAR+POM+CYK+DEX lub KAR+POM+DEX lub KAR+LEN+DEX;

Organizacja/Rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego
	<ul style="list-style-type: none"> • Potrójna oporność (LEN+BOR/IXA+KAR): DAR+POM+DEX lub DAR+POM+CYK+DEX. <p>Potrójna oporność (LEN+BOR/IXA+POM): schematy oparte na DAR lub na leku alkilującym lub schematy z inhibitorem proteazy+PAN;</p>
<p>International Myeloma Working Group (IMWG) 2016 [61]</p>	<p>Pierwszy nawrót:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie i przerwa od leczenia wyniosła 6-9 msc. można ponownie podać wcześniej przyjmowaną terapię. • U pacjentów, którzy w pierwszej linii nie mieli auto-HSCT lub mieli długotrwałą odpowiedź po jego przeprowadzeniu, należy rozważyć auto-HSCT. • U pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją stosowanego leczenia, należy wprowadzić schemat z co najmniej 1 nowym lekiem. • Wybór leków do schematów opartych na LEN, BOR lub obu równocześnie jest dobrowolny, uzależniony od indywidualnych preferencji i stanu zdrowia pacjenta. • Schematy 3- lub 4-lekowe są rekomendowane u pacjentów ze złymi cechami rokowniczymi w momencie nawrotu. • U pacjentów z opornym szpiczakiem i/lub nietolerancją na BOR i LEN zaleca się stosowanie KAR i POM w skojarzeniu z DEX. <p>Kolejne nawroty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rekomendowane jest podanie schematu ratunkowego z co najmniej jednym lekiem, dla którego nie wykazano oporności lub nietolerancji. • U pacjentów z agresywną postacią choroby rekomenduje się schematy 3- 4-lekowe. • Możliwe opcje terapeutyczne obejmują: <ul style="list-style-type: none"> ○ monoterapię: BOR, KAR, TAL, LEN; ○ schemat 2-lekowy: BOR+DEX, BOR+DOX, TAL+DEX, LEN+DEX, POM+DEX, LEN+BOR; ○ schemat 3-lekowy: BOR+TAL+DEX, CYK+BOR+PRE, CYK+LEN+DEX, CYK+TAL+DEX, LEN+BOR+DEX, BEN+BOR+DEX, BEN+LEN+DEX, TAL+DOX+DEX, KAR+LEN+DEX; ○ schemat 4-lekowy: CYK+BOR+TAL+DEX, LEN+MEL+PRE+TAL. • U pacjentów z opornością na LEN i BOR zaleca się schemat oparty na KAR lub POM.

LEN – lenalidomid, DEX – deksametazon, IXA-iksazomib, KAR – karfilzomib, BOR – bortezomib, DAR – daratumumab, ELO – elotuzumab, POM – pomalidomid, DOX – dokсорubicyna, CYK – cyklofosfamid, PAN – panobinostat, TAL – talidomid, auto-HSCT – autologiczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych, PRE – prednizon, MEL – melfalan; ISA – izatuksymab; SEL – selineksor; VEN – wenetoklaks;

^A Badania kliniczne z tymi schematami obejmowały głównie pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni lenalidomidem lub ze szpiczakiem plazmocytowym (mnogim) wrażliwym na lenalidomid.

^B Wskazane dla pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze terapie, włączając lenalidomid i inhibitor proteasomu.

^C Wskazane dla pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze terapie, włączając leki immunomodulujące i inhibitor proteasomu i u których wystąpiła progresja choroby w trakcie ostatniej terapii lub w ciągu 60 dni od zakończenia ostatniej terapii

Kategoria zaleceń 1: jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o wysokiej jakości dowody;

±Pacjenci z t (11; 14); †Pacjenci, u których występuje progresja podczas comiesięcznego podawania DAR i są uważani za opornych na DAR;

¥Wszystkie zalecenia dla pacjentów, którzy w 1 linii leczenia otrzymują terapię opartą na DAR opierają się na konsensusie, ponieważ nie ma badań oceniających schematy leczenia 2 linii, które obejmowałyby pacjentów opornych na DAR lub otrzymujących DAR; † Dla DAR+POM+DEX opublikowane są tylko dane dla fazy IB; †† Dla pacjentów z t(11; 14) lub wysoki poziom BCL2

Produkt leczniczy Sarclisa® jest nowym lekiem, który niedawno został dopuszczony do obrotu (tj. na początku marca 2020 r. w USA [35] oraz pod koniec maja w Unii Europejskiej [93]). **Najbardziej aktualne wytyczne kliniczne (NCCN 2021, NICE 2021, EHA-ESMO 2021) rekomendują zastosowanie izatuksymabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu RRMM.** W przypadku wytycznych NCCN 2021 [67] schemat ISA+POM+DEX jest **preferowaną** opcją leczenia u pacjentów, **którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze terapie, włączając lenalidomid i inhibitor proteasomu (kategoria 1)**, natomiast **wytyczne NICE 2021 [72] zalecają ocenianą interwencję w czwartej linii leczenia,**

Terapia ISA+POM+DEX jest rekomendowana przez EHA-ESMO 2021 w leczeniu drugich i kolejnych nawrotów (≥3 linii leczenia RRMM), dla pacjentów opornych na LEN i BOR oraz opornych na LEN i wrażliwych na inhibitor proteasomów.

Amerykańskie wytyczne NCCN 2021 [67] zaznaczają, iż w pierwszej kolejności u pacjentów należy rozpocząć terapię 3-lekową, a w przypadku gdy nie jest to możliwe, terapię 2-lekową. Według najnowszych wytycznych NCCN z 2021 roku schemat 2–lekowy **POM+DEX** jest wymieniany jako **opcja terapeutyczna u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej dwie wcześniejsze terapie**, włączając leki immunomodulujące i inhibitor proteasomów, i u których wystąpiła progresja choroby w trakcie ostatniej terapii lub w ciągu 60 dni od zakończenia ostatniej terapii (podobnie jak IXA+POM+DEX, BOR+POM+DEX, POM+CYK+DEX, POM+KAR+DEX oraz SEL+POM+DEX). Inne schematy leczenia dedykowane ≥3 linii leczenia RRMM wymieniane w wytycznych to: DAR+POM+DEX, DAR+BOR+DEX, ELO+POM+DEX, PAN+KAR, PAN+BOR+DEX, PAN+LEN+DEX oraz DAR w monoterapii (≥4 linia leczenia).

Według wytycznych NICE z 2021 roku [72] schemat **POM+DEX** jest rekomendowany u pacjentów **po 3 poprzednich terapiach obejmujących zarówno lenalidomid, jak i bortezomib.** Wytyczne wymieniają także schematy: IXA+LEN+DEX jako 3 lub 4 linia terapii oraz PAN+BOR+DEX, LEN+DEX jako ≥3 linia leczenia.

Najnowsze wytyczne **EHA-ESMO** z 2021 r. [28] w leczeniu drugich i kolejnych nawrotów () dla pacjentów, którzy uprzednio stosowali lub wykazują oporność na LEN i BOR **rekomendują zastosowanie oprócz ocenianej interwencji (ISA+POM+DEX) takie schematy jak:** DAR+KAR+DEX [I, A], ELO+POM+DEX [II, B], ISA+KAR+DEX [I, A] oraz DAR+POM+DEX [II, B].

Według wytycznych **ESMO** z 2017 roku [63] w leczeniu drugiego i następnych nawrotów rekomendowany jest schemat **POM+DEX** jako podstawa + cyklofosfamid lub IXA lub BOR lub DAR lub ELO. Autorzy wytycznych ESMO wskazują, że wybór terapii zależy od czynników takich jak: wiek i stan pacjenta, choroby współistniejące, rodzaj, skuteczność i tolerancja poprzedniego leczenia, liczba wcześniejszych linii leczenia, dostępność pozostałych opcji terapeutycznych, odstęp czasu od poprzedniego leczenia oraz rodzaj nawrotu (kliniczny lub biochemiczny).

Według wytycznych **mSMART** z 2017 roku [29] u pacjentów z nawrotem podczas leczenia podtrzymującego LEN rekomendowany jest schemat leczenia **KAR+POM+DEX.** W przypadku drugiego i kolejnych nawrotów, rekomendowane są schematy, gdy występuje:

- podwójna oporność (LEN+BOR/IXA): DAR+POM+DEX lub DAR+POM+CYK+DEX lub KAR+POM+DEX;
- potrójna oporność (LEN+BOR/IXA+KAR): DAR+POM+DEX lub DAR+POM+CYK+DEX.

Według wytycznych **IMWG** z 2016 roku [61] w przypadku pierwszego nawrotu u pacjentów z opornym szpiczakiem i/lub nietolerancją na BOR i LEN zaleca się stosowanie **KAR i POM w skojarzeniu z DEX.** W przypadku kolejnych nawrotów rekomendowany jest m.in. schemat leczenia **POM+DEX.**

Podsumowując, autorzy odnalezionych wytycznych klinicznych wskazali, iż u pacjentów z nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, wybór kolejnych linii leczenia zależy od wielu czynników, m.in.: rodzaju, skuteczności i tolerancji poprzedniego leczenia, liczby wcześniejszych linii leczenia, odstępu czasu od poprzedniego leczenia czy rodzaju nawrotu.

3. INTERWENCJA [20]

3.1. Informacje o interwencji ocenianej

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Sarclisa® (substancja czynna: izatuksymab) podawany we wlewie dożylnym.

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) lek należy do grupy farmakoterapeutycznej: Przeciwciała monoklonalne, izatuksymab, kod ATC: L01XC38. Produkt leczniczy Sarclisa® jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim (ang. *multiple myeloma*, MM), którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa cykle leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów (ang. *proteasome inhibitor*, PI), i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu.

Wszystkie informacje dotyczące ocenianej interwencji zostały przedstawione na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Sarclisa® (izatuksymab) [20]. Charakterystyki leków: pomalidomid i deksametazon przedstawiono w Rozdziale 4.3.1. W tabeli poniżej zestawiono podstawowe informacje dotyczące wnioskowanego produktu leczniczego Sarclisa®.

Tabela 21. Podstawowe informacje dla produktu leczniczego Sarclisa® [20]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa, postać farmaceutyczna	Sarclisa®, 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Skład jakościowy i ilościowy	1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 20 mg izatuksymabu. Każda fiołka zawiera 100 mg izatuksymabu w 5 ml koncentratu (100 mg/5ml). Każda fiołka zawiera 500 mg izatuksymabu w 25 ml koncentratu (500 mg/25ml). Izatuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym (mAb) klasy immunoglobulin G1 (IgG1), wytwarzanym z linii komórek ssaków (jajnika chomika chińskiego, ang. <i>Chinese Hamster Ovary</i> , CHO).
Wygląd produktu leczniczego	Lek Sarclisa® jest koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji. Jest to roztwór w kolorze od bezbarwnego do jasnożółtego, zasadniczo niezawierający widocznych cząstek stałych. Lek Sarclisa® jest dostarczany w pudełku tekturowym zawierającym 1 lub 3 szklane fiołki.
Kod ATC, grupa terapeutyczna	L01XC38, Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w UE	30 maja 2020 r. [93]
Numer(-y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/20/1435/001 EU/1/20/1435/002 EU/1/20/1435/003
Podmiot odpowiedzialny	Sanofi-Aventis Groupe 54 rue La Boétie 75008 Paris Francja
Status leku sierociego (TAK/NIE)	NIE [33]^
Status refundacyjny w Polsce	Aktualny brak finansowania w ramach wykazu leków refundowanych w Polsce

^Produkt leczniczy Sarclisa® nie jest już lekiem sierocym. Pierwotnie został oznaczony jako lek sierocy w dniu 29 kwietnia 2014 r. W kwietniu 2020 r. na wniosek podmiotu odpowiedzialnego lek został wycofany z unijnego rejestru sierocych produktów leczniczych.

3.2. Mechanizm działania

Izatuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym IgG1, wiążącym się ze swoistym zewnątrzkomórkowym epitopem receptora CD38. CD38 jest glikoproteiną przezbłonową, która ulega w wysokim stopniu ekspresji na powierzchni komórek szpiczaka mnogiego.

W warunkach *in vitro* izatuksymab:

- działa na mechanizmy zależne od fragmentu Fc IgG, w tym na: cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał (ang. *antibody dependent cell mediated cytotoxicity*, ADCC), fagocytozę komórkową zależną od przeciwciał (ang. *antibody dependent cellular phagocytosis*, ADCP) i cytotoksyczność zależną od dopełniacza (ang. *complement dependent cytotoxicity*, CDC). Ponadto izatuksymab może spowodować śmierć komórek nowotworowych w wyniku indukcji apoptozy w mechanizmie niezależnym od fragmentu Fc;
- blokuje aktywność enzymatyczną białka CD38, które katalizuje syntezę i hydrolizę cyklicznej ADP-rybozy (cADPR), związku mobilizującego wapń. Izatuksymab hamuje produkcję cADPR z zewnątrzkomórkowego dwunukleotydu nikotynamido-adeninowego (NAD) w komórkach szpiczaka mnogiego;
- może aktywować komórki NK bez obecności docelowych komórek guza z ekspresją białka CD38;
- podawany w monoterapii - we krwi obwodowej obserwowano zmniejszenie bezwzględnych liczb komórek NK CD16+ i CD56+, limfocytów B CD19+, limfocytów T CD4+ i limfocytów T_{REG} (CD3+, CD4+, CD25+, CD127-);
- podawany w skojarzeniu z pomalidomidem powoduje zwiększenie lizy komórek szpiczaka mnogiego z ekspresją białka CD38 przez komórki efektorowe (ADCC) oraz w wyniku bezpośredniego uśmiercania komórek nowotworowych, w porównaniu z zastosowaniem samego izatuksymabu;
- w doświadczeniach na zwierzętach z użyciem modelu ksenoprzeszczepu ludzkiego szpiczaka mnogiego u myszy wykazano, że skojarzenie izatuksymabu z pomalidomidem powoduje zwiększenie aktywności przeciwnowotworowej w porównaniu z aktywnością izatuksymabu lub pomalidomidu w monoterapii.

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim stosowanie produktu leczniczego Sarclisa® w monoterapii prowadziło do indukcji klonalności w obrębie receptora limfocytów T, co wskazuje na rozwój adaptacyjnej reakcji immunologicznej.

3.3. Wskazanie do stosowania (na podstawie ChPL)

Produkt leczniczy Sarclisa® jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim (ang. *multiple myeloma*, MM), którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa cykle leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów (ang. *proteasome inhibitor*, PI), i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu.

3.4. Zalecane dawkowanie i sposób podania we wnioskowanym wskazaniu

Produkt leczniczy Sarclisa® powinien być podawany przez fachowy personel medyczny, z zapewnieniem dostępności sprzętu do resuscytacji.

Premedykacja

Przed wlewem produktu Sarclisa® należy zastosować premedykację z użyciem następujących produktów leczniczych, aby zmniejszyć ryzyko i nasilenie reakcji związanych z wlewem:

- deksametazon w dawce 40 mg, doustnie lub dożylnie (lub w dawce 20 mg doustnie lub dożylnie u pacjentów w wieku ≥ 75 lat),
- paracetamol w dawce od 650 mg do 1000 mg, doustnie (lub równoważny lek),
- antagoniści receptora H₂ (ranitydyna w dawce 50 mg dożylnie lub równoważny lek [np. cymetydyna]) lub doustne inhibitory pompy protonowej (np. omeprazol, esomeprazol),
- difenhydramina w dawce od 25 mg do 50 mg, dożylnie lub doustnie (lub równoważny lek [np. cetyryzyna, prometazyna, dekschlorfeniramina]). Podczas co najmniej pierwszych 4 wlewów preferowana jest droga dożylna.

Zalecana powyżej dawka deksametazonu (doustna lub dożylna) odpowiada dawce całkowitej, którą należy podać jednorazowo przed wlewem w ramach premedykacji i leczenia podstawowego, przed podaniem izatuksymabu i pomalidomidu.

Leki zalecane w premedykacji należy podać 15-60 minut przed rozpoczęciem wlewu produktu leczniczego Sarclisa®. W przypadku pacjentów, u których nie wystąpi reakcja związana z wlewem po pierwszych 4 podaniach produktu leczniczego Sarclisa®, można rozważyć, czy stosowanie kolejnych premedykacji jest rzeczywiście konieczne.

Postępowanie w przypadku neutropenii

Należy rozważyć zastosowanie czynników stymulujących tworzenie kolonii (np. G-CSF), aby ograniczyć ryzyko rozwoju neutropenii. W przypadku wystąpienia neutropenii stopnia 4 podawanie produktu leczniczego Sarclisa® należy odroczyć do chwili, gdy liczba granulocytów obojętnochłonnych ulegnie poprawie do co najmniej $1,0 \times 10^9/l$.

Dawkowanie

Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Sarclisa® wynosi 10 mg/kg masy ciała, podawane we wlewie dożylnym w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem.

Schemat leczenia izatuksymabem:

- Cykl 1: Dni 1., 8., 15. i 22. (co tydzień);
- Cykl 2 i następne: Dni 1., 15. (co 2 tygodnie).

Każdy cykl leczenia jest okresem 28 dni. Leczenie można kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

W przypadku innych produktów leczniczych podawanych łącznie z produktem leczniczym Sarclisa® należy zapoznać się z treścią odpowiedniej aktualnej charakterystyki produktu leczniczego. Należy ściśle przestrzegać schematu dawkowania. W przypadku pominięcia podania zaplanowanej dawki produktu leczniczego Sarclisa® należy ją podać jak najszybciej i odpowiednio dostosować schemat dawkowania, z zachowaniem przerwy pomiędzy kolejnymi dawkami.

Dostosowanie dawki

Nie jest zalecane obniżanie dawki produktu leczniczego Sarclisa®. Dostosowanie podawania produktu leczniczego jest konieczne, gdy u pacjentów wystąpią reakcje związane z wlewem.

W przypadku innych produktów leczniczych podawanych łącznie z produktem leczniczym Sarclisa® należy uwzględnić zalecenia odpowiedniej, aktualnej charakterystyki produktu leczniczego.

Szczególne grupy pacjentów

- **Pacjenci w podeszłym wieku:** Z analizy farmakokinetycznej populacji wynika, że nie jest zalecane dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku.
- **Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:** Z analizy farmakokinetycznej populacji i bezpieczeństwa klinicznego wynika, że nie jest zalecane dostosowanie dawek u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w stopniu od łagodnego do ciężkiego.
- **Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:** Z analizy farmakokinetycznej populacji wynika, że nie jest zalecane dostosowanie dawek u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone, jednak nic nie wskazuje na to, aby było u nich konieczne dostosowanie dawkowania.
- **Dzieci i młodzież:** Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Sarclisa® u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Sarclisa® jest przeznaczony do podawania dożylnego. Instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem:

Przygotowanie do podania dożylnego

Przygotowanie roztworu do infuzji musi się odbywać w warunkach aseptycznych.

- Dawkę (w mg) koncentratu produktu leczniczego Sarclisa® należy obliczyć w zależności od masy ciała pacjenta (zmierzonej przed każdym cyklem, aby odpowiednio skorygować podawaną dawkę). W celu uzyskania dawki wymaganej u pacjenta może być konieczne użycie więcej niż jednej fiolki.
- Fiolki koncentratu produktu leczniczego Sarclisa® należy sprawdzić wzrokowo przed rozcieńczeniem pod kątem obecności cząstek stałych lub zmian barwy roztworu.
- Nie wstrząsać fiolkami.
- Należy usunąć objętość równą wymaganej objętości koncentratu produktu leczniczego Sarclisa® z worka zawierającego 250 ml rozcieńczalnika 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań lub 5% roztworu glukozy.
- Należy pobrać odpowiednią objętość koncentratu produktu leczniczego Sarclisa® i rozcieńczyć ją w 250 ml worku infuzyjnym z 9 mg/ml (0,9%) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań lub 5% roztworem glukozy.
- Worek infuzyjny musi być wykonany z poliolefin (PO), polietylenu (PE), polipropylenu (PP), polichlorku winylu (PVC) z di-(2-etyloheksylo)-ftalanem (DEHP) lub octanem etyloowo-winylowym (EVA).
- Delikatnie zmieszać rozcieńczony roztwór poprzez odwrócenie worka. Nie wstrząsać.

Podawanie

- Roztwór do infuzji musi zostać podany we wlewie dożylnym z użyciem zestawu do infuzji dożylnych (z PE, PVC z lub bez DEHP, polibutadienu (PBD) lub poliuretanu (PU)) z wbudowanym filtrem (z polieterosulfonu (PES), polisulfonu lub nylonu).
- Roztwór do infuzji należy podawać przez okres, którego długość zależy od szybkości wlewu.
- Nie jest konieczna ochrona przed światłem przygotowanego worka infuzyjnego w standardowym otoczeniu oświetlonym sztucznym światłem.
- Roztworu produktu leczniczego Sarclisa® nie należy podawać przez ten sam zestaw do infuzji dożylnych równocześnie z innymi lekami.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Szybkość wlewu

Po rozcieńczeniu wlew produktu Sarclisa® należy podawać dożylnie z szybkością przedstawioną w tabeli poniżej. Stopniowe zwiększanie szybkości wlewu należy rozważyć tylko pod warunkiem, że u pacjenta nie wystąpi reakcja związana z wlewem.

Tabela 22. Szybkości wlewu produktu leczniczego Sarclisa®

Parametr	Objętość rozcieńczenia	Szybkość początkowa	Brak reakcji związanej z wlewem	Stopień zwiększenia szybkości wlewu	Maksymalna szybkość
Pierwszy wlew	250 ml	25 ml/godz.	W czasie 60 minut	25 ml/godz. co 30 minut	150 ml/godz.
Drugi wlew	250 ml	50 ml/godz.	W czasie 30 minut	50 ml/godz. przez 30 minut, a następnie zwiększanie o 100 ml/h co 30 minut	200 ml/godz.
Kolejne wlewy	250 ml	200 ml/godz.	-	-	200 ml/godz.

Dostosowanie podawania produktu leczniczego jest konieczne, gdy u pacjentów wystąpią reakcje związane z wlewem.

- U pacjentów, u których wystąpią reakcje związane z wlewem stopnia 2 (umiarkowanego), należy rozważyć tymczasowe przerwanie wlewu i można podać dodatkowe produkty lecznicze o działaniu objawowym. Po wystąpieniu poprawy do stopnia ≤ 1 (reakcja łagodna) wlew produktu leczniczego Sarclisa® można wznowić z szybkością odpowiadającą połowie szybkości początkowej, ze ścisłą obserwacją pacjenta i stosowaniem leczenia wspomagającego, odpowiednio do potrzeb. Jeżeli objawy nie nawrócą po 30 minutach, szybkość wlewu można zwiększyć do szybkości początkowej, a następnie można ją zwiększać stopniowo w sposób przedstawiony w Tabeli 22.
- Jeżeli objawy szybko nie ustąpią lub nie ulegną poprawie do stopnia ≤ 1 po przerwaniu wlewu produktu leczniczego Sarclisa®, nawrócą po początkowej poprawie po zastosowaniu odpowiednich produktów leczniczych lub będą wymagać hospitalizacji, bądź będą miały charakter zagrażający życiu (stopień ≥ 3), leczenie produktem leczniczym Sarclisa® należy przerwać na stałe i zastosować dodatkowe leczenie wspomagające, odpowiednio do potrzeb.

3.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Izatuksymab nie wpływa na farmakokinetykę pomalidomidu i odwrotnie.

- Wpływ na wyniki badań serologicznych: ponieważ białko CD38 ulega ekspresji na powierzchni erytrocytów, izatuksymab, przeciwciało anty-CD38, może zaburzać wyniki badań serologicznych, powodując potencjalne fałszywie dodatnie reakcje w pośrednim teście antyglobulinowym (pośrednim odczynie Coombsa), w badaniach wykrywających przeciwciała (przesiewowych), w panelach identyfikacji przeciwciał i w próbach krzyżowych z antyludzką globuliną (ang. *antihuman globulin*, AHG) u leczonych nim pacjentów. W celu ograniczenia interakcji można potraktować erytrocyty ditiotreitolem (DTT), aby nie dopuścić do ich wiązania się z izatuksymabem, lub zastosować inne lokalnie zwalidowane metody. Ponieważ układ grup krwi Kell jest również wrażliwy na DTT, jednostki krwi Kell-ujemne należy przetaczać tylko po wykluczeniu obecności lub zidentyfikowaniu alloprzeciwciał z zastosowaniem erytrocytów potraktowanych DTT.
- Wpływ na elektroforezę białek surowicy i badania metodą immunofiksacji: Izatuksymab może być wykrywany za pomocą elektroforezy białek surowicy (ang. *serum protein electrophoresis*, SPE) oraz immunofiksacji (ang. *immunofixation electrophoresis*, IFE), stosowanych w monitorowaniu białka M, przy czym może on wpływać na dokładną klasyfikację odpowiedzi według kryteriów IMWG.

3.6. Przeciwwskazania

Przeciwwskazania do stosowania produktu leczniczego Sarclisa®:

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.7. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

- **Identyfikowalność:** w celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.
- **Reakcje związane z wlewem:** w większości łagodne lub umiarkowane, obserwowano u 38,2% pacjentów leczonych Sarclisa®. Wszystkie reakcje związane z wlewem rozpoczęły się w trakcie pierwszego wlewu produktu leczniczego Sarclisa® i ustąpiły w tym samym dniu w przypadku 98% wlewów. Najczęstsze objawy reakcji związanych z wlewem obejmowały duszność, kaszel, dreszcze i nudności. Najczęstsze ciężkie objawy przedmiotowe i podmiotowe obejmowały nadciśnienie i duszność.
- **Neutropenia:** u pacjentów leczonych produktem leczniczym Sarclisa® obserwowano neutropenię stopnia 3-4 identyfikowaną na podstawie nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych (84,9%) i powikłań neutropenicznych (30,3%). W trakcie leczenia należy okresowo wykonywać badania morfologii krwi. Pacjentów z neutropenią należy obserwować pod kątem objawów zakażenia. Nie jest zalecane zmniejszanie dawki produktu leczniczego Sarclisa®. Należy rozważyć opóźnienie podawania kolejnych dawek produktu leczniczego Sarclisa® i zastosowanie czynników stymulujących tworzenie kolonii (np. G-CSF), aby ograniczyć ryzyko rozwoju neutropenii.
- **Zakażenia:** Podczas stosowania produktu leczniczego Sarclisa® stwierdzano zwiększoną częstość występowania zakażeń, w tym stopnia ≥ 3 , głównie zapalenia płuc, zakażeń górnych dróg oddechowych i zapalenia oskrzeli. Pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Sarclisa® należy ściśle obserwować pod kątem objawów zakażenia i w razie jego wystąpienia zastosować u nich odpowiednie, standardowe

leczenie. W trakcie leczenia można rozważyć zastosowanie profilaktyki antybiotykowej, przeciwwgrzybiczej i przeciwwirusowej.

- **Wtórne nowotwory złośliwe:** W badaniu *ICARIA-MM* opisano wystąpienie wtórnych nowotworów złośliwych (ang. *second primary malignancies*, SPM) u 6 pacjentów (3,9%) leczonych produktem leczniczym Sarclisa® i u 1 pacjenta (0,7%) leczonego pomalidomidem i deksametazonem, w tym raka kolczystokomórkowego skóry u 4 pacjentów leczonych produktem leczniczym Sarclisa® i u 1 pacjenta leczonego pomalidomidem i deksametazonem. Pacjenci kontynuowali leczenie po resekcji raka kolczystokomórkowego skóry. Ogólna częstość występowania SPM u wszystkich pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Sarclisa® wynosi 3%. Lekarze powinni dokładnie ocenić pacjentów, przed leczeniem i w trakcie leczenia, zgodnie z wytycznymi Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (ang. *International Myeloma Working Group*, IMWG) dotyczącymi rozwoju SPM i rozpocząć leczenie, jak wskazano.
- **Wpływ na wyniki badań serologicznych (pośredniego testu antyglobulinowego):** Izatuksymab wiąże się z białkiem CD38 na powierzchni erytrocytów i może powodować fałszywie dodatnie wyniki pośredniego testu antyglobulinowego (pośredniego odczynu Coombsa). Aby uniknąć potencjalnych problemów z przetaczaniem erytrocytów, u pacjentów leczonych produktem leczniczym Sarclisa® należy wykonać oznaczenia grupy krwi i badania przesiewowe przed pierwszym wlewem. Można rozważyć wykonanie badań fenotypu przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Sarclisa®, zgodnie z lokalnie obowiązującymi zasadami. Jeżeli leczenie produktem leczniczym Sarclisa® zostało już rozpoczęte, należy o tym poinformować bank krwi. Pacjentów należy monitorować pod kątem teoretycznego ryzyka hemolizy. W razie konieczności przetoczenia krwi w trybie pilnym, można podać bez próby krzyżowej erytrocyty zgodne w układzie ABO i Rh, zgodnie z zasadami obowiązującymi w miejscowym banku krwi (patrz punkt 4.5). Brak jest obecnie dostępnych informacji na temat tego, jak długo po podaniu ostatniego wlewu może utrzymywać się wpływ produktu leczniczego Sarclisa®, zaburzający wyniki pośredniego odczynu Coombsa. Na podstawie okresu półtrwania izatuksymabu ocenia się, że dodatni wynik tego badania spowodowany przez izatuksymab może się utrzymywać przez około 6 miesięcy po jego ostatnim wlewie.
- **Wpływ na ocenę odpowiedzi całkowitej:** Izatuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG typu kappa, które jest wykrywalne za pomocą zarówno elektroforezy białek surowicy (ang. *serum protein electrophoresis*, SPE), jak i immunofiksacji (ang. *immunofixation electrophoresis*, IFE), które stosuje się w monitorowaniu klinicznym endogenego białka M. To może wpływać na dokładność oceny odpowiedzi całkowitej u niektórych pacjentów z białkiem szpiczakowym klasy IgG typu kappa. Pod kątem tego wpływu oceniano 22 pacjentów w grupie leczonej wg schematu leczenia izatuksymabem, którzy spełniali kryteria bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (ang. *Very Good Partial Response*, VGPR), z jedynie resztkowym dodatnim wynikiem w badaniu metodą immunofiksacji. Próbkę surowicy pobrane od tych pacjentów oceniano metodą spektrometrii masowej w celu oddzielenia sygnału izatuksymabu od sygnału białka M szpiczaka.
- **Pacjenci w podeszłym wieku:** dane dotyczące populacji pacjentów w podeszłym wieku ≥ 85 lat są ograniczone.

3.8. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

- **Kobiety w wieku rozrodczym** leczone izatuksymabem powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i 5 miesięcy po jego zakończeniu.

- **Ciąża:** brak dostępnych danych dotyczących stosowania izatuksymabu u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach nad toksycznym wpływem izatuksymabu na reprodukcję. Wiadomo, że przeciwciała monoklonalne będące immunoglobuliną klasy G1 przenikają przez łożysko po pierwszym tryestrze ciąży. Nie zaleca się stosowania izatuksymabu u kobiet w ciąży.
- **Karmienie piersią:** nie wiadomo, czy izatuksymab przenika do mleka kobiecego. Wiadomo, że ludzkie IgG przenikają do mleka kobiecego w trakcie pierwszych kilku dni po porodzie, jednak wkrótce ich stężenie zmniejsza się do niskiego poziomu; nie można jednak wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią w tym krótkim okresie zaraz po porodzie. W odniesieniu do tego okresu należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy zakończyć/przerwać leczenie izatuksymabem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla kobiety. Później izatuksymab można stosować w okresie karmienia piersią, jeśli jest to konieczne ze względów klinicznych.
- **Płodność:** nie są dostępne dane z badań z udziałem ludzi i na zwierzętach, które pozwoliłyby na ustalenie potencjalnego wpływu izatuksymabu na płodność u pacjentów płci męskiej i żeńskiej.

3.9. Działania niepożądane

Działania niepożądane opisano zgodnie ze skalą toksyczności NCI (ang. *National Cancer Institute*), z użyciem terminologii COSTART (ang. *Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms*) i MedDRA. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są przedstawione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Działania niepożądane wybrano na podstawie częstości występowania $\geq 5\%$ (wszystkie stopnie) lub $\geq 2\%$ (stopnie ≥ 3) u pacjentów w grupie leczonej wg schematu leczenia izatuksymabem oraz w oparciu o częstość występowania większą o $\geq 5\%$ w grupie leczonej wg schematu leczenia izatuksymabem w porównaniu do schematu komparatora pomalidomid i deksametazon w małej dawce. Pojęcia migotanie przedsionków i rak kolczystokomórkowy skóry dodano ze względu na ich znaczenie kliniczne.

Tabela 23. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych izatuksymabem w skojarzeniu z pomalidomidem i podawanym w małej dawce deksametazonem (badanie ICARIA-MM)^a [20]

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości	Częstość występowania (%) (N=152)	
			Wszystkie stopnie	Stopień ≥ 3
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc ^b	Bardzo często	47 (30,9)	40 (26,3)
	Zakażenie górnych dróg oddechowych*	Bardzo często	43 (28,3)	5 (3,3)
	Zapalenie oskrzeli*	Bardzo często	36 (23,7)	5 (3,3)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone nowotwory (w tym torbiele i polipy)	Rak kolczystokomórkowy skóry	Często	4 (2,6)	2 (1,3)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia ^c	Bardzo często	71 (46,7)	70 (46,1)
	Neutropenia z gorączką	Bardzo często	18 (11,8)	18 (11,8)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszony apetyt*	Często	15 (9,9)	2 (1,3)

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości	Częstość występowania (%) (N=152)	
			Wszystkie stopnie	Stopień ≥3
Zaburzenia serca	Migotanie przedsionków	Często	7 (4,6)	3 (2,0)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność*	Bardzo często	23 (15,1)	6 (3,9)
	Biegunka*	Bardzo często	39 (25,7)	3 (2,0)
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności*	Bardzo często	23 (15,1)	0
	Wymioty*	Bardzo często	18 (11,8)	2 (1,3)
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała*	Często	10 (6,6)	0
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcja związana z wlewem	Bardzo często	58 (38,2)	4 (2,6)

^a W podano tylko zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *Treatment Emergent Adverse Event*, TEAE).

^b „Zapalenie płuc” to określenie zbiorcze obejmujące następujące terminy: atypowe zapalenie płuc, aspergiloza oskrzelowo-płucna, zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Haemophilus influenzae*, grypowe zapalenie płuc, pneumokokowe zapalenie płuc, paciorkowcowe zapalenie płuc, wirusowe zapalenie płuc, kandydozowe zapalenie płuc, bakteryjne zapalenie płuc, zakażenie hemofilne, zakażenie płuc, grzybicze zapalenie płuc i zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*.

^c Wyniki hematologicznych badań laboratoryjnych rejestrowano jako TEAE tylko wtedy, gdy prowadziły do przerwania leczenia i (lub) modyfikacji dawki, i (lub) spełniły kryterium ciężkich działań niepożądanych i (lub) zostały zdefiniowane jako zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (ang. *Adverse Event of Special Interest*, AESI).

* Bez stopnia 4.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (częstość >20%) są neutropenia (46,7%), reakcje związane z wlewem (38,2%), zapalenie płuc (30,9%), zakażenia górnych dróg oddechowych (28,3%), biegunka (25,7%) i zapalenie oskrzeli (23,7%). Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi są zapalenie płuc (9,9%) i neutropenia z gorączką (6,6%).

3.10. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji

Przegląd rekomendacji finansowych przeprowadzono dla ocenianej interwencji – izatuksymab (produkt leczniczy Sarclisa®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej i jej postać farmakologiczną, jak i nazwę handlową preparatu ją zawierającego. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 09.02.2021 roku, w serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych.

Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak:

- AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [2],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [76],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [13],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [70],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [84],
- HAS (*Haute Autorité de Santé*) [36],
- IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) [43],

- SBU (*Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*) [83]
- PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*) [78].

W wyniku zastosowanego wyszukiwania przeprowadzonego do dn. 09.02.2021 r. zidentyfikowano 2 pozytywne rekomendacje refundacyjne (NICE 2020 [69], HAS 2020 [37]) oraz 1 pozytywną – warunkową rekomendację refundacyjną CADTH 2021 [14] w zakresie finansowania ocenianej interwencji (produktu leczniczego Sarclisa®) w leczeniu RRMM.

18-tego listopada 2021 roku NICE wydał pozytywną rekomendację dla izatuksymabu stosowanego w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy otrzymali wcześniej **trzy schematy leczenia**, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów, i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu [69],

Komitet NICE uznał produkt leczniczy Sarclisa® w ww. populacji pacjentów za technologię stosowaną w schyłkowej fazie życia (ang. *end of life treatment*, EOL), czyli innowacyjną terapię, która wydłuża życie, a nie tylko łagodzi objawy choroby. W załączniku 9.4 zaprezentowano kryteria NICE stosowane wobec leków wydłużających życie u terminalnie chorych, po których spełnieniu dopuszczalne jest zastosowanie wyższego progu efektywności kosztowej (tj. do 50 000 funtów/QALY). Zgodnie z rekomendacją NICE, oceniana interwencja jest lekiem wydłużającym życie u terminalnie chorych pacjentów z RRMM. Pomimo niepewności dotyczących efektywności kosztowej (ze względu na niedojrzałe dane kliniczne), lek otrzymał pozytywną rekomendację, ponieważ przedstawione dowody kliniczne wskazują, że schemat ISA+POM+DEX istotnie wydłuża PFS oraz OS w porównaniu do schematu POM+DEX.

18 listopada 2021 r. francuski HAS wydał również pozytywną decyzję dotyczącą objęcia refundacją ISA+POM+DEX w populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym [37], wskazując na wyższość produktu leczniczego Sarclisa® podawanego w skojarzeniu z pomalidomidem oraz deksametazonem nad schematem POM+DEX pod względem przeżycia wolnego od progresji choroby (wydłużenie mediany PFS o 5 miesięcy; HR=0,596; 95% CI: 0,436; 0,814) dla mediany okresu obserwacji wynoszącego 11,6 miesiąca (**wynik uznano za istotny klinicznie**). Ponadto wskazuje się, że profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji jest zgodny ze znanym profilem dla przeciwciał anti-CD38, charakteryzujący się w szczególności infekcjami oraz neutropenią przebiegającą z gorączką.

Z kolei kanadyjski CADTH 4 lutego 2021 r. wydał wstępną pozytywną rekomendację dla ocenianej interwencji **we wskazaniu zgodnym ze wskazaniami rejestracyjnym**, pod warunkiem obniżenia ceny celem uzyskania efektywności kosztowej oraz wprowadzenia do analizy wpływu na budżet wskazanych przez Agencję modyfikacji [14]. Komitet stwierdza, że wykazana została korzyść kliniczna ocenianej terapii ISA+POM+DEX w porównaniu z POM+DEX w oparciu o **statystycznie oraz klinicznie istotną poprawę w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby oraz ogólnego wskaźnika odpowiedzi na leczenie (ORR)**. Ponadto, terapia ISA+POM+DEX wpływa na utrzymanie wyjściowego poziomu jakości życia pacjentów oraz ma możliwe do opanowania działania niepożądane.

Należy zauważyć, iż aktualnie szkocka Agencja SMC jest w trakcie oceny wniosku dla ocenianej interwencji w populacji pacjentów zgodnej ze wskazaniami rejestracyjnym (≥ 3 linia leczenia RRMM). Spotkanie dotyczące oceny wniosku zaplanowane jest na 02 marca 2021 r., natomiast opublikowanie rekomendacji zaplanowane jest na 12 kwietnia 2021 r. [85].

W pozostałych serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych nie odnaleziono żadnych informacji dla wnioskowanej terapii.

Tabela 24. Wyniki wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla leku Sarclisa® (schemat ISA+POM+DEX)

Organizacja	Kraj	Rekomendacja
Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)	Polska	Nie zidentyfikowano
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC/PBS)	Australia	Nie zidentyfikowano
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Kanada	<p>Pozytywna – warunkowa rekomendacja (CADTH 2021 [14]:</p> <p>ISA+POM+DEX w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów, i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu, pod warunkiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Uzyskania efektywności kosztowej; ▪ Uwzględnienie w analizie wpływu na budżet propozycji przedstawionych przez CADTH w analizie <i>Adoption Feasibility</i>[^].
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Wielka Brytania	<p>Pozytywna rekomendacja (NICE 2020 [69]):</p> <p>ISA+POM+DEX jest rekomendowany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej trzy linie leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów, i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu.</p>
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Szkocja	<p>W trakcie oceny [85]:</p> <p>Wniosek dotyczy zastosowania ISA+POM+DEX w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów, i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu*.</p>
Haute Autorité de Santé (HAS)	Francja	<p>Pozytywna rekomendacja (HAS 2020 [37]):</p> <p>HAS rekomenduje objęcie refundacją ISA+POM+DEX w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa cykle leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów, i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu.</p>
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	Niemcy	Nie zidentyfikowano
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)	Szwecja	Nie zidentyfikowano
Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)	Nowa Zelandia	Nie zidentyfikowano

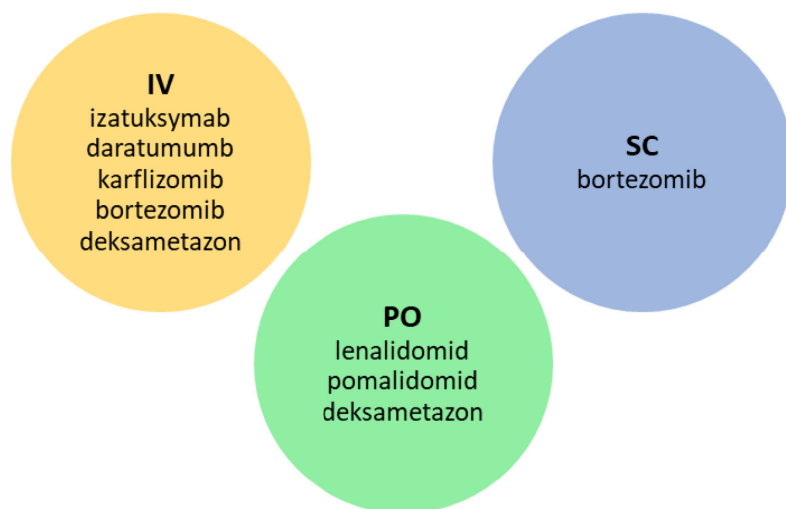
Data ostatniego wyszukiwania: 09.02.2021 r.; [^]W ocenie CADTH całkowity wpływ na budżet przedstawiony przez Wnioskodawcę był niedoszacowany; *Spotkanie SMC dotyczące oceny planowane jest na dzień 02 marca 2021 r., z kolei data publikacji rekomendacji na 12 kwietnia 2021 r.

3.11. Droga podania innowacyjnych schematów leczenia szpiczaka plazmocytowego

Częstotliwość oraz droga podania leków ma wpływ na postrzeganie poszczególnych schematów leczenia przez lekarzy i pacjentów. Przeanalizowano zatem drogę podania innowacyjnych leków dostępnych w programie lekowym B.54, z uwzględnieniem danych dla ocenianej interwencji.

Na rysunku poniżej pogrupowano substancje czynne dostępne w schematach leczenia refundowanych w ramach programu lekowego B.54 ze względu na drogę podania leków:

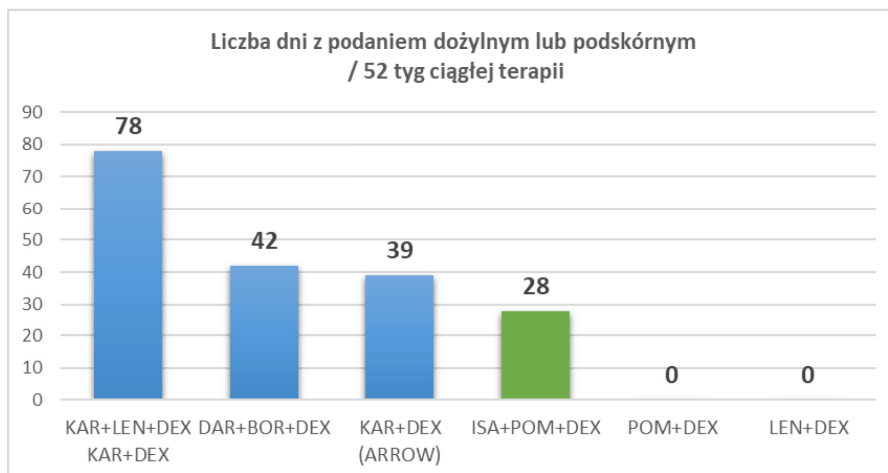
Rysunek 1. Droga podania substancji czynnych dostępnych w programie lekowym B.54



PO - podanie doustne; S.C. - wstrzyknięcie podskórne; IV infuzja dożylna

Dożylna forma podania deksametazonu zgodnie z zapisami programu lekowego B.54. możliwa jest wyłącznie w schemacie KAR+LEN+DEX, natomiast bortezomib może być podawany we wstrzyknięciu podskórnym lub infuzji dożylny [73]. Program lekowy określa liczbę i częstotliwość dawek poszczególnych leków. Każda infuzja dożylna lub wstrzyknięcie podskórne jest związane z koniecznością otrzymania leku w warunkach szpitalnych (hospitalizacja jednego dnia bądź hospitalizacja związana z podaniem leku). Zestawienie liczby dni, w których zgodnie z zapisami programu B.54 należy podać jedną lub więcej ze składowych schematu leczenia w formie dożylny lub podskórnej, w przypadku terapii trwającej 52 tygodnie (około 1 rok) zaprezentowano na kolejnym wykresie. Uwzględniono także dawkowanie nierefundowanego obecnie schematu KAR+DEX (w oparciu o wyniki badania ARROW), w którym w stosunku do obecnie finansowanego leczenia KAR+LEN+DEX o połowę została zredukowana liczba podań karflizomibu. Dla schematu KAR+LEN+DEX przyjęto, że deksametazon podawany jest w formie doustnej.

Wykres 9. Liczba dni z infuzją dożylną lub wstrzyknięciem podskórnym / rok terapii



Podsumowując, częstotliwość oraz droga podania leków ma wpływ na postrzeganie poszczególnych schematów leczenia przez lekarzy i pacjentów, a każda hospitalizacja jest związana z dodatkowymi kosztami ponoszonymi przez płatnika publicznego. W przypadku schematów, które wymagają częstych wizyt w szpitalu dostępność leczenia będzie ograniczona dla pacjentów z problemami z mobilnością oraz miejscem zamieszkania odległym od szpitala. W porównaniu do pozostałych schematów trójlekowych dostępnych w ramach programu lekowego B.54 (DAR+BOR+DEX oraz KAR+LEN+DEX) leczenie z udziałem izatuksymabu wymaga najmniejszej liczby dodatkowych hospitalizacji pacjentów.

4. INTERWENCJE OPCJONALNE

4.1. Wybór interwencji opcjonalnych – wstęp

Wyboru komparatorów na rzecz analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [82, 94] oraz opracowane przez AOTMiT Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być w pierwszej kolejności tzw. istniejąca praktyka, **czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną**. Źródłem informacji na temat istniejącej praktyki medycznej mogą być między innymi:

- wytyczne praktyki klinicznej oraz [REDAKTOWANE]
- wykaz świadczeń gwarantowanych,
- analiza udziałów w rynku,
- rejestry.

Wybór komparatorów należy uzasadnić w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia. Należy wskazać niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych [1].

Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [2]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych [82].

Oceniana interwencja – produkt leczniczy Sarclisa® (izatuksymab) jest przeciwciałem monoklonalnym IgG1, wiążącym się ze swoistym zewnątrzkomórkowym epitopem receptora CD38. Przyłączając się do białka CD38 na komórkach szpiczaka mnogiego, izatuksymab aktywuje układ odpornościowy do niszczenia komórek nowotworowych [20].

Wnioskowane jest finansowanie izatuksymabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w ramach programu lekowego [75] **w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym,** [REDAKTOWANE]

✓ Interwencje zalecane w wytycznych klinicznych

Aktualne wytyczne postępowania terapeutycznego, omówione szerzej w rozdziałach 2.9.1 oraz 2.9.2, zalecają zindywidualizowany dobór schematu leczenia z uwzględnieniem stopnia zaawansowania choroby, uprzednio stosowanego schematu leczenia, czasu utrzymywania się odpowiedzi na leczenie, wieku chorego, kondycji fizycznej pacjenta, chorób współistniejących oraz dostępu do nowych terapii [30].

Poniżej zamieszczono schematy leczenia chorych z opornym/nawrotowym MM, składające się z najnowszych dostępnych leków, które zostały przedstawione w wytycznych PGSz 2018/2019 [30]:

- Lenalidomid + deksametazon (LEN+DEX);
- Pomalidomid + deksametazon (POM+DEX);
- Bortezomib + deksametazon (BOR+DEX);
- Lenalidomid + bortezomib + deksametazon (LEN+BOR+DEX);
- Bendamustyna + bortezomib + deksametazon (BEN+BOR+DEX);
- Bendamustyna + talidomid + prednizon (BEN+TAL+PRE);
- Bendamustyna + talidomid + deksametazon (BEN+TAL+DEX);
- Elotuzumab + lenalidomid + deksametazon (ELO+LEN+DEX);
- Panobinostat + bortezomib + deksametazon (PAN+BOR+DEX);
- Karfilzomib + lenalidomid + deksametazon (KAR+LEN+DEX);
- Etopozyd + cisplatyna + deksametazon + Ara-C (ETO+CIS+DEX+Ara-C);
- Talidomid + deksametazon + cisplatyna + doksorubicyna + cyklofosamid + etopozyd (DT-PACE: TAL+DEX+CIS+DOX+CYK+ETO);
- Talidomid + deksametazon + cyklofosamid + etopozyd (DT-CE: TAL+DEX+CYK+ETO);
- Iksazomib + Lenalidomid + deksametazon (IXA+LEN+DEX);
- Daratumumab (DAR);
- Daratumumab + bortezomib + deksametazon (DAR+BOR+DEX);
- Daratumumab + lenalidomid + deksametazon (DAR+LEN+DEX);
- Puls steroidowy wg Aleksaniana: deksametazon (DEX).

Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej (PGSz) wskazują, iż podstawą doboru terapii 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 [30].

Polskie wytyczne wskazują, że w leczeniu pierwszego i kolejnych nawrotów MM zalecane jest zastosowanie schematów bazujących na BOR, LEN lub TAL bądź innych lekach będących przedmiotem badań klinicznych.

- W leczeniu nawrotowych i opornych postaci szpiczaka zaleca się stosowanie **kombinacji 2-lekowych** (talidomid, lenalidomid, bortezomib, pomalidomid + deksametazon albo cytostatyk) oraz **kombinacji 3- i 4-lekowych** (inhibitor proteasomów +/- lek immunomodulujący +/- deksametazon +/- cytostatyk);
- **U chorych, którzy otrzymali co najmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący możliwe jest stosowanie pomalidomidu w połączeniu z deksametazonem (POM+DEX), który od 1 listopada 2018 roku dostępny jest dla polskich pacjentów w ramach programu lekowego;**
- **Chorzy po co najmniej trzech liniach leczenia zawierającego inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący lub chorzy podwójnie oporni na inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący mogą być leczeni daratumumabem, przeciwciałem monoklonalnym anti-CD38;**

- Za wysoce skuteczne uznawane jest zastosowanie deksametazonu w układzie wielolekowym, przy czym do leczenia nawrotu powinno się wybrać lek nowej generacji stanowiący alternatywę dla uprzednio stosowanego. Co najważniejsze nowa terapia nie powinna przyczynić się do rozwoju nieakceptowalnej toksyczności oraz pacjent nie powinien posiadać rozwiniętej już na nią oporności. W przypadku, gdy u chorego nie można wdrożyć leczenia z talidomidem lub bortezomibem w skojarzeniu z powodu polineuropatii, jak i w schematach dla opornych/nawrotowych postaci z talidomidem lub bortezomibem, alternatywę stanowi bendamustyna.

Wszystkie opisywane wytyczne rekomendują stosowanie schematów wielolekowych u pacjentów z opornym i/lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym. Według najnowszych wytycznych NCCN z 2021 roku [67] opcją terapeutyczną u pacjentów, którzy otrzymali **co najmniej dwie wcześniejsze terapie**, włączając leki immunomodulujące i inhibitor proteasomów, i u których wystąpiła progresja choroby w trakcie ostatniej terapii lub w ciągu 60 dni od zakończenia ostatniej terapii są:

- POM+DEX,
- IXA+POM+DEX,
- BOR+POM+DEX,
- POM+CYK+DEX,
- POM+KAR+DEX,
- SEL+POM+DEX.

Wśród innych schematów leczenia dedykowanych co najmniej trzeciej linii leczenia RRMM w wytycznych NCCN 2021 wymienia się: **DAR+POM+DEX**, DAR+BOR+DEX, ELO+POM+DEX, PAN+KAR, PAN+BOR+DEX, PAN+LEN+DEX oraz DAR w monoterapii (≥4 linia leczenia) [67].

Z kolei według wytycznych NICE z 2021 roku [70] schemat **POM+DEX** jest rekomendowany u pacjentów **po 3 poprzednich terapiach obejmujących zarówno lenalidomid, jak i bortezomib**. W przypadku wystąpienia drugiego i kolejnych nawrotów wytyczne NICE 2021 wymieniają także:

- IXA+LEN+DEX (jako 3 lub 4 linia terapii),
- LEN+DEX (jako ≥3 linia leczenia),
- PAN+BOR+DEX (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze schematy leczenia, w tym bortezomib i środek immunomodulujący),
- DAR monoterapia (u pacjentów u których poprzednia terapia obejmowała inhibitor proteasomu i immunomodulator, i których choroba postępowała podczas ostatniej terapii, tylko jeśli otrzymali daratumumab po 3 poprzednich terapiach).

Najnowsze wytyczne **EHA-ESMO** z 2021 r. [28] w leczeniu drugich i kolejnych nawrotów () dla pacjentów, którzy uprzednio stosowali lub wykazują oporność na LEN i BOR **rekomendują zastosowanie** oprócz ocenianej interwencji (ISA+POM+DEX) takie schematy jak: DAR+KAR+DEX [I, A], ELO+POM+DEX [II, B], ISA+KAR+DEX [I, A] oraz DAR+POM+DEX [II, B].

Według wytycznych ESMO z 2017 roku w leczeniu drugiego i następnych nawrotów stosuje się [63]:

- **POM+DEX** jako podstawa + cyklofosfamid lub IXA lub BOR lub DAR lub ELO,
- DAR w monoterapii lub terapii skojarzonej,
- badanie kliniczne.

Podsumowując, autorzy odnalezionych wytycznych klinicznych wskazali, iż u pacjentów z opornym i/lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, wybór kolejnych linii leczenia zależy od wielu czynników, m.in.: rodzaju, skuteczności i tolerancji poprzedniego leczenia, liczby wcześniejszych linii leczenia, odstępu czasu od poprzedniego leczenia, czy rodzaju nawrotu.

✓ Aktualna praktyka według ekspertów klinicznych

✓ Interwencje finansowane ze środków publicznych w Polsce (wykaz świadczeń gwarantowanych)

Obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych [82, 94].

W związku z tym, na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2021 r. przedstawiono technologie medyczne refundowane w Polsce [73] w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego (mnogiego), które mogłyby stanowić potencjalne komparatory dla schematu leczenia **ISA+POM+DEX**. Leki refundowane w obrębie:

Programu lekowego:

- **Pomalidomid + Deksametazon** (program lekowy B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0)”),
- **Daratumumab + Bortezomib + Deksametazon** (program lekowy B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0)”),
- **Karfilzomib + Lenalidomid + Deksametazon** (program lekowy B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0)”),
- **Lenalidomid + Deksametazon** (program lekowy B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0)”).

Chemioterapii (ID 10: C.90 – szpiczak mnogi):

- Bortezomib, bendamustyna, bleomycyna, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna pegylowana, epirubicyna, etopozyd, ifosfamid, melfalan, winkrystyna, pleryksafor – schematy oparte na bendamustynie i cyklofosamidzie.

Chemioterapii (katalog świadczeń dodatkowych, jako substancja czynna sprowadzana z zagranicy w trybie importu docelowego):

- talidomid.

Wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę (w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem):

- deksametazon, prednizon, melfalan.

Ponadto, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL): KAR+DEX (pacjent przeszedł wcześniej następujące terapie: schemat BOR+TAL+DEX – 5 cykli, przeszczep autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych poprzedzone chemioterapią, melfalanem 200 mg/m², podtrzymująco lenalidomid, schemat leczenia BEN+BOR+DEX – 1 cykl, schemat BOR+DEX+TAL + PACE – 1 cykl, daratumumab + pomalidomid

+ deksametazon) oraz DAR+DEX (pacjent przeszedł wcześniej następujące terapie: cyklofosfamid + talidomid + deksametazon, Bortezomib + cyklofosfamid + deksametazon, pomalidomid + deksametazon oraz przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych).

Należy podkreślić, iż schematy terapeutyczne takie jak BEN+PRE (bendamustyna, prednizon), jak również DT-PACE (talidomid, deksametazon, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd) nie stanowią odpowiedniego komparatora dla izatuksymabu stosowanego w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem.

Według opinii eksperta klinicznego, uwzględnionej w AWA dla produktu leczniczego Ninlaro® [10], terapia BEN+PRE jest wskazywana u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do programu leczenia lenalidomidem (np. z powodu cytopenii, wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowo zatorowych, bądź leczonych w ośrodkach, w których nie ma dostępu do programów lekowych). Jest to terapia o niskiej skuteczności, którą można uznać za **terapię objawową (bez intencji długotrwałego i głębokiego ograniczenia aktywności szpiczaka)**. Z kolei, terapia VDT-PACE (bortezomib + deksametazon + adriamycyna + cisplatyna + etopozyd + talidomid) jest wskazywana dla pacjentów z bardzo agresywną chorobą po leczeniu dwiema liniami, którzy kwalifikowani są do leczenia allotransplantacją lub autotransplantacją [10].

Ponadto, badania dla schematu opartego na bendamustynie (w monoterapii lub w dowolnym schemacie) dotyczą albo pierwszej linii leczenia, albo porównań różnych dawek bendamustyny (mniejszych niż wskazane w ChPL [18]) [11]. A zatem, brak jest badań klinicznych potwierdzających skuteczność bendamustyny w leczeniu RRMM. Trzeba również zwrócić uwagę na najnowsze doniesienia dotyczące bezpieczeństwa bendamustyny. Zgodnie z komunikatem URPL z lipca 2017 r., skierowanym do fachowych pracowników ochrony zdrowia obserwowano **zwiększoną śmiertelność w ostatnich badaniach klinicznych obejmujących bendamustynę w niezatwierdzonych schematach w leczeniu skojarzonym lub poza zatwierdzonymi wskazaniami** [11]. Wskazanie rejestracyjne dla bendamustyny stosowanej w skojarzeniu z prednizonem (schemat BEN+PRE)

[18]. Biorąc, zatem pod uwagę odmienne wskazanie, bendamustyny nie należy rozważać jako adekwatnego komparatora dla schematu leczenia ISA+POM+DEX (szczegóły przedstawiono w Tabeli 42).

W przypadku schematu DT-PACE, zgodnie z zaleceniami PG Sz 2018/2019, można rozważyć podawanie tego schematu (lub podobnych: CTD-PACE, VRD-PACE lub VDT-PACE) u pacjentów ze szczególnie agresywną postacią choroby oraz wczesnym nawrotem, którzy nie otrzymywali wcześniej talidomidu [30]. Są to schematy, których celem jest przede wszystkim cytoredukcja (zmniejszenie dużej masy nowotworu) oraz przygotowanie pacjentów do leczenia biologicznego (im mniejsza masa guza tym skuteczniejsze leczenie biologiczne). Ponadto, w przypadku pacjentów z kolejną wznową szpiczaka plazmocytozy, efekt leczenia jest krótkotrwały (niemający wpływu na PFS).

Dodatkowo, mając na uwadze zakres wskazania refundacyjnego dla ocenianej interwencji kluczowym jest przeanalizowanie poszczególnych kryteriów włączenia leków dostępnych w ramach programu lekowego B.54: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD 10 C90.0)”. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25. Leki refundowane w Polsce w obrębie programu lekowego B.54 [73]

Leczenie	Kryteria kwalifikacji
Lenalidomid + Deksametazon (LEN+DEX)	Co najmniej jeden z warunków: 1) stosowano co najmniej dwa poprzedzające protokoły leczenia; 2) stosowano uprzednio co najmniej jeden protokół leczenia i wystąpiła po nim polineuropatia obwodowa co najmniej 2 stopnia, jeśli ten protokół obejmował talidomid lub co najmniej 3 stopnia, jeśli ten protokół obejmował bortezomib; 3) u chorego nie jest planowane przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i w pierwszym rzucie leczenia stosowano bortezomib.
Pomalidomid + Deksametazon (POM+DEX)	Stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.
Daratumumab + Bortezomib + Deksametazon (DAR+BOR+DEX)	Jedno z poniższych kryteriów: 1) Pacjenci, u których zastosowano jedną linię leczenia obejmującą bortezomib oraz przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i celowe jest ponowne leczenie bortezomibem zgodnie z zaleceniami klinicznymi pod warunkiem niewystępowania polineuropatii obwodowej lub bólu neuropatycznego ≥ 2 stopnia; 2) Pacjenci, u których zastosowano 2 lub 3 poprzedzające linie leczenia, obejmujące bortezomib i lenalidomid.
Karfilzomib + Lenalidomid + Deksametazon (KAR+LEN+DEX)	Spełnione są wszystkie następujące warunki: 1) stosowano jeden, dwa lub trzy poprzedzające protokoły leczenia; 2) w którymkolwiek z poprzedzających protokołów leczenia zastosowano bortezomib i/lub lek immunomodulujący (talidomid, lenalidomid lub pomalidomid); 3) nie uzyskano remisji częściowej po 4 cyklach wg protokołu zawierającego bortezomib lub stwierdzono progresję choroby po co najmniej 3 cyklach leczenia lenalidomidem i deksametazonem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta protokół leczenia; 4) pacjent kwalifikuje się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i przeszczepieniem komórek krwiotwórczych.

Schemat LEN+DEX refundowany jest w ramach programu lekowego B.54 u pacjentów, u których stosowano, co najmniej jeden (2 linia) lub dwa poprzedzające protokoły leczenia (3 linia).

Szczegóły dotyczące nieuwzględnienia ww. schematu w analizach przedstawiono w załączniku (Tabela 42).

W programie lekowym B.54 schemat **POM+DEX** (pomalidomid, deksametazon) jest refundowany u pacjentów, którzy uprzednio stosowali co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby. W podobnym wskazaniu w wymienionym programie lekowym stosuje się schemat **DAR+BOR+DEX** (daratumumab, bortezomib, deksametazon), który jest objęty refundacją w populacji dorosłych (≥ 18 lat) chorych na nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytozy, u których zastosowano 2 lub 3 poprzedzające linie leczenia, obejmujące bortezomib i lenalidomid.

Z kolei, schemat **KAR+LEN+DEX w Polsce jest objęty refundacją w bardzo wąskiej grupie pacjentów**, [REDAKTOWANE] – jest terapią pomostową do przeszczepu, która ma zastosowanie u pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych i ma na celu indukcję odpowiedzi. Potwierdzeniem tego są słowa Agencji w AWA dla produktu leczniczego Ninlaro®, w którym wskazuje na ograniczenia w zakresie dostępu do ww. terapii wynikające z precyzyjnych kryteriów włączenia do programu B.54 [10]:

- „(...) karfilzomib + lenalidomid + deksametazon. Terapia ta ma zastosowanie u pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych i ma na celu indukcję odpowiedzi – karfilzomib może być stosowany do maksymalnie 8 cykli, a więc nie jest to terapia długoterminowa kontynuowana do momentu progresji” (AWA, str.25);
- Z kolei dr hab. n. med. Dominik Dytfeld w odniesieniu do schematu karfilzomib, lenalidomid, deksametazon stwierdza, że leczeniem będzie objęta „niewielka populacja młodych chorych, którzy leczeni byli bortezomibem w ramach drugiej linii leczenia i są kwalifikowani do transplantacji autologicznej, u których nie stwierdzono co najmniej remisji częściowej po 4 cyklach. Odsetek tych chorych w całej populacji nie jest duży, ale często są to chorzy z niekorzystnymi zaburzeniami cytogenetycznymi. (...)” [10].

Mając na uwadze rzeczywistą (refundowaną) praktykę kliniczną w Polsce zasadnym jest porównywanie ocenianej interwencji (ISA+POM+DEX) ze wskazanymi komparatorami jedynie w zakresie populacji pacjentów objętych refundacją (określoną przez kryteria włączenia do programu lekowego B.54). Spośród ww. schematów (POM+DEX, DAR+BOR+DEX, KAR+LEN+DEX), **schematy POM+DEX oraz DAR+BOR+DEX stanowią technologię alternatywną dedykowaną** [REDAKTOWANE]

Schemat KAR+LEN+DEX **stanowią potencjalną technologię alternatywną dla ocenianej interwencji**, [REDAKTOWANE]

✓ Interwencje opcjonalne wskazywane na podstawie rejestrów

W raporcie grupy roboczej przy NFZ (Dytfeld 2019 [32]) przedstawiono najczęściej stosowane schematy leczenia w latach 2016-2018 w grupie rozpoznanych pacjentów z MM z 2016 roku w Polsce. Jest to najbardziej aktualna publikacja gromadząca dane o stosowanych w MM schematach leczenia z podziałem na częstość ich stosowania. Niestety dane pochodzą z lat 2016-2018 i nie obejmują najnowocześniejszych terapii refundowanych w ramach programu lekowego, stąd też nie odzwierciedlają obecnej praktyki klinicznej.

Tabela 26. Odsetki pacjentów leczonych poszczególnymi schematami [32]

Schemat	Procentowy udział liczby pacjentów leczonych danym schematem w stosunku do wszystkich pacjentów otrzymujących leczenie
BOR+TAL+DEX	32%
BOR+CYK+DEX	21%
CYK+TAL+DEX	18%
BOR+DEX	15%
BOR+MEL+PRE	14%
TAL+MEL+PRE	8%
TAL+DEX	7%
CYK+DEX	6%
MEL+PRE	6%
BEN+PRE	5%
BOR+DOX+DEX	4%
Terapia wielolekowa	3%
BEN+BOR+DEX	2%
BEN+TAL+DEX	2%

Odnaleziono również publikację *Coriu 2018*, w której przedstawiono dane obrazujące, jakiemu leczeniu podlegali pacjenci cierpiący na szpiczaka plazmocytozy (mnogiego) w Polsce w okresie kwiecień 2015 – czerwiec 2016. Poniższa tabela przedstawia wartości procentowe dla stosowanych schematów w trzeciej i czwartej linii leczenia, zaprezentowane w publikacji [27]. Podobnie jak w publikacji wcześniejszej są to dane historyczne i nie odzwierciedlają najaktualniejszej praktyki klinicznej w Polsce.

Tabela 27. Praktyka kliniczna w Polsce w okresie kwiecień 2015 – czerwiec 2016 (3 i 4 linia leczenia), dane z publikacji *Coriu 2018* [27]

3 linia leczenia (n=15)		4 i kolejne linie leczenia (n=8)	
Schemat leczenia	%	Schemat leczenia	%*
oparty na LEN	87	oparty na LEN	48
oparty na BOR	13	oparty na BOR	34
		oparty na TAL	19
		inne	44

BOR – bortezomib, TAL – talidomid, LEN – lenalidomid; *Odsetki nie sumują się do 100% (jedna linia leczenia to 100%; jeśli pacjent miał np. 4 i 5 linię leczenia, to stosowana terapia sumowała się łącznie, co pozwala przekroczyć 100%).

Pomimo niewielkiej populacji będącej przedmiotem analizy, schematy zawierające lenalidomid lub bortezomib stanowiły najczęściej stosowane leczenie u polskich pacjentów.

W publikacji *Subocz 2015* przedstawiono analizę leczenia nawrotowych i opornych postaci szpiczaka plazmocytozy wśród polskich pacjentów monitorowanych na przełomie marca i kwietnia 2014 roku. Dane pochodzą z dokumentacji medycznej 400 pacjentów z 21 ośrodków medycznych. Na ich podstawie określono, iż najczęściej stosowanymi schematami w tamtym okresie były [90]:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Otrzymałe wyniki w dużej mierze mogą wynikać z ograniczeń związanych z ówczesnym stosowaniem leków zgodnym z obowiązującym w Polsce wykazem leków refundowanych. Lenalidomid został refundowany w ramach programu lekowego dopiero od listopada 2013 roku, natomiast bortezomib był dostępny nieodpłatnie od lipca 2012. Może mieć to przełożenie na praktykę kliniczną będącą przedmiotem analizy w publikacji *Subocz 2015* – dane obejmują okres do stycznia 2014 r., kiedy to lenalidomid zaczynał być alternatywną opcją leczenia przeciwnowotworowego w opornym szpiczaku plazmocytozy.

Podsumowując, literaturowe dane *Subocz 2015* oraz *Coriu 2018* charakteryzują praktykę kliniczną w Polsce do stycznia 2014 r. (*Subocz 2015*) i do czerwca 2016 r. (*Coriu 2018*). Z kolei raport NFZ (*Dytfeld 2019*) dot. leczenia pacjentów nie obejmuje lat późniejszych niż rok 2018. Są to zatem dane historyczne, które nie odnoszą się do aktualnej praktyki klinicznej w Polsce.

✓ Analiza udziałów w rynku

Prezentowane powyżej dane literaturowe charakteryzują praktykę kliniczną w Polsce do stycznia 2014 r. (*Subocz 2015*) i do czerwca 2016 r. (*Coriu 2018*). Z kolei w opracowaniu *Dytfeld 2019* dane dot. leczenia pacjentów nie obejmowały lat późniejszych niż rok 2018.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.2. Uzasadnienie i podsumowanie wyboru komparatora

Mając na uwadze wybór komparatora umożliwiającego przeprowadzenie najbardziej wiarygodnego porównania skuteczności i bezpieczeństwa, rozpatrywano leki, rekomendowane przez wytyczne kliniczne, jak i znajdujące się w aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia (dodatkowo również leki dostępne w ramach RDTL), pod kątem ich wskazania rejestracyjnego/refundacyjnego tak, aby było ono zgodne ze wskazaniem stanowiącym przedmiot analizy oraz dedykowane dla tej samej, bądź jak najbardziej zbliżonej populacji pacjentów.

W celu wyboru odpowiedniego komparatora, w poniższej tabeli (Tabela 29) przeanalizowane zostały terapie stosowane u dorosłych pacjentów z nawrotowym / opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym [REDAKTOWANE]. W pierwszej kolejności przeprowadzono wielokryterialną analizę z uwzględnieniem następujących danych:

- Polskie wytyczne kliniczne PGSz 2018/2019;
- Wytyczne zagraniczne (NCCN 2021, NICE 2021, ESMO 2017, sSMART 2017, IMWG 2016);
- Informacje dotyczące rejestracji w URPL, FDA, EMA;
- [REDAKTOWANE]
- Status refundacyjny w Polsce;
- Dostępność badań *head to head* (h2h);
- Przynależność do takiej samej grupy ATC;

Następnie przygotowano tabelę (Tabela 30), w której przedstawiono uzasadnienie wybranych do raportu HTA interwencji alternatywnych. Uzasadnienie dotyczące technologii alternatywnych, które nie stanowią adekwatnego komparatora dla ocenianej interwencji (ISA+POM+DEX) przedstawiono w załączniku (Tabela 42).

Tabela 29. Podsumowanie terapii

Potencjalny komparator	Wytoczne polskie (PGSz, 2018/2019)	Program lekowy B.54	Wytoczne kliniczne zagraniczne						Rejestracja URPL lub EMA/FDA	Refundacja w Polsce	Dostępność badań h2h	Taka sama grupa leków	Porównywalna liczba leków w schemacie	Czy rozpatrywać jako technologie alternatywne w polskich warunkach?
			NCCN 2021	NICE 2021	EHA-ESMO 2021	ESMO 2017	sSMART 2017	IMWG 2016						
POM+DEX	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	-	-	█	TAK
DAR+BOR+DEX	+	+	+	-		+	+	-	+	+	-	+	█	TAK
KAR+LEN+DEX	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	-	+	█	TAK
KAR+DEX	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+(RDTL)	-	-	█	NIE
LEN+DEX	+	+	-	+	-	-	-	+	+	+	-	-	█	NIE
Schematy oparte na MEL lub BEN	!							!	!	!		!	█	NIE
DAR+POM+DEX	-	-	+	-	+	+	+	-	+	+/-*	-	+	█	NIE
POM+KAR+DEX	-	-	+	-	-	-	+	+	+	-	-	+	█	NIE
POM+BOR+DEX	+	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	█	NIE
DAR+LEN+DEX	+	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	+	█	NIE
DAR w monoterapii	+	-	+	+	+	+	-	-	+	-	-	+	█	NIE
PAN+BOR+DEX	+	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-	+	█	NIE
IXA+LEN+DEX	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	+	█	NIE
IXA+POM+DEX	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	█	NIE
DAR+DEX	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+(RDTL)	-	+	█	NIE
ELO+LEN+DEX	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	█	NIE

*schemat DAR+POM+DEX jest wymieniany jako schemat, który został zastosowany u pacjenta zgłoszonego do RDTL dla schematu KAR+DEX (DAR+BOR+DEX był schematem podanym bezpośrednio przed KAR+DEX); ^Technologie alternatywne wskazane jako najbardziej adekwatne komparatory dla ISA+POM+DEX; **

Tabela 30. Podsumowanie wyboru komparatora (uzasadnienie wybranych do raportu HTA interwencji alternatywnych)

Schemat leczenia	Uzasadnienie
POM+DEX	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Polskie wytyczne PGSz 2018/2019 – opcja leczenia dla pacjentów RRMM opornych na bortezomib; ✓ Obecny w prawie wszystkich wytycznych zagranicznych, najczęściej jako terapia u pacjentów którzy otrzymali co najmniej dwie wcześniejsze terapie, w tym lenalidomid, jak i bortezomib i wykazali progresję choroby; [redacted] [redacted] ✓ Wskazanie do stosowanie zawarte w ChPL dla POM+DEX obejmuje pacjentów z RRMM, którzy stosowali co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid, jak i bortezomib [25]. [redacted] ✓ Refundowany w ramach programu lekowego B.54 u pacjentów, u których zastosowano co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby [73]; [redacted] ✓ Dostępne są dowody h2h na temat skuteczności klinicznej dla porównania ISA+POM+DEX vs POM+DEX w postaci badania klinicznego <i>ICARIA-MM</i> (randomizowane badanie rejestracyjne fazy III); ✓ [redacted]
DAR+BOR+DEX	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Wskazywany w większości wytycznych zagranicznych oraz polskich, najczęściej jako preferowany schemat leczenia nawrotowego/opornego na leczenie MM w sytuacji pierwszego nawrotu po indukcji opartej na lekach immunomodulujących; ✓ [redacted] [redacted] ✓ DAR podobnie jak oceniana interwencja jest przeciwciałem monoklonalnym anti-CD38 – są to zatem leki należące do tej samej grupy terapeutycznej, o takiej samej drodze podania (wlew dożylny); ✓ Porównywalna liczba leków w schemacie (terapia trójlekowa); ✓ [redacted]

Schemat leczenia	Uzasadnienie
<p>KAR+LEN+DEX</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Wymieniany w polskich wytycznych PGSz 2018/2019 – rekomendowany u pacjentów niekwalifikujących się do HDT, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia; ✓ Obecny w starszych wytycznych zagranicznych z 2016 (IMWG 2016) oraz 2017 roku (sMART 2017) – schemat wskazywany w przypadku kolejnych nawrotów (podwójna oporność LEN+BOR/IXA); ■ Wskazanie do stosowanie zawarte w ChPL dla KAR+LEN+DEX obejmuje pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia [22] – [REDACTED] ■ Refundowany w ramach programu lekowego B.54 u pacjentów, u których są spełnione wszystkie warunki: 1) stosowano jeden, dwa lub trzy poprzedzające protokoły leczenia; 2) w którymkolwiek z poprzedzających protokołów leczenia zastosowano bortezomib i/lub lek immunomodulujący (talidomid, lenalidomid lub pomalidomid); 3) nie uzyskano remisji częściowej po 4 cyklach wg protokołu zawierającego bortezomib lub stwierdzono progresję choroby po co najmniej 3 cyklach leczenia lenalidomidem i deksametazonem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta protokół leczenia; 4) pacjent kwalifikuje się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i przeszczepieniem komórek krwiotwórczych. [REDACTED] ✓ Porównywalna liczba leków w schemacie (terapia 3-lekowa); ✓ [REDACTED]

Podsumowując analizę dostępnych leków z uwzględnieniem ich statusu refundacyjnego w Polsce, wskazań do stosowania w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego, aktualnych zaleceń polskich oraz zagranicznych wytycznych, jak i w oparciu o najnowsze dane o praktyce klinicznej w Polsce oraz [REDAKTOWANO] zdecydowano o wyborze **pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (POM+DEX) jako główną technologię alternatywną dla schematu ISA+POM+DEX.**

Ponadto, mając powyższe na uwadze, komparatorami dodatkowymi dla schematu ISA+POM+DEX będą:

- **daratumumab podawany w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DAR+BOR+DEX);**
- **karfilzomib podawany w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (KAR+LEN+DEX).**

Zasadność wyboru pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (POM+DEX) jako komparatora głównego dla ISA+POM+DEX umacnia dostępność wiarygodnych dowodów na temat skuteczności klinicznej dla takiego porównania (randomizowane badanie rejestracyjne fazy III – ICARIA-MM). [REDAKTOWANO]

Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO] Ponadto, daratumumab podobnie jak oceniana interwencja jest stosowany w schemacie 3–lekowym oraz należy do tej samej grupy terapeutycznej (przeciwciała monoklonalne).

Natomiast schemat KAR+LEN+DEX stanowi odpowiedni komparator dla leczenia ISA+POM+DEX [REDAKTOWANO]

Wybór trzech wyżej wymienionych komparatorów spełnia kryteria dotyczące porównania ujęte w aktualnym Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, które wskazują w pierwszej kolejności na porównanie wnioskowanej technologii medycznej z refundowanymi technologiami opcjonalnymi (par. 4 ust. 3 pkt 1) [82].

Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [82, 94], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [1] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi, [REDAKTOWANO]).

4.3. Informacje o alternatywnych technologiach medycznych

Informacje dotyczące finansowania w Polsce technologii medycznych stosowanych w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego (mnogiego) przedstawiono w rozdziale 9.6, na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2021 r. [73].

4.3.1. Komparator główny

Komparatorem dla izatuksymabu stosowanego w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem będzie terapia skojarzona pomalidomid + deksametazon (POM+DEX). Szczegółowa charakterystyka pomalidomidu na

podstawie ChPL Imnovid® oraz deksametazonu na podstawie ChPL Dexamethasone Krka® została przedstawiona w poniższych tabelach.

Tabela 31. Charakterystyka leku skojarzonego z izatuksymabem: pomalidomid na przykładzie ChPL dla leku Imnovid® [25]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa, postać farmaceutyczna	Imnovid 1 mg kapsułki twarde Imnovid 2 mg kapsułki twarde Imnovid 3 mg kapsułki twarde Imnovid 4 mg kapsułki twarde
Kod ATC, grupa terapeutyczna	L04AX06, leki immunomodulujące
Substancja czynna	Produkt leczniczy Imnovid 1 mg kapsułki twarde: Każda kapsułka twarda zawiera 1 mg pomalidomidu. Produkt leczniczy Imnovid 2 mg kapsułki twarde: Każda kapsułka twarda zawiera 2 mg pomalidomidu. Produkt leczniczy Imnovid 3 mg kapsułki twarde: Każda kapsułka twarda zawiera 3 mg pomalidomidu. Produkt leczniczy Imnovid 4 mg kapsułki twarde: Każda kapsułka twarda zawiera 4 mg pomalidomidu.
Mechanizm działania (na podstawie ChPL)	Pomalidomid wykazuje bezpośrednie działanie przeciwnowotworowe na szpiczaka, działanie immunomodulujące oraz hamuje wzrost szpiczaka mnogiego poprzez zahamowanie wzrostu guza. Pomalidomid hamuje w szczególności proliferację i indukuje apoptozę nowotworowych komórek hematopoetycznych. Ponadto, pomalidomid hamuje proliferację linii komórkowych szpiczaka mnogiego opornych na lenalidomid i wykazuje działanie synergistyczne z deksametazonem w indukowaniu apoptozy komórek guza, zarówno na linii komórkowe wrażliwe na lenalidomid, jak i na linii komórkowe odporne na lenalidomid. Pomalidomid zwiększa odporność komórkową zależną od komórek T i komórek NK (Natural Killer) oraz hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. TNF- α i IL-6) przez monocyty. Pomalidomid hamuje angiogenezę przez hamowanie migracji i adhezji komórek śródbłonna.
Wskazanie do stosowania (na podstawie ChPL)	Produkt leczniczy Imnovid w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby. Produkt leczniczy Imnovid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia zawierający lenalidomid.
Zalecane dawkowanie i droga podania we wnioskowanym wskazaniu	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem: Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Imnovid to 4 mg doustnie raz na dobę w dniach od 1. do 14., w powtarzanych 21-dniowych cyklach. Zalecana dawka początkowa bortezomibu to 1,3 mg/m² powierzchni ciała raz na dobę, dożylnie lub podskórnie, w dniach 1., 4., 8. i 11. w czasie cykli 1-8 oraz w dniach 1. i 8. w cyklu 9 i kolejnych. Zalecana dawka deksametazonu to 20 mg doustnie raz na dobę, w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. w cyklach 1-8 oraz w dniach 1., 2. oraz 8. i 9. w cyklu 8 i kolejnych. Leczenie z zastosowaniem pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych objawów toksyczności. ▪ Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem: Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Imnovid to 4 mg raz na dobę, przyjmowana doustnie w dniach od 1. do 21., w powtarzanych 28-dniowych cyklach.

Informacje	Dane
	Zalecana dawka deksametazonu to 40 mg przyjmowana doustnie raz na dobę w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego 28-dniowego cyklu leczenia. Dawkowanie kontynuuje się lub modyfikuje na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych. W przypadku progresji choroby należy zaprzestać leczenia.
Sposób podawania	Podanie doustne.
Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji	Jeśli z pomalidomidem podawane są silne inhibitory CYP1A2 (np. cyprofloksacyna, enoksacyna i fluwoksamina), należy zmniejszyć dawkę pomalidomidu o 50%. W trakcie leczenia zalecane jest ścisłe monitorowanie stężenia warfaryny.
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ciąża: Kobiety mogące zajść w ciążę, chyba, że spełnione są wszystkie warunki programu zapobiegania ciąży; ▪ Pacjenci płci męskiej niezdolni do przestrzegania metod antykoncepcji lub postępowania zgodnie z ich wymaganiami; ▪ Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Działania niepożądane	Najczęściej zgłaszanymi w badaniach klinicznych działaniami niepożądanymi były zaburzenia krwi oraz układu chłonnego, w tym niedokrwistość (45,7%), neutropenia (45,3%) oraz trombocytopenia (27%); zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, w tym zmęczenie (28,3%), gorączka (21%), obrzęk obwodowy (13%); zakażenia i zarażenia pasożytnicze, w tym zapalenie płuc (10,7%). Działania niepożądane dotyczące neuropatii obwodowej zgłoszono u 12,3% pacjentów, natomiast żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej - u 3,3% pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi 3. lub 4. stopnia były zaburzenia krwi i układu chłonnego, w tym neutropenia (41,7%), niedokrwistość (27%) i trombocytopenia (20,7%); zakażenia i zarażenia pasożytnicze, w tym zapalenie płuc (9%); zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, w tym zmęczenie (4,7%), gorączka (3%) oraz obrzęk obwodowy (1,3%). Najczęściej zgłaszanym ciężkim działaniem niepożądanym było zapalenie płuc (9,3%). Inne zgłaszane ciężkie działania niepożądane obejmowały gorączkę neutropeniczną (4%), neutropenię (2,0%), trombocytopenię (1,7%) oraz zdarzenia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (1,7%).
Podmiot odpowiedzialny	Celgene Europe Ltd. 1 Longwalk Road Stockley Park Uxbridge UB11 1DB Wielka Brytania
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Produkt leczniczy Imnovid 1 mg kapsułki twarde: EU/1/13/850/001; EU/1/13/850/005 Produkt leczniczy Imnovid 2 mg kapsułki twarde: EU/1/13/850/002, EU/1/13/850/006 Produkt leczniczy Imnovid 3 mg kapsułki twarde: EU/1/13/850/003, EU/1/13/850/007 Produkt leczniczy Imnovid 4 mg kapsułki twarde: EU/1/13/850/004, EU/1/13/850/008
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	05 sierpnia 2013 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia	11 lipca 2018 r.
Status refundacyjny w Polsce	Refundowany w wykazie leków dostępnych w ramach programu lekowego B.54.

Tabela 32. Charakterystyka leku skojarzonego z izatuksymabem: deksametazon na podstawie ChPL Dexamethasone Krka® [23]

Informacje	Dane
Substancja czynna/Nazwa/Skład	Deksametazon/Dexamethasone Krka®/tabletki
Grupa ATC	H02AB02 – kortykosteroidy do stosowania ogólnoustrojowego, glikokortykosteroidy
Mechanizm działania	<p>Deksametazon jest bardzo silnym glikokortykosteroidem o długim okresie działania i pomijalnym efekcie zatrzymywania sodu w organizmie, w związku z czym jest szczególnie użyteczny u pacjentów z niewydolnością serca i nadciśnieniem.</p> <p>Jego działanie przeciwzapalne jest 7 razy silniejsze niż prednizolonu, a ponadto, podobnie jak inne glikokortykosteroidy, deksametazon wykazuje działanie antyalergiczne, przeciwgorączkowe i immunosupresyjne.</p> <p>Deksametazon charakteryzuje się biologicznym okresem półtrwania wynoszącym 36–54 godzin i dlatego nadaje się do stosowania w leczeniu chorób, w przypadku których wymagane jest ciągłe działanie glikokortykosteroidu.</p>
Wskazanie	<p><u>Choroby dermatologiczne</u> Pęcherzyca zwykła.</p> <p><u>Zaburzenia autoimmunologiczne i choroby reumatyczne</u> Zapalenie mięśni.</p> <p><u>Choroby hematologiczne</u> Idiopatyczna plamica małopłytkowa u dorosłych.</p> <p><u>Choroby onkologiczne</u> Przerzutowy ucisk rdzenia kręgowego. Profilaktyka i leczenie wymiotów wywołanych przez cytostatyki, chemioterapię emetogenną wraz z innymi środkami przeciwwymiotnymi. Leczenie objawowego szpiczaka mnogiego, ostrej białaczki limfocytowej, ostrej białaczki limfoblastycznej, choroby Hodgkina i chłoniaka nieziarnicznego, w połączeniu z innymi lekami.</p>
Dawkowanie i sposób podania	<p><u>Dawkowanie</u> 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 powinna być ustalana w zależności od reakcji indywidualnych pacjentów oraz nasilenia choroby. W celu zminimalizowania skutków ubocznych należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.</p> <p>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.</p> <p>Jeżeli lekarz nie zaleci inaczej, wskazane jest stosowanie następujących dawek:</p> <p><u>Leczenie objawowego szpiczaka mnogiego w połączeniu z innymi lekami:</u> zazwyczaj stosowana dawka to 40 mg lub 20 mg raz na dobę.</p> <p>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.</p> <p><u>Sposób podawania</u> Deksametazon należy przyjmować z posiłkiem lub po posiłku w celu zminimalizowania podrażnienia przewodu pokarmowego. Należy unikać spożywania napojów zawierających alkohol lub kofeinę.</p>

Informacje	Dane
	Dexamethasone Krka występuje w postaci tabletek 4 mg, 8 mg, 20 mg i 40 mg. Tabletki można podzielić na połowy co zapewnia dodatkową moc 2 mg i 10 mg i pozwala pacjentowi łatwiej połknąć tabletkę. Gdy schemat leczenia co drugi dzień nie jest możliwy, całą dawkę dobową glikokortykosteroidu zazwyczaj można podać rano jako dawkę pojedynczą; jednakże, niektórzy pacjenci wymagają podzielenia dobowej dawki glikokortykosteroidów.
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; ➤ Zakażenie układowe, chyba że zostanie zastosowana specyficzna terapia przeciwnieinfekcyjna; ➤ Owrzodzenie żołądka lub dwunastnicy; ➤ Wykonywanie szczepień z użyciem szczepionek żywych jest przeciwwskazane w trakcie leczenia dużymi terapeutycznymi dawkami deksametazonu (i innych kortykosteroidów) ze względu na możliwość wystąpienia infekcji wirusowej.
Profil bezpieczeństwa/ działania niepożądane	Częstość występowania przewidywanych skutków ubocznych jest skorelowana ze względną mocą substancji, dawką, porą podania i czasem trwania terapii. Podczas krótkiej kuracji, zgodnej z zalecanym dawkowaniem i połączonej z dokładną obserwacją pacjentów, ryzyko wystąpienia skutków ubocznych jest niskie. Zwykle występujące skutki uboczne krótkotrwałej kuracji deksametazonem (dni/tygodnie) obejmują przyrost masy ciała, zaburzenia psychologiczne, nietolerancję glukozy oraz przejściową niedoczynność kory nadnerczy. Długotrwałe leczenie deksametazonem (miesiące/lata) zwykle powoduje otyłość brzuszną, wrażliwość skórną, atrofię mięśni, osteoporozę, zahamowanie wzrostu i długotrwałą niewydolność nadnerczy.
Status refundacyjny w Polsce	Refundowany w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym [73].

4.3.2. Komparatory dodatkowe

Komparatorami dodatkowymi dla izatuksymab stosowanego w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem będą następujące schematy leczenia: daratuzumab + bortezomib + deksametazon (schemat DAR+BOR+DEX) oraz karfilizomib + lenalidomid + deksametazon (schemat KAR+LEN+DEX). Charakterystyka deksametazonu (będącego wspólną komponentą obu schematów) została przedstawiona w poprzednim rozdziale (Tabela 32).

Szczegółowa charakterystyka daratuzumabu, bortezomibu, karfilizomibu oraz lenalidomidu została przedstawiona w poniższych tabelach.

Tabela 33. Charakterystyka alternatywnej technologii medycznej: daratumumab na podstawie ChPL dla leku Darzalex® [21]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa, postać farmaceutyczna	Darzalex 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Kod ATC, grupa terapeutyczna	L01XC24, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, przeciwciała monoklonalne
Substancja czynna	Każda fiołka zawiera daratumumab (20 mg daratumumabu w 1 ml) i substancję pomocniczą w postaci sodu.

Informacje	Dane
Mechanizm działania (na podstawie ChPL)	<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 poziomach. Białko CD38 ma wiele funkcji, takich jak: receptor pośredniczący w adhezji komórek, przenoszenie sygnałów i aktywność enzymatyczna.</p> <p>Daratumumab wykazał w warunkach <i>in vivo</i> silne hamowanie wzrostu komórek nowotworowych z ekspresją CD38. Na podstawie badań <i>in vitro</i> stwierdzono, że daratumumab może wykorzystywać wiele funkcji efektorowych, skutkując immunologiczną śmiercią komórek nowotworowych. Te badania wskazują, że daratumumab może indukować lizę komórek nowotworowych za pomocą cytotoksyczności zależnej od układu dopełniacza, cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał i fagocytozy komórek zależnej od przeciwciał w nowotworach z ekspresją CD38. Liza indukowana daratumumabem zmniejszała liczbę komórek supresorowych pochodzenia szpikowego (CD38+MDSCs), regulatorowych komórek T (CD38+Tregs) i komórek B (CD38+Bregs). Komórki T (CD3+, CD4+ i CD8+) także mają ekspresję CD38 zależną od etapu rozwoju i poziomu aktywacji. Podczas terapii daratumumabem stwierdzano 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.</p> <p>Daratumumab indukował apoptozę w warunkach <i>in vitro</i> po wiązaniu krzyżowym z udziałem receptora Fc. Ponadto, daratumumab modulował aktywność enzymatyczną CD38, hamując aktywność cykazy 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>
Wskazanie do stosowania (na podstawie ChPL)	<p>Produkt leczniczy Darzalex® jest wskazany:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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, ▪ w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych, ▪ w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem, w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię, ▪ w 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.
Zalecane dawkowanie i droga podania we wnioskowanym wskazaniu	<p><u>Szpiczak mnogi u pacjentów, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia:</u></p> <p>Schemat dawkowania w skojarzeniu z bortezomibem (schemat cyklu 3-tygodniowego): zalecana dawka produktu leczniczego Darzalex® wynosi 16 mg/kg masy ciała, podawana we wlewie dożylnym.</p> <p>Daratumumab w dawce 16 mg/kg masy ciała jest podawany we wlewie dożylnym raz w tygodniu w tygodniach 1-9 (w sumie 9 dawek), co trzy tygodnie w tygodniach 10-24 (w sumie 5 dawek) oraz co 4 tygodnie od 25 tygodnia leczenia do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.</p>

Informacje	Dane
	Długość cyklu od 1 do 24 tyg. leczenia wynosi 3 tygodnie, a od 25 tyg. leczenia wynosi 4 tygodnie.
Sposób podawania	Darzalex® jest przeznaczony do stosowania dożylnego. Jest podawany w dożylniej infuzji po rozcieńczeniu w 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań. Instrukcje jak rozcieńczyć produkt leczniczy przed podaniem.
Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji	<p><u>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.</u></p> <p>Jest mało prawdopodobne by dla daratumumabu, będącego przeciwciałem monoklonalnym IgG1κ, wydalanie nerkowe i metabolizm przy udziale enzymów wątrobowych były głównymi drogami eliminacji. W związku z tym nie oczekuje się, by zmiany aktywności enzymów metabolizujących leki mogły wpływać na eliminację daratumumabu. Ponieważ daratumumab ma duże powinowactwo do unikalnego epitopu na CD38, nie należy spodziewać się także, by wpływał on na aktywność enzymów metabolizujących leki.</p> <p>Badania farmakokinetyki klinicznej daratumumabu w skojarzeniu z lenalidomidem, pomalidomidem, talidomidem, bortezomibem i deksametazonem wykazały brak istotnych klinicznie interakcji pomiędzy daratumumabem i tymi małącząsteczkowymi produktami leczniczymi.</p> <p><u>Wpływ na wyniki pośredniego testu antyglobulinowego (pośredni test Coombs'a):</u> Daratumumab wiąże się z CD38 na erytrocytach i wpływa na wyniki testów zgodności, w tym testów przesiewowych i krzyżowych przeciwciał. Metody zmniejszające wpływ daratumumabu obejmują: użycie ditiotritolu (DTT) w badanej próbce, celem rozbicia wiązania daratumumabu lub inne lokalnie uznane metody. Ponieważ układ grupowy Kell jest także wrażliwy na DTT, jednostki krwi Kell-ujemne można przetaczać tylko po wykluczeniu lub zidentyfikowaniu alloprzeciwciał z zastosowaniem RBCs potraktowanych DTT. Alternatywnie, można także rozważyć badanie fenotypu lub genotypu.</p> <p><u>Wpływ na wyniki elektroforezy białek surowicy oraz immunofiksacji:</u> daratumumab może być wykrywany za pomocą elektroforezy białek surowicy (ang. <i>serum protein electrophoresis</i>, SPE) oraz immunofiksacji (ang. <i>immunofixation electrophoresis</i>, IFE), stosowanych w monitorowaniu chorobowych immunoglobulin monoklonalnych (białka M). Może to skutkować fałszywie dodatnimi wynikami badań SPE i IFE u pacjentów z białkiem szpiczakowym IgG kappa, wpływającym na wstępną ocenę całkowitej odpowiedzi, wg kryteriów IMWG (ang. <i>International Myeloma Working Group</i>). U pacjentów z utrzymującą się bardzo dobrą częściową odpowiedzią, gdy podejrzewa się zakłócający wpływ daratumumabu, należy rozważyć zastosowanie zwalidowanej, swoistej dla daratumumabu metody oznaczania IFE, w celu odróżnienia daratumumabu od innych pozostałych endogennych białek M w surowicy pacjenta, aby umożliwić ocenę całkowitej odpowiedzi.</p>
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
Działania niepożądane	<p>Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) były: reakcje związane z infuzją, zmęczenie, nudności, biegunka, zaparcia, gorączka, duszność, kaszel, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, obrzęki obwodowe, astenia, czuciowa neuropatia obwodowa i zakażenie górnych dróg oddechowych. Ciężkimi działaniami niepożądanymi były: zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych, obrzęk płuc, grypa, gorączka, odwodnienie, biegunka i migotanie przedsionków.</p> <p><u>Reakcje związane z infuzją:</u> W badaniach klinicznych (monoterapia i terapie skojarzone; N=2066) częstość występowania reakcji związanych z infuzją każdego stopnia wynosiła 37% podczas pierwszej (16 mg/kg mc., tydzień 1.) infuzji produktu leczniczego Darzalex®, 2% podczas infuzji w tygodniu 2. i zbiorczo 6% podczas następných infuzji. Mniej niż 1% pacjentów miało reakcje stopnia 3./4. związane</p>

Informacje	Dane
	z infuzją w tygodniu 2. i podczas następnych. Mediana czasu do wystąpienia reakcji wyniosła 1,5 godzin (zakres: 0 do 72,8 godzin). Częstość modyfikacji infuzji z powodu reakcji wyniosła 36%. Mediany czasów trwania infuzji 16 mg/kg mc. dla infuzji w tygodniu 1., tygodniu 2. i kolejnych infuzji wynosiły około 7; 4 i 3 godziny. Ciężkie reakcje związane z infuzją obejmowały skurcz oskrzeli, duszność, obrzęk krtani, obrzęk płuc, niedotlenienie i nadciśnienie tętnicze. Inne niepożądane reakcje, związane z infuzją, obejmowały: zatkanie nosa, kaszel, dreszcze, podrażnienie gardła, wymioty i nudności. <u>Hemoliza</u> : Istnieje teoretyczne ryzyko hemolizy. W badaniach klinicznych i obserwacjach postmarketingowych będzie prowadzone ciągłe monitorowanie tego zagrożenia.
Podmiot odpowiedzialny	Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgia
Numer/y pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/16/1101/001 EU/1/16/1101/002 EU/1/16/1101/003
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	20 maja 2016 r.
Data przedłużenia pozwolenia	24 kwietnia 2017 r.
Status refundacyjny w Polsce	Refundowany w ramach programu lekowego B.54

Tabela 34. Charakterystyka alternatywnej technologii medycznej: bortezomib na przykładzie ChPL dla leku Bortezomib Accord® [19]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa, postać farmaceutyczna	Bortezomib Accord 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
Kod ATC, grupa terapeutyczna	L01XX32, Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe
Substancja czynna	Każda fiolka zawiera 3,5 mg bortezomibu (w postaci estru mannitolu i kwasu boronowego).
Mechanizm działania (na podstawie ChPL)	Bortezomib jest wysoce selektywnym inhibitorem proteasomu. Został specjalnie zaprojektowany tak, by hamować podobną do chymotrypsyny czynność proteasomu 26S w komórkach ssaków. Hamowanie proteasomu przez bortezomib wpływa wielorako na komórki nowotworowe, w tym (lecz nie tylko) poprzez zmianę białek regulatorowych kontrolujących progresję cyklu komórkowego i aktywację czynnika jądrowego kappa B [ang. nuclear factor kappa B (NF-kB)]. Zahamowanie proteasomu powoduje zatrzymanie cyklu komórkowego i apoptozę. NF-kB jest czynnikiem odpowiedzialnym za transkrypcję, którego aktywacja jest niezbędnym warunkiem wielu aspektów rozwoju nowotworu. Wpływa na wzrost i przeżycie komórki, rozwój naczyń, wzajemne oddziaływania między komórkami i przerzuty nowotworu. W szpiczaku bortezomib wpływa na zdolność komórek

Informacje	Dane
	szpiczaka do wzajemnego oddziaływania z mikrośrodowiskiem szpiku.
Wskazanie do stosowania (na podstawie ChPL)	<p>Bortezomib Accord 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.</p> <p>Produkt leczniczy Bortezomib Accord 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.</p> <p>Produkt leczniczy Bortezomib Accord w skojarzeniu z deksametazonem, lub deksametazonem i talidomidem wskazany jest w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych.</p> <p>Produkt leczniczy Bortezomib Accord w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczą, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.</p>
Zalecane dawkowanie i droga podania we wnioskowanym wskazaniu	<p><u>Dawkowanie w leczeniu postępującego szpiczaka mnogiego (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jeden inny program leczenia):</u></p> <p><u>Skojarzona terapia z deksametazonem</u></p> <p>Bortezomib Accord podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11 w 21 dniowym cyklu leczenia. Opisany trzytygodniowy okres jest uważany za jeden cykl leczenia.</p> <p>Pomiędzy podaniem kolejnych dawek produktu Bortezomib Accord powinny upłynąć co najmniej 72 godziny. Deksametazon podaje się doustnie w dawce 20 mg w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. cyklu leczenia Bortezomib Accord.</p> <p>Pacjenci uzyskujący odpowiedź lub stabilizację choroby po 4 cyklach terapii skojarzonej mogą kontynuować to samo skojarzone leczenie przez maksymalnie 4 dodatkowe cykle.</p>
Sposób podawania	<p>Bortezomib Accord jest dostępny do sporządzania roztworu do wstrzykiwań dożylnych lub podskórnych.</p> <p>Bortezomib Accord nie należy podawać inną drogą. Podanie dooponowe skutkowało zgonem.</p>
Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji	<p>Nie zaleca się jednoczesnego stosowania bortezomibu z silnymi induktorami CYP3A4 (np.: ryfampicyną, karbamazepiną, fenytoiną, fenobarbitem i zielem dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>)).</p> <p>U pacjentów przyjmujących doustne leki przeciwcukrzycowe otrzymujących leczenie produktem VELCADE może być wymagana uważna obserwacja stężenia glukozy w osoczu krwi oraz dostosowanie dawek leków przeciwcukrzycowych.</p>
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną, boron lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Informacje	Dane
Działania niepożądane	<p>Ciężkie działania niepożądane zgłaszane niezbyt często podczas terapii bortezomibem obejmowały niewydolność serca, zespół rozpadu guza, nadciśnienie płucne, zespół tylnej odwracalnej encefalopatii, ostre rozlane naciekowe choroby płuc oraz rzadko neuropatię autonomiczną.</p> <p>Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas terapii bortezomibem były nudności, biegunka, zaparcia, wymioty, zmęczenie, gorączka, trombocytopenia, niedokrwistość, neutropenia, obwodowa neuropatia (w tym czuciowa), ból głowy, parestezje, zmniejszenie apetytu, duszność, wysypka, pólpasiec i ból mięśni.</p>
Podmiot odpowiedzialny	<p>Accord Healthcare Limited Sage House 319, Pinner Road North Harrow Middlesex HA1 4HF Wielka Brytania</p>
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/15/1019/001
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	05.11.2014
Status refundacyjny w Polsce	Refundowany w ramach programu lekowego B.54

Tabela 35. Charakterystyka alternatywnej technologii medycznej: karfilzomib na podstawie ChPL dla leku Kyprolis® [22]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa, postać farmaceutyczna	<p>Kyprolis® 10 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji Kyprolis® 30 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji Kyprolis® 60 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji</p>
Kod ATC, grupa terapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX45
Substancja czynna	<p>Kyprolis 10 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji: Każda fiolka zawiera 10 mg karfilzomibu.</p> <p>Kyprolis 30 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji: Każda fiolka zawiera 30 mg karfilzomibu.</p> <p>Kyprolis 60 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji: Każda fiolka zawiera 60 mg karfilzomibu.</p> <p>Po rekonstytucji 1 ml roztworu zawiera 2 mg karfilzomibu.</p>
Mechanizm działania (na podstawie ChPL)	<p>Karfilzomib jest inhibitorem proteasomów z grupy tetrapeptydów epoksyketonowych. Wiąże się wybiórczo i nieodwracalnie z resztą N treoniny na końcu łańcucha zawierającego aktywne miejsca proteasomu 20S, rdzeniowym kompleksem katalitycznym w obrębie proteasomu 26S, ale nie działa lub działa w niewielkim stopniu na proteazy należące do innych klas. W modelach nieklinicznych karfilzomib wykazywał właściwości antyproliferacyjne i proapoptotyczne w nowotworach układu krwiotwórczego. U zwierząt karfilzomib hamował aktywność proteasomów we krwi i w tkankach, a także tempo wzrostu</p>

Informacje	Dane
	guza w modelach szpiczaka mnogiego. W badaniach in vitro wykazano niewielki toksyczny wpływ karfilzomibu na układ nerwowy oraz minimalną reakcję na proteazy inne niż proteasomalne
Wskazanie do stosowania (na podstawie ChPL)	Kyprolis w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub tylko z deksametazonem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia.
Zalecane dawkowanie i droga podania	<p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Dawkę wylicza się w oparciu o początkowe pole powierzchni ciała pacjenta (pc.). Pacjenci, u których pc. jest większe niż 2,2 m² powinni otrzymywać dawkę obliczoną dla pc. wynoszącego 2,2 m². Zmiany masy ciała nie większe niż 20% nie wymagają modyfikacji dawki.</p> <p><u>Kyprolis® w skojarzeniu lenalidomidem i deksametazonem</u></p> <p>W przypadku użycia w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem Kyprolis jest podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 10 minut w dwa kolejne dni tygodnia przez okres trzech tygodni (dzień 1., 2., 8., 9., 15. i 16.), po czym następuje 12-dniowy okres bez leczenia (od 17. do 28. dnia). Każdy okres trwający 28 dni jest uważany za jeden cykl leczenia.</p> <p>Kyprolis® jest podawany w dawce początkowej wynoszącej 20 mg/m² pc. w 1. i 2. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 44 mg). Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę należy zwiększyć do 27 mg/m² pc. w 8. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 60 mg). Począwszy od 13. cyklu leczenia dawki produktu Kyprolis® przewidziane w dniu 8. i 9. należy pominąć.</p> <p>Leczenie można kontynuować do czasu wykazania progresji choroby lub wystąpienia nietolerowanych objawów toksyczności.</p> <p>Decyzję o prowadzeniu leczenia produktem Kyprolis® w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem dłużej niż przez 18 cykli należy podjąć w oparciu o indywidualną ocenę stosunku korzyści do ryzyka, ponieważ dane dotyczące tolerancji i toksyczności karfilzomibu podawanego dłużej niż przez 18 cykli są ograniczone.</p> <p>W ramach leczenia skojarzonego z produktem Kyprolis® podawany jest doustnie lenalidomid w dawce wynoszącej 25 mg w dniach 1.–21. oraz doustnie lub dożylnie deksametazon w dawce wynoszącej 40 mg w 1., 8., 15. i 22. dniu cyklu leczenia trwającego 28 dni. Należy rozważyć odpowiednie zmniejszenie początkowej dawki lenalidomidu zgodnie z zaleceniami podanymi w aktualnej charakterystyce produktu leczniczego zawierającego lenalidomid, na przykład u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek stwierdzonymi przed rozpoczęciem leczenia. Deksametazon należy podać w okresie od 30 minut do 4 godzin przed podaniem produktu Kyprolis®.</p>
Sposób podawania	<p>Kyprolis® należy podawać dożylnie w postaci infuzji. Dawka 20/27 mg/m² pc. jest podawana przez 10 minut. Dawka 20/56 mg/m² pc. musi być podawana przez 30 minut.</p> <p>Produktu Kyprolis® nie należy podawać we wstrzyknięciu lub w bolusie.</p> <p>Linie naczyniową do podawania wlewów dożylnych należy przepłukać fizjologicznym roztworem chlorku sodu lub 5% roztworem glukozy do wstrzykiwań bezpośrednio przed i po podaniu produktu Kyprolis®.</p> <p>Nie należy mieszać produktu Kyprolis® ani nie podawać we wlewie dożylnym</p>

Informacje	Dane
	z innymi produktami.
Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji	<p>Karfilzomib jest metabolizowany głównie przez peptydazę i hydrolazę epoksydową, dlatego mało prawdopodobne jest, by jednocześnie stosowane inhibitory oraz induktory cytochromu P-450 wpływały na profil farmakokinetyczny karfilzomibu.</p> <p>Z badań <i>in vitro</i> wynika, że karfilzomib nie indukuje aktywności ludzkich enzymów systemu CYP3A4 w hodowli ludzkich hepatocytów. Nie wiadomo, czy karfilzomib w stężeniach terapeutycznych jest induktorem aktywności CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 i 2B6. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania karfilzomibu w skojarzeniu z produktami będącymi substratami tych enzymów, takimi jak doustne środki antykoncepcyjne. Należy podjąć skuteczne działania w celu uniknięcia zajęcia w ciążę, a jeśli pacjentka przyjmuje doustne środki antykoncepcyjne, należy zastosować alternatywne metody skutecznej antykoncepcji.</p> <p>Karfilzomib nie hamuje aktywności CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 i 2D6 w warunkach <i>in vitro</i> i w związku z tym nie przypuszcza się, że wpłynie na poziom ekspozycji na produkty będące substratami tych enzymów.</p> <p>Karfilzomib jest substratem glikoproteiny P (P-gp), ale nie białka oporności wielolekowej w raku piersi (ang. Breast Cancer Resistance Protein, BCRP). Jednak ze względu na to, że Kyprolis® podawany jest dożylnie i jest w znacznym stopniu metabolizowany, wpływ inhibitorów lub induktorów P-gp albo BCRP na profil farmakokinetyczny karfilzomibu jest mało prawdopodobny. W warunkach <i>in vitro</i> karfilzomib w stężeniach mniejszych (3 µM) niż przewidywane w przypadku podawania dawek terapeutycznych hamuje o 25% transport digoksyny (substratu P-gp) poza komórkę. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania karfilzomibu w skojarzeniu z substratami P-gp (np. digoksyną, kolchicyną).</p> <p><i>In vitro</i> karfilzomib hamuje wychwyt wątrobowych białek transportowych OATP1B1 o 50% przy stężeniu 2,01 µM, natomiast nie wiadomo czy karfilzomib może hamować wychwyt innych białek transportowych OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 i BSEP na poziomie ogólnoustrojowym. Karfilzomib nie hamuje ludzkiego UGT2B7, ale hamuje ludzki UGT1A1 o 50% przy stężeniu 5,5 µM. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę szybką eliminację karfilzomibu, a zwłaszcza gwałtowne zmniejszenie stężenia ogólnoustrojowego 5 minut po zakończeniu infuzji, ryzyko występowania klinicznie istotnych interakcji z substratami OATP1B1 i UGT1A1 jest prawdopodobnie niewielkie [5].</p>
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, karmienie piersią. Ponieważ Kyprolis® jest stosowany w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi należy zapoznać się z dodatkowymi przeciwwskazaniami wymienionymi w charakterystykach produktu leczniczego tych produktów.
Działania niepożądane	<p>Do ciężkich działań niepożądanych, które mogą wystąpić podczas leczenia produktem Kyprolis®, zalicza się: niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, zatrzymanie akcji serca, niedokrwienie mięśnia sercowego, chorobę śródmiąższową płuc, zapalenie płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej, ostrą niewydolność oddechową, nadciśnienie płucne, duszność, nadciśnienie w tym przetłok nadciśnieniowy, ostre uszkodzenie nerek, zespół rozpadu guza, reakcję na infuzję, krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok wewnątrzczaszkowy, krwotok płucny, małopłytkowość, niewydolność wątroby, PRES, mikroangiopatię zakrzepową i TTP/HUS.</p> <p>W badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem produktu Kyprolis® działania kardi toksyczne i duszność występowały zazwyczaj we wczesnej fazie leczenia. Najczęściej występujące działania niepożądane (odnotowane u >20% osób) to: niedokrwistość, zmęczenie, małopłytkowość, nudności, biegunka, gorączka,</p>

Informacje	Dane
	duszność, zakażenie dróg oddechowych, kaszel i neutropenia.
Podmiot odpowiedzialny	Amgen Europe B.V. Minervum 7061 NL-4817 ZK Breda Holandia
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/15/1060/002 EU/1/15/1060/003 EU/1/15/1060/001
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	19 listopada 2015
Status refundacyjny w Polsce	Refundowany w ramach programu lekowego B.54 (schemat KAR+LEN+DEX)

Tabela 36. Charakterystyka alterantywnej technologii medycznej: lenalidomid na podstawie ChPL dla leku Revlimid® [24]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa, postać farmaceutyczna	Revlimid® 2,5 mg kapsułki twarde Revlimid® 5 mg kapsułki twarde Revlimid® 7,5 mg kapsułki twarde Revlimid® 10 mg kapsułki twarde Revlimid® 15 mg kapsułki twarde Revlimid® 20 mg kapsułki twarde Revlimid® 25 mg kapsułki twarde
Kod ATC, grupa terapeutyczna	L04AX04 – inne leki o działaniu immunosupresyjnym
Substancja czynna	Revlimid 2,5 mg kapsułki twarde: Każda kapsułka zawiera 2,5 mg lenalidomidu. Revlimid 5 mg kapsułki twarde: Każda kapsułka zawiera 5 mg lenalidomidu. Revlimid 7,5 mg kapsułki twarde: Każda kapsułka zawiera 7,5 mg lenalidomidu. Revlimid 10 mg kapsułki twarde: Każda kapsułka zawiera 10 mg lenalidomidu. Revlimid 15 mg kapsułki twarde: Każda kapsułka zawiera 15 mg lenalidomidu. Revlimid 20 mg kapsułki twarde: Każda kapsułka zawiera 20 mg lenalidomidu. Revlimid 25 mg kapsułki twarde: Każda kapsułka zawiera 25 mg lenalidomidu.
Mechanizm działania (na podstawie ChPL)	<p>Lenalidomid wiąże się bezpośrednio do cereblonu, który jest częścią składową kompleksu ligazy E3 kulina RING ubikwityna, który zawiera białko DDB1 (ang. <i>deoxyribonucleic acid damage-binding protein 1</i>), kulinę 4 (CUL4) oraz białko regulatorowe kuliny 1 (Roc1). W komórkach hematopoetycznych lenalidomid, wiążąc się z cereblonem, rekrutuje białka substratowe Aiolos i Ikaros, które są czynnikami transkrypcyjnymi w komórkach limfatycznych. Prowadzi to do ich ubikwitynacji i następnie degradacji, co skutkuje bezpośrednią cytotoksycznością i działaniem immunomodulacyjnym.</p> <p>W szczególności lenalidomid hamuje proliferację i indukuje apoptozę niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym nowotworowych komórek plazmatycznych szpiczaka mnogiego, komórek nowotworowych chłoniaka grudkowego oraz tych z delecjami w obrębie chromosomu 5), zwiększa odporność zależną od komórek T i komórek typu Natural Killer (NK) oraz zwiększa liczbę komórek</p>

Informacje	Dane
	<p>NK, T i NKT. W MDS z delecją 5q lenalidomid wybiórczo hamuje aktywność nieprawidłowego klonu, nasilając apoptozę komórek z delecją 5q. Skojarzenie lenalidomidu i rytuksymabu zwiększa cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał (ang. ADCC – antibody-dependent cell cytotoxicity) w przypadku komórek nowotworowych chłoniaka grudkowego.</p> <p>Mechanizm działania lenalidomidu obejmuje także inne rodzaje aktywności, takie jak właściwości antyangiogenne i proerytropoetyczne. Lenalidomid hamuje angiogenezę przez hamowanie migracji i adhezji komórek śródbłonna i tworzenia mikronaczyń, zwiększa wytwarzanie hemoglobiny płodowej przez hematopoetyczne komórki macierzyste CD34+ oraz hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. TNF-α i IL-6) przez monocyty.</p>
<p>Wskazanie do stosowania (na podstawie ChPL)</p>	<p><u>Szpiczak mnogi</u></p> <p>Produkt Revlimid® w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych.</p> <p>Produkt Revlimid® w terapii skojarzonej z deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem lub z melfalanem i prednizonem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu.</p> <p>Produkt Revlimid® w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia.</p> <p><u>Zespoły mielodysplastyczne</u></p> <p>Produkt Revlimid® w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe.</p> <p><u>Chłoniak z komórek płaszczka</u></p> <p>Produkt Revlimid® w monoterapii wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka.</p> <p><u>Chłoniak grudkowy</u></p> <p>Produkt Revlimid® w skojarzeniu z rytuksymabem (przeciwciałem anti-CD20) jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio leczonym chłoniakiem grudkowym (ang. FL – follicular lymphoma) (stopnia 1–3a).</p>
<p>Dawkowanie i sposób podania*</p>	<p>Leczenie produktem Revlimid® powinno być nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych.</p> <p>We wszystkich wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dawkowanie modyfikuje się na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych. ▪ Dostosowania dawki, w trakcie leczenia i przy wznowianiu leczenia, zalecane są w przypadku wystąpienia neutropenii lub trombocytopenii 3. lub 4. stopnia, lub innych działań toksycznych 3. lub 4. stopnia uznanych za związane z leczeniem lenalidomidem. ▪ W przypadku wystąpienia neutropenii, w postępowaniu terapeutycznym należy rozważyć zastosowanie czynników wzrostu. ▪ Jeśli od wyznaczonej godziny przyjęcia pominiętej dawki leku upłynęło mniej niż 12 godzin, pacjent może zażyć tę dawkę. Jeśli od wyznaczonej godziny przyjęcia

Informacje	Dane
	<p>pominiętej dawki upłynęło ponad 12 godzin, pacjent nie powinien zażyć tej dawki, ale powinien przyjąć kolejną dawkę o zaplanowanej porze następnego dnia.</p> <p><u>Dawkowanie: Szpiczak mnogi u pacjentów, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia</u></p> <p>Nie wolno rozpoczynać leczenia lenalidomidem, jeśli wartość ANC wynosi $< 1,0 \times 10^9 /l$ i (lub) liczba płytek krwi wynosi $< 75 \times 10^9 /l$ lub $< 30 \times 10^9 /l$, w zależności od nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne.</p> <p>Zalecana dawka: Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli. Zalecana dawka deksametazonu wynosi 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1. do 4., 9. do 12. i 17. do 20. każdego 28-dniowego cyklu przez pierwsze 4 cykle leczenia, a następnie 40 mg raz na dobę w dniach 1.-4. co 28 dni. Lekarz przepisujący lek powinien dokładnie ocenić, jaką dawkę deksametazonu zastosować, biorąc pod uwagę stan pacjenta oraz nasilenie choroby.</p>
Sposób podawania	<p>Podanie doustne.</p> <p>Lek Revlimid® w kapsułkach należy zażywać doustnie, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, w którym zaplanowane zostało podanie produktu. Kapsułek nie wolno otwierać, łączyć ani rozgryzać. Kapsułki należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą; można je przyjmować z posiłkiem lub bez.</p> <p>W celu wyjęcia kapsułki z blistera, kapsułkę należy nacisnąć wyłącznie z jednej strony, zmniejszając w ten sposób ryzyko jej zniekształcenia lub uszkodzenia.</p>
Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji	<p>Czynniki wpływające na erytropoezę lub inne leki mogące zwiększać ryzyko zakrzepicy, takie jak hormonalna terapia zastępcza, powinny być stosowane ostrożnie u pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących lenalidomid z deksametazonem.</p> <p><u>Doustne środki antykoncepcyjne:</u> Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi. Lenalidomid nie jest induktorem enzymów. W badaniu in vitro na ludzkich hepatocytach lenalidomid w różnych badanych stężeniach nie indukował CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4/5. Z tego powodu w przypadku podania samego lenalidomidu nie jest oczekiwane wystąpienie indukcji prowadzącej do obniżonej skuteczności produktów leczniczych, w tym hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Jednak deksametazon jest słabym lub umiarkowanym induktorem CYP3A4 i prawdopodobnie wywiera również wpływ na inne enzymy i transportery. Nie można wykluczyć, że w trakcie leczenia skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych może ulec zmniejszeniu. Należy podjąć skuteczne środki, aby zapobiec ciąży.</p> <p><u>Warfaryna:</u> Jednoczesne wielokrotne podawanie lenalidomidu w dawce 10 mg raz na dobę nie wpływało na farmakokinetykę pojedynczej dawki R- i S-warfaryny. Jednoczesne podanie warfaryny w pojedynczej dawce 25 mg nie wpływało na farmakokinetykę lenalidomidu. Nie wiadomo jednak, czy interakcja zachodzi w czasie stosowania klinicznego (jednoczesne leczenie deksametazonem). Deksametazon jest słabym lub umiarkowanym induktorem enzymów i jego wpływ na warfarynę nie jest znany. Zaleca się ścisłe kontrolowanie stężenia warfaryny podczas leczenia.</p> <p><u>Digoksyna:</u> Jednoczesne stosowanie z lenalidomidem w dawce 10 mg raz na dobę zwiększało stężenie osoczeowe digoksyny (0,5 mg, pojedyncza dawka) o 14% z 90% CI (przedział ufności) [0,52%-28,2%]. Nie wiadomo, czy efekt będzie inny w praktyce klinicznej (większe dawki lenalidomidu i jednoczesne leczenie deksametazonem). Z tego względu podczas leczenia lenalidomidem zaleca się kontrolowanie stężenia digoksyny.</p>

Informacje	Dane
	<p>Statyny: Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia rabdomiolizy w przypadku jednoczesnego podawania statyn i lenalidomidu, które może mieć charakter po prostu addytywny. Szczególnie w pierwszych tygodniach leczenia uzasadniona jest wzmożona kontrola kliniczna i laboratoryjna.</p> <p>Deksametazon: Równoczesne podawanie deksametazonu (40 mg raz na dobę) w dawce pojedynczej lub wielokrotnej nie miało istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę lenalidomidu podawanego w dawce wielokrotnej (25 mg raz na dobę).</p> <p>Interakcje z inhibitorami glikoproteiny P: W warunkach in vitro, lenalidomid jest substratem dla glikoproteiny P, ale nie jest jej inhibitorem. Równoczesne podawanie w dawce wielokrotnej chinidyny (600 mg, dwa razy na dobę), będącej silnym inhibitorem glikoproteiny P lub umiarkowanie silnego inhibitora/substratu glikoproteiny P, temsyrolimusu (25 mg), nie miało istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę lenalidomidu (25 mg). Równoczesne podawanie lenalidomidu nie zmieniało farmakokinetyki temsyrolimusu.</p>
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą ▪ Kobiety ciężarne. ▪ Kobiety mogące zajść w ciążę, jeśli nie zostały spełnione wszystkie warunki programu zapobiegania ciąży.
Działania niepożądane*	<p>Szczykac mnogi: pacjenci, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia:</p> <p>W dwóch badaniach fazy III kontrolowanych placebo, grupie 353 pacjentów ze szpiczakiem mnogim podawano lenalidomid/deksametazon, natomiast grupie 351 pacjentów podawano placebo/deksametazon.</p> <p>Najcięższymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi częściej u pacjentów otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem, niż u pacjentów otrzymujących placebo/deksametazon były:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna); ▪ neutropenia 4. stopnia. <p>Do obserwowanych działań niepożądanych, które występowały z większą częstością w związku z podawaniem lenalidomidu i deksametazonu, w porównaniu do placebo i deksametazonu, zbiorczo w badaniach klinicznych dotyczących szpiczaka mnogiego (MM-009 oraz MM-010) należą: zmęczenie (43,9%), neutropenia (42,2%), zaparcie (40,5%), biegunka (38,5%), kurcze mięśni (33,4%), niedokrwistość (31,4%), trombocytopenia (21,5%) i wysypka (21,2%).</p>
Podmiot odpowiedzialny	<p>Celgene Europe B.V. Winthontlaan 6 N, 3526 KV Utrecht Holandia</p>
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	<p>Revlimid 2,5 mg kapsułki twarde: EU/1/07/391/005; EU/1/07/391/007 Revlimid 5 mg kapsułki twarde: EU/1/07/391/001; EU/1/07/391/008 Revlimid 7,5 mg kapsułki twarde: EU/1/07/391/006; EU/1/07/391/012 Revlimid 10 mg kapsułki twarde: EU/1/07/391/002; EU/1/07/391/010 Revlimid 15 mg kapsułki twarde: EU/1/07/391/003; EU/1/07/391/011 Revlimid 20 mg kapsułki twarde: EU/1/07/391/009; EU/1/07/391/013 Revlimid 25 mg kapsułki twarde: EU/1/07/391/004; EU/1/07/391/014</p>
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	14 czerwca 2007
Status refundacyjny w Polsce	Refundowany w ramach programu lekowego B.54 (schemat LEN+DEX; KAR+LEN+DEX) oraz w ramach programu B.84.

* przedstwiono informacje dla szpiczaka mnogiego u pacjentów, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia

5. WYNIKI ZDROWOTNE

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi HTA [1], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające ważną rolę w danej jednostce chorobowej odnoszące się do trzech głównych kategorii: śmiertelności (ang. *mortality*), przebieg/nasilenie choroby (ang. *morbidity*) oraz zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

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

Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie informacji zamieszczonych w następujących dokumentach:

- wytycznych EMA „Guideline on the use of minimal residual disease as a clinical endpoint in multiple myeloma studies” EMA/CHMP/459559/2018 [26] oraz „Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man” EMA/CHMP/205/95 Rev.5 [74];
- wytycznych FDA z 2018 roku „Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry” [34].

W tabeli poniżej przedstawiono punkty końcowe omawiane w dokumentach wymienionych powyżej.

Tabela 37. Punkty końcowe na podstawie wytycznych EMA i FDA

Rodzaj dokumentu	Informacje dotyczące punktów końcowych
Wytyczne EMA dla oceny leków przeciwnowotworowych i terapii biologicznych [74]	<p>Jako pierwszorzędowe punkty końcowe należy uwzględnić:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ czas przeżycia wolny od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS)/ przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i>, DFS), ✓ odsetek wyleczeń (ang. <i>cure rate</i>), ✓ przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS). <p>W przypadku badań jednoramiennych można również wziąć pod uwagę parametr: całkowity odsetek odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>, ORR).</p> <p>W przypadku wybrania PFS/DFS jako pierwszorzędowego punktu końcowego, OS powinien stanowić drugorzędowy punkt i <i>vice versa</i>.</p> <p>Bez względu na to czy PFS czy OS będzie stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy parametry takie jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), ▪ odsetek stabilizacji nowotworu (ang. <i>rate of tumour stabilisation</i>), ▪ ocena jakości życia zależnej od zdrowia (ang. <i>health-related quality of life</i>, HRQoL), <p>powinny być również przedstawione.</p>

Rodzaj dokumentu	Informacje dotyczące punktów końcowych
	<p>Do pozostałych zalecanych do uwzględnienia punktów końcowych zalicza się:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ czas trwania odpowiedzi; ▪ monitorowanie prognostycznych i predykcyjnych markerów nowotworowych, które mogą stanowić dobry miernik obciążenia organizmu.
<p>Wytyczne EMA dla oceny leków przeciwnowotworowych i terapii biologicznych [74]</p>	<p>Wybór pierwszorzędowego punktu końcowego należy rozważyć w oparciu o względną toksyczność badanego produktu leczniczego.</p> <p>Ocena toksyczności powinna być klasyfikowana zgodnie z ogólnie uznanym systemem, przykładowo z wykorzystaniem CTCAE, (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) opracowanym przez amerykański Narodowy Instytut ds. Nowotworów [66].</p> <p>Kryteria te powinny stanowić standard dla oceny zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie prowadzonego badania klinicznego.</p>
<p>Wytyczne EMA dla nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytozy [26]</p>	<p>Jako punkt końcowy należy uwzględnić:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ odpowiedź na leczenie. <p>Wytyczne EMA powołują się na dokument wydany przez <i>The International Myeloma Working Group</i> (IMWG), gdzie zdefiniowano nowe kategorie odpowiedzi na leczenie w oparciu o wykrycie obecności małej liczby przetrwałych w organizmie komórek nowotworowych.</p> <p>Niewykrywalna minimalna choroba resztkowa (ang. <i>minimal residual disease</i>, MRD(-)) jest związana z poprawą punktów końcowych, takich jak PFS, OS i CR. Potrzeba stworzenia dodatkowych kategorii odpowiedzi na terapię, umożliwiających określenie głębszej odpowiedzi od odpowiedzi całkowitej (CR), wynika z dynamicznego rozwoju strategii leczenia, a tym samym wysokiego wskaźnika odpowiedzi na leczenie przy zastosowaniu najnowszych terapii przeciwnowotworowych. Podsumowując, wskaźnik odpowiedzi MRD może być stosowany jako pośredni punkt końcowy.</p>
<p>Wytyczne FDA z 2018 roku dla leków przeciwnowotworowych i terapii biologicznych [34]</p>	<p>Istotne punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ czas przeżycia wolnego od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS) lub czas do progresji (ang. <i>time to progression</i>, TTP), ✓ przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i>, DFS) lub zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>, EFS), ✓ całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), ✓ odpowiedź całkowita (CR), ✓ biomarkery oznaczone w krwi lub płynach ustrojowych, ✓ punkty końcowe wiążące się z oceną objawów np. poprawa objawów, czas wystąpienia progresji objawów raka.

Mając na uwadze fakt, iż **MRD(-) istotnie koreluje ze wskaźnikami przeżycia chorych, niezależnie od rodzaju zastosowanej chemioterapii, wieku pacjenta czy stadium choroby** [48] – można stwierdzić, że omawiany punkt końcowy jest kluczowy z perspektywy porównywanych interwencji w ramach analizowanego problemu decyzyjnego. **W przypadku danych niedojrzałych (krótkich okresów obserwacji) parametr ten jest obecnie brany pod uwagę, jako surogat zastępujący OS** (opinia NICE 2020 [69] oraz wytyczne EMA dla RRMM [26]). Prognostyczne znaczenie występowania MRD u chorych w CR potwierdzono w wielu badaniach klinicznych, a ocena MRD stała się w ostatnim czasie rutynowym narzędziem w ocenie skuteczności najnowszych leków i schematów terapii [48]. W opinii Polskiego Konsorcjum Szpiczakowego upowszechnienie i standaryzacja oceny MRD w PCM może się przyczynić do poprawy wyników leczenia chorych na ten nowotwór w Polsce [48].

Dodatkowo należy zauważyć, że w badaniu rejestracyjnym ICARIA-MM pacjenci w ramieniu z izatuksymabem uzyskali 57% (8/14 pacjentów)¹ skuteczność w zakresie MRD (-), w porównaniu z terapią POM+DEX, w której żaden chory nie osiągnął ocenianego punktu końcowego [69].

Bazując na cytowanych powyżej danych literaturowych, specyfice choroby oraz dostępności danych w zakresie punktów końcowych analizowanych w zidentyfikowanych badaniach klinicznych dotyczących analizowanej jednostki chorobowej do ostatecznej oceny w ramach analizy efektywności klinicznej wybrano punkty końcowe przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 38. Wybrane punkty końcowe do oceny w ramach analizy efektywności klinicznej

Punkty końcowe w ocenie skuteczności klinicznej	Punkty końcowe w ocenie profilu bezpieczeństwa
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przeżycie całkowite (OS); ▪ Czas przeżycia bez progresji choroby (PFS); ▪ Czas do progresji (TTP); ▪ Czas do następnego leczenia (TNT); ▪ Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR); ▪ Czas trwania odpowiedzi (DOR); ▪ Odsetek odpowiedzi na leczenie: ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR); bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR); VGPR lub lepiej (\geqVGPR); odpowiedź całkowita (CR); odpowiedź częściowa (PR); rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR), negatywizacja minimalnej choroby resztkowej (MRD(-)), stabilizacja choroby (SD), progresja choroby (PD), inne; ▪ Jakość życia (np. EORTC QLQ-C30, EORTC QOL-MY20; EQ-5D-5L). 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zgony; ▪ Utraty pacjentów z badania/ leczenia; ▪ Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, poważne związane z leczeniem); ▪ Poszczególne hematologiczne oraz niehematologiczne zdarzenia niepożądane (w tym stopnia 3-4); ▪ Reakcje związane z infuzją leku (IRR); ▪ Inne kategorie zdarzeń niepożądanych raportowane w badaniach; ▪ Czas obserwacji; ▪ Liczba cykli leczenia.

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

¹ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta658/documents/committee-papers-2>

6. TYP BADANIA

Do analizy efektywności klinicznej (przeglądu systematycznego) zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [1], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. *randomized clinical trial*, RCT). W przypadku braku badań typu RCT zaplanowano włączyć badania o niższym poziomie wiarygodności, tj. badania z grupą kontrolną bez randomizacji, badania obserwacyjne.

Ponadto do analizy zostaną włączone inne (opublikowane) przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji. Przewidziano również możliwość poszerzenia zakresu analizy poprzez uwzględnienie badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną interwencji (ang. *real world data*, RWD).

Włączeniu do dodatkowej (poszerzonej) analizy bezpieczeństwa będą podlegały również:

- dane z charakterystyki produktu leczniczego Sarclisa®;
- informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA i URPL;
- badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, zawierające informacje istotne dla oceny bezpieczeństwa;
- inne źródła danych, zawierające dodatkowe, wiarygodne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego np. raporty z oceny przedrejestracyjnej.

7. PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO – SCHEMAT PICO(S)

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego sprecyzowano kierunek i zakres pełnego raportu HTA, określając elementy schematu PICO(S). Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Proponowane elementy schematu PICOS do pełnego raportu HTA

Kryteria włączenia	
Populacja	Pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym w wieku 18 lat i powyżej, u których: [REDACTED]
Interwencja	Produkt leczniczy Sarclisa® (20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) stosowany w schemacie ISA+POM+DEX (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon); schemat dawkowania zgodny z ChPL [20]
Komparatory	<p>KOMARATOR GŁÓWNY:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (POM+DEX); schemat dawkowania oraz sposób podania zgodnie z ChPL dla Imnovid® (kapsułki twarde) [20] oraz zapisami programu lekowego B.54 [77]. <p>KOMPARATORY DODATKOWE*:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DAR+BOR+DEX); schemat dawkowania oraz sposób podania zgodnie z ChPL dla Darzalex® (20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) [21] oraz zapisami programu lekowego B.54 [77]; ▪ Karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (KAR+LEN+DEX**); schemat dawkowania oraz sposób podania zgodnie z ChPL dla Kyprolis® (10 mg, 30 mg, 60 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji) [22] oraz zapisami programu lekowego B.54 [77].
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe analizy klinicznej:</p> <p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Przeżycie całkowite (OS); ▪ Czas przeżycia bez progresji choroby (PFS); ▪ Czas do progresji (TTP); ▪ Czas do następnego leczenia (TNT); ▪ Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) ▪ Czas trwania odpowiedzi (DOR); ▪ Odsetek odpowiedzi na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR); ○ Odpowiedź całkowita (CR); ○ Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR); ○ Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR); ○ VGPR lub lepiej (≥VGPR); ○ Odpowiedź częściowa (PR); ○ Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej (MRD(-)); ○ Stabilizacja choroby; ○ Progresja choroby (PD); ○ Inne. ▪ Jakość życia (np. EORTC QLQ-C30, EORTC QOL-MY20; EQ-5D-5L). <p>Profil bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zgony; ▪ Utraty pacjentów z badania/ leczenia; ▪ Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, poważne, związane z leczeniem); ▪ Poszczególne hematologiczne oraz niehematologiczne zdarzenia niepożądane (w tym stopnia 3-4); ▪ Reakcje związane z infuzją leku (IRR); ▪ Inne kategorie zdarzeń niepożądanych raportowane w badaniach; ▪ Czas obserwacji; ▪ Liczbę cykli leczenia.

Kryteria włączenia	
	<p>Punkty końcowe analizy ekonomicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Koszt dodatkowego roku życia skorygowany o jakość (PLN/QALY); ▪ Inkrementalny współczynnik koszt/użyteczność (ICUR); <p>Punkty końcowe analizy wpływu na budżet:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Całkowite wydatki płatnika publicznego w scenariuszu istniejącym oraz przyszłym; ▪ Koszt inkrementalny.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Do analizy głównej zostaną włączone badania wysokiej wiarygodności, czyli randomizowane badania kontrolowane (RCT); ▪ W ramach przeglądu badań wtórnych zostaną uwzględnione opublikowane przeglądy systematyczne; ▪ W ramach analiz dodatkowych (analiza efektywności praktycznej i dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa) uwzględniane będą prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne.
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Publikacje w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym); ▪ Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej[^]

*W sytuacji braku badań dla dawkowania w pełni zgodnego z ChPL/PL B.54, dopuszczono możliwość włączenia badań z odmiennym dawkowaniem w zakresie częstotliwości jego podawania;

[^]Analiza główna: w przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) nie zawierające dodatkowych/istotnych danych zostaną wykluczone z analizy, a doniesienia konferencyjne zawierające dodatkowe/istotne wyniki upublicznione po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy; w ramach analiz dodatkowych (poszerzona ocena bezpieczeństwa, efektywność praktyczna) w uzasadnionych przypadkach możliwe jest uwzględnienie badań w postaci abstraktu lub posteru konferencyjnego.

8. ZAKRES I KIERUNKI ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

8.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie poprzedzona systematycznym przeszukiwaniem źródeł informacji medycznej (przegląd systematyczny), obejmującym internetowe bazy informacji medycznej (*MEDLINE*, *EMBASE*, *Cochrane Library*), materiały konferencyjne, rejestry badań klinicznych oraz inne źródła wymienione w wytycznych AOTMiT.

Biorąc po uwagę informacje przedstawione w ramach analizy problemu decyzyjnego dla leku Sarclisa®, tj. wskazanie do stosowania leku, wytyczne postępowania terapeutycznego, opinię ekspertów klinicznych, dostępne dowody naukowe, jak również stan finansowania terapii ze środków publicznych w Polsce, w ramach analizy efektywności klinicznej dla leku Sarclisa® zostanie przeprowadzona ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii ISA+POM+DEX w porównaniu ze schematami POM+DEX, DAR+BOR+DEX oraz KAR+LEN+DEX w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym (ang. *relapsed refractory multiple myeloma*, RRMM),

W analizie klinicznej oprócz analizy skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych interwencji przeprowadzona zostanie poszerzona analiza bezpieczeństwa z uwzględnieniem informacji kierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, publikowanych na stronach organizacji zajmujących się rejestracją produktów leczniczych w Polsce i na świecie.

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym i rozpatrywana w analizie będzie zgodna z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego (Rozdział 9.1).

Leczenie schematem ISA+POM+DEX w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej ma być realizowane w ramach programu lekowego [75]. Kształt programu lekowego był tworzony przy udziale ekspertów klinicznych, podczas *Advisory Board*.

Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne Wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 8 stycznia 2021 r., 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 oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*).

8.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Sarclisa® (izatuksymab) stosowanym w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (ISA+POM+DEX) w populacji zgodnie z wnioskowanym wskazaniem.

W analizie zaprezentowana zostanie ocena opłacalności terapii schematem ISA+POM+DEX względem zdefiniowanych w analizie problemu decyzyjnego komparatorów wybranych zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków* oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 8 stycznia 2021 r.*

Wybór techniki analitycznej uzależniony będzie od wyników przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatora w populacji docelowej. W przypadku wykazania istotnych klinicznie różnic pomiędzy ocenianą technologią medyczną, a komparatorami analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy użyteczności kosztów. Wynikiem analizy ekonomicznej będzie wówczas koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (QALY). Natomiast w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów, której wynikiem będzie koszt inkrementalny porównywanych opcji terapeutycznych.

Przyjęty w analizie ekonomicznej horyzont czasowy, biorąc pod uwagę średnią długość życia pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, pozwoli uwzględnić całość kosztów i wyników zdrowotnych związanych z leczeniem szpiczaka.

Ocena opłacalności w oparciu o model zostanie zaprezentowana w ramach analizy podstawowej, a zmiana kluczowych parametrów zostanie następnie przetestowana w analizie wrażliwości. Dla całego zakresu wyników analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej.

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w zgodzie z wytycznymi przeprowadzania analiz HTA obowiązującymi w Polsce, opublikowanymi przez AOTMiT.

8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych terapii produktem leczniczym Sarclisa® (izatuksymab) stosowanym w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (ISA+POM+DEX) w populacji zgodniej z wnioskowanym wskazaniem.

W ramach analizy zostanie określona liczebność populacji docelowej oraz udział w rynku preparatu Sarclisa® (ISA+POM+DEX) w populacji docelowej w przypadku pozytywnej decyzji o jego refundacji.

Analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w minimum 2-letnim horyzoncie czasowym. Wybrany horyzont czasowy powinien pozwolić na ujęcie w analizie czasu do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej liczby leczonych pacjentów) lub obejmować co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: istniejący oraz nowy.

Scenariusz istniejący obrazuje obecną sytuację, tj. utrzymanie aktualnego stanu finansowania terapii chorych z populacji docelowej tj. brak programu lekowego z zastosowaniem produktu leczniczego Sarclisa® „*Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD10 C90.0) z zastosowaniem izatuksymabu*”.

W scenariuszu nowym analizie zostanie poddana sytuacja, w której leczenie produktem Sarclisa® zostanie objęte refundacją zgodnie z wnioskowanymi warunkami tj. będzie finansowane ze środków publicznych w ramach proponowanego programu lekowego.

9. ZAŁĄCZNIKI

9.1. Opis proponowanego programu lekowego

[Redacted content]

[Redacted header]		
[Redacted column 1]	[Redacted column 2]	[Redacted column 3]

<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>
<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>
<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>
<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>
<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>
<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>
<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>
<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>
<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>
<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>
<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>
<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>
<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>
<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>
<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>
<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>
<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>
<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>
<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>
<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>
<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>
<p>3) [Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>	<p>[Redacted text block]</p>

9.2. Aktualne polskie wytyczne kliniczne PGSz 2018/2019 [30]

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę aktualnych polskich wytycznych klinicznych PGSz 2018/2019 [30] dotyczących leczenia dorosłych chorych na nawracającego lub opornego na leczenie szpiczaka plazmocytoowego.

Tabela 40. Aktualne polskie wytyczne kliniczne dotyczące leczenia dorosłych chorych na nawracającego lub opornego na leczenie szpiczaka plazmocytoowego

Wytyczne kliniczne	Opis
<p>Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2018/2019 [30]</p>	<p>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.</p> <p><u>Szpiczak oporny na leczenie indukujące</u></p> <p>Podstawą decyzji terapeutycznych jest ocena, czy chorzy mogą być kandydatami do HDT (ang. <i>high dose therapy</i> – terapia wysokodawkowana) wspomaganą auto-HSCT.</p> <p>Kandydaci do HDT:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ chorzy z chorobą oporną, ale stabilną klinicznie powinni być kwalifikowani do leczenia HDT z auto-HSCT (z reguły zaleca się podanie leczenia cytotoredukcją przed HDT); ▪ chorzy z chorobą progresywną powinni być kwalifikowani do leczenia w badaniach klinicznych; ▪ jeżeli nie ma możliwości leczenia w badaniu klinicznym, należy stosować następujące schematy: <ul style="list-style-type: none"> ▪ schematy oparte na BOR, jeśli chorzy otrzymywali TAL jako część leczenia indukującego; ▪ jeśli chorzy nie otrzymywali wcześniej TAL, można rozważyć podanie CTD-PACE (cyklofosfamid + TAL + deksametazon + cisplatyna + doksorubicyna + cyklofosfamid + etopozyd), DT-PACE (TAL + DEX + cisplatyna + doksorubicyna + cyklofosfamid + etopozyd), VRD-PACE (BOR + LEN + DEX + cisplatyna + doksorubicyna + cyklofosfamid + etopozyd) lub VTD-PACE (BOR + DEX + TAL + cisplatyna + doksorubicyna + cyklofosfamid + etopozyd) w przypadku szczególnie agresywnych postaci choroby; alternatywą może być ESHAP (etopozyd + metyloprednizolon + cytarabina + cisplatyna), DHAP (cisplatyna + cytarabina + DEX), EDAP (etopozyd + cisplatyna + DEX + cytarabina + G-CSF (ang. <i>granulocyte colony stimulating factor</i> – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów) albo inna terapia ze związkami platyny, wykorzystana także jako mobilizacja; ▪ schematy z LEN są wskazane u chorych z zaawansowaną polineuropatią (>2. stopnia); ▪ po uzyskaniu cytotoredukcji należy dążyć do konsolidowania odpowiedzi za pomocą wysokodawkowej chemioterapii.

Chorzy niekwalifikujący się do HDT

- choroba, która nie odpowiada na leczenie pierwszoliniowe, może niekiedy być stabilna klinicznie bez progresji przez dłuższy czas. W takiej sytuacji chorzy nie wymagają eskalacji leczenia, tylko rozważnego monitorowania;
- dla chorych nietolerujących TAL lub opornych na ten lek, rekomendowane są programy z alternatywnym nowym lekiem, zwłaszcza z BOR, np. BOR + melfalan + prednizon, jeżeli w pierwszoliniowym leczeniu stosowano cyklofosamid+talidomid+deksametazon;
- dla chorych otrzymujących w pierwszej linii BOR + melfalan + prednizon i z polineuropatią stopnia >2., zaleca się układy z LEN lub z bendamustyną (BEN);
- alternatywnie zaleca się schematy oparte na lekach takich jak: KAR, ELO, DAR i IXA w skojarzeniu z LEN i DEX do leczenia chorych, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia;
- opcję terapeutyczną stanowi także POM w skojarzeniu z DEX u chorych z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno LEN i BOR, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby lub PAN w połączeniu z BOR i DEX;
- DAR w połączeniu z BOR + DEX zalecany jest u chorych po co najmniej trzech liniach leczenia zawierającego inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący lub u chorych podwójnie opornych na inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący;
- alternatywną opcję stanowi KAR + DEX;
- zaleca się także POM + DEX +/- BOR / cyklofosamid – u chorych otrzymujących, co najmniej dwa schematy leczenia zawierające BOR i lek immunomodulujący.

Dynamicznie rozwijającą się formą leczenia szpiczaka plazmocytoowego jest obecnie immunoterapia. Wiele prowadzonych obecnie badań w grupie chorych z RRMM skupia się na terapiach komórkowych, zwłaszcza na leczeniu genetycznie zmodyfikowanymi limfocytami T z chimerycznym receptorem (CAR-T, ang. *chimeric antigen receptor T-cell*). W trakcie badań są także przeciwciała anty-PD-1 skierowane przeciwko białku programowanej śmierci komórkowej (PD-1, ang. *programmed cell death protein-1*), np. pembrolizumab.

Szpiczak nawrotowy

Obecnie nie ma badań porównawczych pozwalających uznać wyższości jednego leczenia nad innym. W związku z tym nie można sformułować jednolitego standardu postępowania w nawrocie szpiczaka i zaleca się zindywidualizowane podejście do chorego w oparciu o ogólne wskazówki. Wybór sposobu leczenia nawrotu powinien być dokonany z uwzględnieniem czynników takich jak przebyte leczenie i jego skuteczność, czasu utrzymywania się odpowiedzi na ostatnie leczenie, toksyczne następstwa leczenia, stan biologiczny chorego, wiek, choroby współistniejące, wydolność nerek i szpiku oraz preferencje chorego.

- niektórzy autorzy nie zalecają powtarzania leczenia, które stosowano przy rozpoznaniu, ponieważ sprzyja to rozwojowi oporności, zwłaszcza jeżeli nawrót wystąpił wcześniej;

Wytyczne kliniczne	Opis
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zastosowanie w nawrocie leczenia opartego na lekach nowej generacji (TAL, BOR, LEN, POM) znosi negatywne rokowniczo znaczenie wczesnego nawrotu choroby pod warunkiem użycia alternatywnego leku nowej generacji w stosunku do uprzednich linii leczenia i co do zasady w układzie wielolekowym; ▪ wysoce skuteczne jest zwłaszcza skojarzenie inhibitora proteasomu z lekiem immunomodulującym i DEX; w pozostałych przypadkach należy je kojarzyć z kortykosteroidami (z reguły DEX) oraz cytostatykami alkilującymi lub antracyklinowymi, co zwiększa odsetek odpowiedzi na leczenie; ▪ BEN wskazana jest zarówno w leczeniu chorych, u których nie można zastosować TAL lub BOR w skojarzeniu z powodu polineuropatii, ale także w schematach dla opornych / nawrotowych postaci z TAL (BEN+TAL+DEX / BEN+TAL+PRE) lub BOR (BEN+BOR+DEX); ▪ BOR – programy oparte na BOR są szczególnie wskazane w przypadkach upośledzenia funkcji nerek i przy zagrożeniu powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi. W razie przeciwwskazań do BOR (np. polineuropatia co najmniej 2. stopnia) podstawą leczenia powinny być LEN +/- DEX. Chorzy u których stosowano w 1. linii protokoły leczenia zawierające BOR w nawrocie powinni otrzymywać schematy zawierające LEN w skojarzeniu z DEX lub/i BOR; ▪ chorzy z nawrotem o przebiegu indolentnym mogą być początkowo leczeni schematami 2-lekowymi z BOR czy LEN; ▪ chorzy z agresywnym i wczesnym (<6 mies. od zakończenia leczenia) nawrotem wymagają zwykle leczenia 3- i 4-lekowego z użyciem nowych leków (LEN + BOR + DEX), BOR + rytuksymab + DEX, BOR + TAL + DEX – jeśli nie był stosowany w 1. linii, czy DT-PACE; ▪ każdy chory z nawrotem odpowiadającym na leczenie, będący w odpowiednim stanie biologicznym, pozostaje potencjalnym kandydatem do HDT/auto-HSCT. Kwalifikacja do 2. HDT/auto-HSCT jest celowa, jeżeli po pierwszej procedurze transplantacyjnej uzyskano odpowiedź trwającą co najmniej 18-24 mies.; ▪ u chorych z wskaźnikami wysokiego ryzyka lub potwierdzoną klinicznie opornością na leczenie (np. nieskuteczność wcześniejszego leczenia z auto-HSCT), którzy są w dobrym stanie biologicznym, należy rozważyć przeszczep allogeniczny; ▪ u chorych niekwalifikowanych do HDT/auto-HSCT, w przypadku stosowania BOR lub leków alkilujących, można rozważyć przerwanie terapii po uzyskaniu stabilizacji choroby, aby zminimalizować ryzyko toksyczności, natomiast leczenie oparte o lek immunomodulujący może być stosowane do chwili utraty odpowiedzi lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności; ▪ nawrót miejscowy bez cech uogólnienia (np. naciek kanału kręgowego), może być leczony miejscową radioterapią, zwłaszcza jeżeli jest to 2. lub późniejsza wznowa. Pozwala to na ograniczenie toksyczności i zarezerwowanie chemioterapii do leczenia uogólnionego nawrotu.

9.3. Aktualne zagraniczne wytyczne kliniczne EHA-ESMO 2021 [28]

Poziom dowodów naukowych:

- I. Dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub metaanaliz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności;
- II. Dowody oparte na wynikach badań klinicznych z randomizacją małej liczby chorych lub dużych badań klinicznych z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub metaanaliza z takich badań lub badania z udowodnioną heterogenicznością;
- III. Dowody oparte na wynikach prospektywnych badań kohortowych;
- IV. Dowody oparte na wynikach retrospektywnych badań kohortowych lub badań kliniczno-kontrolnych;
- V. Dowody oparte na badaniach bez grup kontrolnych, opisach przypadków klinicznych, opinii ekspertów.

Kategorie rekomendacji:

- A. Silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja;
- B. Silne lub umiarkowane dowody naukowe potwierdzające skuteczność terapii, lecz z ograniczoną korzyścią zdrowotną, terapia generalnie zalecana;
- C. Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub strat (zdarzenia niepożądane, koszty etc.), rekomendacja opcjonalna;
- D. Dowody naukowe pośredniej jakości przemawiające przeciw postępowaniu z uwagi na jego nieskuteczność lub powikłania, terapia generalnie niezalecana;
- E. Silne dowody naukowe przemawiające przeciwko postępowaniu z uwagi na jego nieskuteczność lub powikłania, terapia nierekomendowana.

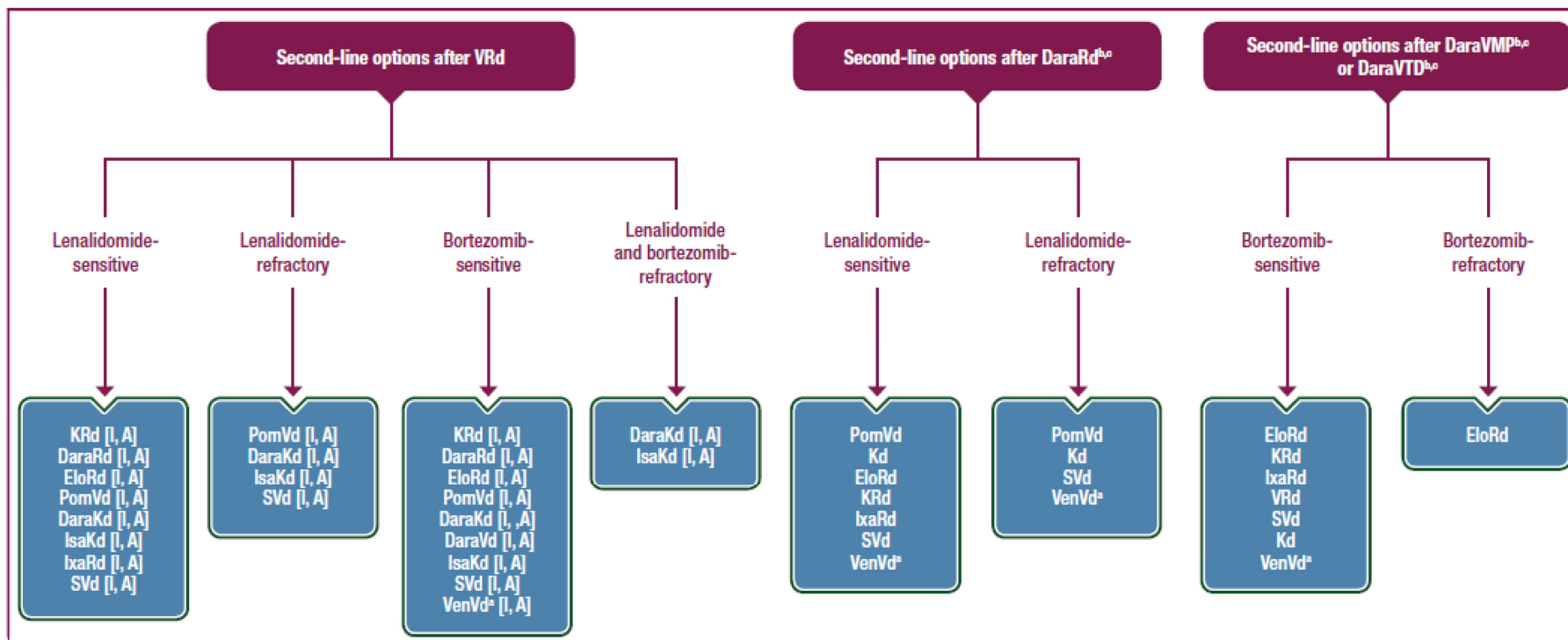


Figure 2. Second-line options for MM patients who received VRd and Dara-based front-line therapies.

The three different flow-charts shown in this figure depict three different scenarios—depending on the first-line treatment given (from left to right):

- second-line options after VRd first-line treatment
- second-line options after DaraRd first-line treatment and
- second-line options after DaraVMP or DaraVTD first-line treatment.

Dara, daratumumab; Elo, elotuzumab; Isa, isatuximab; Ixa, ixazomib; K, carfilzomib; Kd, carfilzomib/dexamethasone; MM, multiple myeloma; PomVd, pomalidomide/bortezomib/dexamethasone; Rd, lenalidomide/dexamethasone; S, selinexor; Vd, bortezomib/dexamethasone; VMP, bortezomib/melphalan/prednisone; VRd, bortezomib/lenalidomide/dexamethasone; Ven, venetoclax; VTD, bortezomib/thalidomide/dexamethasone.

^a Patients with t(11;14).

^b Patients who progress while on monthly Dara are considered as Dara-refractory.

^c All recommendations for patients who receive front-line therapy with Dara-based therapies are based on panel consensus as there are no trials evaluating regimens in second-line therapy that include patients refractory or exposed to Dara.

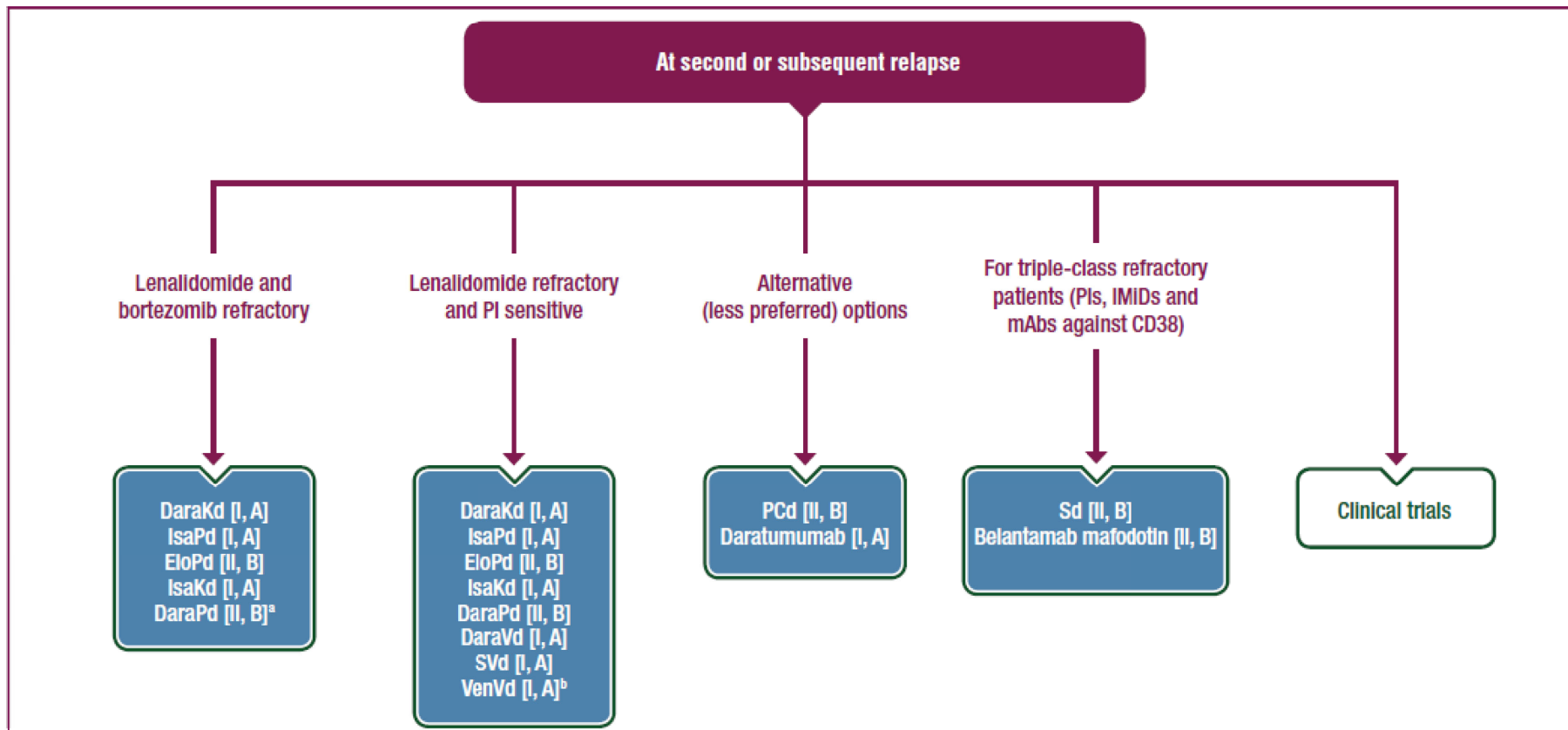


Figure 3. Recommendations for MM patients who receive a third or subsequent line of therapy.

Dara, daratumumab; Elo, elotuzumab; IMiD, immunomodulatory drug; Isa, isatuximab; Kd, carfilzomib/dexamethasone; mAb, monoclonal antibody; MM, multiple myeloma; PCd, pomalidomide/cyclophosphamide/dexamethasone; Pd, pomalidomide/dexamethasone; PI, proteasome inhibitor; S, selinexor; Sd, selinexor/dexamethasone; Vd, bortezomib/dexamethasone; Ven, venetodax.

^a Only phase IB data are published for DaraPd. Publication of phase III data are expected in 2021.

^b For patients with t(11;14) or high BCL2 levels.

9.4. Kryteria NICE dla metod leczenia stosowanych u schyłku życia

W Wielkiej Brytanii NICE opracował wytyczne dla swoich komisji, zmieniające sposób oceny leków wydłużających życie u terminalnie chorych. Wytyczne NICE dla metod leczenia stosowanych u schyłku życia (ang. *end of life*) stworzono na podstawie 12-miesięcznej debaty dotyczącej możliwości poprawy dostępu chorych do kosztownych metod leczenia finansowanych przez brytyjskiego płatnika publicznego (NHS). Wprowadzone w 2009 roku przez NICE nowe wytyczne stanowiły odpowiedź na zamówiony przez rząd brytyjski przegląd rozwiązań umożliwiających lepszy dostęp pacjentów do leków onkologicznych w ramach środków NHS pochodzących z podatków, bez obciążających pacjentów dopłat [97]. Aktualnie obowiązujące wytyczne dla metod leczenia stosowanych u schyłku życia pochodzą z 2016 r. [15, 16, 68] i zapewniają:

- Dostęp do obiecujących nowych metod leczenia dzięki zarządzanemu dostępowi, podczas gdy dalsze dowody są gromadzone w celu rozwiązania problemu niepewności klinicznej;
- Tymczasowe finansowanie wszystkich nowo zalecanych leków przeciwnowotworowych, zapewniające pacjentom szybszy dostęp do tych terapii, niż to miało miejsce wcześniej.

W poniższej tabeli zaprezentowano kryteria stosowane przez NICE, po których spełnieniu dopuszczalne jest zastosowanie wyższego progu efektywności kosztowej, do £50 000 /QALY (podczas gdy standardowo NICE zaleca finansowanie, gdy wartość graniczna wynosi do £30 000 /QALY). NICE przewiduje szczególne podejście do oceny leczenia stosowanego w schyłkowej fazie życia, gdy spełnia ona łącznie warunki przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 41. Kryteria NICE dla metod leczenia stosowanych w schyłkowej fazie życia [15, 16, 68]

Kryteria NICE dla metod leczenia stosowanych w schyłkowej fazie życia (ang. <i>end-of-life treatment</i>)	
1.	Leczenie jest przeznaczone dla pacjentów z przewidywaną długością życia poniżej 24 miesięcy
2.	Istnieją wiarygodne dowody naukowe wskazujące, że nowa metoda leczenia oferuje wydłużenie życia przynajmniej o 3 miesiące w porównaniu z obecnie refundowanym w NHS postępowaniem
Wyższy próg dla QALY ma zastosowanie, kiedy wszystkie te warunki są spełnione łącznie	

9.5. Uzasadnienie dotyczące technologii alternatywnych, które nie stanowią adekwatnego komparatora dla ISA+POM+DEX

Tabela 42. Uzasadnienie dotyczące technologii alternatywnych, które nie stanowią adekwatnego komparatora dla ISA+POM+DEX

Schemat leczenia	Uzasadnienie
Refundowane technologie alternatywne	
LEN+DEX	<ul style="list-style-type: none"> Rekomendowany przez polskie wytyczne PGSz 2018/2019 w leczeniu RRMM u pacjentów z pierwszym nawrotem (i dalszych) oraz z opornością na bortezomib lub gdy bortezomib był stosowany w pierwszej linii leczenia; Refundowany w ramach programu lekowego B.54 u pacjentów, którzy stosowali co najmniej dwa poprzedzające protokoły leczenia lub stosowali uprzednio co najmniej jeden protokół leczenia i wystąpiła po nim polineuropatia obwodowa co najmniej 2 stopnia, jeśli ten protokół obejmował talidomid lub co najmniej 3 stopnia, jeśli ten protokół obejmował bortezomib. Polские wytyczne wskazują, że zastosowanie w nawrocie leczenia opartego na lekach nowej generacji (TAL, BOR, LEN, POM) znosi negatywne rokowniczo znaczenie wczesnego nawrotu choroby pod warunkiem użycia alternatywnego leku nowej generacji w stosunku do uprzednich linii leczenia i co do zasady w układzie wielolekowym. Nie był wskazywany przez ekspertów klinicznych, jako potencjalna technologia alternatywna dla ocenianej interwencji.
Talidomid	<ul style="list-style-type: none"> Rekomendowany przez polskie wytyczne PGSz 2018/2019 w leczeniu pierwszego, jak i kolejnych nawrotów; Refundowany w ramach katalogu świadczeń dodatkowych jako substancja czynna sprowadzana z zagranicy w trybie importu docelowego, stosowana w pierwszym rzucie w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem; Wyższa toksyczność w porównaniu do innych leków immunomodulujących - lenalidomidu i pomalidomidu, obecnie jego stosowanie coraz bardziej ograniczone.
BOR+DEX	<ul style="list-style-type: none"> Rekomendowany przez zagraniczne wytyczne w leczeniu pierwszego, jak i kolejnych nawrotów MM (wskazywane głównie przez starsze wytyczne); W polskich wytycznych schematy oparte na BOR są wskazywane przede wszystkim jako pierwsza linia leczenia pacjentów z opornym/nawrotowym MM; Bortezomib jest refundowany we wskazaniu „<i>Szpiczak plazmocytowy zgodnie z aktualnymi zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej</i>”; Schemat BOR+DEX będzie jednym ze schematów opartych na BOR, które będą zastosowane przed schematem ISA+POM+DEX;

Schemat leczenia	Uzasadnienie
Bendamustyna oraz schematy oparte na MEL lub BEN (BP)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bendamustyna – lek rekomendowany w polskich wytycznych PGSz 2018/2019 w leczeniu nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego w przypadku oporności na schematy zawierające talidomid lub bortezomib; ▪ BEN refundowana w ramach chemioterapii jedynie w MM i nowotworach złośliwych komórek plazmatycznych w drugiej i następnych liniach leczenia (ICD10 C90). Schematy oparte na MEL i BEN stosowane w Polsce w ramach katalogu chemioterapii; ▪ Brak potwierdzonej w badaniach klinicznych skuteczności w leczeniu RRMM; <p>[Redacted text]</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ [Redacted text]
Schematy leczenia refundowane w ramach RDTL	
KAR+DEX	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wymieniany w części wytycznych zagranicznych oraz w wytycznych polskich. W wytycznych NCCN z 2021 roku jest wymieniany wśród innych rekomendowanych schematów w leczeniu nawrotowego / opornego na leczenie MM – dla karfilizomibu podawanego 2 razy w tyg. Natomiast wytyczne EHA-ESMO 2021 zalecają zastosowanie schematu KAR+DEX w 2 linii leczenia RRMM, po terapii DAR+LEN+DEX. ▪ W polskich wytycznych jest on wymieniany jako opcja alternatywna leczenia pacjentów opornych na leczenie indukujące, którzy nie kwalifikują się do HDT; ▪ Nie jest refundowany w Polsce w ramach programu lekowego. Był on finansowany u 1 pacjenta w ramach RDTL po wyczerpaniu wszystkich możliwych terapii finansowanych ze środków publicznych; <p>[Redacted text]</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ W trakcie procesu refundacyjnego dla ocenianej interwencji może uzyskać dostęp do refundacji (pozytywna rekomendacja AOTMiT).
DAR+DEX	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie jest wymieniany w polskich, ani w większości zagranicznych wytycznych klinicznych (jedynie w ESMO 2017 w leczeniu drugiego i następnych nawrotów wskazuje się na zastosowanie DAR m.in. w terapii skojarzonej); ▪ Brak rejestracji schematu; ▪ Nie jest refundowany w Polsce. Uzyskał on jedynie refundacją w ramach RDTL u 1 pacjenta, jako terapia zastosowana po wykorzystaniu wszystkich pozostałych finansowanych możliwości leczenia; <p>[Redacted text]</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ [Redacted text]

Schemat leczenia	Uzasadnienie
Inne technologie alternatywne wymieniane w wytycznych klinicznych	
DAR+POM+DEX	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wymieniany w zagranicznych wytycznych. W wytycznych NCCN 2021 wymieniany jest (w grupie innych rekomendowanych schematów leczenia), jako opcja terapeutyczna u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej dwie wcześniejsze terapie, w tym IMiD i bortezomib, i wykazali postęp choroby w ciągu 60 dni od zakończenia ostatniej terapii. W wytycznych EHA-ESMO 2021 oraz ESMO 2017 wymieniany jest, jako terapia stosowana w przypadku drugiego i następnych nawrotów (≥3 linia leczenia). W wytycznych mSMART 2017 wymieniany jest jako terapia stosowana w przypadku potrójnej oporności w czasie drugiego i kolejnych nawrotów; ▪ Nie jest w Polsce refundowany. Nie wnioskowano o jego refundację. Jest on jedynie wymieniany jako schemat, który został zastosowany jako leczenie paliatywne (6 linia leczenia) u pacjenta zgłoszonego do RDTL dla schematu KAR+DEX; ▪ [REDACTED]
POM+KAR+DEX	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wymieniany w 3 zagranicznych wytycznych. W wytycznych NCCN 2021 wymieniany jest (w grupie innych rekomendowanych schematów leczenia), jako opcja terapeutyczna u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej dwie wcześniejsze terapie, w tym IMiD i bortezomib, i wykazali postęp choroby w ciągu 60 dni od zakończenia ostatniej terapii. W wytycznych mSMART 2017 jest on wymieniany w przypadku podwójnej oporności w czasie drugiego i kolejnych nawrotów, a w wytycznych IMWG 2016 u pacjentów z opornością na LEN i BOR, zaleca się schemat oparty na KAR lub POM. ▪ Nie jest w Polsce refundowany. Nie wnioskowano o jego refundację; ▪ [REDACTED]
DAR+LEN+DEX	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wymieniany w polskich oraz zagranicznych wytycznych. W polskich wytycznych jest on wymieniany, jako terapia stosowana u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do HDT u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia; ▪ W wytycznych NCCN 2021 wymieniany jest on wśród preferowanych schematów leczenia nawrotowego/opornego na leczenie MM. W wytycznych EHA-ESMO 2021 wymieniany jest, jako 2 linia leczenia MM, po terapii BOR+LEN+DEX podawanej w 1 linii leczenia, podobnie w ESMO 2017 wymieniany jest jako terapia stosowana w sytuacji pierwszego nawrotu po indukcji opartej na bortezomibie. W wytycznych mSMART 2017 jest on wymieniany jako terapia stosowana w sytuacji łagodnego pierwszego nawrotu po leczeniu BOR oraz pierwszego nawrotu podczas leczenia podtrzymującego BOR. Wymieniany również jako terapia w sytuacji nawrotu po przerwaniu leczenia z powodu głębokiej odpowiedzi na leczenie lub toksyczności terapii oraz w czasie drugiego i kolejnych nawrotów w przypadku pojedynczej oporności na inhibitory proteazy; ▪ Nie jest w Polsce refundowany. Nie wnioskowano o jego refundację; ▪ [REDACTED]
PAN+BOR+DEX	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wymieniany w polskich oraz w 3 zagranicznych wytycznych klinicznych. W polskich wytycznych jest on wymieniany jako opcja terapeutyczna u pacjentów niekwalifikujących się do HDT z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno LEN i BOR, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby; ▪ W wytycznych NCCN 2021 schemat jest wymieniany (w grupie innych rekomendowanych schematów leczenia), jako opcja terapeutyczna u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej dwie wcześniejsze terapie, w tym IMiD i bortezomib. W wytycznych ESMO 2017 schemat jest wymieniany jako terapia w sytuacji

Schemat leczenia	Uzasadnienie
	<p>pierwszego nawrotu po indukcji opartej na lekach immunomodulujących;</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie jest on w Polsce refundowany; ▪ W trakcie procesu refundacyjnego jego proponowane wskazanie brzmiało: „Dorośli (≥18 lat) chorzy z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący oraz w przypadku otrzymywania bortezomibu w ostatniej linii leczenia nie obserwowano oporności na ten lek. Dopuszczalne jest rozłączne stosowanie bortezomibu i leków immunomodulujących w dwóch różnych liniach leczenia.” Ostatecznie schemat uzyskał negatywną opinię prezesa Agencji; ▪ [REDACTED]
IXA+LEN+DEX	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wymieniany w polskich oraz w zagranicznych wytycznych. W polskich wytycznych jest on wymieniany jako terapia u pacjentów niekwalifikujących się do HDT u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia; ▪ W wytycznych NCCN 2021 schemat jest wymieniany wśród preferowanych schematów leczenia u pacjentów z wcześniej leczonym MM. W wytycznych EHA-ESMO 2021 oraz ESMO 2017 schemat jest rekomendowany [I, A] w sytuacji pierwszego nawrotu, jako 2 linia leczenia, po indukcji opartej na bortezomibie (w EHA+ESMO 2021 po terapii BOR+LEN+DEX). W wytycznych mSMART 2017 jest on wymieniany w sytuacji pierwszego łagodnego nawrotu po leczeniu BOR oraz łagodnego nawrotu po przerwaniu leczenia LEN; ▪ [REDACTED] ▪ Mimo tego, że dokładne proponowane wskazanie refundacyjne jest niejawne na podstawie przedstawionych w dokumencie wyników i analiz można założyć, że proponowane wskazanie refundacyjne było zawężone do zastosowania schematu, po co najmniej dwóch liniach leczenia oraz u pacjentów z wysokim ryzykiem cytogenetycznym. Ostatecznie schemat uzyskał negatywną opinię prezesa Agencji; ▪ [REDACTED]
IXA+POM+DEX	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wymieniany w zagranicznych wytycznych. W wytycznych NCCN 2021 jest wymieniany wśród preferowanych schematów leczenia u pacjentów z wcześniej leczonym MM pacjentów. W wytycznych ESMO 2017 jest wymieniany w sytuacji drugiego i następnych nawrotów; ▪ Nie jest refundowany w Polsce nie ubiegano się o jego refundację; ▪ [REDACTED]

Schemat leczenia	Uzasadnienie
DAR mono	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wymieniany w polskich oraz w 3 zagranicznych wytycznych. W polskich wytycznych terapia ta jest wymieniana, jako opcja leczenia pacjentów niekwalifikujących się do HDT, po co najmniej trzech liniach leczenia zawierającego inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący lub u chorych podwójnie opornych na inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący (zawężona populacja); ▪ W wytycznych NCCN 2021 terapia jest wymieniana w grupie schematów leczenia użytecznych w pewnych okolicznościach, u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 3 wcześniejsze linie leczenia, w tym inhibitor proteasomów (PI) i lek immunomodulujący (IMiD) lub którzy są podwójnie oporni na PI i IMiD. W wytycznych NICE 2021 terapia jest wymieniana jako terapia w przypadku kolejnych nawrotów u pacjentów, u których poprzednia terapia obejmowała inhibitor proteasomu i immunomodulator, i których choroba postępowała podczas ostatniej terapii, tylko jeśli otrzymali daratumumab po 3 poprzednich terapiach. Natomiast w wytycznych EHA-ESMO 2021 monoterapia DAR wskazywana jest, jako mniej preferowana opcja leczenia drugiego i kolejnych nawrotów. ▪ Nie jest w Polsce refundowany i nie ubiegano się o jego refundację; ▪ Wniosek o RDTL wycofany; ▪ [REDACTED] ▪ [REDACTED]
ELO+LEN+DEX	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wymieniany w polskich oraz w zagranicznych wytycznych. W polskich wytycznych jest wymieniany jako alternatywna opcja terapeutyczna u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do HDT, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia. W wytycznych NCCN 2021 terapia wymieniana jest (w grupie innych rekomendowanych schematów leczenia), jako opcja u pacjentów wcześniej leczonych MM (kategoria 1). W wytycznych EHA-ESMO 2021 oraz ESMO 2017 schemat jest przede wszystkim rekomendowany w sytuacji pierwszego nawrotu po indukcji opartej na bortezomibie (tj. 2 linia leczenia MM, po schemacie BOR+LEN+DEX), a w wytycznych mSMERT 2017 w przypadku wystąpienia pierwszego łagodnego nawrotu po przerwaniu leczenia. ▪ Nie jest w Polsce refundowany i nie ubiegano się o refundację; ▪ [REDACTED]

9.6. Informacje dotyczące finansowania alternatywnych technologii medycznych w Polsce

Poniżej zestawiono stan finansowania w Polsce zidentyfikowanych alternatywnych technologii medycznych na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2021 r. [73]. Ponadto zgodnie z załącznikiem 1t Zarządzenie Nr 180/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne w zakresie chemioterapii **talidomid** jest refundowany na drodze importu docelowego.

Tabela 43. Informacje dotyczące finansowania technologii opcjonalnej w Polsce [73]: lenalidomid, pomalidomid, daratumumab, karfilzomib w wykazie leków dostępnych w ramach programu lekowego B.54

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności
Lenalidomidum	Revlimid®, kaps. twarde, 10 mg	21 kaps.	05909990086702	1120.0, Lenalidomid	14 276,96	14 990,81	14 990,81	<1>B.54.; <2>B.84.	bezpłatny
	Revlimid®, kaps. twarde, 15 mg	21 kaps.	05909990086764		15 059,12	15 812,08	15 812,08	B.54.	bezpłatny
	Revlimid®, kaps. twarde, 25 mg	21 kaps.	05909990086771		16 564,76	17 393,00	17 393,00	B.54.	bezpłatny
	Revlimid®, kaps. twarde, 5 mg	21 kaps.	05909990086696		13 616,86	14 297,70	14 297,70	<1>B.54.; <2>B.84.	bezpłatny
Pomalidomidum	Imnovid®, kaps. twarda, 1 mg	21 kaps.	05909991185589	1182.0, Pomalidomid	37 074,24	38 927,95	38 927,95	B.54.	bezpłatny
	Imnovid®, kaps. twarda, 2 mg	21 kaps.	05909991185596		37 074,24	38 927,95	38 927,95	B.54.	bezpłatny
	Imnovid®, kaps. twarda, 3 mg	21 kaps.	05909991185602		37 074,24	38 927,95	38 927,95	B.54.	bezpłatny
	Imnovid®, kaps. twarda, 4 mg	21 kaps.	05909991185619		37 074,24	38 927,95	38 927,95	B.54.	bezpłatny
Daratumumabum	Darzalex®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. 20 ml	05909991275235	1187.0, Daratumumab	7 589,81	7 969,30	7 969,30	B.54.	bezpłatny
	Darzalex®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909991275228		1 897,45	1 992,32	1 992,32	B.51.	bezpłatny
Karfilzomib	Kyprolis®, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.	05909991298463	1189.0, Karfilzomib	728,28	764,69	764,69	B.54.	bezpłatny
	Kyprolis®, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 60 mg	1 fiol.	05909991256388		4 369,68	4 588,16	4 588,16	B.54.	bezpłatny

Tabela 44. Informacje dotyczące finansowania technologii opcjonalnej w Polsce [73]: deksametazon, melfalan, prednizon w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka, zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności
Dexamethasonum	Demezono®, tabl., 1 mg, 40 szt.	05909991389178	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	23,22	24,38	30,86	29,99	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Wskazania pozarejestrycyjne: <1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające – w przypadkach innych niż określone w ChPL; <2>nowotwory złośliwe - premedykacja – w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt
	Demezono®, tabl., 4 mg, 20 szt.	05909991389208		46,44	48,76	58,57	58,57		ryczałt
	Dexamethasone Krka®, tabl., 0,5 mg, 20 tabl.	05909991353735		6,37	6,69	9,18	7,50		ryczałt
	Dexamethasone Krka®, tabl., 20 mg, 20 szt.	05909991397524		234,36	246,08	265,21	265,21		ryczałt
	Dexamethasone Krka®, tabl., 20 mg, 20 szt.	05909991397258		241,92	254,02	273,15	273,15		ryczałt
	Dexamethasone KRKA®, tabl., 20 mg, 20 szt.	05909991297763		252,72	265,36	284,49	284,49		ryczałt
	Dexamethasone Krka®, tabl., 4 mg, 20 szt.	05909991393984		46,98	49,33	59,14	59,14		ryczałt
	Dexamethasone Krka®, tabl., 4 mg, 20 szt.	05909991397319		48,38	50,80	60,61	59,97		ryczałt
	Dexamethasone KRKA®, tabl., 4 mg, 20 szt.	05909991297480		50,54	53,07	62,88	59,97		ryczałt
	Dexamethasone KRKA®, tabl., 40 mg, 20 szt.	05909991297879		502,20	527,31	553,08	553,08		ryczałt
	Dexamethasone KRKA®, tabl., 8 mg, 20 szt.	05909991297633		101,09	106,14	119,95	119,95		ryczałt
	Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg, 20 szt.	05904374007854		16,96	17,81	21,96	14,99		ryczałt
	Pabi-Dexamethason®, tabl., 1 mg, 20 szt.	05909990170517		17,05	17,90	22,05	14,99		ryczałt
	Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg, 20 szt.	05904374007861		8,48	8,90	11,39	7,50		ryczałt
Pabi-Dexamethason®, tabl., 500 µg, 20 szt.	05909990170418	8,52	8,95	11,44	7,50	ryczałt			
Melphalanum	Alkeran®, tabl.powl., 2 mg, 20 szt.	05909990283514	235.0, Leki przeciwnowotworowe - leki alkilujące - melfalan	233,64	245,32	263,95	263,95	Nowotwory złośliwe	bezpłatny do limitu
Prednisolonum	Encortolon®, tabl., 5 mg20 szt.	05904374007946	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego -	9,61	10,09	12,72	8,78	We wszystkich zarejestrowanych	ryczałt
	Encortolon®, tabl., 5 mg20 szt.	05909990170715		9,71	10,20	12,83	8,78		ryczałt

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka, zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności
	Predasol®, tabletki, 20 mg, 20 tabl.	05909991356712	glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	27,00	28,35	35,10	35,10	wskazaniach na dzień wydania decyzji ¹	ryczałt
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg, 20 szt.	05909991289416	82.5. Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	7,45	7,82	8,20	1,18	Nowotwory złośliwe	bezpłatny do limitu
	Encorton®, tabl., 1 mg, 20 szt.	05909990170616		7,56	7,94	8,32	1,18		bezpłatny do limitu
	Encorton®, tabl., 10 mg, 20 szt.	05909990405312		16,20	17,01	20,34	11,84		bezpłatny do limitu
	Encorton®, tabl., 20 mg, 20 szt.	05909990405411		21,60	22,68	27,95	23,68		bezpłatny do limitu
	Encorton®, tabl., 5 mg, 100 szt.	05909990641192		22,45	23,57	29,60	29,60		bezpłatny do limitu
	Encorton®, tabl., 5 mg, 20 szt.	05909990641185		9,72	10,21	12,09	5,92		bezpłatny do limitu
	Encorton, tabl., 1 mg, 20 szt.	05909991289416		7,45	7,82	8,20	1,18	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji ²	ryczałt
	Encorton®, tabl., 1 mg, 20 szt.	05909990170616		7,56	7,94	8,32	1,18		ryczałt
	Encorton®, tabl., 10 mg, 20 szt.	05909990405312		16,20	17,01	20,34	11,84		ryczałt
	Encorton®, tabl., 20 mg, 20 szt.	05909990405411		21,60	22,68	27,95	23,68		ryczałt
	Encorton®, tabl., 5 mg, 100 szt.	05909990641192		22,45	23,57	29,60	29,60		ryczałt
Encorton®, tabl., 5 mg, 20 szt.	05909990641185	9,72	10,21	12,09	5,92	ryczałt			

¹ wskazania pozarejestrowane: autoimmunizacyjne zapalenie wątroby u dzieci do 18 roku życia; autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18 roku życia; eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; stan po przeszczepie nerki u dzieci do 18 roku życia; 2 wskazania pozarejestrowane: <1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku

Tabela 45. Informacje dotyczące finansowania technologii opcjonalnej w Polsce [73] w ramach wykazu leków stosowanych w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym – kod ICD 10: C.90 (szpiczak mnogi)

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku, zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności
Bortezomibum	Bortezomib Accord®, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg, 1 fiol. 6 ml	05055565749142	1054.0, Bortezomib	249,48	261,95	261,95	C.76.	bezpłatny
	Bortezomib Accord®, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg, 1 fiol.	05055565718339		1 080,00	1 134,00	1 134,00	C.76.	bezpłatny
	Bortezomib Adamed®, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg, 1 fiol.	05906414000771		324,00	340,20	324,00	C.76.	bezpłatny
	Bortezomib Adamed®, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2,5 mg, 1 fiol.	05900411003193		623,70	654,89	654,89	C.76.	bezpłatny
	Bortezomib Adamed®, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg, 1 fiol.	05906414000788		1 134,00	1 190,70	1 134,00	C.76.	bezpłatny
	Bortezomib Glenmark®, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg, 1 fiol.	05902020241461		280,80	294,84	294,84	C.76.	bezpłatny
	Bortezomib Glenmark®, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg, 1 fiol.	05902020241478		982,80	1 031,94	1 031,94	C.76.	bezpłatny
	Bortezomib medac®, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg, 1 fiol.	05909991382124		172,80	181,44	181,44	C.76.	bezpłatny
	Bortezomib medac®, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg, 1 fiol.	05909991382131		270,00	283,50	283,50	C.76.	bezpłatny
	Bortezomib SUN®, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg, 1 fiol.	05909991351762		216,00	226,80	226,80	C.76.	bezpłatny
	Bortezomib Zentiva®, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg, 1 fiol. proszku	05909991250829		135,00	141,75	141,75	<1>C.76.; <2>C.76.b.	bezpłatny
Bortezomib Zentiva®, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg, 1 fiol. proszku	05909991250812	216,00	226,80	226,80	<1>C.76.; <2>C.76.b.	bezpłatny		
Bleomycini sulphas	Bleomedac®, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę; 1 fiol.po 10 ml	05909990946983	1003.0, Bleomycinum	97,20	102,06	102,06	C.3.	bezpłatny
Carboplatinum	Carbomedac®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fiol. po 100 ml	05909990816194	1005.0, Carboplatinum	260,28	273,29	273,29	C.6.	bezpłatny
	Carbomedac®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fiol. po 15 ml	05909990816163		39,96	41,96	41,96	C.6.	bezpłatny
	Carbomedac®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fiol. po 45 ml	05909990816170		102,06	107,16	107,16	C.6.	bezpłatny
	Carbomedac®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fiol. po 5 ml	05909990816156		18,25	19,16	19,16	C.6.	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku, zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności
Carboplatin	Carbomedac®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fiol. po 60 ml	05909990816187	1008.0, Cisplatinum	173,88	182,57	182,57	C.6.	bezpłatny
	Carboplatin - Ebewe®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fiol. 5 ml	05909990450015		24,62	25,85	25,85	C.6.	bezpłatny
	Carboplatin - Ebewe®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fiol. po 15 ml	05909990450022		45,90	48,20	48,20	C.6.	bezpłatny
	Carboplatin - Ebewe®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fiol. po 45 ml	05909990450039		139,32	146,29	146,29	C.6.	bezpłatny
	Carboplatin - Ebewe®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fiol. po 60 ml	05909990662753		186,84	196,18	196,18	C.6.	bezpłatny
	Carboplatin Accord®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fiol. a 15 ml	05909990776733		36,72	38,56	38,56	C.6.	bezpłatny
	Carboplatin Accord®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fiol. a 45 ml	05909990776740		104,76	110,00	110,00	C.6.	bezpłatny
	Carboplatin Accord®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fiol. po 5 ml	05909990776726		12,74	13,38	13,38	C.6.	bezpłatny
	Carboplatin Accord®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fiol. po 60 ml	05909990851058		131,76	138,35	138,35	C.6.	bezpłatny
	Carboplatin Pfizer®, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml; 1 fiol. po 15 ml	05909990477425		41,90	44,00	44,00	C.6.	bezpłatny
	Carboplatin Pfizer®, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml; 1 fiol. po 45 ml	05909990477432		102,28	107,39	107,39	C.6.	bezpłatny
	Carboplatin Pfizer®, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml; 1 fiol. po 5 ml	05909990477418		24,84	26,08	26,08	C.6.	bezpłatny
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml; 1 fiol. a 100 ml	05909990958535	1008.0, Cisplatinum	72,36	75,98	75,98	C.11.	bezpłatny
	Cisplatin-Ebewe®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml; 1 fiol. po 10 ml	05909990958481		9,03	9,48	9,48	C.11.	bezpłatny
	Cisplatin-Ebewe®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml; 1 fiol. po 50 ml	05909990958504		42,12	44,23	44,23	C.11.	bezpłatny
	Cisplatinum Accord®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml; 1 fiol. a 10 ml	05909990838745		6,26	6,57	6,57	C.11.	bezpłatny
	Cisplatinum Accord®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml; 1 fiol. a 100 ml	05909990894772		62,64	65,77	65,77	C.11.	bezpłatny
	Cisplatinum Accord®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml; 1 fiol. a 50 ml	05909990838769		31,32	32,89	32,89	C.11.	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku, zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności
Cyclophosphamidum	Endoxan®, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g; 1 fiol.po 75 ml	05909990241019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	54,96	57,71	57,71	C.13.	bezpłatny
	Endoxan®, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg; 1 fiol.po 10 ml	05909990240913		14,58	15,31	11,54	C.13.	bezpłatny
	Endoxan®, tabl. drażowane, 50 mg; 50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	76,15	C.13.	bezpłatny
Cytarabinum	Alexan®, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml; 1 fiol.po 5 ml	05909990640188	1011.1, Cytarabinum	8,42	8,84	8,84	C.14.	bezpłatny
	Alexan®, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml; 1 fiol.po 10 ml	05909990181216		42,12	44,23	44,23	C.14.	bezpłatny
	Alexan®, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml; 1 fiol.po 20 ml	05909990181223		84,24	88,45	88,45	C.14.	bezpłatny
	Alexan®, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml; 1 fiol.po 40 ml	05909990624935		168,48	176,90	176,90	C.14.	bezpłatny
	Cytosar®, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g; 1 fiol. z prosz.	05909990314614		83,16	87,32	87,32	C.14.	bezpłatny
	Cytosar®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg; 1 fiol.z prosz. + 1 amp.z rozp.	05909990154715		11,03	11,58	11,58	C.14.	bezpłatny
	Cytosar®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg; 1 fiol. z prosz. (+ rozp.)	05909990314515		41,77	43,86	43,86	C.14.	bezpłatny
Dacarbazinum	Detimedac® 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg; 10 fiol.po 100 mg	05909991029500	1012.0, Dacarbazinum	151,20	158,76	158,76	C.16.	bezpłatny
	Detimedac® 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg; 1 fiol.po 1000 mg	05909991029807		151,20	158,76	158,76	C.16.	bezpłatny
	Detimedac® 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg; 10 fiol.po 200 mg	05909991029609		302,40	317,52	317,52	C.16.	bezpłatny
	Detimedac® 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg; 1 fiol.po 500 mg	05909991029708		75,60	79,38	79,38	C.16.	bezpłatny
Doxorubicini hydrochloridum, Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 1 fiol.po 5 ml	05909990429011	1014.1, Doxorubicinum	8,64	9,07	9,07	C.20.	bezpłatny
	Doxorubicin - Ebewe®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.po 50 ml	05909990614837		82,08	86,18	86,18	C.20.	bezpłatny
	Doxorubicin - Ebewe®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fiol.po 100 ml	05909990614844		164,16	172,37	172,37	C.20.	bezpłatny
	Doxorubicin - Ebewe®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiol.po 25 ml	05909990429028		41,04	43,09	43,09	C.20.	bezpłatny
	Adriblastina PFS®, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.po 25 ml	05909990471027		36,72	38,56	38,56	C.20.	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku, zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności
	Adriblastina PFS®, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.po 5 ml	05909990471010		10,93	11,48	11,48	C.20.	bezpłatny
	Doxorubicinum Accord®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml	05909990851393		30,24	31,75	31,75	C.20.	bezpłatny
	Doxorubicinum Accord®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.po 100 ml	05909990851409		120,96	127,01	127,01	C.20.	bezpłatny
	Doxorubicinum Accord®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.po 5 ml	05909990851386		6,70	7,04	7,04	C.20.	bezpłatny
	Doxorubicinum Accord®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.po 50 ml	05909991141882		61,56	64,64	64,64	C.20.	bezpłatny
	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)	05909990213559	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	3580,20	3759,21	3759,21	<1>C.21.a.; <2>C.21.b.	bezpłatny
	Caelyx® / Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml	05909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1 462,86	1 536,00	1 536,00	C.22.	bezpłatny
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg; 1 fiol.po 5 ml	05909991104313		27,00	28,35	28,35	C.23.	bezpłatny
	Epirubicin - Ebewe®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg; 1 fiol.po 50 ml	05909991104337		270,00	283,50	283,50	C.23.	bezpłatny
	Epirubicin - Ebewe®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg; 1 fiol.po 100 ml	05909991104344		540,00	567,00	567,00	C.23.	bezpłatny
	Epirubicin - Ebewe®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg; 1 fiol.po 25 ml	05909991104320		135,00	141,75	141,75	C.23.	bezpłatny
	Epirubicin Accord®, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml; 1 fiol. a 100 ml	05909990796403	1015.0, Epirubicinum	328,32	344,74	344,74	C.23.	bezpłatny
	Epirubicin Accord®, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml; 1 fiol. a 25 ml	05909990796397		82,08	86,18	86,18	C.23.	bezpłatny
	Epirubicin Accord®, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml; 1 fiol. a 5 ml	05909990796373		16,42	17,24	17,24	C.23.	bezpłatny
	Epirubicin Accord®, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml; 1 fiol.po 50 ml	05909991029869		164,16	172,37	172,37	C.23.	bezpłatny
	Farmorubicin PFS®, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml; 1 fiol.po 25 ml	05909990752515		128,50	134,93	134,93	C.23.	bezpłatny
Etoposidum	Etoposid - Ebewe®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg; 1 fiol.po 5 ml	05909990776115	1016.0, Etoposidum	20,52	21,55	21,55	C.24.	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku, zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności
	Etoposid - Ebewe®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg; 1 fiol.po 10 ml	05909990776214		41,04	43,09	43,09	C.24.	bezpłatny
	Etoposid - Ebewe®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg; 1 fiol.po 20 ml	05909990776313		82,08	86,18	86,18	C.24.	bezpłatny
	Etoposid - Ebewe®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg; 1 fiol.po 2,5 ml	05909990776016		12,31	12,93	12,93	C.24.	bezpłatny
	Etopozyd Accord®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml; 1 fiol.po 10 ml	05909991233297		30,13	31,64	31,64	C.24.	bezpłatny
	Etopozyd Accord®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml; 1 fiol.po 20 ml	05909991233303		60,37	63,39	63,39	C.24.	bezpłatny
	Etopozyd Accord®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml; 1 fiol.po 5 ml	05909991198121		11,88	12,47	12,47	C.24.	bezpłatny
Ifosfamidum	Holoxan®, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g; 1 fiol.	05909990241118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44	C.31.	bezpłatny
	Holoxan®, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g; 1 fiol.	05909990241217		217,62	228,50	228,50	C.31.	bezpłatny
Melphalanum	Alkeran®, tabl. powł., 2 mg; 25 szt.	05909990283514	1098.0, Melphalanum	233,64	245,32	245,32	C.39.	bezpłatny
Vincristini sulfas	Vincristine Teva®, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml; 1 fiol.po 1 ml	05909990669493	1041.0, Vincristinum	24,84	26,08	26,08	C.61.	bezpłatny
	Vincristine Teva®, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml; 1 fiol.po 5 ml	05909990669523		124,20	130,41	130,41	C.61.	bezpłatny
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine Accord®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml; 5 fiol.po 100 mg	05909991198183	1115.0, Bendamustyna	1620,00	1701,00	1701,00	C.67.	bezpłatny
	Bendamustine Accord®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml; 5 fiol.po 25 mg	05909991198145		486,00	510,30	425,25	C.67.	bezpłatny
	Bendamustine Glenmark®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml; 5 fiol. (100 mg)	05902020241508		2484,00	2608,20	1701,00	C.67.	bezpłatny
	Bendamustine Glenmark®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml; 5 fiol. (25 mg)	05902020241492		621,00	652,05	425,25	C.67.	bezpłatny
	Bendamustine STADA®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml; 5 fiol.po 100 mg	05909991242022		1620,00	1701,00	1701,00	C.67.	bezpłatny
	Bendamustine STADA®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml; 5 fiol.po 25 mg	05909991242039		405,00	425,25	425,25	C.67.	bezpłatny
	Bendamustine Zentiva®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml; 5 fiol.po 100 mg	05909991267285		864,00	907,20	907,20	C.67.	bezpłatny
	Bendamustine Zentiva®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml; 5 fiol.po 25 mg	05909991267292		216,00	226,80	226,80	C.67.	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku, zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności
Plerixaforum	Mozobil®, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml; 1 fiol.po 1,2 ml	05909990728473	1126.0, Pleryksafor	25142,40	26399,52	26399,52	C.71.	bezpłatny

10. PIŚMIENICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016.
2. AOTMiT (Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji): <http://www.aotm.gov.pl>
3. AOTMiT, Darzalex, daratumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka à 20 mg/ml (5 ml); Darzalex, daratumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka à 20 mg/ml (20 ml) w terapii skojarzonej z deksametazonem we wskazaniu: nawracający i oporny szpiczak mnogi (ICD-10: C90.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, Raport Agencji: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6528-9-2020-zlc>, data dostępu: 10.02.2021.
4. AOTMiT, Farydak, panobinostat, kaps. twarda. 10 mg,6 kaps.,EAN: 5909991231545; Farydak, panobinostat, kaps. twarda. 15 mg,6 kaps.,EAN: 5909991231590; Farydak, panobinostat, kaps. twarda. 20 mg,6 kaps.,EAN: 5909991231620, Analiza weryfikacyjna: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/146/AWA/146_AWA_OT_4351_24_2016_Farydak_MM_2016.08.12.pdf; data dostępu: 10.02.2021
5. AOTMiT, Imnovid: pomalidomidum, kaps. twarda, 1 mg; 21 kaps; EAN 5909991185589; Imnovid: pomalidomidum, kaps. twarda, 2 mg; 21 kaps; EAN 5909991185596; Imnovid: pomalidomidum, kaps. twarda, 3 mg; 21 kaps; EAN 5909991185602; Imnovid: pomalidomidum, kaps. twarda, 4 mg; 21 kaps; EAN 5909991185619 w ramach programu: pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0), Analiza weryfikacyjna: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/038/AWA/038_AWA%20_OT_4351_8_Imnovid_2017.05.17.pdf, data dostępu: 10.02.2021
6. AOTMiT, Kyprolis, karfilzomib, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka à 60 mg, we wskazaniu: szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Raport Agencji: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/175/RPT/OT.422.66.2019_Kyprolis_BIP.pdf, data dostępu: 10.02.2021.
7. AOTMiT, Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, Raport Agencji: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/285/RPT/OT.422.150.2020_Revlimid.pdf, data dostępu: 10.02.2021.
8. AOTMiT, 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.4331.41.2019. Warszawa, październik 2019; https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/166/AWA/166_awa_ot.4331.41.2019_kyprolis_bip.pdf data dostępu: 10.02.2021
9. AOTMiT, Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD 10 C90.0)”, Analiza Weryfikacyjna, Nr: OT.4331.4.2018, Warszawa, 2018; https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/AWA/020_AWA_OT.4331.4.2018_KYPROLIS_karfilzomib_szpiczak_mnogi_C90_2018.05.23.pdf, data dostępu: 10.02.2021.
10. AOTMiT, 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, Warszawa, 2019; https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/126/AWA/ot.4331.33.2019_ninlaro_awa_bip.pdf, data dostępu: 10.02.2021.
11. AOTMiT. 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 plazmocyтового (ICD 10 C90.0)” Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4331.12.2018. Data ukończenia: 05.07.2018 r. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/080/AWA/080_AWA_4331_12_2018_Darzalex.pdf, data dostępu 10.02.2021 r.
12. Białkowska – Cybula B., Rokicki Ł., Demczur E. Dominik Dytfeld, Karolina Stankiewicz. Dostęp do nowoczesnych terapii lekowych w szpiczaku plazmocytowym. Polska vs Europa. Fundacja Carita im. Wiesławy Adamiec. Maj 2020.
13. CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health): <http://www.cadth.ca/>

14. CADTH: ISA+POM+DEX:
https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2021/10220IsatuximabMM_inRec_pERC%20Chair%20Approved_Post4Feb2021_final.pdf; data dostępu: 10.02.2021
15. Cancer Drug Fund/ NHS England. <https://www.england.nhs.uk/cancer/cdf/>; ostatni dostęp 10.02.2021
16. Cancer Drug Fund/ NICE. <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance/cancer-drugs-fund>, ostatni dostęp 10.02.2021
17. Charakterystyk Produktu Leczniczego (ChPL): talidomid (Celgene®)
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180208139808/anx_139808_pl.pdf; data dostępu: 10.02.2021.
18. Charakterystyka produktu leczniczego (ChPL) bendamustyna (Bendamustyna medac®):
<https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=34486-u>; data dostępu: 10.02.2021.
19. Charakterystyka produktu leczniczego (ChPL) bortezomib (Bortezomib Accord)
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150720132334/anx_132334_pl.pdf, data dostępu: 10.02.2021.
20. Charakterystyka Produktu leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Sarclisa® 20mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information_pl.pdf, data dostępu: 10.02.2021.
21. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego DARZALEX 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_pl.pdf, data dostępu: 10.02.2021.
22. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Kyprolis 10, 20, 30 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji: https://www.amgen.pl/~media/amgen/full/www-amgen-com/www-amgen-pl/images/pdf/hcp/kyprolis_chpl_2016-12.ashx?la=pl-PL, data dostępu: 10.02.2021.
23. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Dexamethasone Krka
http://leki.urpl.gov.pl/files/31_DexamethasoneKrka_20_40.pdf, data dostępu: 10.02.2021.
24. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL): lenalidomid (Revlimid®)
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_pl.pdf; data dostępu 10.02.2021.
25. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL): pomalidomid (Imnovid®)
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imnovid-epar-product-information_pl.pdf, data dostępu: 10.02.2021.
26. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on the use of minimal residual disease as a clinical endpoint in multiple myeloma studies, 2018 https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/draft-guideline-use-minimal-residual-disease-clinical-endpoint-multiple-myeloma-studies_en.pdf; data dostępu 10.02.2021.
27. Coriu D, et al., Real-world multiple myeloma management practice patterns and outcomes in six Central and Eastern European countries. *Pol Arch Intern Med.* 2018 Sep 28; 128(9):500-511.
http://pamw.pl/sites/default/files/PAMW-D-18-00050_orig_0.pdf, data dostępu 10.02.2021.
28. Dimopoulos M. A., P. Moreau, E. Terpos, M. V. Mateos, S. Zweegman, G. Cook, M. Delforge, R. Hájek, F. Schjesvold, M. Cavo, H. Goldschmidt, T. Facon, H. Einsele, M. Boccadoro, J. San-Miguel, P. Sonneveld & U. Mey, on behalf of the EHA Guidelines Committee* and ESMO Guidelines Committee. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2021, Article in press; <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.014>; <https://www.annalsofncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2943169-2>, ostatni dostęp: 10.02.2021
29. Dingli D. et al. Therapy for Relapsed Multiple Myeloma: Guidelines From the Mayo Stratification for Myeloma and Risk-Adapted Therapy. *Mayo Clin Proc.* 2017; 92(4): 578–598.
30. Dmoszyńska A, et al. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2018/2019. *Acta Haematologica Polonica*, 2018, 49.4: 157-206.
31. Drug Therapy for Multiple Myeloma, <https://www.cancer.org/cancer/multiple-myeloma/treating/chemotherapy.html>; dostępu 10.02.2021.
32. Dytfeld D. et al., Szpiczak plazmocytoowy (mnogi) Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego, Departament Analiz i Innowacji, Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Warszawa, grudzień 2019

33. EMA Sarclisa - Orphan designation withdrawal assessment report: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/sarclisa-orphan-designation-withdrawal-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3141268>; data dostępu: 10.02.2021.
34. FDA, Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf>; data dostępu: 10.02.2021.
35. FDA: <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/fda-approves-isatuximab-irfc-multiple-myeloma>; data dostępu: 10.02.2021.
36. HAS (*Haute Autorité de Santé*): <http://www.has-sante.fr>
37. HAS: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18779_SARCLISA_PIC_INS_AvisDef_CT18779.pdf; data ostatniego dostępu: 10.02.2021
38. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/080/AW/080_AW_1_OT_4331_12_2018_Darzalex.pdf, data dostępu: 10.02.2021.
39. <https://pulsmedycyny.pl/jak-poprawic-jakosc-zycia-chorych-na-szpiczaka-885806>, data dostępu: 10.02.2021.
40. <https://www.myeloma.org/multiple-myeloma-drugs>, data dostępu: 10.02.2021.
41. ICD-10 Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, rewizja dziesiąta. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en>, data dostępu: 10.02.2021 r.).
42. Interna Szczeklika 2016. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2016.
43. IQWIG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen): <https://www.iqwig.de/>
44. Iskierka Jażdżewska E, Jamrozik K, Etiologia i patogeneza szpiczaka plazmocytozy. *Hematologia* 2015, tom 6, nr 3, 245–263.
45. Jakość życia pacjenta ze szpiczakiem mnogim w Polsce, Materiały prasowe, Warszawa 2011 r. <https://docplayer.pl/5413458-Jakosc-zycia-pacjenta-ze-szpiczakiem-mnogim-w-polsce.html>; data dostępu: 10.02.2021.
46. Jakość życia pacjentów ze szpiczakiem mnogim jako chorobą przewlekłą, Warszawa 2018 r. <http://www.rynekzdrowia.pl/Serwis-Onkologia/Eksperci-lezczac-chorych-na-szpiczaka-musimy-dbac-o-jakosc-ich-zycia,181519,1013.html>, data dostępu: 10.02.2021.
47. Jamrozik K, Czyż J, Warzocha K. Szpiczak plazmocytozy — zasady postępowania w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii. *Hematologia* 2013, 4(4) 339–357.
48. Jamrozik K, Krzywdzińska A, Solarska I, Puła B, Czyż A, Wróbel T, Giannopoulos K, Warzocha K, Dytfeld D. Znaczenie minimalnej choroby resztkowej w szpiczaku plazmocytozy — Stanowisko Polskiego Konsorcjum Szpiczakowego. Current role of minimal residual disease in plasma cell myeloma: Position of Polish Myeloma Consortium. *Hematologia* 2017, tom 8, nr 4, 246–254.
49. Jamrozik K. Nowotwory z komórek plazmatycznych. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 Tom II, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, VM Medica, 2013.
50. Jamrozik K. Terapia nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytozy. *Hematologia* 2011;2(7):116-130.
51. Jurchyszyn A, Olszewska-Szopa M. Najnowsze osiągnięcia w zakresie diagnostyki i leczenia szpiczaka plazmocytozy. *Przegląd Lekarski* 2017 / 74 / 1.
52. Jurchyszyn A., Skotnicki A.B. Historia odkrycia szpiczaka mnogiego. Epidemiologia, patogeneza, przebieg, kryteria rozpoznania, czynniki prognostyczne i klasyfikacje zaawansowania choroby. 2010 http://www.szpiczak.org/wp-content/uploads/dokumenty/ksiazki/szpiczak_mnogi_2010_rozdzial_1.pdf; data dostępu: 10.02.2021.
53. Kh.Ya. Karimov, M.Yu. Karimov, A.A. Kayumov, O.U. Achilova, G.Z. Kuzieva, S.S. Saidov. Porównawcza ocena jakości życia chorych na szpiczaka mnogiego ze złamaniami kości: <https://www.praktyczna-ortopedia.pl/artukul/porownawcza-ocena-jakosci-zycia-chorych-na-szpiczaka-mnogiego-ze-zlamaniem-kości>; data dostępu: 10.02.2021.
57. Kordecka A, Walkiewicz-Żarek, Łapa J, Łazowska M, Maciejewska K, Kielar M, Kłaś K, Nowak K, Sadowska E, Kordecki M. Znaczenie doboru punktów końcowych w badaniach klinicznych. Aktualizacja raportu 2019. Wersja 2.0

- <https://htaregistry.pl/wp-content/uploads/2019/09/Raport-HTAR-HTAA-Znaczenie-doboru-punkt%C3%B3w-ko%C5%84cowych-w-badaniach-klinicznych-w-onkologii-vol.2.pdf>, data dostępu: 10.02.2021.
58. Krajowy Rejestr Nowotworów <http://onkologia.org.pl/raporty/>; data dostępu 10.02.2021.
 59. Krajowy Rejestr Nowotworów: <http://onkologia.org.pl/szpiczak-mnogi-nowotwory-komorek-plazmatycznych/>; data dostępu: 10.02.2021.
 60. Kumar S., Paiva B., Anderson KC., et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma, *Lancet Oncol* 2016; 17:e328-346.
 61. Laubach J., Garderet L., Mahindra A., et al. Management of relapsed multiple myeloma: Recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia* 2016; 30(5):1005-1017.
 62. Mess E., Ornat M., Klaszczyk T., Olszewska-Szopa M., Usnarska-Zubkiewicz L. Ocena jakości życia chorych na szpiczaka mnogiego – raport wstępny. *Medycyna Paliatywna* 2018; 10(4): 208–215.
 63. Moreau P., San Miguel J., Sonneveld P., et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2017; 0:1-11.
 64. Myeloma Euronet. Szpiczak - Niezbędny Przewodnik dla Pacjentów, Bliskich, Przyjaciół. <http://www.myelom.net/downloads/files/multiple-myeloma-pl.pdf>; data dostępu: 10.02.2021.
 65. Narodowy Fundusz Zdrowia. Szpiczak plazmocytowy (mnogi). Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego. Warszawa, grudzień 2019.
 66. National Cancer Institute NIH. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) – Version 4.0. https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf; 2009; data dostępu: 10.02.2021.
 67. National Comprehensive Cancer Network®. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Multiple Myeloma. Version 4.2021 – December 10, 2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf, data dostępu: 10.02.2021.
 68. NHS England Cancer Drugs Fund Team. Appraisal and Funding of Cancer Drugs from July 2016 (including the new Cancer Drugs Fund) - A new deal for patients, taxpayers and industry. 08 July 2016; <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/04/cdf-sop.pdf>; ostatni dostęp 10.02.2021
 69. NICE (ISA+POM+DEX): <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10448/documents>; data dostępu: 10.02.2021.
 70. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence): <http://www.nice.org.uk/>
 71. NICE Supplementary Guidance for ‘End of Life’ Therapies 2009: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag387/documents/appraising-life-extending-end-of-life-treatments-paper2>; ostatni dostęp: 10.02.2021 r.
 72. NICE 2021: Pathway last updated: 18 November 2020; <https://pathways.nice.org.uk/pathways/myeloma/managing-myeloma.pdf>, data dostępu: 10.02.2021.
 73. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2021 r.
 74. Oncology Working Party FMA. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf; data dostępu: 10.02.2021.
 75. Opis proponowanego programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocyтового (ICD10 C90.0) z zastosowaniem izatuksymabu”.
 76. PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*): <http://www.health.gov.au>
 77. Program lekowy B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)”. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2021 r.
 78. PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*): <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC>
 79. Quality of Life Group Website: <https://qol.eortc.org/>
 80. Rajkumar SV, et al. International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 2011. 5;117(18):4691-5.

82. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 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. Warszawa, dnia 13 stycznia 2021 r.; <https://dziennikustaw.gov.pl/D2021000007401.pdf>; data dostępu: 10.02.2021 r.
83. SBU (Swedish Council on Technology Assessment in Health Care): <http://www.sbu.se/en/>
84. SMC (*Scottish Medicines Consortium*): <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
85. SMC, <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/isatuximab-sarclisa-full-smc2303/>, data ostatniego dostępu: 09.02.2021
86. Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2017 roku, IV kwartał 2017 roku, II kwartał 2018 roku, IV kwartał 2018 roku, II kwartał 2019 roku oraz IV kwartał 2019 roku, Warszawa 2017-2020.
87. Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2017 roku, IV kwartał 2017 roku, II kwartał 2018 roku, IV kwartał 2018 roku, II kwartał 2019 roku oraz IV kwartał 2019 roku, Warszawa 2017-2020.
88. Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2020 roku sporządzone zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2016 r. w sprawie rocznych i okresowych sprawozdań z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia oraz informacji przekazywanych wojewodom i marszałkom województw (Dz. U. Poz. 923). Warszawa, wrzesień 2020.



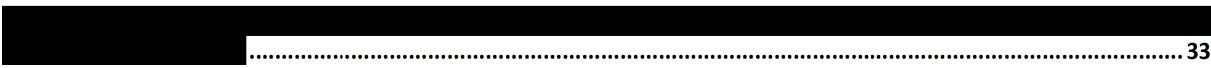
90. Subocz E., Hałka J. Analiza leczenia nawrotowych i opornych postaci szpiczaka plazmocytoowego wśród polskich pacjentów, *Acta Haematologica Polonica* 2015; 46:385-392.
91. Szpiczak mnogi – poradnik dla pacjentów, pod red. Jurchyszyn A. i A.B. Skotnicki A. B., Wydanie I, Kraków 2013, ISBN 978-83-932189-2-9.
92. Szpiczak plazmocytowy. Doświadczenia i oczekiwania w stosunku do metod leczenia. Partnerzy raportu: Polska Grupa Szpiczakowa, Fundacja Carita im. Wiesławy Adamiec, Polska Koalicja Pacjentów Onkologicznych. Raport przygotowany z inicjatywy i na zlecenie firmy Takeda, 2020.
93. UE: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sarclisa>; data dostępu: 10.02.2021.
94. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
95. Willson J, Bruno A, Opalinska J, et al. Current real-world treatment patterns and outcomes in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*; 2018; 36, no. 15_suppl https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.e20038; data dostępu: 10.02.2021.
96. Willson J, Bruno A, Opalinska J, et al. Current real-world treatment patterns and outcomes in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* (2018) 132 (Supplement 1): 3290; <https://ashpublications.org/blood/article/132/Supplement%201/3290/264544/Current-Real-World-Treatment-Patterns-and-Outcomes>; data dostępu: 10.02.2021.
97. Zyśk Rafał, Niewada Maciej. Economic evaluation of anti-cancer therapies — specific approach and challenges of clinical outcomes assessment in oncology. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2013, tom 9, nr 2.

11. SPIS TABEL

Tabela 1. Zdefiniowanie problemu zdrowotnego [41]	16
Tabela 2. Definicje nawrotu szpiczaka wg IMWG [30]	17
Tabela 3. Definicje odpowiedzi na leczenie wg IMWG [30]	18
Tabela 4. Kryteria IMWG dla MRD [48, 57, 60]	19
Tabela 5. Czynniki zwiększające ryzyko szpiczaka plazmocytoowego [44, 64]	20
Tabela 6. Zmodyfikowane kryteria narządowego uszkodzenia związanego ze szpiczakiem plazmocytoowym (SLiM CRAB) wg IMWG [30]	22
Tabela 7. Kryteria rozpoznania gammatpii monoklonalnej o nieokreślonym znaczeniu (MGUS) i szpiczaka bezobjawowego [30]	22
Tabela 8. Grupy ryzyka cytogenetycznego w szpiczaku plazmocytoowym wg <i>Intergroupe Francophone du Myélome</i> (IFM) i <i>Mayo Clinic</i> (Rochester) oraz według <i>International Myeloma Working Group</i> (IMWG) [30]	24
Tabela 9. Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytoowego (ISS) i zmodyfikowana międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytoowego (R-ISS) [30]	25
Tabela 10. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C90.0 w latach 2014-2018 oraz prognoza dla lat 2019-2023	28
Tabela 11. Dane dotyczące chorobowości na szpiczaka plazmocytoowego (mnogiego) w Polsce przedstawione w dokumentach AOTMiT w latach 2018-2020	28
Tabela 12. Zachorowania na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2017 na podstawie danych KRN [58]	29
Tabela 13. Liczba nowych pacjentów z rozpoznaniem "Szpiczak plazmocytoowy" w latach 2014-2016 [32]	30
.....	30
Tabela 15. Liczba pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi w ramach programu lekowego B.54. [87, 88]	31
.....	32
.....	33
.....	34
Tabela 19. Dostępne leki w terapii szpiczaka plazmocytoowego z podziałem na klasy [31, 40]	38
Tabela 20. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu pacjentów z opornym/nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym (mnogim)	42
Tabela 21. Podstawowe informacje dla produktu leczniczego Sarclisa® [20]	49
Tabela 22. Szybkości wlewu produktu leczniczego Sarclisa®	53
Tabela 23. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych izatuksymabem w skojarzeniu z pomalidomidem i podawanym w małej dawce deksametazonem (badanie <i>ICARIA-MM</i>) ^a [20]	56
Tabela 24. Wyniki wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla leku Sarclisa® (schemat ISA+POM+DEX)	59
Tabela 25. Leki refundowane w Polsce w obrębie programu lekowego B.54 [73]	68
Tabela 26. Odsetki pacjentów leczonych poszczególnymi schematami [32]	70
Tabela 27. Praktyka kliniczna w Polsce w okresie kwiecień 2015 – czerwiec 2016 (3 i 4 linia leczenia), dane z publikacji <i>Coriu 2018</i> [27]	70
.....	71

Tabela 29. Podsumowanie terapii	73
Tabela 30. Podsumowanie wyboru komparatora (uzasadnienie wybranych do raportu HTA interwencji alternatywnych)	74
Tabela 31. Charakterystyka leku skojarzonego z izatuksymabem: pomalidomid na przykładzie ChPL dla leku Imnovid® [25]	77
Tabela 32. Charakterystyka leku skojarzonego z izatuksymabem: deksametazon na podstawie ChPL Dexamethasone Krka® [23]	79
Tabela 33. Charakterystyka alternatywnej technologii medycznej: daratumumab na podstawie ChPL dla leku Darzalex® [21]	80
Tabela 34. Charakterystyka alternatywnej technologii medycznej: bortezomib na przykładzie ChPL dla leku Bortezomib Accord® [19]	83
Tabela 35. Charakterystyka alternatywnej technologii medycznej: karfilzomib na podstawie ChPL dla leku Kyprolis® [22]	85
Tabela 36. Charakterystyka alternatywnej technologii medycznej: lenalidomid na podstawie ChPL dla leku Revlimid® [24]	88
Tabela 37. Punkty końcowe na podstawie wytycznych EMA i FDA	92
Tabela 38. Wybrane punkty końcowe do oceny w ramach analizy efektywności klinicznej	94
Tabela 39. Proponowane elementy schematu PICOS do pełnego raportu HTA	96
Tabela 40. Aktualne polskie wytyczne kliniczne dotyczące leczenia dorosłych chorych na nawracającego lub opornego na leczenie szpiczaka plazmocytozowego	102
Tabela 41. Kryteria NICE dla metod leczenia stosowanych w schyłkowej fazie życia [15, 16, 68]	108
Tabela 42. Uzasadnienie dotyczące technologii alternatywnych, które nie stanowią adekwatnego komparatora dla ISA+POM+DEX	109
Tabela 43. Informacje dotyczące finansowania technologii opcjonalnej w Polsce [73]: lenalidomid, pomalidomid, daratumumab, karfilzomib w wykazie leków dostępnych w ramach programu lekowego B.54	114
Tabela 44. Informacje dotyczące finansowania technologii opcjonalnej w Polsce [73]: deksametazon, melfalan, prednizon w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym	115
Tabela 45. Informacje dotyczące finansowania technologii opcjonalnej w Polsce [73] w ramach wykazu leków stosowanych w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym – kod ICD 10: C.90 (szpiczak mnogi)	117

12. SPIS SCHEMATÓW I WYKRESÓW

Schemat 1. Poszczególne elementy istotne w etiopatogenezie MM [44]	21
Schemat 2. Schemat leczenia opornego MM (Źródło: Opracowanie własne na podstawie PGSz 2018/2019)	41
Schemat 3. Schemat leczenia nawrotowego MM (Źródło: Opracowanie własne na podstawie PGSz 2018/2019)	41
Wykres 1. Najczęstsze objawy kliniczne w szpiczaku plazmocytowym (na podstawie Kyle i wsp. 2003, źródło [52])	23
Wykres 2. Dane KRN: wskaźniki 1-rocznych i 5-letnich przeżyć względnych u chorych na szpiczaka w Polsce [59]	26
Wykres 3. Przeżycia pacjentów z rozpoznaniem w 2016 r. szpiczakiem, którzy byli leczeni chemioterapią dedykowaną szpiczakowi (n=1 531, linia ciągła) w porównaniu do całej populacji (linia przerywana) [65]	26
Wykres 4. Struktura zachorowań, Krajowy Rejestr Nowotworów, Polska 2016 – Nowotwory układu limfoidalnego (n=7 690) na podstawie PGSz 2018/2019 [30]	27
	30
	31
	33
Wykres 8. Przeżycie bez progresji choroby (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS) w zależności od linii leczenia (1L, 2L, 3L, 4L, 5L) oraz zastosowanych terapii (nowsze vs starsze*) na podstawie rzeczywistej praktyki klinicznej [96]	35
Wykres 9. Liczba dni z infuzją dożylną lub wstrzyknięciem podskórnym / rok terapii	61