Elotuzumab (Empliciti®) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym wcześniej leczonych lenalidomidem i inhibitorem proteasomów

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2022

healthquest.pl

Autorzy

[redacted]

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Bristol Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

Zamawiający

Bristol Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
ul. Armii Ludowej 26
00-609 Warszawa
tel.: (22) 260 64 00

HealthQuest

Spis treści

Spis treści 2

Wykaz skrótów i akronimów 4

Streszczenie 6

1 Cel analizy 14

2 Problem zdrowotny 15

2.1 Definicja problemu zdrowotnego 15

2.1.1 Etiologia i patogeneza 15

2.1.2 Klasyfikacja 16

2.1.3 Rozpoznawanie 17

2.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie 20

2.1.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą 30

2.1.6 Aktualne postępowanie medyczne 44

2.1.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne 54

2.2 Wybór i liczebność populacji docelowej 84

3 Interwencja 85

3.1 Dane produktu 85

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii 88

3.1.2 Przeciwwskazania 89

3.1.3 Przedawkowanie 89

3.1.4 Działania niepożądane 89

3.2 Status refundacyjny w Polsce 94

3.2.1 Warunki refundacji dla EPd 94

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla EPd 96

3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT 98

3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach 98

3.2.5 Refundowane technologie medyczne 100

4 Komparatory 106

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów 106

4.2 Charakterystyka komparatorów 115

4.2.1 Pomalidomid 115

4.2.1.1 Status rejestracyjny komparatora 120

4.2.1.2 Przeciwwskazania 121

4.2.1.3 Przedawkowanie 121

4.2.1.4 Działania niepożądane 121

4.2.2 Karfilzomib 126

4.2.2.1 Status rejestracyjny komparatora 129

4.2.2.2 Przeciwwskazania ... 129
4.2.2.3 Przedawkowanie ... 129
4.2.2.4 Działania niepożądane ... 130
4.2.3 Daratumumab ... 136
4.2.3.1 Status rejestracyjny komparatora ... 139
4.2.3.2 Przeciwwskazania ... 139
4.2.3.3 Przedawkowanie ... 139
4.2.3.4 Działania niepożądane ... 140
5 Efekty zdrowotne ... 145
5.1 Rodzaj i jakość dowodów ... 147
6 Podsumowanie ... 148
7 Aneks ... 150
7.1 Program lekowy B.54.: Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD10 C90.0) - EPd ... 150
7.2 Refundowane technologie medyczne ... 153
7.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT ... 162
7.4 Charakterystyka komparatorów ... 217
7.4.1 Bortezomib ... 217
7.4.1.1 Status rejestracyjny komparatora ... 219
7.4.1.2 Przeciwwskazania ... 220
7.4.1.3 Przedawkowanie ... 220
7.4.1.4 Działania niepożądane ... 220
7.4.2 Deksametazon ... 226
7.4.2.1 Status rejestracyjny komparatora ... 228
7.4.2.2 Przeciwwskazania ... 229
7.4.2.3 Przedawkowanie ... 229
7.4.2.4 Działania niepożądane ... 230
Spis rysunków ... 235
Spis tabel ... 236
Bibliografia ... 239

Wykaz skrótów i akronimów

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

NICE	ang. *National Institute for Health and Care Excellence*
OS	przeżycie całkowite (ang. *overall survival*)
PBAC	ang.*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*
Pd	schemat obejmujący leczeniem pomalidomidem I deksametazonem
PFS	przeżycie bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*)
PGSz	Polska Grupa Szpiczakowa
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*)
PL	program lekowy
POM	pomalidomid
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PUO	Polska Unia Onkologii
R	lenalidomid (Revlimid®)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. *randomized controlled trial*)
sCR	„przekonująca" odpowiedź całkowita (ang. *stringent complete response*)
SD	stabilizacja choroby (ang. *stable disease*)
SMC	ang. *Scottish Medicines Consortium*
SMM	bezobjawowy/tlący szpiczak mnogi (ang. *smouldering multiple myeloma*)
T	talidomid
TNT	czas do następnego leczenia (ang. *time to next treatment*)
TTP	czas do progresji choroby (ang. *time to progression*)
UKMF	ang. *UK Myeloma Forum*
V	bortezomib
Vd	bortezomib/deksametazon
VGPR	bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *very good partial response)*
VMP	melfalan/prednizon/bortezomib

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych leku elotuzumab (Empliciti®, Bristol Myers Squibb) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EPd) w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytowego (ang. *multiple myeloma*, PCM) u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.

Szpiczak plazmocytowy jest chorobą hematoonkologiczną. Rozwija się wskutek nieprawidłowości w procesie przemian limfocytów B do komórki plazmatycznej. Przemiana nowotworowa plazmocytów skutkuje ich niekontrolowanym rozrostem oraz wydzielaniem dużej ilości nieprawidłowych immunoglobulin (MP PCM).

Klinicznie najbardziej typową prezentację szpiczaka plazmocytowego stanowią bóle kostne, obecne u około 70% chorych w okresie rozpoznania. Spośród innych objawów najczęściej występują: niedokrwistość (u ok. 60% chorych), niewydolność nerek (ok. 20%), hiperkalcemia (ok. 13%) oraz nawrotowe zakażenia bakteryjne i wirusowe (nawet do 10-krotnie częściej niż w populacji kontrolnej) (PTOK/PUO 2020).

Szpiczak plazmocytowy stanowi ok. 1% wszystkich zachorowań na nowotwory w Polsce i jest drugim najczęściej występującym nowotworem hematologicznym (ok. 18% wszystkich chorych hematoonkologicznych; PGSz 2021, KRN).

Etiopatogeneza szpiczaka plazmocytowego pozostaje w dużym stopniu niewyjaśniona. Oprócz ekspozycji środowiskowej istotną rolę odgrywa również predyspozycja genetyczna, ponieważ ryzyko zachorowania na szpiczaka plazmocytowego u krewnych pierwszego stopnia pacjentów z tym rozpoznaniem jest prawie 4-krotnie wyższe (PTOK/PUO 2020).

Warunkiem rozpoznania szpiczaka plazmocytowego jest wykazanie obecności klonalnych plazmocytów za pomocą badania immunofenotypowego szpiku lub badania immunohistochemicznego trepanobiopsji, bądź biopsji tkankowej pozaszpikowego guza plazmocytowego. Biopsja aspiracyjna jest badaniem pomocniczym i nie może stanowić podstawy rozpoznania szpiczaka. Obecność białka monoklonalnego nie jest niezbędna do rozpoznania szpiczaka plazmocytowego (PGSz 2021). Szpiczaka plazmocytowego rozpoznaje się w przypadku stwierdzenia obecności co najmniej jednego z objawów SLiM CRAB, który jest skutkiem klonalnego rozrostu plazmocytów i tym samym nie może być tłumaczony innym zaburzeniem lub chorobą towarzyszącą (PGSz 2021), jednak niespecyficzność tych objawów jest przyczyną częstego rozpoznawania szpiczaka plazmocytowego w bardzo zaawansowanym stadium (PTOK/PUO 2020).

Szpiczak plazmocytowy nadal pozostaje nieuleczalny, pomimo zastosowania intensywnego leczenia i chemioterapii (Mileshkin 2005). Rozwój szpiczaka jest kilkuetapowy. Czas między pojawieniem się pierwszych zmian genetycznych i unieśmiertelnieniem komórki B centrum rozrodczego grudki chłonnej a wystąpieniem pełnoobjawowej choroby wynosi 20-30 lat, a nawet dłużej. U około 8% chorych choroba przebiega łagodnie i często nie wymaga leczenia (tzw. postać bezobjawowa/tląca). Ryzyko progresji do postaci objawowej wynosi 10% rocznie w ciągu pierwszych 5 lat od rozpoznania i następnie maleje. W ostatniej dekadzie dzięki zastosowaniu nowych leków uzyskano co najmniej podwojenie mediany czasu życia chorych, która obecnie kształtuje się na poziomi 5-7 lat. Należy jednak wziąć pod uwagę, że poprawa

rokowana dotyczy przede wszystkim pacjentów z grupy standardowego ryzyka (Szczeklik 2016, PTOK/PUO 2020).

Na świecie istnieją już skuteczne terapie pozwalające przedłużyć życie pacjentom ze szpiczakiem nawet o kilkanaście lat. W Polsce można przedłużyć życie pacjentowi zaledwie o 3 – 6 lat. Tymczasem 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 (Carita 2020).

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

Zapadalność na szpiczaka plazmocytowego i nowotwory z komórek plazmatycznych w Polsce stanowi ok. 1,0% zapadalności na wszystkie nowotwory i w 2019 roku wyniosła 1 713 nowych zachorowań, w tym 905 nowych zachorowań u kobiet i 808 nowych zachorowań u mężczyzn, co stanowi odpowiednio 1,06% i 0,94% spośród wszystkich zachorowań na nowotwory. Surowy współczynnik zachorowalności dla kobiet i mężczyzn wyniósł odpowiednio 4,57 i 4,35, natomiast standaryzowany współczynnik zachorowalności – 1,99 i 2,38 (KRN).

Śmiertelność z powodu szpiczaka plazmocytowego i nowotworów z komórek plazmatycznych w Polsce to 1 410 zgonów w roku 2019 (1,41% zgonów z powodu wszystkich nowotworów), w tym 727 zgonów kobiet i 683 zgonów mężczyzn, co stanowi odpowiednio 1,58% i 1,26% spośród wszystkich zgonów nowotworowych. Surowy współczynnik umieralności dla kobiet i mężczyzn wyniósł odpowiednio 3,67 i 3,68, natomiast standaryzowany współczynnik umieralności - 1,34 i 1,83 (KRN).

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

U wszystkich chorych z rozpoznanym na podstawie kryteriów SLiM CRAB, objawowym szpiczakiem plazmocytowym powinno się rozpocząć leczenie. W leczeniu nowo rozpoznanego szpiczaka można wyróżnić kilka etapów i zależy ono od wstępnej kwalifikacji do procedury przeszczepienia szpiku. Pierwszy etap to leczenie indukujące remisję, które kategoryzuje chorych w zależności od wieku i stanu ogólnego. Pierwsza grupa to młodsi chorzy poniżej ok. 70. roku życia bez współistniejących innych chorób, które wpływają na stan ogólny pacjenta. Tych chorych klasyfikuje się do leczenia mieloablacyjnego (HDT, ang. *High Dose Therapy*) wspomaganego przeszczepieniem autologicznych komórek

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

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

Leczenie grupy chorych niekwalifikujących się do procedury auto-HSCT bazuje na protokołach opartych na melfalanie w małych dawkach z dodatkiem nowszych lekow tj.: bortezomibu, talidomidu i lenalidomidu lub też bazujące na lenalidomidzie. Protokoły te to: VMP (bortezomib, melfalan, prednizon) i MPT (melfalan, prednizon, talidomid) i oraz Rd (lenalidomid, deksametazon) lub MPR-R (melfalan, prednizon, lenalidomid). Inną możliwością terapii jest rozpoczynanie terapii schematami bazującymi na lenalidomidzie Rd (lenalidomid, deksametazon) lub RVd (lenalidomid, bortezomib, deksametazon), choć te schematy w pierwszej linii leczenia nie są refundowane w Polsce. W praktyce klinicznej, w tej grupie chorych używane są też schematy VCD lub VCD-Lite, a niekiedy VTD z redukcją dawek cyklofosfamidu, talidomidu i bortezomibu zależnie od wieku i stanu sprawności ogolnej (PGSz 2021).

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

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

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

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

wskazują, że wybór sposobu leczenia nawrotu (schematu leczenia) powinien być dokonany z uwzględnieniem czynników, takich jak przebyte leczenie i jego skuteczność, czas utrzymywania się odpowiedzi na ostatnie leczenie, toksyczne następstwa leczenia, stan chorego, wiek, choroby współistniejące, wydolność nerek i szpiku oraz preferencje pacjenta (PGSz 2021, ASCO/CCO 2019, MSAG 2017, PTOK/PUO 2020).

W przypadku elotuzumabu w wytycznych klinicznych wymieniane są skojarzenia elotuzumabu z bortezomibem i deksametazonem (EVd), z lenalidomidem i deksametazonem (ERd) oraz z pomalidomidem i deksametazonem (EPd). Wskazania w wytycznych do stosowania schematów elotuzumabu są zazwyczaj szerokie.

Elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem zarejestrowany przez EMA 23.08.2019 r. (EMA/284853/2020) został już uwzględniony w najnowszych wytycznych (PGSz 2021, EHA-ESMO 2021, EMN 2019, IMWG 2021, NCCN 2022, NCI 2022, ASCO 2021, SITC 2020, MSAG 2019, Mayo 2020 i Rajkumar 2020).

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi polskimi terapia EPd rekomendowana jest u chorych ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia (PGSz 2021).

W wytycznych *American Society of Cinical Oncology* z 2019 r. nie są wymieniane konkretne terapie – terapię trójlekową stosowaną w nawrotowym PCM definiuje się szeroko jako dwa nowe leki (lenalidomid, pomalidomid, talidomid, iksazomib, bortezomib, karfilzomib, daratumumab, elotuzumab) w połączeniu ze sterydem (ASCO/CCO 2019). W zaleceniach ASCO z 2021 r. EPd wymieniany jest w ramach terapii stosowanych we wczesnym nawrocie opornym na lenalidomid (LEN) lub agresywnym nawrocie klinicznym. Ponadto wspominane jest również, że EPd stanowić może opcję terapeutyczną dla chorych opornych na lenalidomid i inhibitor proteasomu (PI).

W zaleceniach *International Myeloma Working Group* z 2021 r. oraz w stanowisku grupy ekspertów *European Myeloma Network* stosowanie EPd zalecane jest w drugim i kolejnych nawrotach PCM (IMWG 2021, EMN 2019). Również wg konsensusu *Society for Immunotherapy of Cancer* schemat EPd jest zatwierdzony u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej dwie wcześniejsze terapie (SITC 2020).

W zaleceniach *National Cancer Institue* w opcjach leczenia RRMM wymieniono elotuzumab, dla którego przytoczono m.in. wyniki badania klinicznego dla EPd vs Pd u chorych z MM nawrotowym lub opornym zarówno na lenalidomid jak i na inhibitor proteasomu (NCI 2022).

W zaleceniach *Mayo Clinic* EPd wymieniono w przypadku występowania oporności na 2 (lenalidomid oraz bortezomib i/lub iksazomib) lub 3 leki (lenalidomid, bortezomib i/lub iksazomib, karfilzomib) – dotyczy stosowania zamiast schematu DPd, jeżeli stwierdzono oporność na daratumumab w monoterapii (Mayo 2020).

W wytycznych *National Comprehensive Cancer Network* schemat EPd został wymieniony wśród terapii stosowanych w leczeniu opornego/nawrotowego szpiczaka plazmocytowego po wcześniejszym leczeniu farmakologicznym, dodefiniowano jednak, że wskazany jest on u chorych leczonych uprzednio co najmniej dwoma schematami, w tym z udziałem czynnika immunomodulującego i inhibitora proteasomu (NCCN 2022).

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi europejskimi *the European Hematology Association i European Society for Medical Oncology* (EHA-ESMO) opublikowanymi w 2021 roku w przypadku leczenia nawrotowego i opornego na leczenie szpiczaka plazmocytowego dla pacjentów w trzeciej i kolejnych liniach leczenia zaleca się stosowanie EPd (obok innych

opcji nierefundowanych w Polsce) u pacjentów, u których obserwowano oporność na bortezomib i lenalidomid.

Dostęp do innowacyjnych terapii stosowanych w leczeniu szpiczaka plazmocytowego 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 plazmocytowego. Sytuacja ta wymaga pilnej poprawy (Carita 2020). Obecnie w badaniach klinicznych, leki zarejestrowane kilka lat temu do leczenia opornych lub nawrotowych postaci szpiczaka, przesuwa się do wcześniejszych linii leczenia, tj. do drugiej, a nawet pierwszej, bo wtedy wyniki leczenia są najlepsze (IZWOZ 2019). Udostępnianie pacjentom kolejnych nowoczesnych i skutecznych leków w leczeniu szpiczaka plazmocytowego powoduje, iż szpiczak może stać się chorobą przewlekłą.

Ponadto, zgodnie z raportem Najwyższej Izby Kontroli z 2018 r., średni czas od momentu rejestracji danego leku na terenie Unii Europejskiej (a tym samym w Polsce) do momentu uzyskania statusu refundacyjnego wynosi 24-36 miesięcy. Oznacza to 3-letnie opóźnienie i okres 3 lat bez możliwości stosowania wysoko efektywnych terapii (NIK 2018). Opóźnienie to ma szczególne znaczenie z perspektywy pacjenta z chorobą onkologiczną, gdyż może w istotny sposób wpływać na rokowanie (IZWOZ 2019).

Obecnie w Polsce leczenie szpiczaka plazmocytowego EPd nie jest refundowane zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia. W ramach programu lekowego leczenia chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego finansowane są: lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Rd), pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd), daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd), karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (Kd), karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (KRd) oraz iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (IRd) (Obwieszczenie MZ).

Wnioskowane warunki objęcia refundacja obejmują rozszerzenie wskazań programu lekowego B.54 (Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego) o nowe wskazanie refundacyjne: elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytowego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia. W związku z tym, że elotuzumab nie jest refundowany w żadnym wskazaniu w Polsce, wymagane będzie utworzenie nowej grupy limitowej dla elotuzumabu (z kolei pomalidomid i deksametazon są refundowane w Polsce, Obwieszczenie MZ).

Elotuzumab jest humanizowanym rekombinowanym przeciwciałem typu IgG1. Elotuzumab jest pierwszym w swojej klasie przeciwciałem immunostymulującym skierowanym przeciw sygnałowej cząsteczce aktywacji limfocytów (Empliciti ChPL).

Skuteczność i bezpieczeństwo terapii w schemacie EPd zostało udowodnione w badaniu ELOQUENT-3 . Mediana czasu do progresji choroby przy użyciu schematu EloPD wyniosła 10,3 miesiąca. Porównując z wynikami schematu Pd (4,7 miesiąca), dołączenie elotuzumabu

pozwala na **ponad dwukrotne wydłużenia przeżycia wolnego od progresji** w tej populacji pacjentów (Dimpoluos 2018).

Elotuzumab jest zarejestrowany w EU od 2016 roku. Schemat EloPD jest refundowany w 7 krajach Unii Europejskiej (dane Wnioskodawcy).

W leczeniu szpiczaka stosuje się schematy wielolekowe oparte o leki immunomodulujące i/lub inhibitory proteasomu i/lub przeciwciała monoklonalne (od 2 do 4 leków w terapii skojarzonej) w kilku liniach leczenia. Lepiej rokujący pacjenci są poddawani procedurze ASCT. W polskiej praktyce klinicznej w pierwszej linii stosowane są schematy oparte o bortezomib, a w drugiej oparte o lenalidomid.

Schemat EloPD byłby stosowany głównie w 3 i 4 linii leczenia u pacjentów, u których zastosowano wcześniej schematy z użyciem lenalidomidu i bortezomibu. Byłaby to grupa pacjentów:

- których w obecnych realiach byłby planowany do stosowania schemat PD, jednak ze względu na **wysokie bezpieczeństwo** elotuzumabu, możliwe jest zastosowanie skuteczniejszego, trójlekowego schematu EPd;
- którzy są w większości oporni na schematy oparte o lenalidomid i bortezomib. Zastosowanie połączenia dwóch nowych, niestosowanych wcześniej w terapii leków (elotuzumab+pomalidomid) pozwoli na skuteczniejsze przełamywanie oporności.

Wytyczne praktyki klinicznej, jak również opinie ekspertów przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Darzalex (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Darzalex 2018) wskazują na wiele opcji terapeutycznych w zależności m. in. od linii leczenia czy wcześniej stosowanego leczenia. Biorąc pod uwagę również aktualnie refundowane produkty lecznicze oraz wskazania do ich stosowania i praktykę kliniczną, uznano, że komparatorami dla elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w analizowanym wskazaniu, będą: pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (komparator główny, refundowany w liniach 3+ tak jak w przypadku wskazania dla EPd) oraz karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (komparator dodatkowy, refundowany w liniach 2-4) i daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (komparator dodatkowy, refundowany w liniach 3-4).

[redacted] Dołączenie elotuzumabu pozwali tej populacji pacjentów na ponad dwukrotne wydłużenie przeżycia wolnego od progresji (zgodnie z wynikami badania ELOQUENT-3; Dimopulous 2018) oraz przełamanie oporności na bortezomib i lenalidomid.

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania elotuzumabu (Empliciti®, Bristol Myers Squibb) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytowego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.

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

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

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia
Interwencja (I)	elotuzumab (Empliciti®, Bristol Myers Squibb) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EPd)
Komparator główny (C_1)	• pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd)
Komparatory dodatkowe (C_2)	• karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (Kd) • daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd)
Efekty zdrowotne (O)	ocena skuteczności: • przeżycie bez progresji choroby (PFS; pierwszorzędowy punkt końcowy badania ELOQUENT-3), • przeżycie całkowite (OS; drugorzędowy punkt końcowy badania ELOQUENT-3), • współczynnik odpowiedzi obiektywnych (ang. *overall response rate*, ORR; odpowiedź częściowa lub większa; drugorzędowy punkt końcowy badania ELOQUENT-3) oraz inne typy odpowiedzi na leczenie: ○ przekonująca odpowiedź całkowita (ang. *stringent complete response*, sCR), ○ odpowiedź całkowita (ang. *complete response*, CR), ○ bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. *very good partial response*, VGPR), ○ odpowiedź połączona (ang. *combined response*; tj. bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepsza, ang. *very good partial response or better*, VGPR+), ○ odpowiedź częściowa (ang. *partial response*, PR), ○ mniejsza odpowiedź (ang. *minor response*), ○ choroba stabilna (ang. *stable disease*), ○ choroba postępująca (ang. *progressive disease*), • czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, • czas trwania odpowiedzi na leczenie, • wyniki zgłaszane przez pacjenta (PROs), dotyczące jakości życia i objawów choroby; ocena bezpieczeństwa: • zgony związane z leczeniem, • zdarzenia niepożądane łącznie (w tym stopnia 3./4.), • ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (ang. *serious adverse events*), • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*, TRAE),

Kryterium	Charakterystyka
	• zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, • hematologiczne zdarzenia niepożądane (w tym stopnia 3./4.), • niehematologiczne zdarzenia niepożądane (w tym stopnia 3./4.), • zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. *adverse events of special interest*, AESI; m.in. zakażenia; w tym stopnia 3./4.), • występowanie drugiego nowotworu pierwotnego (ang. *second primary cancer*), • reakcje związane z infuzją (ang. *infusion-related reaction*, IRR).
Typ badań (S)	• efektywność kliniczna - badania randomizowane z grupą kontrolną, • opracowania wtórne - przeglądy systematyczne i raporty HTA, • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

PROs - punkty końcowe oceniane przez pacjenta (ang. *patient reported outcomes*).

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych leku elotuzumab (Empliciti®, Bristol Myers Squibb) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EPd) w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytowego (ang. *plasma cell myeloma*, PCM, *multiple myeloma*, MM) u dorosłych pacjentów (w wieku 18 lat i powyżej), u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.

Definiowanie problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania EPd w docelowej populacji chorych:

- populację, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencję (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O)
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

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

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

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

2.1.1 Etiologia i patogeneza

Etiopatogeneza szpiczaka plazmocytowego pozostaje w dużym stopniu niewyjaśniona. Oprócz ekspozycji środowiskowej istotną rolę odgrywa również predyspozycja genetyczna, ponieważ ryzyko zachorowania na szpiczaka plazmocytowego u krewnych pierwszego stopnia pacjentów z tym rozpoznaniem jest prawie 4-krotnie wyższe (PTOK/PUO 2020).

Typowy rozwój tego nowotworu polega na stopniowej ewolucji od wczesnego i bezobjawowego stadium MGUS (gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu, ang. *Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance*), przez objawowego szpiczaka plazmocytowego, do końcowej, występującej tylko u części chorych fazy białaczki plazmocytowej. Wstępny etap patogenezy jest prawdopodobnie konsekwencją przewlekłej stymulacji antygenowej związanej z infekcjami, chorobami przewlekłymi lub narażeniem na karcynogeny chemiczne oraz promieniowanie i polega na powstaniu licznych łagodnych klonów plazmocytów. Następnie, przy udziale translokacji obejmujących różne onkogeny i sekwencje wzmacniające ekspresję w obrębie genów łańcucha ciężkiego immunoglobulin (IgH), rozwija się MGUS. Drugą, alternatywną do translokacji z udziałem genów IgH drogą transformacji nowotworowej jest wytworzenie kariotypu hyperdiploidalnego; mechanizm transformacji nie jest w tym przypadku poznany. Prawdopodobnie MGUS poprzedza wystąpienie szpiczaka plazmocytowego u wszystkich chorych, jednak ze względu na brak objawów klinicznych najczęściej pozostaje nierozpoznana (PTOK/PUO 2020).

Już w bardzo wczesnym stadium rozwoju nowotworu plazmocytowego obserwuje się zróżnicowanie na poziomie subklonalnym, któremu odpowiadają różnice w profilu mutacji somatycznych w poszczególnych populacjach komórek nowotworowych. Analiza mutacji somatycznych występujących w różnych układach i z odmienną częstością u pacjentów z MGUS, SMM (tzw. postać bezobjawowa/tląca, ang. *smouldering multiple myeloma*,) i szpiczakiem plazmocytowym wskazuje, że w procesie rozwoju i progresji szpiczaka plazmocytowego dochodzi do zaburzeń na różnych poziomach, które jednak powodują deregulację wspólnych szlaków sygnałowych w komórce nowotworowej. Przykładem może być stwierdzanie częstych mutacji w obrębie genów uczestniczących w regulacji szlaku ERK (gen NRAS u 24% chorych, KRAS u 27% i BRAF u 4%). Poszczególne subklony różnią się

agresywnością i podlegają konkurencji i selekcji w odpowiedzi na bodźce środowiskowe (PTOK/PUO 2020).

W kolejnym etapie u części chorych na MGUS (ok. 1%/rok) dochodzi do dalszej proliferacji i ekspansji klonu nowotworowego prowadzącej ostatecznie do rozwoju objawowego szpiczaka plazmocytowego, przy czym u części chorych występuje dodatkowy, bezobjawowy, etap pośredni SMM. Ryzyko progresji SMM do postaci objawowej szpiczaka plazmocytowego wynosi 10% rocznie w ciągu pierwszych 5 lat od momentu rozpoznania i następnie maleje. Za procesy progresji odpowiadają niestabilność genetyczna i wtórne mutacje onkogenów i enów supresorowych oraz aberracje chromosomowe (np. del13, del17p), ale główną rolę wydaje się odgrywać bezpośrednia i pośrednia stymulacja klonu nowotworowego przez komórki mikrośrodowiska szpiku kostnego (PTOK/PUO 2020).

Objawy szpiczaka plazmocytowego wynikają przede wszystkim: ze stopniowego zastępowania prawidłowego utkania szpiku przez naciek patologicznych plazmocytów, co powoduje niewydolność hematopoezy, z produkcji przez komórki szpiczakowe białka M, co może prowadzić do niewydolności nerek i/lub zespołu nadlepkości, oraz z wydzielania przez nowotworowe plazmocyty cytokin prozapalnych stymulujących osteoklasty i aktywujących destrukcję kostną (PTOK/PUO 2020).

2.1.2 Klasyfikacja

Wyróżnia się 3 systemy służące do oceny stadium zaawansowania klinicznego szpiczaka plazmocytowego, w tym opracowaną najdawniej klasyfikację Duriego i Salmona, Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (ISS, *International Staging System*) oraz najnowszy Zmodyfikowany Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (R-ISS, *Revised International Staging System*). Dwa ostatnie systemy są tylko pośrednio związane z masą nowotworu, natomiast przede wszystkim definiują kategorii erokownicze (PGSz 2021, PTOK/PUO 2020).

We współczesnej praktyce powinna być stosowana przede wszystkim klasyfikacja R-ISS. W sytuacji gdy u pacjenta nie określono cytogenetycznych czynników ryzyka, do oceny zaawansowania należy używać klasyfikacji ISS. Klasyfikacja Duriego i Salmona ma obecnie głównie znaczenie historyczne (PTOK/PUO 2020).

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

Do odmian szpiczaka plazmocytowego zaliczamy (Szczeklik 2016):

1. **Szpiczak bezobjawowy (tlący)** - stanowi 10-15% wszystkich przypadków szpiczaka plazmocytowego i cechuje go na ogół bezobjawowy lub skąpoobjawowy przebieg. Ryzyko progresji do postaci objawowej wynosi ok. 10%/rok w ciągu pierwszych 5 lat, 3%/rok w następnych 5 latach, a w kolejnych 1%/rok. Obecnie nie zaleca się leczenia chorych na szpiczaka bezobjawowego. Należy ich jedynie ściśle monitorować pod kątem progresji choroby. Próby wczesnej interwencji terapeutycznej (w ramach badań klinicznych) mogą być uzasadnione w grupie chorych o dużym ryzyku progresji.
2. **Guz plazmocytowy odosobniony** - występuje jako pojedynczy guz w kości i stanowi <5% wszystkich nowotworów plazmocytowych. U części chorych (1-2%) guz może lokalizować się poza układem kostnym.
3. **Białaczkę plazmocytową** - stanowi najbardziej zaawansowane stadium szpiczaka, a kryterium rozpoznania jest liczba nowotworowych plazmocytów we krwi >2000/µl lub

>20% krążących leukocytów. Wyróżnia się białaczkę plazmocytową pierwotną (*de novo*) i wtórną, która występuje jako schyłkowe stadium szpiczaka plazmocytowego. Obie postaci przebiegają agresywnie i w obu obserwuje się inaktywację *TP53* (strażnik genomu) przez mutację kodującą lub delecję 17p13, co się wiąże ze złym rokowaniem i krótkim czasem przeżycia. Większość chorych przeżywa tylko kilka miesięcy od rozpoznania.

4. **Zespół POEMS** - bardzo rzadka, osteosklerotyczna odmiana szpiczaka, charakteryzująca się polineuropatią, powiększeniem wątroby, śledziony lub węzłów chłonnych, endokrynopatią (najczęściej hipogonadyzm, rzadziej ginekomastia, niedoczynność tarczycy lub kory nadnerczy, cukrzyca, nadczynność przytarczyc), obecnością białka M i zmianami skórnymi.

2.1.3 Rozpoznawanie

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

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

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

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

C (*Calcium*) - wapń	Skorygowane stężenie wapnia w surowicy >0,25 mmol/l (>1 mg/dl) powyżej górnej granicy wartości referencyjnej lub >2,75 mmol/l (>11 mg/dl)
R (*Renal Insufficiency*) - niewydolność nerek	Stężenie kreatyniny w surowicy >177 mmol/l (>2 mg/dl) lub klirens kreatyniny <40 ml/min (mierzony lub wyliczony)
A (*Anemia*) -niedokrwistość	Stężenie hemoglobiny 2 g/dl poniżej dolnej wartości referencyjnej lub <10 g/dl
B (*Bones*) - kości	Jedno lub więcej oginisko osteolityczne w klasycznym badaniu radiologicznym, tomografii komputerowej (CT) lub badaniu pozytronowej tomografii emisyjnej (PET-CT)
S (*Sixty*) - 60	Odsetek klonalnych plazmocytów w szpiku lub biopsji tkankowej co najmniej 60%
Li (*Light Chains*) - łancuchy lekkie	Stosunek stężenia klonalnych do nieklonalnych (*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 (*involved*) wynosi co najmniej 100 mg/l
M (*Magnetic Resonanse*) - tomografia rezonansu magnetycznego	Obecność co najmniej dwóch ogniskowych nacieków w badaniu rezonansu kośćca (*Whole Body STIR*) o wymiarze co najmniej 5 mm każdy

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

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

MGUS (nie-IgM)	MGUS (IgM)	MGUS (kappa lub lambda)	Szpiczak bezobjawowy
Białko monoklonalne w surowicy (IgG lub IgA) <30 g/l	Białko monoklonalne w surowicy (IgM) <30 g/l	Nieprawidłowy stosunek stężeń wolnych łańcuchów lekkich w surowicy (kappa/lambda) (<0,26 lub >1,65) oraz wzrost stężenia klonalnych łańcuchów lekkich w surowicy przy nieprawidłowym FLCr oraz brak gammapatii łańcucha ciężkiego w immunofiksacji oraz białko monoklonalne w dobowej zbiórce moczu <500 mg/24 h	Białko monoklonalne w surowicy (IgG lub IgA) ≥ 30 g/l lub białko monoklonalne w dobowej zbiórce moczu I500 mg/24 h
oraz odsetek klonalnych plazmocytów w szpiku < 10%	oraz odsetek klonalnych limfoplazmocytów w szpiku < 10%	oraz odsetek klonalnych plazmocytów w szpiku < 10%	oraz odsetek klonalnych plazmocytów w szpiku 10-60%
oraz brak SLiMCRAB oraz amyloidozy	oraz brak objawów niedokrwistości, limfadenopatii oraz innych objawów wynikających z obecności choroby limfoproliferacyjnej	oraz brak SLiMCRAB oraz amyloidozy	oraz brak SLiMCRAB oraz amyloidozy

Badania pomocnicze (Szczeklik 2016, MP szpiczak):

1. Morfologia krwi obwodowej
   - niedokrwistość normocytowa, normochromiczna (u ok. 70% chorych w chwili rozpoznania szpiczaka, u >90% w trakcie choroby), rzadziej makrocytoza (u ok. 9%);
   - rulonizacja erytrocytów (u ok. 50%);
   - w białaczce plazmocytowej zwiększona liczna plazmocytów >2000/µl (u 1,5%);
   - leukopenia (u ok. 20%);
   - małopłytkowość (u ok. 5%).
2. Morfologia szpiku i immunofenotyp
   Biopsja aspiracyjna ujawnia zwiększony odsetek plazmocytów. Nieprawidłowe białko M gromadzone wewnątrz plazmocytów nadaje im charakterystyczny rozdęty wygląd („płomieniocyty"). Z powodu ogniskowego charakteru lepiej wykonać trepanobiopsję, aby uniknąć konieczności wykonywania biopsji aspiracyjnej w kilku miejscach.

   Nowotworowe plazmocyty wykazują w cytoplazmie ekspresję monoklonalnej immunoglobuliny powierzchniowej. Dodatkowo w cytometrze przepływowym ujawniają następujący fenotyp: CD79a, CD138 i CD38, tak jak w przypadku prawidłowych komórek plazmatycznych, ale różnią się od nich ekspresją CD56 i brakiem CD19.
3. Badania cytogenetyczne i molekularne
   Klasyczną analizą prążkową wykrywa się zaburzenia chromosomowe u 20-30%, a techniką FISH - u 50-70% chorych. Są to najczęściej translokacje zachodzące między *locus* genu łańcucha ciężkiego immunoglobulin na chromosomie 14q32 i *loci* na 1 z 5 chromosomów: 11q13 (cyklina D1), 4p16.3 (*FGFR-3* i *MMSET*), 6p21 (cyklina D3), 16q23 (*c-maf*) i 20q11 (*mafB*). W pozostałych przypadkach bez translokacji wykrywa się hiperdiploidię. Postać hiperdiploidalna występuje częściej u osób starszych, jest mniej agresywna klinicznie, rzadziej wiąże się z występowaniem niewydolności nerek. Gorzej rokują postacie niehiperdiploidalne, szczególnie hipodiploidalne.
4. Inne badania laboratoryjne
   - OB>40 mm po 1 h (u 84%), często 3-cyfrowe;
   - hiperproteinemia - stężenie białka całkowitego w surowicy zwykle 90-120 g/l;
   - hipergammaglobulinemia;
   - zmniejszone stężenie prawidłowych immunoglobulin;
   - białko M będące całą cząsteczką immunoglobuliny (IgG u ok. 60%, IgA u ok. 20%, rzadko IgD, IgE, IgM lub jednocześnie ≥2 klasy) składające się z 2 łańcuchów ciężkich tej samej klasy i z 2 łańcuchów lekkich tego samego rodzaju lub będące łańcuchem lekkim immunoglobuliny tego samego rodzaju;
   - łańcuchy lekkie we krwi lub moczu (monoklonalne łańcuchy lekkie w moczu to białko Bence'a Jonesa);
   - krioglobulinemia (u ok. 5%) - typi I lub II;
   - hiperkalcemia (u ok. 30% chorych w chwili rozpoznania);
   - zwiększone stężenia w surowicy kwasu moczowego (u ok. 50%) i kreatyniny (u ok. 35%);
   - zwiększone stężenie $ß_2$-mikroglobuliny w surowicy;

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

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

Rozpoznanie różnicowe (Szczeklik 2016):

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

2.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Obraz kliniczny

Objawy kliniczne: są spowodowane przez rozrost nowotworowych plazmocytów oraz wydzielane przez nie białka monoklonalne (nieprawidłowe) i cytokiny (MP szpiczak).

Klinicznie najbardziej typową prezentację szpiczaka plazmocytowego stanowią bóle kostne, obecne u około 70% chorych w okresie rozpoznania. Spośród innych objawów najczęściej występują: niedokrwistość (u ok. 60% chorych), niewydolność nerek (ok. 20%), hiperkalcemia (ok. 13%) oraz nawrotowe zakażenia bakteryjne i wirusowe (nawet do 10-krotnie częściej niż w populacji kontrolnej). Niespecyficzność tych objawów jest przyczyną częstego rozpoznawania szpiczaka plazmocytowego w bardzo zaawansowanym stadium (PTOK/PUO 2020).

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

Do objawów ogólnych szpiczaka należą osłabienie i utrata masy ciała (MP szpiczak).

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

Wskutek ucisku lub uszkodzenia rdzenia kręgowego, korzeni nerwów rdzeniowych lub nerwów czaszkowych przez złamania patologiczne (np. kręgów) lub bezpośrednio przez guz

nowotworowy pojawiają się objawy neurologiczne - najczęściej radikulopatia, czasem niedowłady, porażenia kończyn, nietrzymanie moczu lub stolca (MP szpiczak). U niektórych chorych mogą rozwijać się objawy polineuropatii obwodowej czuciowej lub czuciowo-ruchowej, które występują rzadko przy rozpoznaniu choroby (<10%), natomiast znacznie częściej (do 75%) u chorych leczonych lekami neurotoksycznymi (talidomid, bortezomib) (Szczeklik 2016).

Objawy niedokrwistości występują u ok. 70% chorych (MP szpiczak).

Zespół nadmiernej lepkości krwi występuje u niewielkiego odsetka pacjentów (<10%) przy dużym stężeniu białka M. Największe ryzyko występuje w szpiczaku IgA (ok. 25%), gdyż immunoglobulina ta łatwo polimeryzuje i zamyka naczynia mikrokrążenia, co powoduje upośledzenia czynności różnych narządów (Szczeklik 2016). Do najczęstszych objawów zespołu nadmiernej lepkości należą: skaza krwotoczna (krwawienia z nosa i dziąseł, plamica), pogorszenie ostrości wzroku, objawy ze strony OUN (bóle głowy, nagła głuchota, zawroty głowy, ataksja, oczopląs, zaburzenia świadomości), zaostrzenie niewydolności serca (MP szpiczak).

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

U chorych na szpiczaka plazmocytowego pojawiają się również nawracające zakażenia bakteryjne układu oddechowego i moczowego oraz wirusowe (grypa, półpasiec; MP szpiczak).

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

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

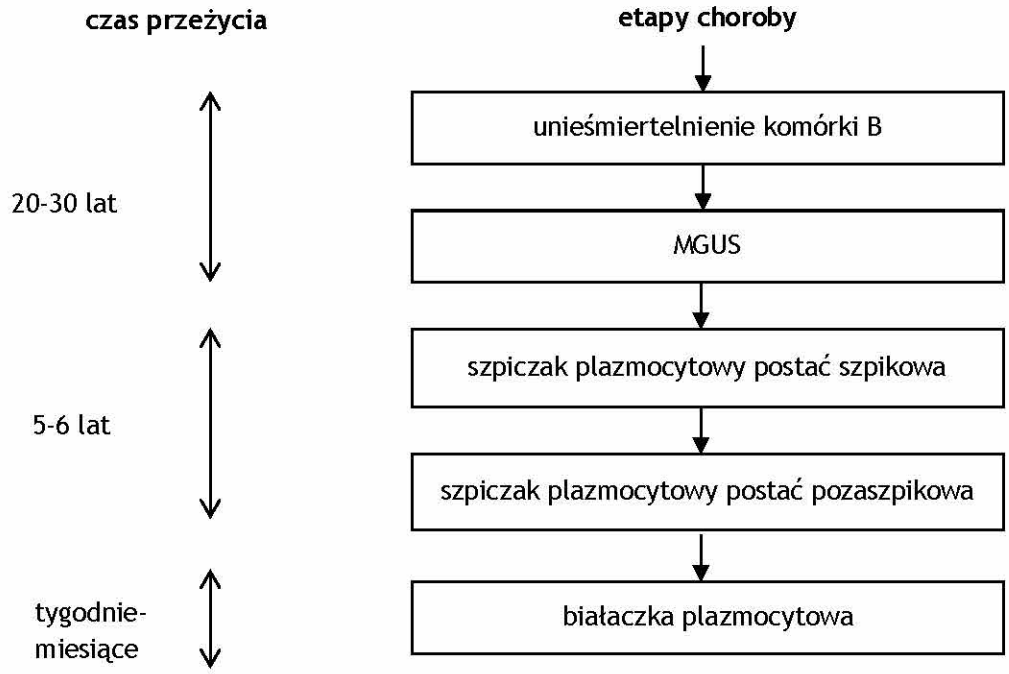
Przebieg naturalny i rokowanie

Szpiczak plazmocytowy stanowi około 10% wszystkich pierwotnych nieprawidłowości komórek krwi i 1% wszystkich nowotworów. Choroba rozwija się zwykle z bezobjawowej gammapatii monoklonalnej o nieokreślonym znaczeniu (MGUS - „wczesna" postać szpiczaka), którą rozpoznaje się u ponad 3% osób powyżej 50. roku życia, z prawdopodobieństwem zamiany w szpiczaka wynoszącym 1% rocznie (KRN - PCM).

Szpiczak plazmocytowy nadal pozostaje nieuleczalny, pomimo zastosowania intensywnego leczenia i chemioterapii (Mileshkin 2005). Rozwój szpiczaka jest kilkuetapowy - etapy rozwoju choroby przedstawiono na poniższej rycinie. Leczenie umożliwia uzyskanie remisji i wydłużenie przeżycia. U większości choroba postępuje lub nawraca po kolejnych liniach

leczenia. Wyniki leczenia każdego kolejnego nawrotu są gorsze. Czas między pojawieniem się pierwszych zmian genetycznych i unieśmiertelnieniem komórki B centrum rozrodczego grudki chłonnej a wystąpieniem pełnoobjawowej choroby wynosi 20-30 lat, a nawet dłużej. U około 8-15% chorych choroba przebiega łagodnie i często nie wymaga leczenia (tzw. postać bezobjawowa/tląca, ang. *smouldering multiple myeloma*, SMM). Ryzyko progresji do postaci objawowej wynosi 10% rocznie w ciągu pierwszych 5 lat od rozpoznania i następnie maleje. Najczęstszą przyczyną zgonu są zakażenia. Mediana czasu przeżycia chorych z objawową postępującą postacią choroby nie przekraczała dawniej 3-4 lat, ale ostatnio dzięki wprowadzeniu nowych leków wydłużyła się do 5-7 lat, zwłaszcza w grupie młodszych chorych (Szczeklik 2016, PTOK/PUO 2013, MP szpiczak).

Rys. 1. Etapy rozwoju szpiczaka plazmocytowego (Szczeklik 2016).



MGUS - gammapatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu.

W 2005 r. opublikowano prosty system klasyfikacji stadiów zaawansowania MM - *International Staging System* (ISS), oparty na stężeniach w surowicy $ß_2$-mikroglubuliny i albuminy. U osób w I stadium choroby ($ß_2$-mikroglobulina <3,5 mg/l i albumina >35 g/l) mediana przeżycia wynosi 62 miesiące, jednak w przypadku grupy o najgorszym rokowaniu (III stadium; $ß_2$-mikroglobulina >5,5 mg/l) mediana przeżycia wynosi jedynie 29 miesięcy (patrz tabela poniżej; Greipp 2005).

Tab. 4. Stopnie zaawansowania szpiczaka plazmocytowego wg ISS (Greipp 2005, Szczeklik 2016).

Stopień	Kryteria		Mediana czasu przeżycia (m-ce)
	$ß_2$-mikroglobulina w surowicy (mg/l)	Albumina w surowicy (g/dl)	
1	<3,5	≥3,5	62
2	<3,5	<3,5	45
	3,5-5,5	niezależnie	
3	>5,5	niezależnie	29

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

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

Stadium	Parametr	Odsetek przeżycia 5- letniego
R-ISS 1	b2-M < 3,5 mg/l albumina > 3,5 g/dl brak aberracji wysokiego ryzyka (patrz R-ISS 3) stężenie LDH w normie	82%
R-ISS 2	niespełniający kryteriów R-ISS 1 lub R-ISS 3	62%
R-ISS 3	b2-M > 5,5 mg/l i del(17p) i/lub t(4;14) i/lub t(14;16)] lub/i LDH powyżej normy	40%

b2-M - ß2-mikroglobulina.

Delecja chromosomu 13. (del 13) wykryta w standardowym badaniu cytogenetycznym również wiąże się ze zdecydowanie krótszym czasem przeżycia (Jurczyszyn 2007). Znaczenie kliniczne (tj. wpływ na przebieg choroby i rokowanie) i częstość występowania aberracji cytogenetycznych w szpiczaku plazmocytowym przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 6. Znaczenie kliniczne i częstość występowania aberracji cytogenetycznych w szpiczaku plazmocytowym (PGSz 2021).

Aberracja	Częstość występowania	Przebieg choroby i rokowanie	Częstotliwość wykonywania oznaczenia
17p13 (delecja TP53)	w chwili diagnozy < 10%, w chorobie zaawansowanej > 30%	niekorzystne rokowanie, bardziej agresywny przebieg, krótki okres trwania odpowiedzi na wysokodawkową chemioterapię	Powtarzać w razie potrzeby*

Aberracja	Częstość występowania	Przebieg choroby i rokowanie	Częstotliwość wykonywania oznaczenia
		możliwe zajęcie OUN	
14q32 (rearanżacja IGH) **z CCND1 (11q13) t(11;14) z CCND2 (12p13) t(12;14) z CCND3 (6p21) t(6;14)**	ok. 15% < 1% 2-4%	standardowe rokowanie	Jednorazowo
14q32 (rearanżacja IGH) **z FGFR3/MMSET (4p16) t(4;14)**	15-20%	pośrednie rokowanie przy terapii bortezomibem niekorzystne rokowanie, krótki okres remisji po wysokodawkowej chemioterapii	
14q32 (rearanżacja IGH) **z MAFC (16q23) t(14;16)**	5-7%	niekorzystne rokowanie	
14q32 (rearanżacja IGH) **z MAFB (20q11) t(14;20)**	ok. 2%	niekorzystne rokowanie	
8q24 (aberracje MYC) **fuzja IGH-MYC** **inne aberracje**	1-3% 10-20%	występuje w bardziej zaawansowanych stadiach niekorzystne rokowanie?	Powtarzać w razie potrzeby*
Aberracje 1q/1p (powielenie 1q21 delecja 1p21)	w chwili diagnozy 30~40%, w chorobie zaawansowanej > 70%	niekorzystne rokowanie? wyższe ryzyko progresji może współwystępować z innymi czynnikami niekorzystnie rokującymi, jak t(4;14)	Powtarzać w razie potrzeby*
Delecja/monosomia 13 (delecja DLEU1)	40-50%	niekorzystne rokowanie, jeśli utrata jest widoczna w obrazie kariotypowym	Jednorazowo
Hipodiploidia (< 44 chr/kom) **Hipotetraploidia (< 88 chr/kom)**	13-20%	niekorzystne rokowanie, wysokie ryzyko progresji	Powtarzać w razie potrzeby*
Hiperdiploidia (trisomie 3, 5, 7, 9, 11, 15, 21- obecne co najmniej dwie)	40-50%	tendencja do łagodniejszego przebiegu	Jednorazowo

* zmiana obrazu klinicznego, progresja.

Na całym świecie średnie 5-letnie przeżycie wynosi 15-20%, jednak rozwój technik diagnostycznych oraz zastosowanie nowych leków spowodowały wzrost średniej długości życia nawet do 10 lat lub więcej (Becker 2011). Według innych doniesień, przeprowadzone badania populacyjne wykazały wydłużenie względnego przeżycia 5-letniego i 10-letniego do odpowiednio 57% i 41% w latach 1990-2000, co było szczególnie widoczne u młodych chorych, poniżej 60. roku życia (Brenner 2008).

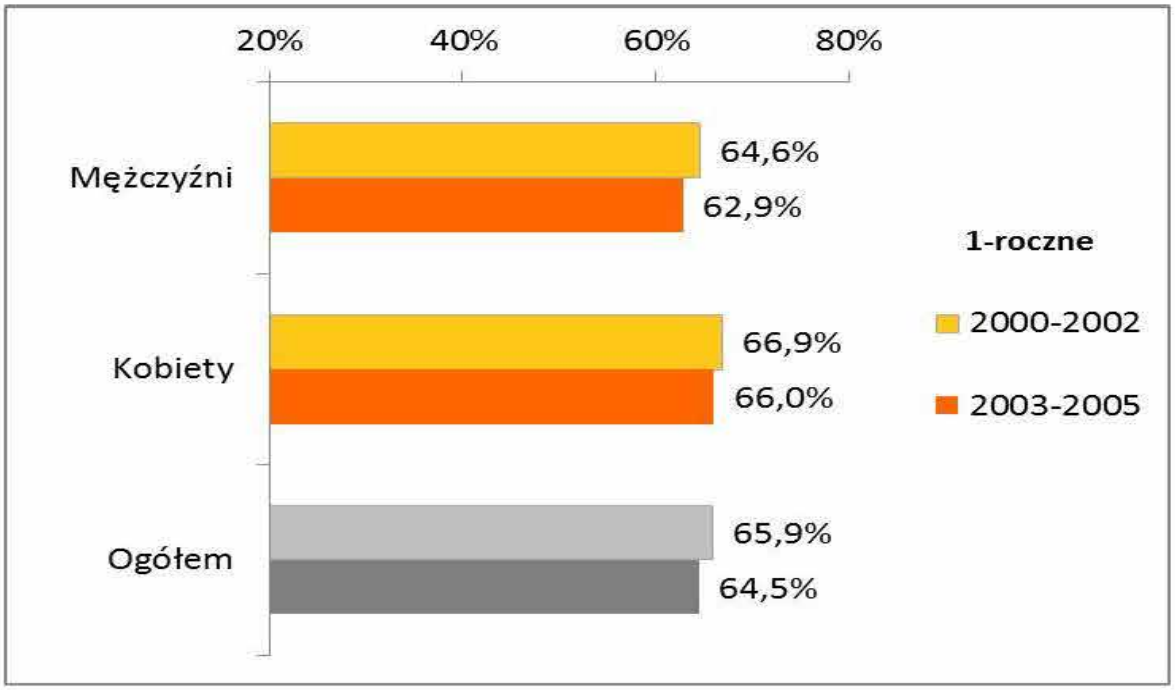
W badaniu przeprowadzonym na danych pochodzących od ponad 40 tys. amerykanów z MM zdiagnozowanym w latach 1973-2003 wykazano, że średni wiek rozpoznania choroby wynosi 68,3 roku, średnia przeżywalność - 30 miesięcy, a mediana przeżywalności - 19 miesięcy. Analiza danych wykazała zwiększone przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) u chorych zamieszkujących wyspy Pacyfiku, natomiast zmniejszone u Indian i chorych pochodzących z Alaski (Kaya 2012). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do OS dla chorych rasy czarnej i białej (Kaya 2012), pomimo że inne analizy wskazują na wyższą częstość występowania szpiczaka plazmocytowego i wyższą przeżywalność Afroamerykanów w porównaniu z przedstawicielami rasy białej (Ailawadhi 2012). Na przeżywalność wpływ ma również wiek: chorzy <65. r.ż. charakteryzują się większą przeżywalnością w porównaniu z chorymi w wieku 65.-75. r.ż. i znacznie większą w porównaniu z chorymi w wieku >75. r.ż. (Kaya 2012).

W badaniu, którego celem było wykazanie różnic zachorowalności i umieralności na szpiczaka plazmocytowego w zależności od grupy etnicznej przeprowadzonym na populacji amerykańskiej wykazano, że Azjaci wyróżniają się najlepszym średnim OS (2,7 roku) i przeżyciem specyficznym dla chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (MSS, ang. *myeloma-specific survival*; 4,1 roku), natomiast Latynosi najgorszym OS (2,4 roku). Obserwowane tendencje były bardziej widoczne u chorych powyżej 75 r.ż. Ogólna przeżywalność w ciągu kolejnych lat była najwyższa wśród przedstawicieli rasy białej (1,3 roku) i najniższa wśród Azjatów (0,5 roku). Ponadto, w badaniu wykazano, że kobiety charakteryzują się wyższym OS i MSS niż mężczyźni. Warto zauważyć, że podane rozbieżności pomiędzy rasami mogą być wieloczynnikowe i wymagają dalszych badań (Ailawadhi 2012).

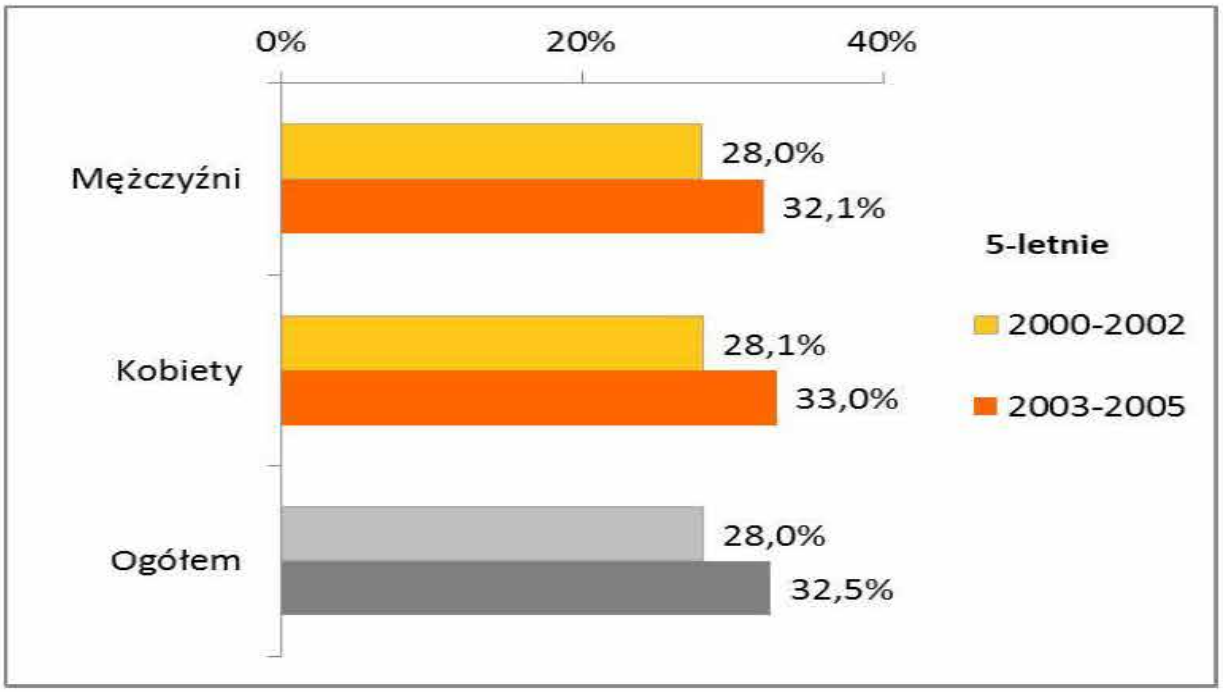
Według SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*) w Stanach Zjednoczonych średnie 5-letnie przeżycie wynosiło 53,9% w latach 2010-2016 (NCI SEER).

W Polsce wśród pacjentów, u których zdiagnozowano szpiczaka plazmocytowego w latach 2000-2002 1-roczne wskaźniki przeżyć wynosiły 64,6% u mężczyzn i 66,9% u kobiet. Wśród mężczyzn zdiagnozowanych w latach 2003-2005 wskaźnik przeżyć 1-rocznych wynosił 62,9%, wśród kobiet 66,0% (patrz Rys. 2). Przeżycia 5-letnie wśród pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym w ciągu pierwszej dekady XXI nieznacznie wzrosły: u mężczyzn z 28,0% do 32,1%, natomiast u kobiet z 28,1% do 33,0% (patrz Rys. 3) (KRN - PCM C90).

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



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



Na świecie istnieją już skuteczne terapie pozwalające przedłużyć życie pacjentom ze szpiczakiem nawet o kilkanaście lat. W Polsce można przedłużyć życie pacjentowi zaledwie o 3 - 6 lat. Tymczasem 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 (Carita 2020).

Dostęp do innowacyjnych terapii stosowanych w leczeniu szpiczaka plazmocytowego 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 plazmocytowego. Sytuacja ta wymaga pilnej poprawy (Carita 2020). Obecnie w badaniach klinicznych, leki zarejestrowane kilka lat temu do leczenia opornych lub nawrotowych postaci szpiczaka, przesuwa się do wcześniejszych linii leczenia, tj. do drugiej, a nawet pierwszej, bo wtedy wyniki leczenia są najlepsze (IZWOZ 2019). Udostępnianie pacjentom kolejnych nowoczesnych i skutecznych leków w leczeniu szpiczaka plazmocytowego powoduje, iż szpiczak może stać się chorobą przewlekłą.

Ponadto, zgodnie z raportem Najwyższej Izby Kontroli z 2018 r., średni czas od momentu rejestracji danego leku na terenie Unii Europejskiej (a tym samym w Polsce) do momentu uzyskania statusu refundacyjnego wynosi 24-36 miesięcy. Oznacza to 3-letnie opóźnienie i okres 3 lat bez możliwości stosowania wysoko efektywnych terapii (NIK 2018). Opóźnienie to ma szczególne znaczenie z perspektywy pacjenta z chorobą onkologiczną, gdyż może w istotny sposób wpływać na rokowanie (IZWOZ 2019).

Zgodnie z raportem NFZ dotyczącym leczenia szpiczaka z 2019 roku, spośród 1,5 tys. rozpoznanych pacjentów leczonych chemioterapią dedykowaną szpiczakowi plazmocytowemu (dotyczy schematów niestosowanych w programach lekowych[1]), ok. 20% zmarło w ciągu roku od daty pierwszego świadczenia udzielonego z powodu szpiczaka plazmocytowego (patrz tabela poniżej). Okresu dwóch lat nie przeżyło 32% pacjentów. Należy mieć jednak na uwadze strukturę wiekową pacjentów—25% stanowiły osoby powyżej 75. roku życia (NFZ szpiczak).

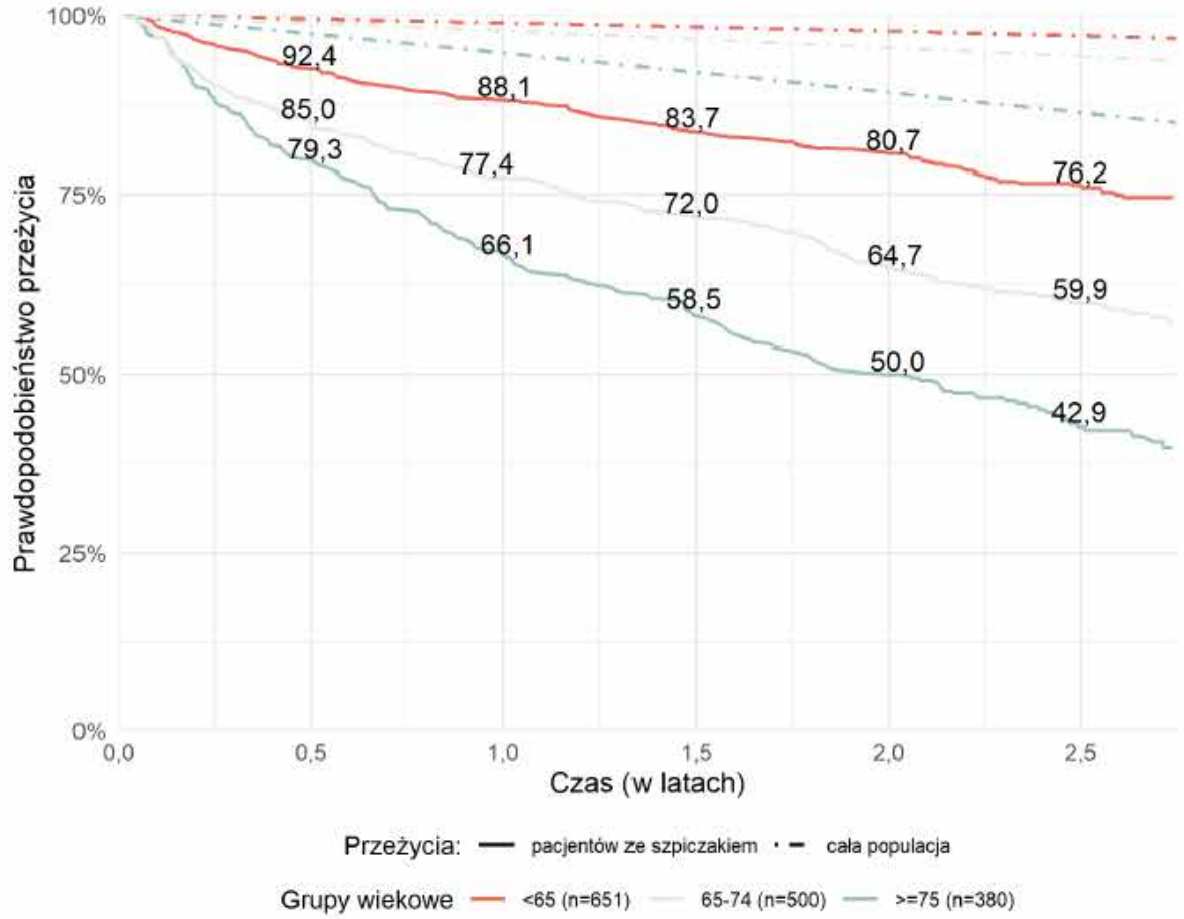
Tab. 7. Łączne przeżycia pacjentów rozpoznanych ze szpiczakiem w 2016 r., którzy w latach 2016-2018 byli leczeni chemioterapią dedykowaną szpiczakowi (od daty początku pierwszego świadczenia udzielonego z powodu szpiczaka) (NFZ szpiczak).

Liczba pacjentów w tys.	% pacjentów, którzy zmarli w ciągu			
	0,5 roku	1 roku	1,5 roku	2 lat
1,5	13,1%	20,1%	26,5%	31,9%

[1] VTD (*Bortezomibum, Thalidomidum, Dexamethasonum*), VCD (*Bortezomibum, Cyclophosphamidum, Dexamethasonum*), CTD (*Cyclophosphamidum, Thalidomidum, Dexamethasonum*), MPV (*Bortezomibum, Melphalanum, Prednisolonum*), VD (*Bortezomibum, Dexamethasonum*), MPT (*Melphalanum, Thalidomidum, Prednisolonum*), MP (*Melphalanum, Prednisolonum*), CD (*Cyclophosphamidum, Dexamethasonum*), TD (*Thalidomidum, Dexamethasonum*), PAD (*Bortezomibum, Doxorubicinum, Dexamethasonum*), BP (*Bendamustinum hydrochloridum, Prednisolonum*), BVD (*Bendamustinum hydrochloridum, Bortezomibum, Dexamethasonum*), BTD (*Bendamustinum hydrochloridum, Thalidomidum, Dexamethasonum*).

Na poniższym wykresie 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). Krzywe przeżycia dla pacjentów ze szpiczakiem zostały oszacowane estymatorem Kaplana-Meiera ze względu na cenzorowanie obserwacji (nie dla każdego nowo rozpoznanego pacjenta występuje 2,5 roczne „okno" obserwacji). Krzywe przeżycia wskazują, że prawdopodobieństwo przeżycia roku (liczonego od daty początku pierwszego świadczenia z powodu szpiczaka) dla pacjentów leczonych chemioterapią dedykowaną szpiczakowi wynosi 88% dla osób w wieku poniżej 65 lat, 77% dla osób z grupy wiekowej 65-74 i 66% dla pacjentów powyżej 75. roku życia (NFZ szpiczak).

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



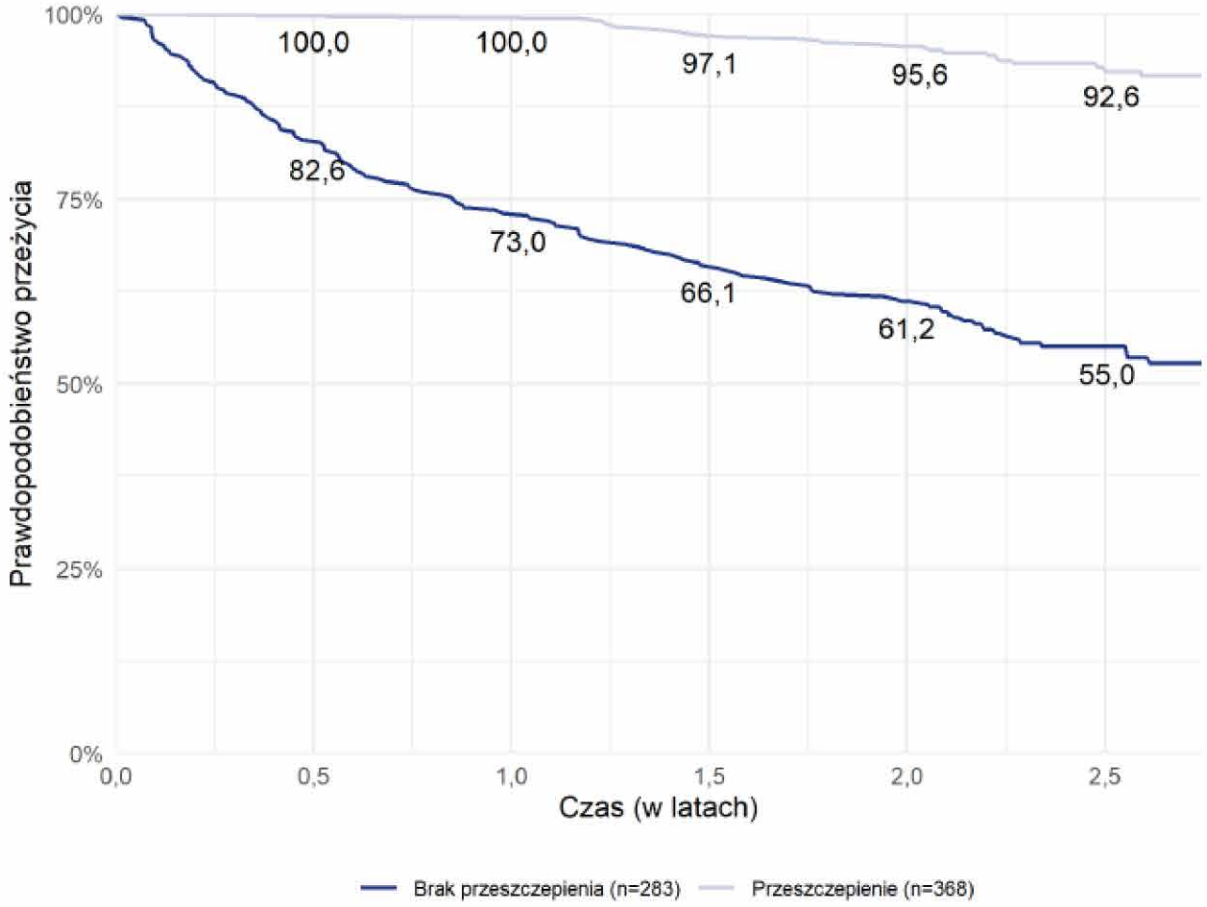
W poniższej wykresie przedstawiono informacje o przeżyciach pacjentów z rozpoznanym w 2016 r. szpiczakiem, którzy byli leczeni chemioterapią dedykowaną szpiczakowi i mieli przeszczepienie w latach 2016-2018. Odsetek zgonów w ciągu roku od daty pierwszego świadczenia udzielonego z powodu szpiczaka plazmocytowego wynosił 0,4% (NFZ szpiczak).

Tab. 8. Łączne przeżycia pacjentów nowo rozpoznanych w 2016, którzy w latach 2016-2018 byli leczeni chemioterapią dedykowaną szpiczakowi i mieli przeszczepienie autoHSCT (od daty początku pierwszego świadczenia udzielonego z powodu szpiczaka) (NFZ szpiczak).

Liczba pacjentów w tys.	% pacjentów, którzy zmarli w ciągu			
	0,5 roku	1 roku	1,5 roku	2 lat
449	0%	0,4%	2,4%	4,2%

Na poniższym wykresie przedstawiono krzywe przeżycia dla pacjentów poniżej 65. roku życia z rozpoznanym w 2016 r. szpiczakiem w zależności od faktu, czy mieli przeszczepienie. Czas wskazany na krzywej odnosi się do czasu od pierwszego świadczenia udzielonego z rozpoznaniem głównym szpiczak plazmocytowy (NFZ szpiczak).

Rys. 5. Przeżycia pacjentów poniżej 65. roku życia (od daty pierwszego świadczenia związanego ze szpiczakiem), którzy w trakcie leczenia mieli chemioterapię dedykowaną szpiczakowi w zależności od przeszczepienia (N = 651; NFZ szpiczak).



Zgodnie z raportem NFZ w systemie monitorowania programów terapeutycznych (SMPT) zaraportowano zakończenie programu lekowego dla 104 spośród 388 rozpoznanych w 2016 r. pacjentów objętych w latach 2016-2018 w programem lekowym. Należy jednak zauważyć, że kolejnych 105 pacjentów miało ostatnie świadczenie w ramach programu lekowego przed 30. Czerwca 2018 r. lub zmarło przed końcem 2018 r. Zatem można przyjąć, że 209 pacjentów (54% nowo rozpoznanych pacjentów w programie lekowym) zakończyło przed końcem 2018 r. leczenie w programie. Terapia pacjentów średnio trwała 156 dni. Wśród pacjentów, którzy zakończyli terapię, głównymi przyczynami zakończenia terapii był zgon pacjenta (69%

pacjentów, dla których zakończono terapię) i progresja choroby (7% pacjentów; NFZ szpiczak).

2.1.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Epidemiologia

Na całym świecie szpiczak plazmocytowy stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych występujących u ludzi, ok. 10-15% nowotworów układu krwiotwórczego (hematologicznych) (Szczeklik 2016, PTOK/PUO 2020) i jest drugim najczęstszym nowotworem krwi po chłoniakach nieziarniczych (Jurszczyn 2011, Kazandijan 2016). Występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet (ok. 1,2-1,5-krotnie większe ryzyko wystąpienia) (PTOK/PUO 2020), szczyt zachorowań przypada na 7. dekadę życia, ale może wystąpić w każdym okresie: ok. 5% chorych jest w wieku <60. r.ż., a <2% przed 40. r.ż. (Szczeklik 2016). Mediana wieku zachorowań wynosi 70 lat (MP szpiczak). Zachorowalność na szpiczaka plazmocytowego w Europie wynosi średnio 5,5 na 100 tys. osób rocznie (PTOK/PUO 2020) i jest związana z rasą: 1 nowy przypadek na 100 tys. osób pochodzenia azjatyckiego, 4 na 100 tys. osób rasy kaukaskiej, 8-10 na 100 tys. osób pochodzenia afrykańskiego (Jurczyszyn 2011).

Na całym świecie rocznie odnotowuje się 86 tys. nowych przypadków zachorowań na szpiczaka plazmocytowego (47 tys. mężczyzn i 39 tys. kobiet), co stanowi ok. 0,8% nowych przypadków zachorowań na wszystkie nowotwory. Rocznie z powodu PCM umierają 63 tys. chorych (33 tys. mężczyzn i 30 tys. kobiet), co stanowi ok. 0,9% wszystkich zgonów z powodu raka. Współczynniki zachorowalności standaryzowane na wiek dla mężczyzn i kobiet wynoszą odpowiednio 1,7 i 1,2, natomiast umieralności 1,2 i 0,9 na 100 tys. osób. Największa zapadalność na szpiczaka obserwowana jest w uprzemysłowionych regionach Australii/Nowej Zelandii, Europy i Ameryki Północnej, natomiast najniższa w zachodniej Afryce, Melanezji i wschodniej Azji. Porównania pomiędzy grupami etnicznymi w Stanach Zjednoczonych wykazały prawie dwukrotnie większą zapadalność na PCM u przedstawicieli rasy czarnej w porównaniu z rasą białą, natomiast mieszkańcy pochodzenia azjatyckiego, zwłaszcza Chińczycy i Japończycy, charakteryzują się znacznie niższą częstością występowania PCM (Becker 2011). Ponadto, w innych badaniach wykazano, że szpiczak plazmocytowy częściej występuje w afro-karaibskich grupach etnicznych w porównaniu z rasą kaukaską (BCSH/UKMF 2014). Współczynniki zachorowalności i umieralności w krajach azjatyckich utrzymują się na tym samym poziomie, natomiast rosną powoli wśród przedstawicieli rasy białej w krajach zachodnich i rasy czarnej w USA. Przyczyny przedstawionych różnic pomiędzy rasami, jak również wzrost zachorowalności wśród przedstawicieli rasy białej w krajach zachodnich nie są znane. Stałe udoskonalanie technik diagnostycznych i bardziej zaawansowany przeciętny wiek populacji ogólnej mogą częściowo wyjaśniać rosnący w ciągu ostatnich kilku dekad wskaźnik zapadalności (Becker 2011). W ostatniej dekadzie zaobserwowano znaczną poprawę wskaźników przeżycia dla całej populacji najprawdopodobniej ze względu na dostęp do skutecznych opcji terapeutycznych (Kazandijan 2016).

W Stanach Zjednoczonych rocznie na szpiczaka plazmocytowego zapada średnio 20 tys. osób, a umiera 10 tys. osób (Ailawadhi 2012). Według najnowszych danych *The American Cancer Society* (ACS Statistics) oraz *National Cancer Institute* zachorowalność na szpiczaka plazmocytowego w 2020 roku szacuje się na poziomie 32 270 nowych przypadków zachorowań (1,8% wszystkich nowych zachorowań na raka) oraz śmiertelność na poziomie

12 830 zgonów (2,1% wszystkich zgonów z powodu raka; NCI SEER). Szpiczak plazmocytowy jest najczęściej rozpoznawany u osób w wieku 65-74 lat (mediana wieku chorych w momencie rozpoznania szpiczaka wynosi 69 lat) (NCCN 2022). Szpiczak plazmocytowy jest bardzo rzadki u pacjentów w wieku poniżej 30 r.ż.; występuje bowiem z częstością około 0,02-0,3%, częściej u mężczyzn niż u kobiet. W badaniu, którego celem było wykazanie różnic zachorowalności i umieralności na szpiczaka plazmocytowego w zależności od grupy etnicznej przeprowadzonym na populacji amerykańskiej wykazano, że Latynosi charakteryzują się najniższym średnim wiekiem, w którym choroba jest rozpoznawana (65 lat), podczas gdy przedstawiciele rasy białej najwyższym (71 lat) (Ailawadhi 2012).

Częstość występowania szpiczaka plazmocytowego w Europie wynosi 4,5-6,0 na 100 tys. osób rocznie, natomiast śmiertelność 4,1 na 100 tys. osób rocznie. Rozpoznanie następuje średnio w wieku 63-70 lat (Harousseau 2010). Współczynniki zachorowalności standaryzowane na wiek dla mężczyzn i kobiet wynoszą odpowiednio 4,0 i 2,6 w Północnej Europie, 4,0 i 2,5 w Zachodniej Europie, 3,5 i 2,0 w Południowej Europie, natomiast w Centralnej i Wschodniej Europie - 1,6 i 1,0. Współczynniki umieralności standaryzowane na wiek dla mężczyzn i kobiet wynoszą odpowiednio 2,9 i 1,9 w Północnej Europie, 2,7 i 1,9 w Zachodniej Europie, 2,5 i 1,6 w Południowej Europie, natomiast w Centralnej i Wschodniej Europie - 1,3 i 0,8 (Becker 2011).

46-64% leczonych pierwszą linią leczenia dostaje drugą linię leczenia, z których z kolei ok.40-60% dostaje trzecią linię leczenia. Spośród chorych leczonych 3. linią jedynie 39-46% otrzymuje 4. linię leczenia - patrz tabela poniżej.

Tab. 9. Dane dotyczące przechodzenia pacjentów do kolejnych linii leczenia na podst. zagranicznych rejestrów (Zlecenie nr 64/2021 dla daratumumabu; AOTMiT BIP).

Etap terapii	Europa Zachodnia*	Europa Środkowo- Wschodnia**	Czechy	USA
1. → 2. linia	64%	59%	46%	-
2. → 3. linia	62%	55%	49%	40%
3. → 4. linia	39%	46%	41%	41%
Źródło	Yong 2016	Coriu 2018	Hajek 2018	Bruno 2020
N	4997	522	2446	456

* Belgia, Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania, Szwajcaria i Wielka Brytania ** Bułgaria, Chorwacja, Czechy, Polska, Rumunia i Słowacja.

Roczna zapadalność na szpiczaka plazmocytowego w Wielkiej Brytanii wynosi 60-70 chorych na 1 mln osób, a ogólna liczba chorych rośnie prawdopodobnie na skutek większej przeżywalności. Choroba najczęściej diagnozowana jest w wieku ok. 70 lat, tylko 15% chorych ma mniej niż 60 lat (BCSH/UKMF 2014). Szacuje się, że co roku diagnozowanych jest ok. 4000 chorych z PCM i ok. 40% z nich (tj. 1600) ma PCM nawrotowego lub opornego po pierwszej linii leczenia (NICE Batch 43). **Populację chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, leczonych wcześniej lenalidomidem i bortezomibem oszacowano na ok. 1500 chorych w UK** (NICE Batch 32).

Zgodnie z najnowszymi danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN, dane za 2019 r.) szpiczak plazmocytowy (a dokładniej szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych określone kodem C90) stanowi ok. 1% wszystkich zachorowań na nowotwory w Polsce i jest

drugim najczęściej występującym nowotworem hematologicznym (ok. 18% wszystkich chorych hematoonkologicznych; PGSz 2021, KRN).

Zgodnie z Mapami Potrzeb Zdrowotnych w 2018, 2017 i 2016 roku było odpowiednio 91, 83 i 73 programów lekowych realizowanych przez 570, 574 i 556 podmiotów, które objęły 136 tys., 119 tys. 101 tys. pacjentów. Program lekowy „lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego" w latach 2018, 2017 i 2016 objął odpowiednio 1670, 1456 i 1238 pacjentów, był realizowany przez 50, 41 i 40 podmiotów, we wszystkich województwach (tj. 16, w których leczą się pacjenci (MPZ programy).

Zgodnie z raportem NFZ w 2016 r. w systemie płatnika publicznego odnotowano blisko 2,6 tys. nowych zachorowań na szpiczaka plazmocytowego (osób, w przypadku których od 2008 r. nie odnotowano udzielenia świadczeń z powodu szpiczaka plazmocytowego, a dla których w latach 2016-2018 odnotowano co najmniej dwa takie świadczenia). Była to wartość nieznacznie wyższa niż w latach 2014-2015 (patrz Tab. 10). Struktura demograficzna pacjentów w latach 2014-2016 utrzymywała się na podobnym poziomie - wśród rozpoznanych pacjentów nieznacznie przeważały kobiety (ok. 55%) i osoby powyżej 65. roku życia (ok. 60%). Udział pacjentów w wieku powyżej 75. roku życia wynosił blisko 30%. Należy jednak zauważyć, że odniesienie liczby pacjentów do liczby ludności wskazuje, że w przypadku osób powyżej 65. roku życia szpiczak plazmocytowy występował częściej u mężczyzn. Dodatkowo, liczba rozpoznanych pacjentów powyżej 40. roku życia w przeliczeniu na 100 tys. ludności wzrastała w latach 2014-2016, w szczególności w przypadku mężczyzn powyżej 75. roku życia (patrz Tab. 10 i Tab. 11; NFZ szpiczak).

Tab. 10. Struktura demograficzna nowo rozpoznanych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym w Polsce (NFZ szpiczak).

Rok	Liczba rozpoznanych pacjentów (w tys.)	Udział kobiet	Mediana wieku pacjentów	Udział pacjentów w wieku < 65 r.ż./65-74/75+
2016	2,58	54,5%	67	40,1%/30,7%/29,2%
2015	2,57	54,6%	67	40,0%/30,8%/29,2%
2014	2,34	53,1%	66	40,3%/30,0%/28,7%

Tab. 11. Liczba rozpoznanych osób z PCM w przeliczeniu na 100 tys. ludności wg płci i grup wiekowych w Polsce — kobiety/mężczyźni (NFZ szpiczak).

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

Na podstawie Krajowej Bazy Danych Nowotworowych prowadzonej przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie, zapadalność na szpiczaka plazmocytowego i nowotwory z komórek plazmatycznych w Polsce stanowi ok. 1,0% zapadalności na wszystkie nowotwory i w 2019 roku wyniosła 1 713 nowych

zachorowań, w tym 905 nowych zachorowań u kobiet i 808 nowych zachorowań u mężczyzn, co stanowi odpowiednio 1,06% i 0,94% spośród wszystkich zachorowań na nowotwory. Surowy współczynnik zachorowalności dla kobiet i mężczyzn wyniósł odpowiednio 4,57 i 4,35, natomiast standaryzowany współczynnik zachorowalności - 1,99 i 2,38 (patrz Tab. 13) (KRN). Liczbę nowych zachorowań na szpiczaka plazmocytowego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2019 w Polsce zgodnie z Krajową Bazą Danych Nowotworowych przedstawiono w Tab. 12.

Zgodnie z danymi Krajowej Bazy Danych Nowotworowych rejestrowana śmiertelność z powodu szpiczaka plazmocytowego i nowotworów z komórek plazmatycznych w Polsce to 1 410 zgonów w roku 2019 (1,41% zgonów z powodu wszystkich nowotworów), w tym 727 zgonów kobiet i 683 zgonów mężczyzn, co stanowi odpowiednio 1,58% i 1,26% spośród wszystkich zgonów nowotworowych. Surowy współczynnik umieralności dla kobiet i mężczyzn wyniósł odpowiednio 3,67 i 3,68, natomiast standaryzowany współczynnik umieralności - 1,34 i 1,83 (patrz Tab. 13) (KRN). W poniższej tabeli przedstawiono liczbę zachorowań oraz liczbę zgonów z powodu szpiczaka plazmocytowego i nowotworów z komórek plazmatycznych w latach 1999-2019 (KRN).

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

Tab. 12. Liczba zachorowań i liczba zgonów na szpiczaka plazmocytowego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2019 w Polsce (KRN).

Rok	Liczba zachorowań	Liczba zgonów
1999	829	762
2000	863	875
2001	893	899
2002	969	984
2003	1006	975
2004	1122	1090
2005	1205	1084
2006	1135	1130
2007	1120	1132
2008	1172	1092
2009	1132	1169
2010	1247	1123
2011	1306	1146
2012	1413	1223
2013	1504	1164
2014	1498	1282
2015	1541	1327

Rok	Liczba zachorowań	Liczba zgonów
2016	1452	1332
2017	1600	1407
2018	1583	1434
2019	1713	1410

Tab. 13. Dane epidemiologiczne w odniesieniu do zachorowań i zgonów na szpiczaka plazmocytowego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2019 w Polsce w podziale na płeć chorych (KRN).

Rok	Liczba zachorowań	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W*)	Ryzyko skumulowane	Liczba zgonów	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W*)	Ryzyko skumulowane
mężczyźni								
1999	373	1,99	1,58	0,20	356	1,89	1,51	0,20
2000	408	2,17	1,70	0,21	429	2,28	1,78	0,23
2001	409	2,18	1,71	0,22	430	2,29	1,80	0,23
2002	431	2,33	1,74	0,21	427	2,31	1,71	0,22
2003	466	2,52	1,88	0,23	455	2,46	1,81	0,21
2004	529	2,86	2,05	0,26	516	2,79	1,97	0,25
2005	601	3,26	2,34	0,28	520	2,82	2,01	0,24
2006	533	2,89	2,01	0,26	525	2,85	1,93	0,24
2007	513	2,79	1,88	0,23	550	2,99	1,97	0,24
2008	559	3,04	2,06	0,25	529	2,87	1,86	0,22
2009	503	2,73	1,81	0,23	532	2,89	1,87	0,22
2010	570	3,06	1,97	0,24	512	2,75	1,75	0,21
2011	654	3,51	2,24	0,28	546	2,93	1,78	0,20
2012	648	3,47	2,17	0,26	562	3,01	1,80	0,21
2013	708	3,80	2,32	0,29	552	2,96	1,73	0,20
2014	727	3,90	2,36	0,28	606	3,25	1,85	0,22
2015	729	3,92	2,25	0,27	665	3,57	1,98	0,22
2016	712	3,83	2,19	0,26	632	3,40	1,82	0,22
2017	779	4,19	2,35	0,29	671	3,61	1,92	0,22

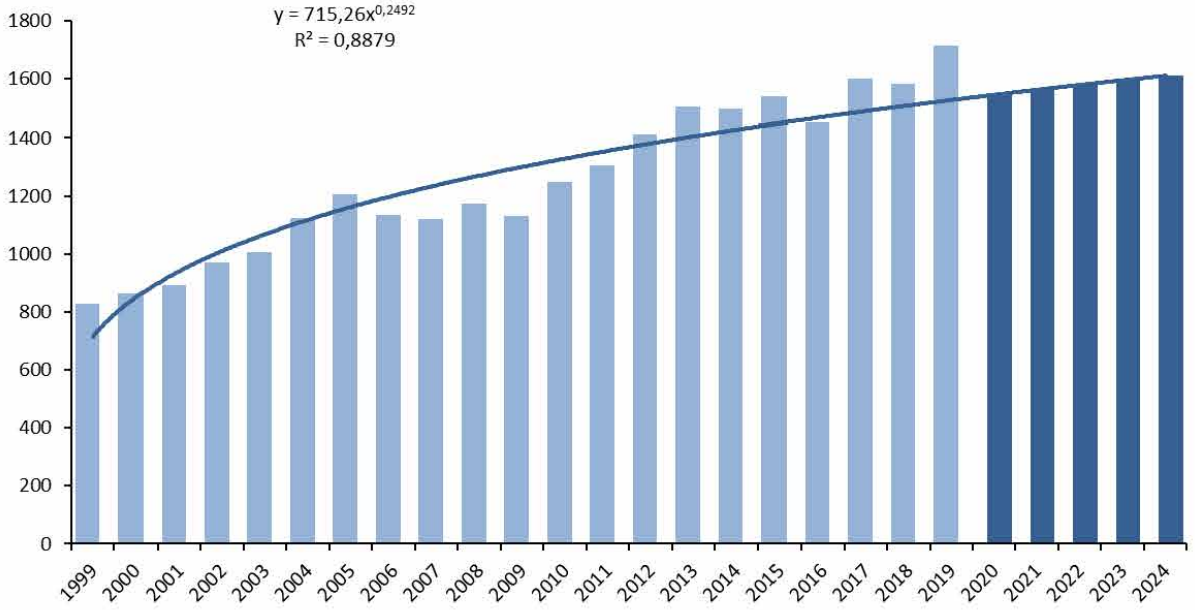
Rok	Liczba zachorowań	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W*)	Ryzyko skumulowane	Liczba zgonów	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W*)	Ryzyko skumulowane
2018	777	4,18	2,28	0,28	674	3,63	1,85	0,22
2019	808	4,35	2,38	0,29	683	3,68	1,83	0,21
kobiety								
1999	456	2,30	1,42	0,19	406	2,04	1,22	0,16
2000	455	2,29	1,34	0,17	446	2,24	1,26	0,17
2001	484	2,44	1,40	0,18	469	2,36	1,32	0,17
2002	538	2,73	1,54	0,19	557	2,83	1,47	0,19
2003	540	2,74	1,50	0,19	520	2,64	1,35	0,17
2004	593	3,01	1,61	0,20	574	2,91	1,40	0,17
2005	604	3,07	1,66	0,21	564	2,86	1,43	0,19
2006	602	3,06	1,64	0,21	605	3,07	1,47	0,18
2007	607	3,08	1,60	0,20	582	2,95	1,41	0,17
2008	613	3,11	1,62	0,20	563	2,86	1,30	0,16
2009	629	3,19	1,64	0,21	637	3,23	1,49	0,18
2010	677	3,41	1,70	0,21	611	3,08	1,33	0,17
2011	652	3,28	1,62	0,20	600	3,02	1,31	0,16
2012	765	3,85	1,82	0,23	661	3,32	1,39	0,17
2013	796	4,01	1,95	0,24	612	3,08	1,25	0,14
2014	771	3,88	1,82	0,23	676	3,40	1,35	0,16
2015	812	4,09	1,91	0,25	662	3,34	1,32	0,16
2016	740	3,73	1,76	0,23	700	3,53	1,5	0,16
2017	821	4,14	1,82	0,23	736	3,71	1,45	0,18

Rok	Liczba zachorowań	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W*)	Ryzyko skumulowane	Liczba zgonów	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W*)	Ryzyko skumulowane
2018	806	4,06	1,76	0,23	760	3,83	1,41	0,17
2019	905	4,57	1,99	0,24	727	3,67	1,34	0,16

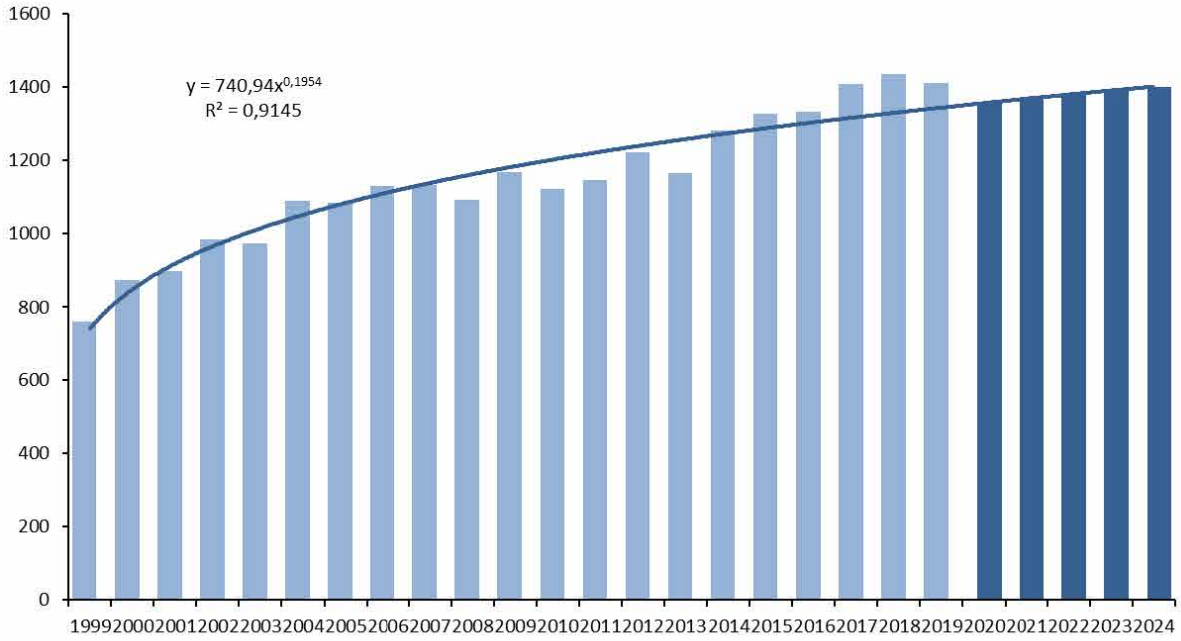
* populacja świata.

Zgodnie z liczbą zachorowań na szpiczaka plazmocytowego i nowotwory z komórek plazmatycznych oraz liczbą zgonów z powodu szpiczaka plazmocytowego i nowotworów z komórek plazmatycznych w latach 1999-2019 w Polsce oraz przewidywaną liczbą chorych i zgonów w latach 2020-2024 - patrz poniższe rysunki, zachorowalność i umieralność na szpiczaka plazmocytowego wzrasta. Większość zachorowań na szpiczaka występuje u osób starszych (75% zachorowań występuje po 60 roku życia). Ryzyko zachorowania na nowotwór wzrasta wraz z wiekiem począwszy od szóstej dekady życia osiągając w ósmej dekadzie życia najwyższą wartość (około $20/10^5$ u mężczyzn i około $15/10^5$ u kobiet). W latach 1990-2010 trend zachorowalności na szpiczaka plazmocytowego wśród osób w średnim wieku (45-64 lat) charakteryzuje się niewielkim wzrostem - patrz Rys. 8. Większość zgonów z powodu szpiczaka plazmocytowego występuje u osób starszych (80% zgonów u mężczyzn i 90% u kobiet po 60 roku życia). Ryzyko zgonu z powodu tego nowotworu wzrasta wraz z wiekiem począwszy od szóstej dekady życia osiągając maksimum w ósmej dekadzie życia (ponad $25/10^5$ u mężczyzn i około $18/10^5$ u kobiet). Umieralność z powodu szpiczaka plazmocytowego wśród osób w średnim wieku (45.-64. r. ż.) utrzymywała się na stałym poziomie u obu płci (patrz Rys. 9). W najstarszej grupie wiekowej (powyżej 65. r.ż.) u obu płci obserwuje się wzrost zachorowalności i umieralności (KRN).

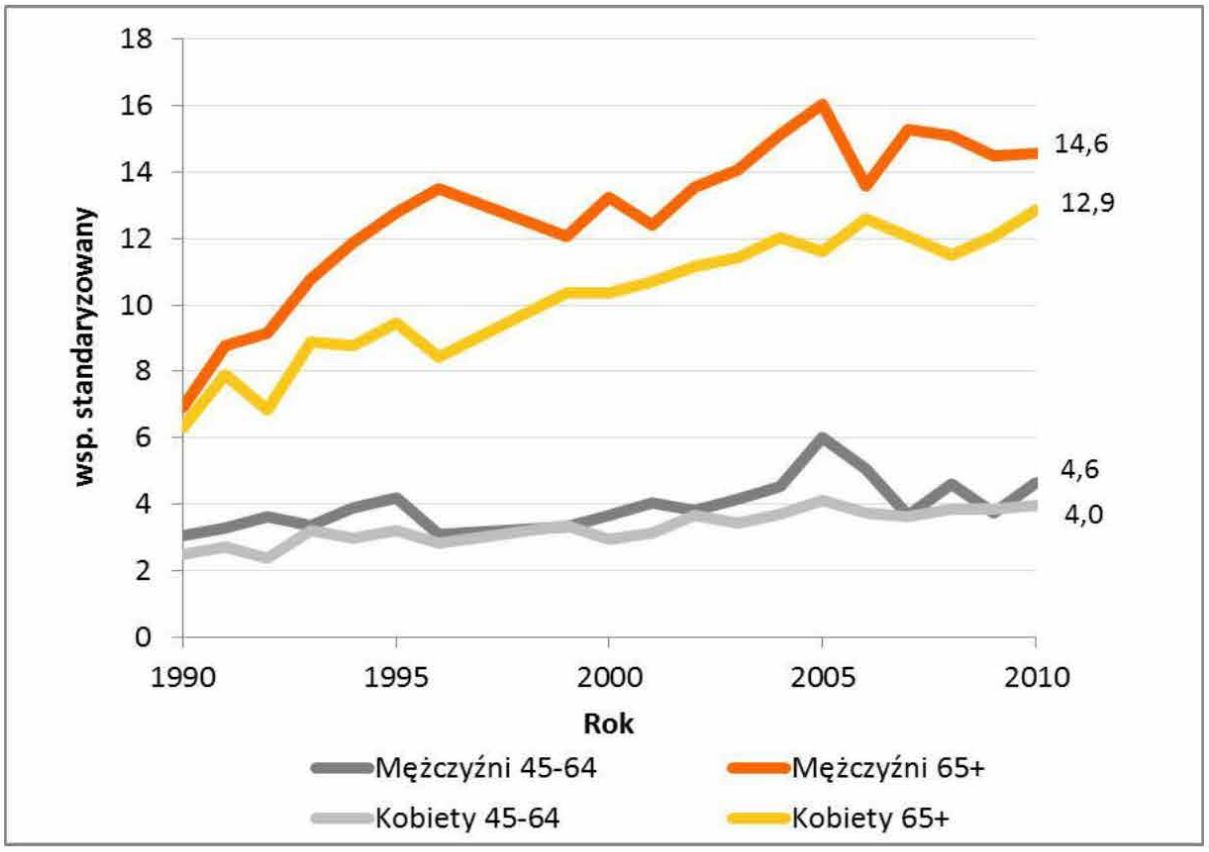
Rys. 6. Liczba zachorowań na szpiczaka plazmocytowego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2019 (KRN) oraz przewidywana liczba chorych w latach 2020-2024 w Polsce.



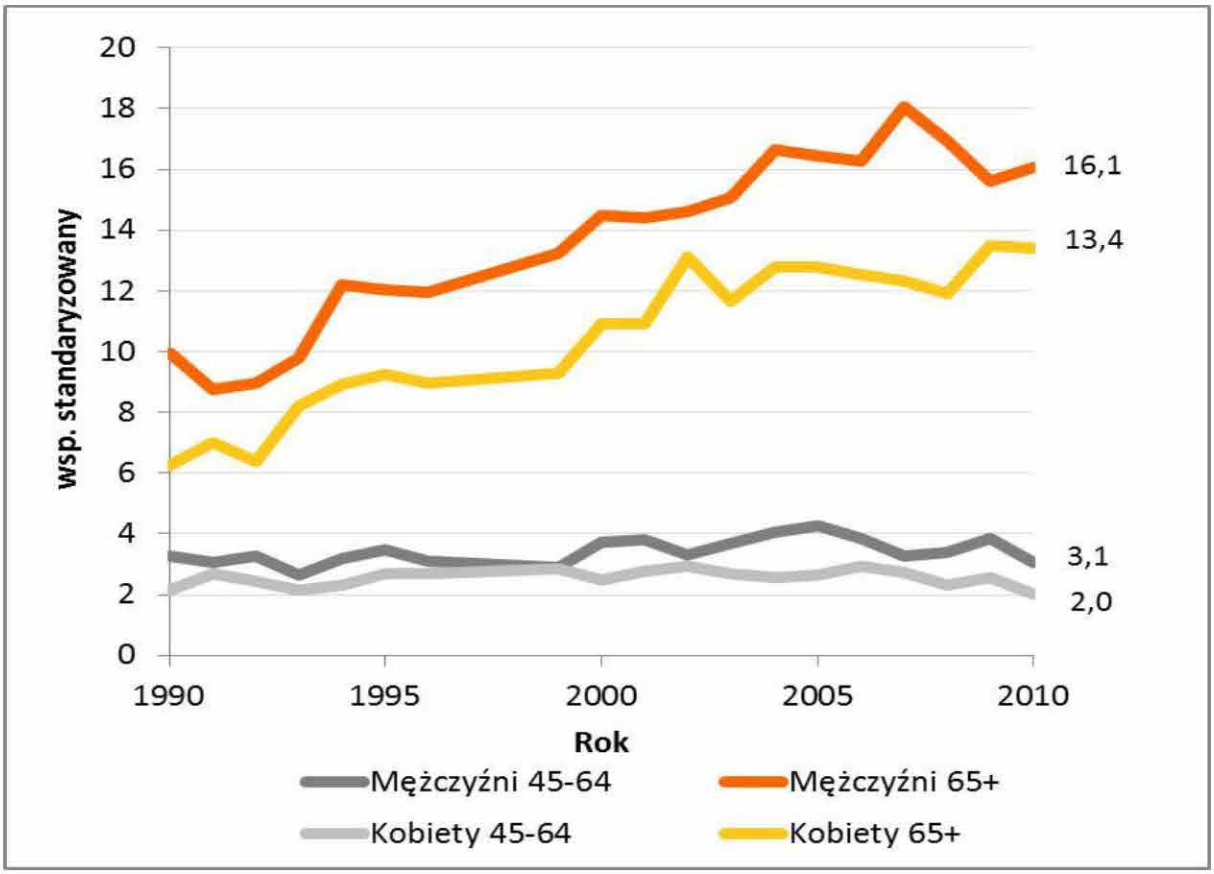
Rys. 7. Liczba zgonów z powodu szpiczaka plazmocytowego i nowotworów z komórek plazmatycznych w latach 1999-2019 (KRN) oraz przewidywana liczba zgonów w latach 2020-2024 w Polsce.



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



Rys. 9. Trendy umieralności na szpiczaka w Polsce w latach 1990-2010 w wybranych grupach wieku (KRN - PCM C90).



Według danych NFZ liczebności pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym z rozpoznaniem głównym w 2017 roku wynosiła 9 190, a z rozpoznaniem głównym bądź współistniejącym - 9 110 (dane dla miesięcy I-IX). Dane NFZ dotyczące liczebności populacji ze szpiczakiem plazmocytowym w latach 2012-2017/2018 przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 14. Liczebność pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, ICD-10 C90.0 (rozpoznanie główne) na podstawie danych NFZ (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Darzalex 2018).

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

Tab. 15. Liczebność pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, ICD-10 C90.0 (rozpoznanie główne bądź współistniejące) na podstawie danych NFZ (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Kyprolis 2018, AOTMiT AWA Kyprolis 2020).

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

W 2019 r. wg danych NFZ (unikatowe numery PESEL) liczba pacjentów z rozpoznaniem szpiczak mnogi (ICD10: C90) wynosiła 13 327, w tym 7 206 kobiet i 6 121 mężczyzn, natomiast z ICD10:C90.0 w 2019 r. 11 112, w tym 5 945 kobiet i 5 167 mężczyzn (TLI izatuksymab).

Zgodnie z danymi NFZ w latach 2016, 2017 i 2018 odnotowano odpowiednio u ok. 9,5 tys., 10 tys. i 10,5 tys. pacjentów w wieku ≥18 lat z rozpoznaniem wg ICD-10: C90 (szpiczak plazmocytowy i nowotwory złośliwe z komórek plazmatycznych), z czego u kolejno 1 230, 1 449 i 1 627 pacjentów zrefundowano lenalidomid (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Ninlaro 2019). W oparciu o dane z poniższej tabeli średni roczny udział pacjentów nowych leczonych Rd spośród wszystkich leczonych Rd wynosi ok. 48%.

Tab. 16. Liczebność pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym na podstawie danych NFZ (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Ninlaro 2019).

Liczba pacjentów	2016	2017	2018
Liczba pacjentów ≥ 18 r.ż. z rozpoznaniem ICD.10: C90.0	9 544	10 026	10 448
Liczba pacjentów ≥ 18 r.ż. z rozpoznaniem ICD.10: C90.0 stosujących lenalidomid w ramach programu lekowego	1 230	1 449	1 627
Liczba pacjentów ≥ 18 r.ż. z rozpoznaniem ICD.10: C90.0 rozpoczynających terapię lenalidomidem w ramach PL w danym roku (nowi pacjenci)*	622	674	756

*oszacowano na podstawie unikalnych id pacjentów w danym roku, niepowtarzających się w poprzednich latach.

Ponadto, według eksperta prof. Dominika Dytfelda liczba chorych na szpiczaka plazmocytowego w Polsce wynosi ok. 9000, a liczba nowych zachorowań w ciągu roku 1500 (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Ninlaro 2019).

Oszacowanie liczebności dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano wcześniej co najmniej 1 schemat leczenia przeprowadzone w ramach analizy wpływu na budżet dla leku Ninlaro® przedstawiono w poniższej tabeli — wyniesie ona ok. 1000 chorych w 2021 roku.

Tab. 17. Oszacowanie liczebności dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano wcześniej co najmniej 1 schemat leczenia (BIA Ninlaro 2019).

Populacja	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Liczba nowych zachorowań: C90 szpiczak plazmocytowy i nowotwory z komórek plazmatycznych*	1 560	1 602	1 644	1 682	1 725	1 766
% rozpoznań ze szpiczakiem plazmocytowym spośród wszystkich nowych rozpoznań o kodzie ICD-10 C90**	92%					
Liczba nowych zachorowań szpiczak plazmocytowy	1 435	1 474	1 512	1 548	1 587	1 625
Odsetek pacjentów, u których zastosowana zostanie co najmniej 2. linia leczenia***	61%					
Liczba pacjentów, u których zastosowana zostanie co najmniej 2. linia leczenia	**875**	**899**	**922**	**944**	**968**	**991**

* prognoza w oparciu o dane z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN); ** opinia polskich ekspertów klinicznych (BIA Kyprolis 2018); *** w oparciu o dane europejskie (Raab 2016).

Liczbę osób objętych programem lekowym leczenia szpiczaka plazmocytowego zgodnie ze sprawozdaniami NFZ za kolejne lata zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 18. Liczba osób objętych programem lekowym leczenia szpiczaka plazmocytowego zgodnie ze sprawozdaniami NFZ w ostatnich latach (Uchwały Rady NFZ).

Rok	Lenalidomid	Pomalidomid	Daratumumab	Karfilzomib
2020	2 032	427	296	157
2019	1 950	411	97	59
2018	1 633	65	-	-
2017	1 448	-	-	-
2016	1 231	-	-	-

W ocenie AOTMiT produktu leczniczego belantamab mafodotin we wskazaniu: szpiczak mnogi u pacjentów po co najmniej czterech liniach leczenia nie odnaleziono wiarygodnych danych dotyczących liczebności populacji pacjentów, u których oceniana technologia mogłaby być zastosowana. W raporcie do zlecenia MZ nr 175/2019 dotyczącym ratunkowego dostępu do technologii lekowej (karfilzomibu) dla pacjentów, u których nieskuteczne było zastosowanie co najmniej 1 leku immunomodulującego (lenalidomid, pomalidomid), 1 inhibitora proteasomów (bortezomib)oraz przeciwciała monoklonalnego przeciwko CD38 (daratumumab), czyli w populacji odpowiadającej populacji docelowej dla leku Blenrep, liczebność populacji przyjęto na podstawie opinii eksperta jako 5-20 osób rocznie. Podmiot odpowiedzialny dla produktu leczniczego Blenrep w Niemczech, w złożonej na potrzeby procesu refundacyjnego ocenie kosztów terapii oszacował liczebność populacji docelowej z dużą niepewnością na 184-567 osób rocznie, podczas gdy według szacunków Populationof.net liczba ludności w Niemczech w 2021 r. wynosi 82,2 mln. Nie odnaleziono również szczegółowych danych do wiarygodnego oszacowania dynamiki zmian wielkości populacji. Z powodu braku wiarygodnych danych oraz krótkich spodziewanych przeżyć w ocenianej populacji, odstąpiono od szacowania wielkości populacji w kolejnych latach (TLI belantamab mafodotin)

W ocenie AOTMiT izatuksymabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem we wskazaniu: dorośli pacjenci z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa cykle leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów, u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu przyjęto wielkość populacji na podstawie szacunków przedstawionych w raporcie AOTMiT nr OT.4351.8.2017 dla pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem — należy jednak pamiętać, że są to stare dane i dotyczą okresu, kiedy nie było refundowanych wiele obecnych opcji terapeutycznych leczenia RRMM. Analizowane kryteria kwalifikacji do programu obejmowały pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim w wieku 18 lat i powyżej, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby. Szacowana w raporcie przez organizacje pacjenckie liczba pacjentów wynosi: 400 osób rocznie (populacji nie ograniczano ze względu na przeciwskazania do terapii). Szacowana w raporcie przez ekspertów klinicznych liczba pacjentów wynosi od 700-800 pacjentów. Ograniczenia: możliwe niedoszacowanie populacji z uwagi na różnice w okresie pozyskiwania danych (dane i przyjęte założenia z raportu aktualne na rok 2016/2017)

oraz - w przypadku szacowanej przez organizacje pacjenckie liczby chorych - kryteria kwalifikacji do programu (kryteria dot. poprzednich linii leczenia obejmują tylko bortezomib). W ramach szacowania populacji docelowej nie przeprowadzono estymacji udziału w rynku. Stosowanie izatuksymabu wskazane jest do momentu wystąpienie progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Raportowana w badaniu rejestracyjnym mediana czasu przeżycia pacjentów leczonych izatuksymabem bez progresji wynosiła 11,53 miesiąca, z kolei raportowana mediana czasu trwania terapii 41 tygodni (9,43 miesiąca). Na podstawie wyników badania rejestracyjnego założono, że średni czas leczenia pacjentów wynosi 41 tygodni. W związku z powyższym szacowana liczba pacjentów będzie wynosić: w pierwszym roku: 149 pacjentów; w drugim roku i kolejnych latach: 297 pacjentów (TLI izatuksymab).

W ocenie

Nie odnaleziono aktualnych danych epidemiologicznych odnoszących się bezpośrednio do wskazanej w programie lekowym subpopulacji chorych. Wielkość docelowej populacji chorych ustalono w oparciu o badanie ankietowe (patrz rozdz. 2.2).

Obciążenie chorobą

Chorzy na szpiczaka plazmocytowego wymagają ścisłej współpracy wielodyscyplinarnej. Pacjenci objęci opieką paliatywną nadal, w większości przypadków, są długotrwale leczeni hematologicznie, co wiąże się z częstymi hospitalizacjami oraz koniecznością współpracy hematologa, specjalisty medycyny paliatywnej oraz specjalistów z innych dziedzin (np. ortopeda - złamania kostne, nefrolog - niewydolność nerek, neurolog - niedowłady, porażenia; Graczyk 2009).

Pacjenci ze szpiczakiem plazmocytowym stanowią spore wyzwanie w opiece zdrowotnej z powodu bardzo zmiennego przebiegu klinicznego, powtarzających się nawrotów i remisji. Liczne i często wtórne objawy towarzyszące chorobie wymagają ciągłej kontroli, odpowiedniego leczenia oraz wskazują na to, że niezbędna jest jednoczesna opieka wielospecjalistyczna, oparta na współpracy lekarzy różnych specjalności oraz współpracy na linii szpital-opieka domowa. Pacjenci ze szpiczakiem plazmocytowym wymagają ciągłej terapii uzależnionej od stadium zaawansowania choroby. Należy zwracać baczną uwagę na funkcję nerek, niedokrwistość wymagającą transfuzji krwi oraz częste infekcje, przy których niejednokrotnie konieczna jest antybiotykoterapia. Stosowanie bisfosfonianów może redukować występowanie incydentów hiperkalcemii i jednocześnie wspomagać leczenie najczęstszego objawu, jakim jest ból kostny (Graczyk 2009).

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

W 2016 roku przeprowadzono badanie oceniające globalne obciążenie chorobą dla szpiczaka plazmocytowego w latach 1990-2016. Według badania, szpiczak plazmocytowy przyczynił się

do utraty 2,1 miliona lat życia w zdrowiu (95%CI: 1,9; 2,3 miliona) na całym świecie w 2016 roku (Cowan 2018).

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

Tab. 19. Szpiczak plazmocytowy - obciążenie chorobą w Polsce (1990 i 2019 r.) - DALY, YLL, YLD* (IHME GBD).

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

*na 100 000 osób

Tab. 20. Szpiczak plazmocytowy - obciążenie chorobą w Polsce w 2019 r w podziale ze względu na płeć - DALY, YLL, YLD* (IHME GBD).

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

*na 100 000 osób

Tab. 21. Szpiczak plazmocytowy - obciążenie chorobą w Polsce w 2019 r w podziale ze względu na wiek - DALY, YLL, YLD* (IHME GBD).

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

*na 100 000 osób

2.1.6 Aktualne postępowanie medyczne

Szpiczak plazmocytowy nadal pozostaje chorobą nieuleczalną (PGSz 2021). Oporność lub nawrót po leczeniu bortezomibem oraz lenalidomidem stanowią istotny problem kliniczny w leczeniu szpiczaka plazmocytowego z uwagi na krótki czas przeżycia chorych (mediana całkowitego przeżycia 9 miesięcy) oraz oporność na klasyczne cytostatyki. Rozwiązaniem tego problemu może być zastosowanie leczenia nowymi lekami lub przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciwko antygenom występującym na komórkach MM (Hematoonkologia EPd). Celem leczenia nawrotu szpiczaka jest, podobnie jak przy rozpoznaniu, uzyskanie kontroli nad aktywnością choroby, regresja objawów i poprawa jakości życia oraz wydłużenie przeżycia (PGSz 2021).

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

U wszystkich chorych z rozpoznanym na podstawie kryteriów SLiM CRAB, objawowym szpiczakiem plazmocytowym powinno się rozpocząć leczenie (PGSz 2018).

U wszystkich chorych z rozpoznanym na podstawie kryteriów SLiM CRAB, objawowym szpiczakiem plazmocytowym powinno się rozpocząć leczenie. W leczeniu nowo rozpoznanego szpiczaka można wyróżnić kilka etapów i zależy ono od wstępnej kwalifikacji do procedury przeszczepienia szpiku. Pierwszy etap to leczenie indukujące remisję, które kategoryzuje chorych w zależności od wieku i stanu ogólnego. Pierwsza grupa to młodsi chorzy poniżej ok. 70. roku życia bez współistniejących innych chorób, które wpływają na stan ogólny pacjenta. Tych chorych klasyfikuje się do leczenia mieloablacyjnego (HDT, ang. *High Dose Therapy*) wspomaganego przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych (auto-HSCT, ang. *auto-Hematopoietic Stem Cell Transplantation*) (PGSz 2021).

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

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

Tab. 22. Definicje odpowiedzi na leczenie wg *International Myeloma Working Group* dla postaci wydzielających szpiczaka (PGSz 2021).

Stan	Opis
Remisja całkowita (ang. *complete remission*, CR)	Ujemna immunofiksacja w surowicy i moczu (2 ×). Mniej niż 5% plazmocytów w szpiku. Całkowite zniknięcie guzów plasmocytoma w tkankach miękkich.
Rygorystyczna remisja całkowita (ang. *stringent CR*, sCR)	Jak w CR + oba poniższe warunki: • prawidłowy współczynnik sFLC; • nieobecność klonalnych komórek w szpiku badana immunofluorescencją lub immunohistochemicznie (klonalność: proporcja komórek kappa[+]/lambda[+] >4:1 albo < 1:2, ocena min. 100 plazmocytów).
Immunofenotypowa remisja całkowita	Jak w CR oraz: nieobecność klonalnych komórek w szpiku badana metodą cytometryczna (analiza co najmniej milina komórek oraz użycie co najmniej 4-kolorowej cytometrii)
Molekularna remisja całkowita	Jak w CR oraz: nieobecność klonalnych komórek w szpiku badana przy użyciu allelo-swoistej polimerazowej reakcji łańcuchowej (ASO-PCR) przy czułości 10^{-5}

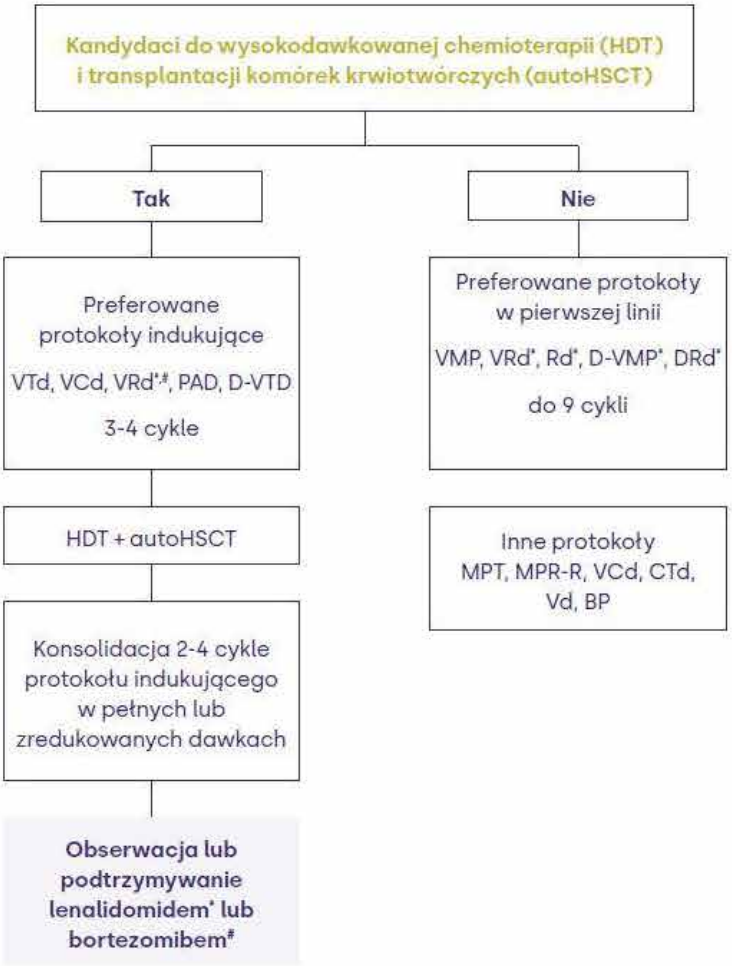
Stan	Opis
Bardzo dobra remisja częściowa (ang. *very good partial remission*, VGPR)	Białko M wykrywalne w surowicy i moczu immunofiksacją, ale niewidoczne w elektroforezie lub > 90% redukcji białka M w surowicy. Białko M w moczu < 100 mg/d.
Remisja częściowa (ang. *partial remission*, PR)	50% redukcji białka M w surowicy. Ponad 90% redukcji białka M wmoczuw ciągu doby lub < 200 mg/d. Jeżeli przy rozpoznaniu były obecne guzy *plasmocytoma* w tkankach miękkich, dodatkowo do wymienionych kryteriów wymaga się >50% redukcję ich rozmiaru.
Stabilizacja choroby (ang. *stable disease*, SD)	Niespełnione kryteria CR, VGPR, PR lub progresji choroby (PD).
Progresja choroby (ang. *progressive disease*, PD)	Wymagany przynajmniej jeden z poniższych warunków (w stosunku do najlepszej odpowiedzi): • 25% wzrostu białka M w surowicy, pod warunkiem że absolutny wzrost wynosi ≥ 0,5 g/dl; • jeżeli białko M nie spadło < 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/d; • 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 ≥ 10 mg/dl); • >25% wzrostu odsetka plazmocytów w szpiku (absolutny % wzrostu > 10%); • nowe zmiany kostne lub plasmocytoma w tkankach miękkich albo udokumentowane powiększenie rozmiaru zmian kostnych lub nacieków tkanek miękkich; • hiperkalcemia (skorygowany Ca2+ w surowicy > 11,5 mg/dl lub 2,65 mmol/l) jednoznacznie związana z proliferacją.

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

Leczenie pierwszej linii

Algorytm postępowania leczniczego u chorych z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytowym przedstawiono na poniższym schemacie.

Rys. 10. Algorytm postępowania leczniczego u chorych z noworozpoznanym szpiczakiem plazmocytowym (PGSz 2021).



VTd - bortezomib, talidomid, deksametazon; VCd - bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon; VRd* - bortezomib, lenalidomid, deksametazon; PAD - bortezomib, antracyklina, deksametazon; VMP - bortezomib, melfalan, prednizon; Rd - lenalidomid, deksametazon; D - daratumumab; DRd - daratumumab, lenalidomid, deksametazon; MPT - melfalan, prednizon, talidomid; MPR-R - melfalan, prednizon, lenalidomid; Vd - bortezomib, deksametazon; BP - bendamustyna, prednizon; CTd - cyklofosfamid, talidomid, deksametazon;
* obecnie brak finansowania w Polsce; # off label.

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

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

komórkami szpiczakowymi, wywodzi się z ery przed wprowadzeniem nowych skutecznych schematów terapeutycznych i nie znajduje potwierdzenia w aktualnie prowadzonych badaniach (PGSz 2021).

Zgodnie z rekomendacjami europejskimi i amerykańskimi wszyscy kwalifikujący się do procedury autoHSCT powinni po terapii indukującej otrzymać konsolidację leczenia w postaci melfalanu w dużych dawkach (HDT) i auto-HSCT, niezależnie od uzyskanej odpowiedzi po (3*) 4-6 cyklach leczenia indukującego (*-wskazania Mayo Clinic przy użyciu schematu RVD (lenalidomid, bortezomib, deksametazon) (PGSz 2021).

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

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

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

Inną możliwością terapii jest rozpoczynanie terapii schematami bazującymi na lenalidomidzie Rd (lenalidomid, deksametazon) lub RVd (lenalidomid, bortezomib, deksametazon), choć te schematy w pierwszej linii leczenia nie są refundowane w Polsce. W praktyce klinicznej, w tej grupie chorych używane są też schematy VCD lub VCD-Lite, a niekiedy VTD z redukcją dawek cyklofosfamidu, talidomidu i bortezomibu zależnie od wieku i stanu sprawności ogolnej (PGSz 2021).

Leczenie konsolidujące i podtrzymujące

W leczeniu poremisyjnym u chorych na szpiczaka plazmocytowego wyróżnia się obecnie 2 dodatkowe fazy: 1. leczenie konsolidujące (krótkotrwałe, o większej intensywności); 2. leczenie podtrzymujące (przewlekłe, o małej intensywności) (PTOK/PUO 2020).

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

Leczenie podtrzymujące oparte jest zwykle na jednym leku (talidomid, lenalidomid lub bortezomib), a jego celem jest zapobieganie progresji choroby (PTOK/PUO 2020).

Leczenie postaci opornych i nawrotowych

Pojęcie nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytowego odnosi się do nawrotu choroby u pacjentów leczonych do momentu maksymalnej odpowiedzi na leczenie, u których następnie występuje progresja choroby oceniana na podstawie obiektywnych kryteriów laboratoryjnych i radiologicznych (patrz U wszystkich chorych z rozpoznanym na podstawie

kryteriów SLiM CRAB, objawowym szpiczakiem plazmocytowym powinno się rozpocząć leczenie. W leczeniu nowo rozpoznanego szpiczaka można wyróżnić kilka etapów i zależy ono od wstępnej kwalifikacji do procedury przeszczepienia szpiku. Pierwszy etap to leczenie indukujące remisję, które kategoryzuje chorych w zależności od wieku i stanu ogólnego. Pierwsza grupa to młodsi chorzy poniżej ok. 70. roku życia bez współistniejących innych chorób, które wpływają na stan ogólny pacjenta. Tych chorych klasyfikuje się do leczenia mieloablacyjnego (HDT, ang. *High Dose Therapy*) wspomaganego przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych (auto-HSCT, ang. *auto-Hematopoietic Stem Cell Transplantation*) (PGSz 2021).

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

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

Tab. 22) (Nijhof 2018).

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

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

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

Tab. 23. Definicje nawrotu szpiczaka wg IMWG (PGSz 2021).

Kategoria	Opis
Nawrót (*relapse*)	- wystąpienie progresji (PD) u chorego, który uzyskał uprzednio odpowiedź na leczenie (nawrotowy szpiczak),gdy brak kryteriów nawrotowego i opornego szpiczaka (*relapsed and refractory myeloma*)
Nawrót z CR (*relapse from CR*) - pojęcie stosowane wyłącznie do obliczania DFS	Wystąpienie co najmniej 1 z następujących objawów: - pojawienie się białka M w surowicy lub moczu, w immunofiksacji albo elektroforezie (np.„ślad") - 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 (relapsed and refractory myeloma) - nawrót choroby w czasie terapii ratunkowej progresja w ciągu 60 dni od ostatniego leczenia - progresja w ciągu 60 dni od ostatniego leczenia
Nawrót kliniczny - definiowany tylko dla celów klinicznych, niestosowany do analizy statystycznej	Min. 1 jeden objaw kliniczny choroby +/- obj. CRAB: - nowe zmiany kostne lub guzy plazmocytowe - znamienne powiększenie rozmiarów istniejących plasmocytoma lub zmian kostnych — powiększenie o 50% (ale min. o 1 cm) łącznej sumy iloczynów przekątnych mierzalnych zmian - hiperkalcemia >11,5 mg/dl (2,65 mmol/l) - obniżenie hemoglobiny o >2 g/dl (1,25 mmol/l) - zwiększenie kreatyniny o >2 mg/dl (177 mmol/l)

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

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

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

W wytycznych klinicznych w leczeniu nawrotowego/opornego szpiczaka wymieniane są schematy oparte na lekach immunomodulujących (pomalidomid, lenalidomid, talidomid),

inhibitorach proteasomów (bortezomib, karfilzomib, iksazomib) lub przeciwciałach monoklonalnych (daratumumab, elotuzumab), a także na panobinostacie czy bendamustynie, jak również cytostatyki oraz najnowszye terapie jak np. komórki T z chimerowym receptorem antygenowym, selineksor, venetoclax, plitidepsyna, isatuksymab-irfc (patrz rozdz. 2.1.7).

U chorych ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia rekomenduje się (PGSz 2021):

- terapię Pd (pomalidomid, deksametazon) optymalnie w skojarzeniu trójlekowym: IzaPd (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon) lub **EPd (elotuzumab, pomalidomid, deksametazon)**, opcjonalnie PCd (pomalidomid, cyklofosfamid, deksametazon) lub PVD (pomalidomid, bortezomib, deksametazon),
- Kd (karfilzomib, deksametazon), Vd (bortezomib, deksametazon), DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon),
- daratumumab w monoterapii,
- belantamab mafodotin,
- bendamustynę,
- u chorych ze wskaźnikami wysokiego ryzyka, w dobrym stanie biologicznym, do rozważenia przeszczepienie allogeniczne,
- DT-PACE jako krótkotrwałą kontrolę choroby z następową konsolidacją auto lub allotransplantacją,
- udział w badaniach klinicznych, w tym szczególnie obejmujących immunoterapię.

Terapia wspomagająca

Leczenie wspomagające obejmuje:

- zapobieganie niewydolności nerek - plazmafereza zmniejszająca stężenie białka całkowitego w osoczu, nawadnianie chorych w celu zapewnienia ≥2-2,5 l moczu dobę, uwzględnienie w pierwszym cyklu leczenia bortezomibu i deksametazonu w dużych dawkach, unikanie leków nefrotoksycznych (aminoglikozydów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych) oraz radiologicznych środków cieniujących, leczenie hiperurykemii (allopurynol), dostosowanie dawek niektórych leków (lenalidomidu, kwasu zoledronowego, heparyny) do klirensu kreatyniny, leczenie nerkozastępcze;
- przeciwdziałanie osteolizie - zastosowanie znajdują przede wszystkim bisfosfoniany (pamidronian, klodronian, kwas zoledronowy);
- leczenie hiperkalcemii i przełomu hiperkalcemicznego;
- leczenie zespołu nadmiernej lepkości;
- leczenie niedokrwistości;
- leczenie bólu kostnego;
- zapobieganie zakażeniom - szczepienie przeciwko pneumokokom oraz coroczne szczepienie przeciw grypie, substytucja dożylna immunoglobuliny u chorych z nawracającymi ciężkimi zakażeniami, u chorych leczonych bortezomibem profilaktyka reaktywacji zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca (acyklowir lub walacyklowir);
- profilaktyka przeciwzakrzepowa - aspiryna lub heparyna drobnocząsteczkowa (u chorych leczonych talidomidem lub lenalidomidem);

- leczenie polineuropatii polekowej;
- leczenie zespołu ucisku rdzenia kręgowego (Szczeklik 2016).

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

Dane rzeczywiste na temat struktury leczenia w Polsce przedstawiono w oparciu o raport NFZ (NFZ szpiczak).

Spośród nowo rozpoznanych pacjentów blisko 60% w latach 2016-2018 było leczonych chemioterapią dedykowaną szpiczakowi. Prawie 75% pacjentów było leczonych jednym schematem leczenia. Dominował schemat VTD (32% pacjentów leczonych chemioterapią dedykowaną szpiczakowi; NFZ szpiczak).

Przeszczepienie autoHSCT, które sprawozdane było u 18% nowo rozpoznanych pacjentów, wykonywane było średnio po upływie 327 dni od rozpoczęcia leczenia. Prawie 400 rozpoznanych w 2016 r. osób (15%) było w latach 2016-2018 uczestnikiem programu lekowego (NFZ szpiczak).

Spośród 2,6 tys. rozpoznanych osób ze szpiczakiem plazmocytowym w 2016 r. ponad 64% osób miało chemioterapię w latach 2016-2018 r. Wśród tej grupy 128 osób (8% osób, które miały jakąkolwiek chemioterapię) miało chemioterapię inną niż ta wskazywana jako dedykowana w leczeniu szpiczaka. Chemioterapię dedykowaną szpiczakowi plazmocytowemu miało ponad 1,5 tys. osób (60% rozpoznanych pacjentów ze szpiczakiem), z czego blisko 30% miało również przeszczepienie autoHSCT (NFZ szpiczak).

Tab. 24. Informacje o pacjentach z rozpoznanym w latach 2014-2016 szpiczakiem i zastosowanych metodach leczenia w ciągu dwóch lat od daty rozpoznania w Polsce (NFZ szpiczak).

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

Strukturę pacjentów wg liczby schematów chemioterapii dedykowanej szpiczakowi plazmocytowemu zgodnie z raportem NFZ zebrano w poniższej tabeli (dotyczy schematów innych niż dostępne w ramach programów lekowych, lat 2016-2018; NFZ szpiczak). Najczęściej wykorzystywanym jako pierwszy schematem chemioterapii w leczeniu nowo rozpoznanych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym był schemat VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon). przypadku schematu chemioterapii, wykorzystywanego jako drugi schemat chemioterapii występowało znaczne większe zróżnicowanie co do zastosowanego schematu leczenia, przy czym dominował schemat CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon).

Tab. 25. Struktura pacjentów wg liczby schematów chemioterapii dedykowanej szpiczakowi plazmocytowemu* (NFZ szpiczak).

Liczba schematów chemioterapii	Liczba pacjentów	Udział pacjentów wśród liczby pacjentów leczonych chemioterapią dedykowaną szpiczakowi
1	1 084	71%
2	314	21%
3	85	6%
4 i więcej	45	2%

* VTD (*Bortezomibum, Thalidomidum, Dexamethasonum*), VCD (*Bortezomibum, Cyclophosphamidum, Dexamethasonum*), CTD (*Cyclophosphamidum, Thalidomidum, Dexamethasonum*), MPV (*Bortezomibum, Melphalanum, Prednisolonum*), VD (*Bortezomibum, Dexamethasonum*), MPT (*Melphalanum, Thalidomidum, Prednisolonum*), MP (*Melphalanum, Prednisolonum*), CD (*Cyclophosphamidum, Dexamethasonum*), TD (*Thalidomidum, Dexamethasonum*), PAD (*Bortezomibum, Doxorubicinum, Dexamethasonum*), BP (*Bendamustinum hydrochloridum, Prednisolonum*), BVD (*Bendamustinum hydrochloridum, Bortezomibum, Dexamethasonum*), BTD (*Bendamustinum hydrochloridum, Thalidomidum, Dexamethasonum*).

W ramach programów lekowych refundowanych przez NFZ funkcjonuje program lekowy „leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego" (Obwieszczenie MZ, NFZ szpiczak). Spośród ok. 2,6 tys. rozpoznanych w 2016 r. pacjentów ze szpiczakiem, 388 pacjentów miało w latach 2016-2018 sprawozdane co najmniej jedno świadczenie w ramach programu lekowego dedykowanemu szpiczakowi. W porównaniu do całej populacji nowo rozpoznanych pacjentów były to osoby relatywnie młodsze (udział osób w wieku powyżej 75 lat w programie lekowym wynosił 18%, podczas gdy w całej populacji rozpoznanych pacjentów w 2016 r. udział osób w wieku 75 lat i więcej wynosił 29%). Czas pomiędzy datą pierwszego świadczenia z powodu szpiczaka plazmocytowego a datą pierwszego świadczenia sprawozdanego w ramach programu lekowego wynosił średnio 486 dni (NFZ szpiczak).

Przed rozpoczęciem leczenia w programie lekowym pacjenci najczęściej byli leczeni jednym schematem chemioterapii (NFZ szpiczak) - patrz tabela poniżej. W kolejnej tabeli przedstawia informacje o przyczynach rozpoczęcia terapii w ramach programu lekowego dla pacjentów z rozpoznanym w 2016 r. szpiczakiem. Najczęściej jako przyczynę terapii wskazywano: co najmniej dwa poprzedzające protokoły leczenia (35% pacjentów z rozpoznanym w 2016 r. szpiczakiem, którzy w latach 2016-2018 byli leczeni w ramach programu lekowego), co najmniej jeden protokół leczenia i wystąpiła polineuropatia (29% pacjentów) oraz brak planowania przeszczepienia komórek macierzystych szpiku i w I rzucie bortezomib (24% pacjentów; NFZ szpiczak).

Dodatkowo w przypadku 22 pacjentów (6% pacjentów rozpoznanych w 2016 r. pacjentów, którzy w latach 2016-2018 mieli udzielone świadczenia w programie lekowym) wykazano w systemie monitorowania programów terapeutycznych (SMPT), że zastosowano wcześniej leczenie w ramach chemioterapii niestandardowej (NFZ szpiczak).

Tab. 26. Struktura pacjentów wg liczby schematów chemioterapii dedykowanej szpiczakowi plazmocytowemu przed programem lekowym (NFZ szpiczak).

Liczba schematów chemioterapii	Liczba pacjentów	Udział pacjentów wśród nowo rozpoznanych pacjentów leczonych w programie lekowym
0	26	7%
1	221	57%
2	68	18%
3	24	6%
4 i więcej	49	12%

Tab. 27. Przyczyny rozpoczęcia terapii w ramach programu lekowego wg SMPT (NFZ szpiczak).

Przyczyna rozpoczęcia terapii	Liczba pacjentów	Udział pacjentów wśród nowo rozpoznanych pacjentów leczonych w programie lekowym*
co najmniej dwa poprzedzające protokoły leczenia**	135	35%
co najmniej jeden protokół leczenia i wystąpiła polineuropatia**	111	29%
brak planowania przeszczepienia komórek macierzystych szpiku i w I rzucie bortezomib**	94	24%
pozostałe	2	6%
brak danych	80	21%

* Wartości procentowe przedstawione w tabeli nie sumują się w tabeli do 100% ze względu na braki w danych i fakt, że dla jednego pacjenta mogą być sprawozdane różne przyczyny terapii; ** odpowiadają kryteriom włączenia dla Rd; *** w związku z okresem analizy można wnioskować, że dotyczy Pd.

2.1.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie rekomendacji i wytycznych klinicznych przeprowadzono w dniu 29 czerwca 2022 r. Odnaleziono następujące wytyczne praktyki klinicznej:[2]

- **Wytyczne polskie**
  - Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz), dostępne wytyczne z 2021 r.,
  - PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej), PUO (Polska Unia Onkologii), dostępne wytyczne z 2020 r. ,
- **Wytyczne zagraniczne**
  - *International Myeloma Working Group* (IMWG), dostępne wytyczne z 2021 r.,

[2] Analizowano najnowsze wytyczne. Nie analizowano wytycznych nakierowanych na pandemię COVID-19.

- *the European Hematology Association, European Society for Medical Oncology* (EHA-ESMO), dostępne wytyczne z 2021 r.,
- *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), dostępne wytyczne z 2022 r.,
- *National Cancer Institue* (NCI), aktualizacja zaleceń z 2022 r.,
- *the Society for Immunotherapy of Cancer* (SITC), konsensus z 2020 r.,
- *American Society of Clinical Oncology* oraz *Cancer Care Ontario* (ASCO/CCO), dostępne wytyczne z 2019 r.,
- *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), zalecenia z 2021 r.;
- *Medical Scientific Advisory Group* (aktualizacja MSAG z 2019 r.),
- *Mayo Clinic*, dostępne wytyczne z 2017 r. i ich aktualizacja z 2020 r.,
- stanowisko grupy ekspertów *European Myeloma Network* z 2019 r.,
- *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), wytyczne z 2016 r., dostępna aktualizacja wytycznych z 2018 r. oraz aktualne ścieżki terapeutyczne (tj. z 2021 r.).

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

Nawroty szpiczaka plazmocytowego i oporność na chemioterapię (brak odpowiedzi lub odpowiedź krótsza niż 60 dni) występują podczas leczenia każdym z dotychczas testowanych nowych leków i schematów chemioterapii (PTOK/PUO 2020), a nowotwór ten pozostaje nadal chorobą nieuleczalną (PGSz 2021). Optymalne planowanie leczenia nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocytowego ma więc kluczowe znaczenie dla osiągnięcia maksymalnego czasu i jakości życia chorych. Wybór odpowiedniej strategii leczenia jest znacznie trudniejszy niż w okresie rozpoznania i ulega dalszej komplikacji wraz z kolejnymi nawrotami ze względu na narastającą oporność nowotworu oraz pogarszający się stan pacjenta (Jamroziak 2011).

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej przedstawiają **różne opcje terapeutyczne** w leczeniu szpiczaka plazmocytowego, w tym nawrotowego lub opornego. Jednocześnie wskazują, że wybór sposobu leczenia nawrotu (schematu leczenia) powinien być dokonany z uwzględnieniem czynników, takich jak przebyte leczenie i jego skuteczność, czas utrzymywania się odpowiedzi na ostatnie leczenie, toksyczne następstwa leczenia, stan chorego, wiek, choroby współistniejące, wydolność nerek i szpiku oraz preferencje pacjenta (PGSz 2021, ASCO/CCO 2019, MSAG 2019, PTOK/PUO 2020).

W wytycznych klinicznych w leczeniu nawrotowego/opornego szpiczaka wymieniane są schematy oparte na lekach immunomodulujących (pomalidomid, lenalidomid, talidomid), inhibitorach proteasomów (bortezomib, karfilzomib, iksazomib) lub przeciwciałach monoklonalnych (daratumumab, elotuzumab), a także na panobinostacie czy bendamustynie, jak również cytostatyki oraz najnowsze terapie jak np. komórki T z chimerowym receptorem antygenowym, selineksor, venetoclax, plitidepsyna, isatuksymab-irfc.

Elotuzumab w wytycznych klinicznych wymieniany jest w leczeniu PCM w monoterapii oraz w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (ERd), z bortezomibem i deksametazonem (EVd) oraz z pomalidomidem i deksametazonem (EPd). Wskazania w wytycznych do stosowania schematów elotuzumabu są zazwyczaj szerokie.

Elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem zarejestrowany przez EMA 23.08.2019 r. (EMA/284853/2020) został już uwzględniony w najnowszych wytycznych/zaleceniach:

- Polskiej Grupy Szpiczakowej (PGSz) z 2021 r.,
- *European Hematology Association, European Society for Medical Oncology* (EHA-ESMO) z 2021 r.,
- grupy ekspertów *European Myeloma Network* z 2019 r.
- *International Myeloma Working Group* (IMWG) z 2021 r.,
- *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) z 2022 r.,
- *National Cancer Institue* (NCI) z 2022 r.,
- *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) z 2021 r.,
- *Society for Immunotherapy of Cancer* (SITC) z 2020 r.,
- *Medical Scientific Advisory Group* (MSAG) z 2019 r.,
- *Mayo Stratification* z 2020 r. (Mayo 2020 i Rajkumar 2020).

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi polskimi terapia Epd rekomendowana jest u chorych ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia (PGSz 2021).

W wytycznych *American Society of Cinical Oncology/Cancer Care Ontario* z 2019 r. nie są wymieniane konkretne terapie – terapię trójlekową stosowaną w nawrotowym PCM definiuje się szeroko jako dwa nowe leki (lenalidomid, pomalidomid, talidomid, iksazomib, bortezomib, karfilzomib, daratumumab, elotuzumab) w połączeniu ze sterydem (ASCO/CCO 2019). W zaleceniach ASCO z 2021 r. EPd wymieniany jest w ramach terapii stosowanych we wczesnym nawrocie opornym na LEN lub agresywnym nawrocie klinicznym. Ponadto wspominane jest również, że EPd stanowić może opcję terapeutyczną dla chorych opornych na LEN i PI.

W zaleceniach *International Myeloma Working Group* z 2021 r. oraz w stanowisku grupy ekspertów *European Myeloma Network* stosowanie EPd zalecane jest w drugim i kolejnych nawrotach PCM (IMWG 2021, EMN 2019).

Również wg konsensusu *Society for Immunotherapy of Cancer* schemat EPd jest zatwierdzony u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej dwie wcześniejsze terapie (SITC 2020).

W zaleceniach *National Cancer Institue* w opcjach leczenia RRMM wymieniono elotuzumab, dla którego przytoczono m.in. wyniki badania klinicznego dla EPd vs Pd u chorych z MM nawrotowym lub opornym zarówno na lenalidomid jak i na inhibitor proteasomu (NCI 2022).

W zaleceniach *Mayo Clinic* EPd wymieniono w przypadku występowania oporności na 2 (lenalidomid oraz bortezomib i/lub iksazomib) lub 3 leki (lenalidomid, bortezomib i/lub iksazomib, karfilzomib) – dotyczy stosowania zamiast schematu DPd, jeżeli stwierdzono oporność na daratumumab w monoterapii (Mayo 2020).

W wytycznych *National Comprehensive Cancer Network* schemat EPd został wymieniony wśród terapii stosowanych w leczeniu opornego/nawrotowego szpiczaka plazmocytowego po wcześniejszym leczeniu farmakologicznym, dodefiniowano jednak, że wskazany jest on u chorych leczonych uprzednio co najmniej dwoma schematami, w tym z udziałem lenalidomidu i inhibitora proteasomu (NCCN 2022).

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi europejskimi *the European Hematology Association i European Society for Medical Oncology* (EHA-ESMO) opublikowanymi w 2021 roku w przypadku leczenia nawrotowego i opornego na leczenie szpiczaka plazmocytowego dla pacjentów w trzeciej i kolejnych liniach leczenia zaleca się stosowanie EPd (obok innych opcji nierefundowanych w Polsce) **u pacjentów, u których obserwowano oporność na bortezomib i lenalidomid.**

Tab. 28. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Wytyczne polskie	
Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz 2021)	<u>**Leczenie nawrotowych i opornych postaci szpiczaka**</u> <u>Chorzy oporni na lenalidomid stosowany w pierwszej linii</u> W Polsce lenalidomid nie jest niestety stosowany w pierwszej linii z powodu braku refundacji. Jest on jednak rekomendowanym, podstawowym lekiem pierwszoliniowym i stąd terapia szpiczaka opornego na lenalidomid jest jednym z podstawowych problemów klinicznych. W przypadku pierwszej wznowy/progresji u chorych opornych na lenalidomid, w tym leczonych w ramach leczenia podtrzymującego preferowane jest stosowanie terapii: • PVD (pomalidomid, bortezomib oraz deksametazon), • DVD (daratumumab, bortezomib oraz deksametezon), • KD (karfilzomib-56mg/m^2, deksametazon), • PanoVD (panobinostat w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem), • U pacjentów, u których wcześniej nie stosowano bortezomibu lub stosowanie bortezomibu jest zasadne ze względu na długotrwały efekt opcją jest rozważenie ponownej terapii z powtórną transplantacją autologiczną. Procedura ta jest rekomendowana chorym, u których pierwsza transplantacja prowadziła do długotrwałej odpowiedzi tj. trwającej co najmniej 2 lata. <u>Chorzy nieoporni na lenalidomid lub u których w pierwszej linii nie stosowano lenalidomidu</u> W przypadku pierwszej wznowy/progresji u chorych nieleczonych wcześniej lenalidomidem lub tych którzy nie są oporni na lenalidomid należy rozważyć według poniższej kolejności: • DRD (daratumumab, lenalidomid, deksametazon), • KRD (karfilzomib 27mg/m^2, lenalidomid, deksametazon). W dalszej kolejności: • IksaRD (iksazomib, lenalidomid, deksametazon), • EloRD (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon).

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	W warunkach polskich terapia drugiej linii z racji braku finansowania powyższych leków obejmuje terapię dwulekową RD. Leczenie RD można zintensyfikować przez dodanie bortezomibu (RVD) lub cyklofosfamidu (RCD). <u>Chorzy, u których rozpoznaje się wznowę lub progresję po co najmniej dwóch liniach leczenia</u> U chorych **ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia** rekomenduje się: • terapię **PD** (pomalidomid, deksametazon), poprawę wyników terapii PD można uzyskać przez dodatnie trzeciego leku **izatuksymabu** lub **elotuzumabu**. Opcjonalnie do pomalidomidu mogą być dołączane powszechnie dostępne: cyklofosfamid (**PCD**) i bortezomib (**PVD**), • **KD** (karfilzomib, deksametazon) bądź przy zasadności powtórnego leczenia bortezomibem (brak istotnej toksyczności oraz brak oporności), **chemioterapię VD** (bortezomib, deksametazon) **lub DVD** (daratumumab, bortezomib, deksametazon), • **belantamab mafodotin**, • **bendamustynę**, która jest wskazana zarówno w leczeniu chorych, u których nie można zastosować talidomidu lub bortezomibu w skojarzeniu z powodu polineuropatii,ale także w schematach dla opornych/ nawrotowych postaci w skojarzeniu z talidomidem (**BTD** - bendamustyna, talidomid, deksametazon/**BTP** - bendamustyna, talidomid, prednizon) lub bortezomibem (**BBD** - bendamustyna, bortezomib, deksametazon). • u chorych z wskaźnikami wysokiego ryzyka cytogenetycznego lub potwierdzoną klinicznie opornością na leczenie (np. nieskuteczność wcześniejszego leczenia z wykorzystaniem autotransplantacji) i w dobrym stanie biologicznym, należy rozważyć **przeszczepienie allogeniczne**. • krótkotrwałą stabilizację aktywnej choroby u młodych chorych z perspektywą konsolidacji odpowiedzi przy użyciu transplantacji autologicznej lub allogenicznej można uzyskać stosując terapię **DT-PACE**. Należy pamiętać jednak o wysokiej toksyczności tej formy leczenia. • Wszystkim chorym należy proponować **udział w badaniach klinicznych**, w tym szczególnie obejmujących immunoterapię. Zalecenia: • Wybór sposobu leczenia nawrotu/progresji powinien być dokonany z uwzględnieniem czynników takich jak przebyte leczenie: jego skuteczność, toksyczność, czas utrzymywania się odpowiedzi oraz stan biologiczny chorego i jego preferencje. • W przypadku pierwszej wznowy/progresji u chorych opornych na lenalidomid, w tym leczonych w ramach leczenia podtrzymującego preferowane jest stosowanie terapii: ○ PVD - pomalidomid, bortezomib, deksametazon, DVD - daratumumab, bortezomib, deksametazon, KD - karfilzomib, deksametazon, ○ u pacjentów, u których skuteczność transplantacji autologicznej trwała co najmniej 2 lata i u których nie ma przeciwskazań

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	rekomenduje się ponowną indukcją i powtórną transplantację autologiczną, • W przypadku pierwszej wznowy/progresji u chorych nieleczonych wcześniej lenalidomidem lub tych którzy nie są oporni na lenalidomid należy rozważyć: ○ **DRD** - daratumumab, lenalidomid, deksametazon, KRD - karfilzomib, lenalidomid, deksametazon, IksaRD - iksazomib, lenalidomid, deksametazon, EloRD - elotuzumab, lenalidomid, deksametazon, Z powodu ograniczeń refundacyjnych stosowanie tych terapii jest ograniczone. Terapia drugiej linii powinna obejmować RD (lenalidomid, deksametazon) optymalnie w terapii trójlekowej **RVD** (lenalidomid, bortezomib, deksametazon) lub RCD (lenalidomid, cyklofosfamid, deksametazon). • U chorych **ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia** rekomenduje się: ○ terapię **PD** (pomalidomid, deksametazon) **optymalnie w skojarzeniu trójlekowym**: **IzaPD** (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon) **lub EPD** (elotuzumab, pomalidomid, deksametazon), **opcjonalnie PCD** (pomalidomid, cyklofosfamid, deksametazon) **lub PVD** (pomalidomid, bortezomib, deksametazon), ○ **KD** (karfilzomib, deksametazon), **VD** (bortezomib, deksametazon), **DVD** (daratumumab, bortezomib, deksametazon) ○ **daratumumab** w monoterapii ○ **belantamab mafodotin** ○ **bendamustynę** ○ u chorych z wskaźnikami wysokiego ryzyka, w dobrym stanie biologicznym, rozważenie **przeszczepienie allogeniczne** ○ **DT-PACE** jako krótkotrwałą kontrolę choroby z następową konsolidacją auto lub allotransplantacją ○ **udział w badaniach** klinicznych, w tym szczególnie obejmujących immunoterapię. Schematy leczenia chorych opornych/nawrotowych podsumowano w Tab. 29.
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Polska Unia Onkologii, (PTOK/PUO 2020)	Ze względu na różnorodność sytuacji klinicznych oraz dużą liczbę nowo zarejestrowanych leków i schematów terapeutycznych, brak bezpośrednich porównań między poszczególnymi schematami chemioterapii i ostatnio również immunochemioterapii, a także różnice w kryteriach włączenia i wyłączenia do badań rejestracyjnych brakuje wystarczających podstaw naukowych, które pozwoliłyby na definitywny wybór optymalnej strategii leczenia nawrotu i/lub oporności PCM. Przy podejmowaniu decyzji o wyborze terapii należy uwzględnić wiele różnych parametrów, w tym wiek i stan kliniczny chorego, wywiad dotyczący chorób współistniejących i powikłań związanych z poprzednio stosowanymi lekami, rodzaj wcześniej stosowanych leków i schematów chemioterapii, głębokość i długość odpowiedzi po każdym z wcześniej stosowanych schematów oraz aktualną dostępność nowoczesnych

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	terapii. W wielu krajach, w tym również w Polsce, istnieją ekonomiczne ograniczenia w dostępie do ostatnio zarejestrowanych leków, takich jak **pomalidomid, karfilzomib, iksazomib, elotuzumab, panobinostat i daratumumab**. Ponieważ często refundacja takich leków obejmuje tylko wybrane sytuacje kliniczne (np. określone linie terapii lub terapie skojarzone), wpływa to istotnie na indywidualne decyzje terapeutyczne. Z tych względów strategia leczenia nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocytowego powinna być ustalana indywidualnie na podstawie następujących możliwości: • badania kliniczne z nowym lekiem - zalecane w każdej sytuacji; • zastosowanie innego schematu terapeutycznego lub rozszerzenie stosowanego poprzednio schematu o dodatkowy lek/leki o innym mechanizmie działania (z założenia należy wykorzystywać najbardziej aktywne nowoczesne schematy leczenia w jak najwcześniejszych liniach terapii) — zalecane zawsze, gdy odpowiedź na poprzednio stosowany schemat trwała krócej niż 6 miesięcy, i jako opcja, gdy odpowiedź utrzymywała się dłużej; • powtórzenie leczenia zgodnie z ostatnio stosowanym schematem — możliwe do rozważenia, gdy odpowiedź utrzymywała się co najmniej 6 miesięcy; • kolejne leczenie HDMel i auto-HSCT - zalecane, gdy remisja po poprzedniej takiej procedurze utrzymywała się co najmniej 12-18 miesięcy; • allo-HSCT z pełnym lub zredukowanym kondycjonowaniem — do rozważenia u młodszych chorych z grupy wysokiego ryzyka i krótkotrwałą odpowiedzią na optymalną chemioterapię; • postępowanie paliatywne (radioterapia lub długotrwałe stosowanie małych dawek cyklofosfamidu z prednizonem) — zalecane po wyczerpaniu innych opcji leczenia i/lub u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem powikłań. W ostatnich kilku latach opracowano wiele przełomowych terapii nawrotowego/opornego PCM, opartych na nowych inhibitorach proteasomu (**karfilzomib, iksazomib**), nowym leku immunomodulującym (**pomalidomid**), a także lekach z całkowicie nowych grup — przeciwciałach monoklonalnych (**daratumumab, elotuzumab**) i inhibitorze deacetylazy histonów (**panobinostat**). Należy podkreślić, że wszystkie oceniane w dużych badaniach trzeciej fazy trójlekowe skojarzenia tych preparatów, oparte na podstawie Rd lub Vd, wykazały przewagę pod kątem PFS, a w części badań również OS, nad schematami Rd lub Vd. Na podstawie tych badań należy stwierdzić, że takie schematy, jak **DRd** (daratumumab, lenalidomid, deksametazon), **DVd** (daratumumab, bortezomib, deksametazon), **KRd** (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon), **IRd** (iksazomib, lenalidomid, deksametazon), **ERd** (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon) i **PVd** (pomalidomd, bortezomib, deksametazon), powinny być rozważane jako pierwszy wybór u chorych na nawrotowego/opornego PCM, **jeżeli istnieje możliwość ich zastosowania**. Bardzo aktywne, w tym również u ciężko przeleczonych pacjentów, okazały się nowe kombinacje dwulekowe, takie jak skojarzenie karfilzomibu z deksametazonem (**Kd**) lub pomalidomidu z deksametazonem (**Pd**).

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	W kolejnych nawrotach istnieje możliwość zastosowania leczenia opartego na starszych lekach, między innymi **bendamustynie**. Możliwe jest skojarzenie z prednizonem (**schemat BP**) lub schematy trójlekowe, z których najbardziej aktywny wydaje się **BVD** (bendamustyna, bortezomib, deksametazon).
Wytyczne zagraniczne	
National Institute for Health and Care Excellence **(NICE 2018, NICE 2021)**	Pierwszy nawrót choroby *Chorzy nadający się do przeszczepu* Monoterapia bortezomibem jest rekomendowana jako opcja terapeutyczna leczenia progresywnego szpiczaka plazmocytowego u chorych po pierwszym nawrocie choroby po jednym wcześniejszym schemacie leczenia oraz u chorych po transplantacji szpiku lub niekwalifikujących się do niego, w okolicznościach uzależnionych od odpowiedzi na leczenie. Karfilzomib jest rekomendowany w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem w leczeniu szpiczaka plazmocytowego u dorosłych, którzy otrzymali uprzednio jeden schemat leczenia bortezomibem. Drugie autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych_stanowi opcję dla chorych z nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, którzy ukończyli terapię indukcyjną bez progresji choroby i u których czas trwania odpowiedzi na leczenie wynosił ponad 24 miesięcy lub 12-24 miesiące po pierwszym autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych. *Chorzy nienadający się do przeszczepu* Karfilzomib jest rekomendowany w połączeniu z deksametazonem w leczeniu szpiczaka plazmocytowego u dorosłych, którzy otrzymali uprzednio jeden schemat leczenia. Karfilzomib jest rekomendowany w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem w leczeniu szpiczaka plazmocytowego u dorosłych, którzy otrzymali uprzednio jeden schemat leczenia bortezomibem. Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest rekomendowany w leczeniu szpiczaka plazmocytowego u dorosłych, którzy otrzymali uprzednio jeden schemat leczenia bortezomibem. Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jest rekomendowany jako opcja leczenia nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, u osób, u których stosowano uprzednio jeden schemat leczenia. Monoterapia bortezomibem jest rekomendowana jako opcja terapeutyczna leczenia progresywnego szpiczaka plazmocytowego u chorych po pierwszym nawrocie choroby po jednym wcześniejszym schemacie leczenia oraz u chorych po transplantacji szpiku lub niekwalifikujących się do niego, w okolicznościach uzależnionych od odpowiedzi na leczenie. Brak na razie rekomendacji dla PVd, DRd i **elotuzumabu** wynika z braku złożenia wniosków przez podmioty odpowiedzialne. Dalsza terapia (drugi i kolejne nawroty) Iksazomib w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem jest rekomendowany w leczeniu dorosłych ze szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali uprzednio dwa lub trzy schematy leczenia. Panobinostat w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jest rekomendowany w ramach wskazania rejestracyjnego w leczeniu dorosłych z nawrotowym i/lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali co

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	najmniej dwa wcześniejsze schematy leczenia, w tym bortezomib i lek immunomodulujący. Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest rekomendowany, w ramach wskazania rejestracyjnego, jako opcja terapeutyczna leczenia szpiczaka plazmocytowego jedynie u chorych, którzy otrzymali dwie lub więcej wcześniejszych terapii. Izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna leczenia nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytowego u dorosłych leczonych wcześniej lenalidomidem i inhibitorem proteasomu, u których nastąpiła progresja choroby podczas ostatniej terapii i którzy otrzymali trzy wcześniejsze terapie. Monoterapia daratumumabem jest rekomendowana jako opcja terapeutyczna w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytowego u osób dorosłych, których poprzednia terapia obejmowała leczenie inhibitorem proteasomu i lekiem immunomodulującym, u których nastąpiła progresja choroby podczas ostatniej terapii, tylko jeśli otrzymywali daratumumab po trzech wcześniejszych terapiach. Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (w niskiej dawce) jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna leczenia szpiczaka plazmocytowego u dorosłych przy trzecim lub kolejnym nawrocie, to jest po uprzednim stosowaniu trzech wcześniejszych schematów leczenia obejmujących zarówno lenalidomid, jak i bortezomib. Brak rekomendacji dla selineksoru z deksametazonem (w niskiej dawce) oraz dla bortezomibu wynika z braku złożenia wniosków przez podmioty odpowiedzialne.
***the European Hematology Association, European Society for Medical Oncology* (EHA-ESMO 2021)**	Zgodnie z wytycznymi *The European Hematology Association European Society for Medical Oncology* (EHA-ESMO) opublikowanymi w 2021 roku rekomendacje dotyczące leczenia nawrotowego i opornego na leczenie szpiczaka plazmocytowego obejmują: <u>Pacjenci po pierwszym nawrocie:</u> • Przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych drugiej linii stanowi opcję terapeutyczną dla pacjentów po przeszczepie, którzy otrzymali następnie leczenie podtrzymujące lenalidomidem i których początkowy okres remisji wynosił 36 miesięcy [konsensus]. • Pacjenci, którzy otrzymali terapię opartą na bortezomibie bez lenalidomidu lub daratumumabu, powinni otrzymać schemat oparty na Rd, tj. KRd (karfilzomib, lanalidomid, deksametazon), DRd (daratumumab, lanalidomid, deksametazon), IRd (iksazomib, lanalidomid, deksametazon) lub ERd (elotuzumab, lanalidomid, deksametazon) [I, A]. • Pacjenci oporni na lenalidomid mogą otrzymać PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon), DKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon), IsaKd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon) lub DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon), [I, A]. PVd jest terapią z najlepszymi wynikami zakresie PFS, zatwierdzoną jako leczenie drugiego rzutu u pacjentów opornych na lenalidomid. Bardzo dobre wyniki w zakresie PFS obserwowano także dla schematu DKd, jednak nie uzyskał on jeszcze rejestracji jako terapia drugiej linii w leczeniu

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	pacjentów opornych na lenalidomid. Podobna sytuacja dotyczy schematów IsaKd i SVd (selineksor, bortezomib, deksametazon) [I, A]. • VenVd (wenetoklaks, bortezomib, deksametazon) stanowi odpowiednią opcję terapeutyczną dla pacjentów z t(11; 14), po nieskuteczności lenalidomidu, którzy są wrażliwi na leczenie inhibitorem proteasomu [I, A]. Schemat postępowania w II linii leczenia chorych ze szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali uprzednio lenalidomid, bortezomib, deksametazon lub terapie oparte na daratumumabie przedstawiono na Rys. 11. <u>Pacjenci **w trzeciej i kolejnych liniach leczenia**:</u> • W przypadku pacjentów, u których obserwowano **oporność na bortezomib i lenalidomid**, zaleca się stosowanie **DKd** (daratumumab, karfilzomib, deksametazon) [I, A], **IsaPd** (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon) [I, A], **IsaKd** (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon) [I, A] i **EPd** (elotuzumab, pomalidomid, deksametazon) [II, B]. • Pacjenci z t(11; 14), oporni na lenalidomid i wrażliwi na leczenie inhibitorem proteasomu, mogą być leczeni VenVd (wenetoklaks, bortezomib, deksametazon) [I, A], jeśli jest dostępny. • U chorych opornych na trzy klasy leków zaleca się Sd (selineksor, deksametazon) lub monoterapię belantamabem mafodotin [II, B], jeśli są dostępne. Oczekiwane są wyniki badań III fazy dla melflufenu, aktywatorów komórek T (ang. *T-cell engager*, TCE) i terapii limfocytami T posiadającymi chimeryczny receptor antygenowy (ang. *chimeric antigen receptor T-cell based therapy*, CART) u chorych opornych na trzy klasy leków. Schemat postępowania w III i kolejnych liniach leczenia chorych ze szpiczakiem plazmocytowym przedstawiono na Rys. 12. <u>Poziom dowodów:</u> I - dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędu systematycznego) lub metaanaliz dobrze przeprowadzonych badań z randomizacją bez heterogeniczności; II - małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją, w przypadku których istnieje podejrzenie błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań o wykazanej heterogeniczności; III - prospektywne badania kohortowe; IV - retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V - badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów; <u>Stopnie rekomendacji:</u> A - silne dowody na skuteczność z istotnymi korzyściami klinicznymi, zdecydowanie zalecane B - silne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane C - niewystarczające dowody dotyczące skuteczności lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem (zdarzenia niepożądane, koszty itp.), opcjonalnie zalecane

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	D - umiarkowane dowody wskazujące na brak skuteczności lub działania niepożądane, generalnie nie są zalecane E - silne dowody na brak skuteczności lub działania niepożądane, nigdy nie zalecane
Grupa ekspertów *European Myeloma Network* (EMN 2019)	<u>Leczenie I linii => pierwszy nawrót => drugi nawrót (i kolejne)</u> • Terapia oparta na bortezomibie => daratumumab + lenalidomid + deksametazon, **elotuzumab + lenalidomid + deksametazon**, karfilzomib + lenalidomid + deksametazon, iksazomib + lenalidomid + deksametazon => karfilzomib + deksametazon, pomalidomid + deksametazon, cyklofosfamid + pomalidomid + deksametazon, iksazomib + pomalidomid + deksametazon, pomalidomid + bortezomib + deksametazon, daratumumab + pomalidomid + deksametazon, **<u>elotuzumab + pomalidomid + deksametazon</u>**, daratumumab w monoterapii, daratumumab + bortezomib + deksametazon, badanie kliniczne. • Terapia oparta na bortezomibie o ustalonym czasie trwania => VMP (bortezomib, melfalan, prednizon), VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon), VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon). • Terapia oparta na bortezomibie + lenalidomid (terapia podtrzymująca) aż do progresji => daratumumab + bortezomib + deksametazon, panobinostat + bortezomib + deksametazon, **elotuzumab + bortezomib + deksametazon**, VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon), bortezomib + deksametazon. • Lenalidomid + deksametazon o ustalonym czasie trwania => terapia oparta na leku immunomodulującym. • Lenalidomid + deksametazon aż do progresji => daratumumab + bortezomib + deksametazon, karfilzomib + deksametazon, panobinostat + bortezomib + deksametazon, **elotuzumab + bortezomib + deksametazon**, VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon), VMP (bortezomib, melfalan, prednizon), VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon), bortezomib + deksametazon => pomalidomid + deksametazon, , cyklofosfamid + pomalidomid + deksametazon, iksazomib + pomalidomid + deksametazon, pomalidomid + bortezomib + deksametazon, daratumumab + pomalidomid + deksametazon, **<u>elotuzumab + pomalidomid + deksametazon</u>**, daratumumab w monoterapii, daratumumab + lenalidomid + deksametazon, badanie kliniczne.
***National Comprehensive Cancer Network* (NCCN 2022)**	Zalecenia w odniesieniu do terapii stosowanych w nawrotowym/opornym szpiczaku plazmocytowym wcześniej leczonym farmakologicznie, zgodnie z najnowszą aktualizacją wytycznych *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) dotyczących leczenia szpiczaka plazmocytowego, przedstawiono w Tab. 30. Ogólne zalecenia leczenia MM: • schematy trójlekowe (2 klasy leków i steroidy) powinny być stosowane jako standardowa terapia u pacjentów z MM; jednak pacjenci w złym stanie sprawności lub osłabieni mogą rozpocząć od schematu 2-lekowego, z trzecim lekiem dodanym, gdy stan sprawności się poprawi.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	• kolejny schemat trójlekowy powinien najlepiej zawierać leki lub klasy leków, na które pacjenci nie byli narażeni lub nie byli narażeni na co najmniej 6 miesięcy. Wśród terapii stosowanych w leczeniu opornego/nawrotowego szpiczaka plazmocytowego po wcześniejszym leczeniu farmakologicznym wymieniono terapię **elotuzumabem w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem**. Podano informację, że skojarzenie to porównywano z pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w ramach badania fazy II u 117 chorych z opornym/nawrotowym PCM, opornym na leczenie lenalidomidem i inhibitor proteasomu. Po 9,1 mies. obserwacji mediana PFS i ORR były ponad dwukrotnie lepsze w przypadku elotuzumabu (PFS 10,3 mies. vs 4,7 mies., ORR 53% vs 26%), w związku z czym NCCN włączyło to skojarzenie do wytycznych jako opcję dla pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze terapie, w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu.
American Society of Cinical Oncology oraz Cancer Care Ontario **(ASCO/CCO 2019)**	Zalecenia ASCO w leczeniu chorych z nawrotowym szpiczakiem: • Terapia powinna być dobrana indywidualnie, w zależności od np.: tolerancji pacjenta na wcześniejsze leczenie, ryzyko cytogenetyczne, obecność chorób współistniejących, preferencji pacjenta. Pacjentów z wysokim ryzykiem cytogenetycznym oraz pacjentów po wczesnym nawrocie choroby po transplantacji/leczeniu początkowym należy poddać natychmiastowemu leczeniu. • **Przy pierwszym nawrocie należy podać terapię trójlekową**, przy czym należy rozważyć tolerancję pacjenta na zwiększoną toksyczność. **Terapię trójlekową definiuje się jako dwa nowe leki (lenalidomid, pomalidomid, talidomid, iksazomib, bortezomib, karfilzomib, daratumumab, elotuzumab) w połączeniu ze sterydem**. Terapia dwulekowa definiowana jest jako nowy lek w połączeniu ze sterydami. **Schematy trójlekowe są skuteczniejsze niż schematy dwulekowe**. • Leczenie nawrotowego szpiczaka plazmocytowego może być kontynuowane do momentu wystąpienia progresji choroby. • U pacjentów kwalifikujących, można rozważyć przeszczep komórek macierzystych (brak przeszczepu po podstawowej terapii indukcyjnej). Ponowny przeszczep można rozważyć w przypadku PFS ≥18 miesięcy po pierwszej transplantacji. • U pacjentów z niewydolnością nerek należy zmienić dawkowanie przyjmowanych leków (lenalidomid, pomalidomid).
American Society of Cinical Oncology **(ASCO 2021)**	Leczenie nawrotowego PCM Wczesny nawrót nieoporny na LEN: DRd, IRd, ERd, KRd. **Wczesny nawrót oporny na LEN lub agresywny nawrót kliniczny**: schmaty oparte na POM/PI (PVd, KPd, **EPd**, SVd [selineksor, BOR, DEX]) lub na CD38 mAb (tj. przeciwciałach monoklonalnych, ang. *monoclonal antibody*; DVd, DPd, DKd, Isa-Kd, Isa-Pd). Późny nawrót: belantamab mafodotyna, melflufen [flufenamid melfalanu], Venotoclax [t(11;14)], komórki T CAR, bispecyficzne przeciwciała). Ponadto wspominane jest również, że EPd stanowić może opcję terapeutyczną dla chorych opornych na LEN i PI.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
National Cancer Institute **(NCI 2022)**	<u>Leczenie nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego:</u> Kombinacje lekowe lub środki terapeutyczne w monoterapii mogą być podawane kolejno, w razie potrzeby. Celem jest unikanie objawów i negatywnych konsekwencji nawrotu choroby. Początek terapii może być opóźniony w przypadku powolnej progresji choroby lub dobrego stanu sprawności. W leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego dostępne są następujące opcje leczenia: • przeciwciała monoklonalne: ○ daratumumab (wyniki badań klinicznych dla połączeń DVd, DRd, DKd i daratumumabu w monoterapii), ○ elotuzumab (wyniki badań klinicznych dla połączeń EPd [**<u>vs Pd u chorych z PCM nawrotowym lub opornym zarówno na lenalidomid jak i na inhibitor proteasomu</u>**], ERd [**vs Rd u chorych z nawrotowym lub opornym PCM**]), • inhibitory proteasomu: ○ bortezomib (wyniki badań klinicznych dla monoterapii i połączeń takich jak bortezomib z pegylowaną doksorubicyną liposamalną, VMP [bortezomib, melfalan, prednizon] i VTP [bortezomib, talidomid, prednizon]), ○ karfilzomib (wyniki badań klinicznych dla połączeń KRd, Kd), ○ iksazomib (wyniki badań klinicznych dla połączenia IxaRd), • czynniki immunomodulujące: ○ **pomalidomid (wyniki badań klinicznych dla połączeń EPd, PVd, Pd),** ○ lenalidomid (wyniki badań klinicznych dla połączenia Rd), ○ talidomid (wyniki badań klinicznych dla połączenia MPT [melfalan, prednizon, talidomid]), • chemioterapia (leki cytotoksyczne; połączenia MP [melfalan, prednizon], VAD [winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon], CyBorD, zmodyfikowany VAD [pegylowaną doksorubicyną liposamalną + winkrystyna + deksametazon lub + bortezomib + deksametazon), • komórki T CAR, • selineksor (wyniki badań klinicznych dla połączenia Sd oraz SVd), • wenetoklaks (wyniki badań klinicznych dla monoterapii oraz połączenia WenVd), • inhibitory deacetylazy histonowej (połączenie PanoVd), • terapia ukierunkowana na BCMA, • kortykosteroidy (np. deksametazon). Nie podano szczegółowej ścieżki terapeutycznej chorych na nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego. Przedstawiono jedynie dowody kliniczne dla poszczególnych leków. Ostatnio pojawiła się szeroka gama nowych opcji terapeutycznych dla MM, które w znaczący sposób wydłużają czas przeżycia bez progresji i całkowitego przeżycia pacjentów. Jednak te terapie nie mają intencji wyleczenia, a pacjenci z czasem mają nawrót choroby, co wymaga podjęcia decyzji o odpowiednim wyborze leczenia w następnej fazie choroby. Dodatkowo znaczna podgrupa

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	pacjentów z MM wykazuje oporność na większość dostępnych metod leczenia, wymagając doboru skutecznych terapii z pozostałych opcji. Środki immunomodulujące (IMiD), inhibitory proteasomów, przeciwciała monoklonalne i środki alkilujące to główne klasy terapeutyczne MM, z kilkoma opcjami w każdej klasie. Pacjenci, którzy są oporni na jeden lek w klasie, mogą reagować na pokrewny związek lub lek z innej klasy. Jednak zasady wyboru alternatywnych metod leczenia w takich sytuacjach są w pewnym stopniu empiryczne, a badania kliniczne mające na celu poinformowanie o tych wyborach są w toku. Aby rozwiązać te problemy, Komitet Sterujący NCI ds. Szpiczaka Mnogiego utworzył grupę roboczą ds. leczenia nawrotów/oporności w celu przeglądu optymalnych wyborów leczenia, czasu i kolejności (publikacja Kumar 2022). Czynniki warunkujące kolejną terapię po pierwszym nawrocie:, czy w momencie nawrotu stosuje się terapię podtrzymującą i czy chorzy są oporni na terapie podtrzymujące, takie jak lenalidomid, bortezomib lub oba; czy przeciwciało monoklonalne anty-CD38 było częścią terapii początkowej, czy stosowane jako leczenie podtrzymujące lub kontynuowane (np. w warunkach badania klinicznego); cechy charakterystyczne dla choroby w momencie nawrotu, takie jak nawrót biochemiczny w porównaniu z nawrotem klinicznym, czas trwania początkowej odpowiedzi (z krótszymi odpowiedziami identyfikującymi chorobę wysokiego ryzyka), cechy cytogenetyczne wysokiego ryzyka, cechy kliniczne w momencie nawrotu (np. niedokrwistość, nerki dysfunkcja, zmiany kostne) oraz cele terapii, w tym jakość życia; ponadto współistniejące choroby, wcześniejszą toksyczność w wyniku innego leczenia. Kolejne linie leczenia należy modyfikować tak, aby uwzględnić wrażliwość na lub oporność na klasy lub poszczególne leki. Ogólnie rzecz biorąc, podejście do leczenia nawrotu choroby polegało na preferowaniu stosowania schematów trzylekowych, obejmujących co najmniej dwie aktywne klasy leków inne niż steroidy i co najmniej jedną z klasy, na którą pacjent nie był wcześniej narażony. Jeśli klasa leków się powtarzała, należało zastosować inny lek z tej klasy. Takie podejście można zastosować we wcześniejszych nawrotach, ale może być trudniejsze do wdrożenia w późniejszych nawrotach. Badania wykazały, że leki mogą być skutecznie ponownie użyte, zwłaszcza gdy pacjent nie stosował ich przez dłuższy czas, co pozwala na nowe kombinacje w późniejszych etapach (dostępne dane sugerują, że im dłuższy odstęp od poprzedniej ekspozycji, tym bardziej prawdopodobna jest odpowiedź, ale dane dotyczące trwałości odpowiedzi na ponowne leczenie są wciąż ograniczone). Ogólne podejście polegało na kontynuowaniu co najmniej jednego leku w skojarzeniu jako terapia podtrzymująca (jeśli była tolerowana) do progresji choroby. Szybkie postępy w terapii szpiczaka mnogiego pozwalają na rozważenie takich krytycznych kwestii, jak najlepsze kombinacje, odpowiednie sekwencjonowanie i wyniki w określonych populacjach pacjentów. Komitet Sterujący NCI ds. szpiczaka jest zaangażowany w rozwiązanie tych kwestii w przyszłych projektach badań. <u>Leczenie chorych z chorobą oporną lub nawrotową, którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze linie leczenia</u> Szczególnie trudne staje się leczenie pacjentów, którzy otrzymali wcześniej dwie lub więcej linii terapii. Lenalidomid i bortezomib są często stosowane jako część terapii pierwszego rzutu lub przy pierwszym nawrocie. Podczas pierwszych dwóch linii leczenia coraz częściej stosuje się również przeciwciała

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	monoklonalne i karfilzomib. Dlatego w przypadku drugiego nawrotu można zastosować wszystkie leki wymienione do stosowania przy pierwszym nawrocie, których dotychczas nie wypróbowano lub na które pacjent nie okazał się oporny. Autorzy zalecają zatem rozważenie przeprowadzenie badania klinicznego, jeśli jest dostępne. Ponadto wymieniają dostępne dowody naukowe: • badanie dla PomCyDex (pomalidomid+cyklofosfamid+deksametazon) vs Pd (pomalidomid+deksametazon) u chorych, którzy otrzymali wcześniej 4 linie leczenia; • badania dla selineksoru (w skojarzeniu z deksametazonem oraz w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem); • badanie dla BCMA; • badanie ELOQUENT-3 dla **EPd**.
Society for Immunotherapy of Cancer **(SITC 2020)**	**Daratumumab** Daratumumab jest zatwierdzony przez FDA i panel zaleca jego stosowanie w następujących przypadkach: • W skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (DRd) u nowo zdiagnozowanych pacjentów, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych oraz u pacjentów z RRMM, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną terapię. • W skojarzeniu z bortezomibem, melfalanem i prednizonem (DVMP) u nowo zdiagnozowanych pacjentów, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych. • W połączeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem (DVTD) u nowo zdiagnozowanych pacjentów kwalifikujących się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych. • W skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd) u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną terapię. • W skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (DPd) u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie, w tym lenalidomid i PI. • W monoterapii u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej trzy linie leczenia, w tym PI i IMiD, lub którzy są podwójnie oporni na PI i IMiD. Inne kombinacje u nowo zdiagnozowanych pacjentów: • Na podstawie pojawiających się danych (badanie Griffin) panel zalecił DVRd jako jedną z możliwych opcji leczenia indukcyjnego u nowo zdiagnozowanych pacjentów, którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych. • Nie udało się osiągnąć konsensusu dotyczącego stosowania daratumumabu w skojarzeniu z karfilzomibem, lenalidomidem i deksametazonem (DKRd) u nowo zdiagnozowanych pacjentów, którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych. Inne kombinacje w RRMM: • Schemat KdD jest zalecany u pacjentów z RRMM w USA, którzy są oporni na leki immunomodulujące i bortezomib, na podstawie nowych danych z badania CANDOR.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	Elotuzumab • ERd jest zatwierdzony u pacjentów, którzy otrzymali jedną do trzech wcześniejszych terapii. • **EPd jest zatwierdzony u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej dwie wcześniejsze terapie.** • Pacjenci z cytogenetyką wysokiego ryzyka mogą odnieść korzyści ze stosowania elotuzumabu. • Obecnie nie ma zatwierdzonego wskazania do stosowania elotuzumabu w początkowym leczeniu szpiczaka. • W drodze konsensusu schematy zawierające elotuzumab można rozważyć u pacjentów, u których doszło do progresji leczenia schematami zawierającymi daratumumab. • Elotuzumabu nie należy stosować w monoterapii. • Wcześniejsze leczenie elotuzumabem nie jest przeciwwskazaniem do leczenia przeciwciałami anty-CD38. • Zgodnie z konsensusem, schematy zawierające elotuzumab nie są zalecane u pacjentów z szybko rosnącym obciążeniem chorobowym. **Isatuksymab** • IPd jest zatwierdzone i zalecane przez panel dla pacjentów z RRMM, którzy otrzymali wcześniej więcej niż dwie linie terapii. • Chociaż pacjenci z niewydolnością nerek, pacjenci z POChP (przewlekła obturacyjna choroba płuc) i pacjenci z białaczką plazmatyczną zostali wykluczeni z wstępnych badań klinicznych, populacje te można bezpiecznie leczyć izatuksymabem. **Komórki CAR T (limfocyty T zawierające chimeryczny receptor antygenowy, ang. *chimeric antygen receptor*)** • Decyzja o przydatności do terapii komórkami CAR T jest często oparta na potencjalnej toksyczności. W związku z tym należy ocenić wyjściową czynność szpiku kostnego, czynność układu krążenia, wątroby i nerek, a także stan sprawności i stan narządów w odniesieniu do zdolności tolerowania CRS (zespół uwalniania cytokin, ang. *cytokine release syndrome*), a także rozważyć toksyczność, zwłaszcza długotrwałe cytopenie. • Wyniki badań rejestracyjnych i ChPL FDA powinny wskazywać na cechy charakterystyczne choroby, takie jak liczba wcześniejszych terapii przeciwszpiczakowych. • W przypadku pacjentów na wcześniejszym etapie choroby obecność choroby wysokiego ryzyka jest niezaspokojoną potrzebą medyczną i może zmienić kalkulację korzyści/ryzyka na poparcie włączenia do badań terapii komórkowej. • Pacjenci intensywnie leczeni wcześniej, w tym ci, którzy przeszli allo-HSCT, mogą być kandydatami do terapii limfocytami T CAR. • Nie zgłoszono żadnych danych wskazujących na to, że wcześniejsza terapia przeciwciałem bispecyficznym lub ADC (patrz niżej) wpływa na potencjalną skuteczność przyszłej terapii komórkami CAR T lub odwrotnie, a panel zgodził się, że nie ma wystarczających danych, aby

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	przedstawić konsensus. Przyszłe badania powinny starać się odpowiedzieć na to pytanie. **Bispecyficzne przeciwciała angażujące limfocyty T (ang. *bispecific T-cell engagers*, BiTE)** • Jak dotąd nie ma zgody co do optymalnych wskazań do terapii BiTE. Leki te badano u pacjentów, u których doszło do nawrotu / progresji choroby po standardowym leczeniu i byli oporni na ostatnią linię leczenia, w tym PI, IMiD i przeciwciała CD38. **Koniugaty przeciwciało-lek (ang. *antibody-drug conjugates*, ADC)** • Jak dotąd nie ma zgody co do optymalnych wskazań do terapii ADC. Leki badano u pacjentów, u których doszło do nawrotu / progresji choroby po standardowym leczeniu i byli oporni na ostatnią linię leczenia, w tym PI, IMiD i przeciwciała CD38. • Pacjenci z ciężkimi cytopeniami (zwłaszcza małopłytkowością) lub wcześniej istniejącą chorobą rogówki mogą nie kwalifikować się do leczenia ADC belantamabem mafodotyną. • Chociaż pacjenci z wcześniejszym allo-HSCT zostali wykluczeni z badań DREAMM-1 i DREAMM-2, w oparciu o znane mechanizmy działania ADC, można rozważyć u pacjentów z wcześniejszym allo-HSCT leczenie ADC. **Szczepionki** • Panel nie przedstawił żadnych zaleceń dotyczących stosowania szczepionek w szpiczaku. Zachęca do udziału w dobrze zaprojektowanych badaniach klinicznych.
***Medical Scientific Advisory Group* (MSAG 2019)**	Według *Medical Scientific Advisory Group* (MSAG) nie ma jednego standardowego schematu postępowania w przypadku nawrotowego szpiczaka plazmocytowego, a wybór terapii powinien być indywidualny i uwzględniać rodzaj poprzedniej terapii i związaną z nią toksyczność, czas odpowiedzi na poprzednią terapię, tempo postępu choroby oraz ogólny stan chorego. W nawrotowym lub opornym szpiczaku plazmocytowym MSAG zaleca schematy oparte na talidomidzie, lenalidomidzie, pomalidomidzie, bortezomibie, karfilzomibie oraz czynnikach alkilujących, antracyklinach i kortykosteroidach podawanych w monoterapii bądź w różnych skojarzeniach i w różnej kolejności. Nie określono najlepszej sekwencji leczenia. W wytycznych uwzględniono często stosowane schematy leczenia w Australii u pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, przy czym zaznaczono, iż nie są to wszystkie możliwe opcje terapeutyczne. W nawrotowym lub opornym szpiczaku plazmocytowym MSAG zaleca następujące schematy: • oparte na talidomidzie (TAL + DEX, TAL + cyklofosfamid + DEX, TAL + DEX + pegylowana liposomalna doksorubicyna, DEX + TAL + cisplatyna + cyklofosfamid + etopozyd + doksorubicyna, DEX + TAL + cisplatyna + cyklofosfamid + etopozyd), • oparte na lenalidomidzie (LEN + DEX, LEN + cyklofosfamid + DEX, LEN + adriamycyna + DEX; lenalidomid w monoterapii lub w skojarzeniu z kortykosteroidem jest refundowany przez PBS u pacjentów z MM z postępującą chorobą po co najmniej 1 wcześniejszej terapii i którzy przeszli lub nie kwalifikują się do pierwotnego przeszczepu komórek macierzystych),

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	• oparte na pomalidomidzie (POM + DEX [refundowany w leczeniu MM u pacjentów po niepowodzeniu leczenia ≥2 wcześniejszymi terapiami, w tym lenalidomidem i bortezomibem], POM + BOR + DEX [zatwierdzony do leczenia RRMM z co najmniej 1 wcześniejszą linią leczenia, w tym lenalidomidem]), • oparte na bortezomibie (BOR + DEX, cyklofosfamid + BOR + DEX, BOR + doksorubicyna + DEX, BOR + melphalan, BOR + bendamustyna + DEX; bortezomib, w monoterapii lub w skojarzeniu z kortykosteroidem i / lub cyklofosfamidem, jest refundowany przez PBS u pacjentów z MM, u których występuje postępująca choroba po co najmniej 1 wcześniejszej terapii i którzy przeszli lub nie kwalifikują się do pierwotnego przeszczepu komórek macierzystych), • oparte na karfilzomibie (KAR + DEX, KAR + cyklofosfamid + DEX, KAR + talidomid + DEX; karfilzomib w połączeniu z kortykosteroidem jest refundowany przez PBS u pacjentów z MM, u których choroba postępuje po co najmniej 1 wcześniejszej terapii i którzy przeszli lub nie kwalifikują się do pierwotnego przeszczepu komórek macierzystych), • daratumumab (DAR + BOR + DEX, DAR + LEN + DEX, DAR w monoterapii) - zarejestrowany w leczeniu chorych z RRMM, leczonych wcześniej co najmniej 1 terapią zawierającą BOR + DEX lub LEN + DEX oraz u chorych leczonych wcześniej co najmniej 3 terapiami, w tym inhibitorem proteasomu (PI) i lekiem immunomodulującym (IMiD) lub którzy są oporni na inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący, • plitidepsyna (+ DEX) - zarejestrowana do leczenia RRMM po ≥3 wcześniejszych liniach leczenia, w tym IMID lub PI, lub ≥2 wcześniejszych liniach leczenia w przypadku oporności i/lub nietolerancji zarówno na IMID, jak i PI, • chemioterapia (melfalan niemieloablacyjny, cyklofosfamid w wysokich dawkach, bendamustyna). Nie określono najlepszej sekwencji leczenia. Wśród innych opcji leczniczych przytoczono m.in. wyniki badania klinicznego dla **ERd**, na podstawie którego schemat ten uzyskał zatwierdzenie przez TGA w leczeniu chorych z RRMM, którzy otrzymali wcześniej 1-3 terapii, ale nie podlegający refundacji.
Mayo Stratification **(Mayo 2020, Mayo 2017, Rajkumar 2020)**	Leczenie po nawrocie szpiczaka plazmocytowego zależy od charakterystyki nawrotu (łagodny vs agresywny), stanu pacjenta, cech molekularnych choroby i historii leczenia (Mayo 2017). <u>Schematy leczenia pierwszego nawrotu</u> Utrzymanie choroby/utrzymanie leczenia: 1. Pacjent sprawny: • otrzymujący lenalidomid: karflizomib + pomalidomid + deksametazon (KPd); daratumumab + bortezomib + deksametazon (DVd); • otrzymujący bortezomib: daratumumab + lenalidomid + deksametazon (DRd); 2. Łagodny nawrót lub słaby pacjent:

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	• otrzymujący lenalidomid: DVd, iksazomib + cyklofosfamid + deksametazon (ICd), • otrzymujący bortezomib: iksazomib + lenalidomid + deksametazon (IRd), DRd. Przerwanie leczenia: 1. Pacjent sprawny: karfilzomib + lenalidomid + deksametazon (KRd), DRd; 2. Łagodny nawrót lub słaby pacjent: IRd, **elotuzumab + lenalidomid + deksametazon (ERd)**. Przeszczep komórek macierzystych jest opcją dla wybranych pacjentów. <u>Schematy leczenie drugiego i kolejnych nawrotów</u> Pojedyncza oporność (lek immunomodulujący lub inhibitor proteasomu, ale nie obydwa): 1. Oporność na lek immunomodulujący: **DVd**; 2. Oporność na inhibitor proteasomu: DRd [jeżeli oporność na DAR w monoterapii zastosować **elotuzumab**]; Podwójna oporność (lenalidomid oraz bortezomib i/lub iksazomib): 1. Oparty na pomalidomidzie: pomalidomid + deksametazon + daratumumab (DPd) lub isatuksymab [jeżeli oporność na DAR w monoterapii zastosować **elotuzumab**]; 2. Oparty na karfilzomibie: KPd, KRd; Potrójna oporność (lenalidomid, bortezomib i/lub iksazomib, karfilzomib): 1. Pomalidomid + deksametazon + daratumumab (DPd) lub isatuksymab [jeżeli oporność na DAR w monoterapii zastosować **elotuzumab**]; 2. Pomalidomid + cyklofosfamid + deksametazon; Potrójna oporność (bortezomib i/lub iksazomib, lenalidomid, pomalidomid): 1. Oparty na daratumumabie [jeżeli oporność na DAR w monoterapii zastosować **elotuzumab**]; 2. Oparty na leku alkilującym - jeżeli chory wcześniej nieleczony lekiem alkilującym; 3. Inhibitor proteasomu + panobinostat. W przypadku oporności pojedynczej, podwójnej i potrójnej opcją leczniczą jest również przeszczep autologiczny, jeśli chory się do niego kwalifikuje. Poczwórna oporność (lenalidomid, pomalidomid, bortezomib, karflizomib): 1. VDT-PACE (bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, cyklofosfamid, etopozyd) - 2 cykle jeśli jest to możliwe (u chorych starszych lub w słabym stanie sprawności można zastosować CVAD lub zbliżony schemat zamiast VDT-PACE); 2. Przeszczep autologiczny, jeśli chory się do niego kwalifikuje; 3. Niekwalifikujący się do przeszczepu - leczenie terapiami, na które jest znany brak oporności u chorego, np.: • terapia oparta na daratumumabie, • selineksor + pomalidomid + deksametazon, • terapia oparta na panobinostacie, • bendamustyna,

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	• skojarzenie zawierające lek alkilujący (jeżeli brak oporności na czynnik alkilujący), • terapia oparta na antracyklinie (m.in. RAD, VDD, PAD, CHOP). Schematy podane w przypadku publikacji Rajkumar 2020 (napisanej jedynie przez 1 z lekarzy *Mayo Clinic* i z datą wcześniejszą niż Mayo 2020): pierwszy nawrót: 1) chorzy bez oporności na LEN (rozważyć przeszczep autologiczny): DRd (opcja preferowana), KRd, **ERd**, IRd (opcje alteratywne), 2) chorzy oporni na LEN: DVd (opcja preferowana), DPd, IsaPd, KPd, **EPd** (opcje alternatywne); drugi nawrót i kolejne: 1) rozważyć jedną z opcji leczenia pierwszego nawrotu, która zawiera dwa leki, na które pacjent nie jest oporny, 2) dodatkowe opcje: daratumumab dodany do standardowego schematu trójlekowego, VCD, terapia oparta na selineksorze, terapia oparta na bendamustynie, panobinostat dodany do schematu zawierającego PI, ventoclax w przypadku szpiczaka t(11; 14), terapia oparta na antracyklinie.
***International Myeloma Working Group* (IMWG 2021)**	Pierwszy nawrót W przypadku wystąpienia pierwszego nawrotu szpiczaka plazmocytowego należy rozważyć ASCT u pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu. • Chorzy bez oporności na lenalidomid: ○ Preferowane opcje terapeutyczne: DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon) lub KRd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon) ○ Alternatywne opcje terapeutyczne: DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon), Kd (karfilzomib, deksametazon), DKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon), IKd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon), IRd (iksazomib, lenalidomid, deksametazon), ERd (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon), PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon) lub SVd (selineksor, bortezomib, deksametazon) Jeśli daratumumab, izatuksymab lub karfilzomib nie są dostępne: Rd (lenalidomid, deksametazon), Vd (bortezomib, deksametazon), VTd (bortezomib, talidomid, deksametazon), VCd (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon) lub VMP (bortezomib, melfalan, prednizon) • Chorzy oporni na leczenie lenalidomidem: ○ Preferowane opcje terapeutyczne: PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon), DKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon) lub Isa-Kd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon) ○ Alternatywne opcje terapeutyczne: DVd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon), Kd (karfilzomib, deksametazon) ○ Inne opcje terapeutyczne: KPd (karfilzomib, pomalidomid, deksametazon), DPd (daratumumab, pomalidomid, deksametazon) lub IPd (iksazomib, pomalidomid, deksametazon) ○ Jeśli daratumumab, izatuksymab, karfilzomib lub pomalidomid nie są dostępne: VCd (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon), Vd (bortezomib, deksametazon), or VMP (bortezomib, melfalan, prednizon)

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	Drugi i kolejny nawrót • Preferowane opcje terapeutyczne: **każde opcje terapeutyczne dla pierwszego nawrotu, które nie były jeszcze stosowane**; Isa-Pd (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon), DKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon), DPd (daratumumab, pomalidomid, deksametazon) lub Isa-Kd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon) (na podstawie badań III fazy); lub **EPd (elotuzumab, pomalidomid, deksametazon)** lub KPd (karfilzomib, pomalidomid, deksametazon) (na podstawie badań III fazy) Jeśli daratumumab, karfilzomib lub elotuzumab nie są dostępne: PCd (pomalidomid, cyklofosfamid, deksametazon) lub Pd (pomalidomid, deksametazon) • Alternatywne opcje terapeutyczne: selineksor, panobinostat z inhibitorem proteasomu, VdT-PACE, belantamab mafodotin (4 linia) • Inne opcje terapeutyczne (w fazie badań): melflafen, terapia ukierunkowana na BCMA, w tym terapia limfocytami T posiadającymi chimeryczny receptor antygenowy (CART) lub przeciwciałami bispecyficznymi, wetenoklaks u pacjentów z t(11; 14) lub wysokim poziomem BCL2. Dostępną opcją terapeutyczną w przypadku nawrotowego szpiczaka plazmocytowego jest również przeszczep komórek macierzystych. Zalecenia w pierwszym oraz drugim i kolejnym nawrocie szpiczaka plazmocytowego przedstawiono na Rys. 13 i Rys. 14.

Tab. 29. Schematy leczenia chorych z nawrotowym/opornym szpiczakiem plazmocytowym (PGSz 2021).

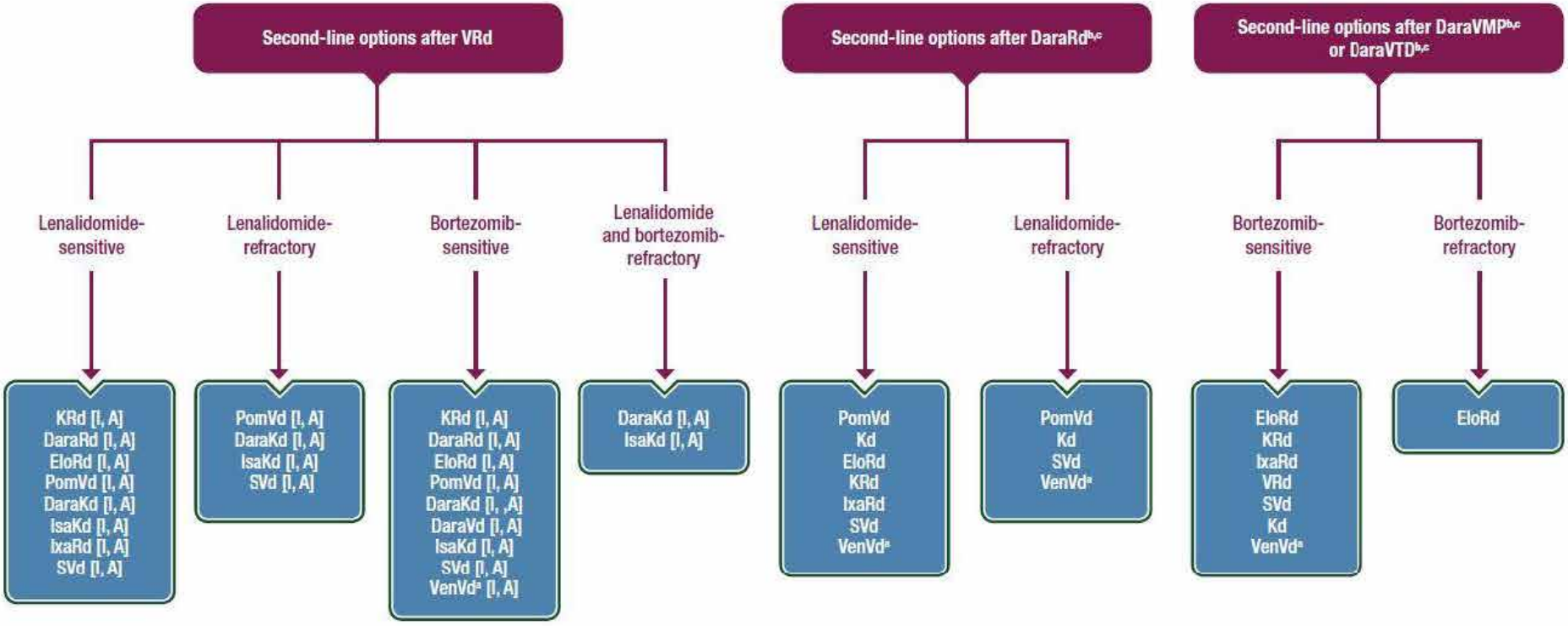
Lek	Dawka	Droga podania	Dzień stosowania	Uwagi
PVD				
Pomalidomid	4 mg	p.o.	1-4	Cykl 21 dni do progresji
Bortezomib	1,3 mg/m^2	i.v. lub s.c.	1, 4, 8, 11 (1 i 8 od 9 cyklu)	
Deksametazon	20 mg (10 mg >75 r.ż.)	p.o.	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11	
DVD				
Daratumumab	16 mg/kg i.v. 1800 mg s.c.	i.v. lub s.c.	co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

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

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

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

Rys. 11. II linia leczenia chorych ze szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali uprzednio lenalidomid, bortezomib, deksametazon lub terapie oparte na daratumumabie (EHA-ESMO 2021).



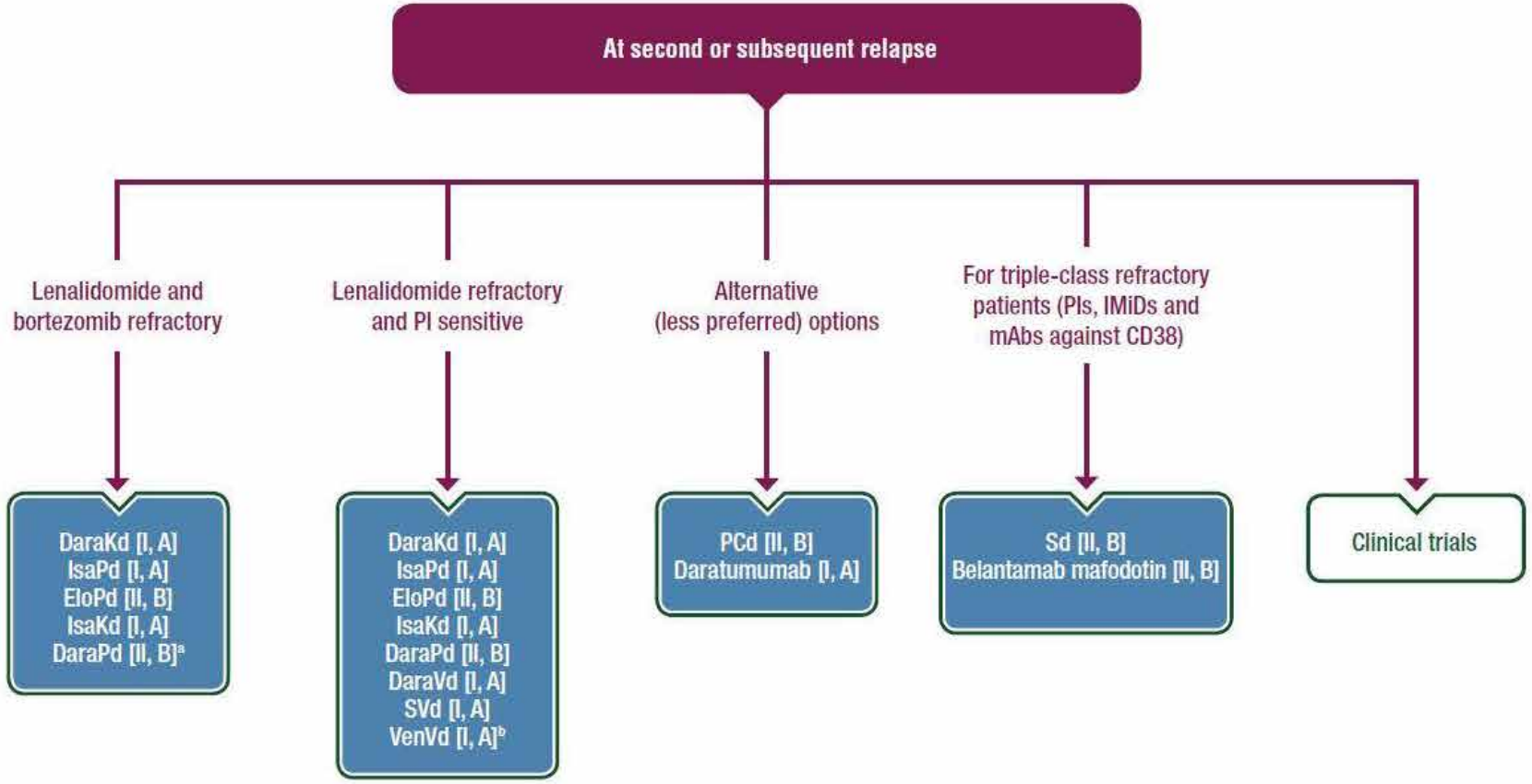
V - bortezomib; R - lenalidomid; d - deksametazon; K - karfilzomib; Dara - daratumumab; Elo - elotuzumab; Pom - pomalidomid; Isa - izatuksymab; Ixa - iksazomib; S - selineksor; Ven - wenetoklaks;

a - pacjenci z t (11; 14);

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

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

Rys. 12. III i kolejne linie leczenia chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (EHA-ESMO 2021).

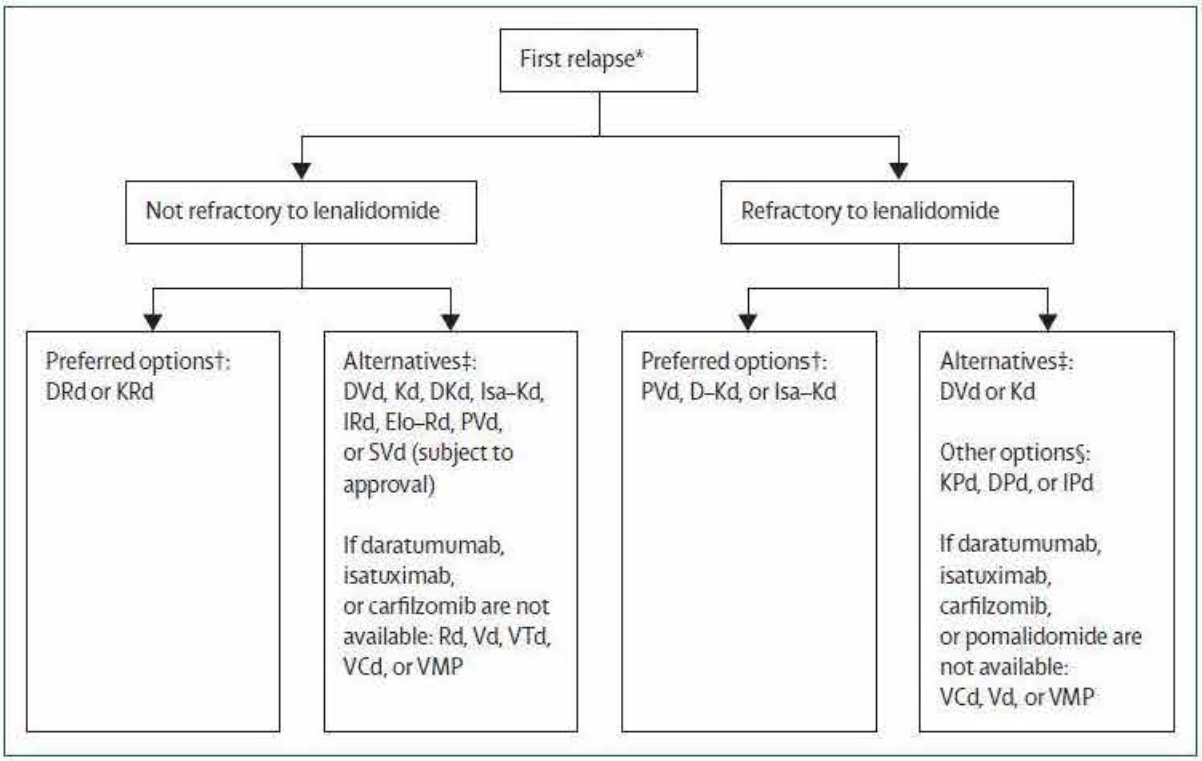


Dara - daratumumab; K - karfilzomib; d - deksametazon; Isa - izatuksymab; Elo - elotuzumab; P - pomalidomid; V - bortezomib; S - selineksor; Ven - wenetoklaks; C - cyklofosfamid;

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

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

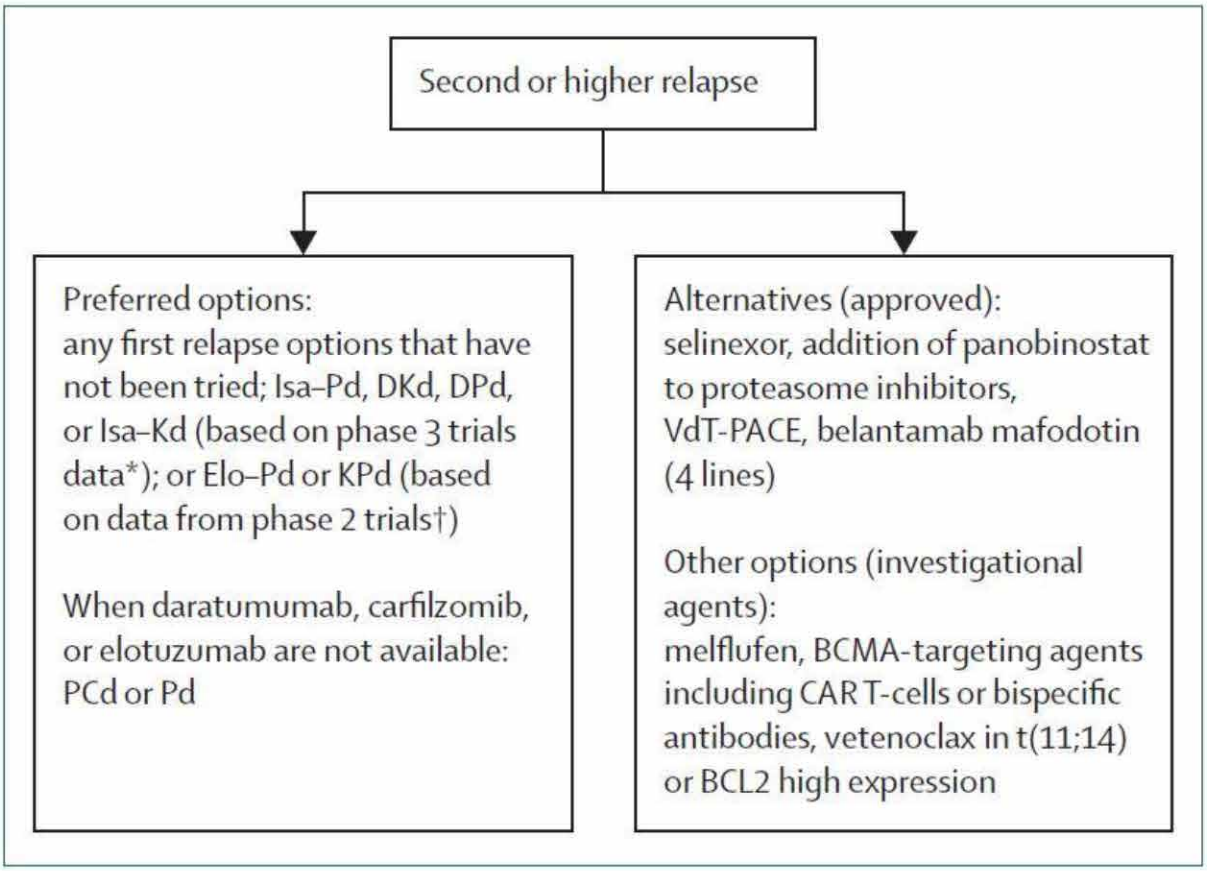
Rys. 13. Schemat leczenia chorych po pierwszym nawrocie szpiczaka plazmocytowego (IMWG 2021).



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

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

Rys. 14. Schemat leczenia chorych po drugim i kolejnym nawrocie szpiczaka plazmocytowego (IMWG 2021).



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

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

Tab. 30. Wytyczne NCCN dotyczące leczenia opornego/nawrotowego szpiczaka plazmocytowego po wcześniejszym leczeniu farmakologicznym (NCCN 2022).[1]

Terapia zalecana we wczesnym nawrocie (1-3 wcześniejsze terapie)	Inne zalecane terapie we wczesnym nawrocie (1-3 wcześniejsze terapie)	Przydatne w określonych warunkach we wczesnym nawrocie (1-3 wcześniejsze terapie)	Terapia dla pacjentów z późnym nawrotem (> 3 wcześniejsze terapie)
• bortezomib/lenalidomid/deksametazon, • karfilzomib/lenalidomid/deksametazon (kat. 1),[2]	• bendamustyna/bortezomib/deksametazon, • bendamustyna/lenalidomid/deksametazon, • bortezomib/doksorubicyna	• bendamustyna, • bortezomib/deksametazon (kat. 1), • karfilzomib/cyklofosfamid/talidomid/deksametazon,	Po co najmniej 4 wcześniejszych terapiach w tym po przeciwciale monoklonalnym anty-CD38, PI i IMiD: • belantamab mafodotin-blmf,

Terapia zalecana we wczesnym nawrocie (1-3 wcześniejsze terapie)	Inne zalecane terapie we wczesnym nawrocie (1-3 wcześniejsze terapie)	Przydatne w określonych warunkach we wczesnym nawrocie (1-3 wcześniejsze terapie)	Terapia dla pacjentów z późnym nawrotem (> 3 wcześniejsze terapie)
• daratumumab/bortezomib/deksametazon (kat. 1), • daratumumab/karfilzomib/deksametazon (kat. 1), • daratumumab/lenalidomid/deksametazon (kat. 1), • iksazomib/lenalidomid/deksametazon (kat. 1),[3] • Isatuksymab-irfc/karfilzomib/deksametazon (kat. 1). Po wcześniejszych 2 terapiach w tym IMiD i PI, i z progresją choroby w trakcie lub w ciągu 60 dni od zakończenia ostatniej terapii: • iksazomib/pomalidomid/deksametazon, • pomalidomid/bortezomib/deksametazon (kat. 1). Po wcześniejszych 2 terapiach w tym LEN i PI: • izatuksymab-irfc/pomalidomid/deksametazon (kat. 1), • daratumumab/pomalidomid/deksametazon (kat. 1).	liposomalna/deksametazon (kat. 1), • bortezomib/cyklofosfamid/deksametazon, • karfilzomib/cyklofosfamid/deksametazon, • karfilzomib (2 razy w tygodniu)/deksametazon (kat. 1), • cyklofosfamid/lenalidomid/deksametazon, • daratumumab/cyklofosfamid/bortezomib/deksametazon, • elotuzumab/bortezomib/deksametazon, • elotuzumab/lenalidomid/deksametazon (kat. 1), • iksazomib/cyklofosfamid/deksametazon, • selineksor/bortezomib/deksametazon (raz w tygodniu) (kat. 1). Po wcześniejszych 2 terapiach w tym IMiD i PI, i z progresją choroby w trakcie lub w ciągu 60 dni od zakończenia ostatniej terapii: • pomalidomid/karfilzomib/deksametazon,	• karfilzomib (co tydzień)/deksametazon, • cyklofosfamid w wysokich dawkach lub frakcjonowany, • iksazomib/deksametazon, • lenalidomid/deksametazon (kat. 1),[4] • selineksor/daratumumab/deksametazon, • wenetoklaks/deksametazon tylko dla chorych z t(11;14), • selineksor/karfilzomib/deksametazon. Po wcześniejszych 2 terapiach w tym BOR i IMiD: • panobinostat/karfilzomib, • panobinostat/lenalidomid/deksametazon. Po wcześniejszych 2 terapiach w tym IMiD i PI, i z progresją choroby w trakcie lub w ciągu 60 dni od zakończenia ostatniej terapii: • pomalidomid/deksametazon (kat. 1),[4] • selineksor/pomalidomid/deksametazon.	• idecabtagene vicleucel, • ciltacabtagene autoleucel. Po co najmniej 4 wcześniejszych terapiach i w przypadku oporności na przynajmniej 2 PI, przynajmniej 2 IMiD i na przeciwciało monoklonalne anty-CD38: • selineksor/deksametazon.

Terapia zalecana we wczesnym nawrocie (1-3 wcześniejsze terapie)	Inne zalecane terapie we wczesnym nawrocie (1-3 wcześniejsze terapie)	Przydatne w określonych warunkach we wczesnym nawrocie (1-3 wcześniejsze terapie)	Terapia dla pacjentów z późnym nawrotem (> 3 wcześniejsze terapie)
	• pomalidomid/cyklofosfamid/deksametazon. Po wcześniejszych 2 terapiach w tym LEN i PI: • **elotuzumab/pomalidomid/deksametazon.**	W leczeniu agresywnego PCM: • deksametazon/cyklofosfamid/etopozyd/cisplatyna (DCEP), • deksametazon/talidomid/cisplatyna/doksorubicyna/cyklofosfamid/etopozyd (DT-PACE)[12] ± bortezomib (VTD-PACE). Po co najmniej 3 wcześniejszych terapiach w tym PI i IMiD lub w przypadku podwójnej oporności - na PI i IMiD: • daratumumab.	

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

[1] wybrane, ale nie wszystkie schematy; kolejność przypadkowa, wybór właściwego schematu w oparciu o kontekst kliniczny nawrotu; ASCT może być rozważany u kwalifikujących się pacjentów, którzy nie mieli wcześniej przeszczepienia lub mieli przesłużoną odpowiedź na początkowe przeszczepienie; jeżeli któryś ze schematów był używany wcześniej jako schemat indukujący (ang. *primary induction*) i nawrót pojawił się po >6 mies., ten sam schemat może zostać powtórzony;

[2] do badań klinicznych dla tych schematów włączono chorych wcześniej nieleczonych lenalidomidem lub ze szpiczakiem plazmocytowym wrażliwym na leczenie lenalidomidem; u pacjentów z chorobą oporną na LEN należy rozważyć schemat trójlekowy bez LEN;

[3] schematy włączone do kategorii po 1-3 wcześniejszych terapiach mogą być użyte również w późniejszym przebiegu choroby; powinno próbować się stosować leki/klasy leków, których pacjenci wcześniej nie otrzymali lub otrzymali więcej niż 1 linię wcześniej;

[4] do rozważenia LEN lub POM w monoterapii u pacjentów z nietolerancją na sterydy;

Podsumowanie

Opcji terapeutycznych leczenie szpiczaka plazmocytowego jest dużo a obecny stan wiedzy nie pozwala jednoznacznie wskazać optymalnej sekwencji terapii. Wobec tego nie można sformułować jednolitego standardu postępowania w nawrocie szpiczaka i zaleca się zindywidualizowane podejście do chorego w oparciu o ogólne wskazówki. Wybór sposobu leczenia nawrotu lub progresji jest uwarunkowany szeregiem czynników takich jak stan biologiczny, wiek, choroby współistniejące, stosowane wcześniej leczenie w kontekście nie tylko skuteczności, ale także toksyczności oraz preferencje pacjenta (PGSz 2021).

Specyfika leczenia szpiczaka plazmocytowego oraz dostęp do monoterapii i terapii skojarzonej dają szansę na indywidualizację leczenia i poszukiwania nowych leków (schematów) leczenia, które będę skutecznie kontrolować przebieg choroby oraz wydłużać czas między kolejnymi nawrotami u konkretnego chorego. Leczenie skojarzone na bazie elotuzumabu stanowi nową opcję terapeutyczną dla chorych z RR PCM.

2.2 Wybór i liczebność populacji docelowej

Populację docelową stanowią dorośli chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia, co odpowiada wskazaniu rejestracyjnego dla EPd (Empliciti ChPL).

[redacted]

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

[redacted]

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

3 Interwencja

Analizowaną interwencją jest elotuzumab (Empliciti®, Bristol Myers Squibb) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EPd) w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytowego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia. Dane dotyczące pomalidomidu i deksametazonu przedstawiono w innych rozdz. 4.2.1 i 7.4.2.

Elotuzumab jest humanizowanym rekombinowanym przeciwciałem typu IgG1. Elotuzumab jest pierwszym w swojej klasie przeciwciałem immunostymulującym skierowanym przeciw sygnałowej cząsteczce aktywacji limfocytów (Empliciti ChPL).

Skuteczność i bezpieczeństwo terapii w schemacie EPd zostało udowodnione w badaniu ELOQUENT-3 . Mediana czasu do progresji choroby przy użyciu schematu EloPD wyniosła 10,3 miesiąca. Porównując z wynikami schematu Pd (4,7 miesiąca), dołączenie elotuzumabu pozwala na **ponad dwukrotne wydłużenia przeżycia wolnego od progresji** w tej populacji pacjentów (Dimpoluos 2018).

Elotuzumab jest zarejestrowany w EU od 2016 roku. Schemat EloPD jest refundowany w 7 krajach Unii Europejskiej (dane Wnioskodawcy).

W leczeniu szpiczaka stosuje się schematy wielolekowe oparte o leki immunomodulujące i/lub inhibitory proteasomu i/lub przeciwciała monoklonalne (od 2 do 4 leków w terapii skojarzonej) w kilku liniach leczenia. Lepiej rokujący pacjenci są poddawani procedurze ASCT. W polskiej praktyce klinicznej w pierwszej linii stosowane są schematy oparte o bortezomib, a w drugiej oparte o lenalidomid.

Schemat EloPD byłby stosowany głównie w 3 i 4 linii leczenia u pacjentów, u których zastosowano wcześniej schematy z użyciem lenalidomidu i bortezomibu. Byłaby to grupa pacjentów:

- których w obecnych realiach byłby planowany do stosowania schemat PD, jednak ze względu na **wysokie bezpieczeństwo** elotuzumabu, możliwe jest zastosowanie skuteczniejszego, trójlekowego schematu EPd;
- którzy są w większości oporni na schematy oparte o lenalidomid i bortezomib. Zastosowanie połączenia dwóch nowych, niestosowanych wcześniej w terapii leków (elotuzumab+pomalidomid) pozwoli na skuteczniejsze przełamywanie oporności.

3.1 Dane produktu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące elotuzumabu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA; Empliciti ChPL). Dane na temat pozostałych składowych wchodzących w skład schematu EPd, tj. pomalidomidu i deksametazonu przedstawiono w rozdz. 4.2.1 i 7.4.2.

Tab. 32. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Empliciti® proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu): 300 mg, 400 mg.
Kod ATC i nazwa grupy	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne. Kod ATC: L01XC23
Substancja czynna	elotuzumab
Wskazanie rejestracyjne	Elotuzumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem jest wskazany w leczeniu szpiczaka plazmocytowego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej jedną terapię. Elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem jest wskazany w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytowego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.
Wnioskowane wskazanie	Elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem jest wnioskowany w leczeniu nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocytowego u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.
Dawkowanie dla terapii skojarzonej z deksametazonem i bortezomibem	Leczenie elotuzumabem powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu szpiczaka plazmocytowego. <u>Premedykacja w celu zapobiegania reakcji na wlew</u> U pacjentów należy zastosować następującą premedykację na 45-90 minut przed podaniem wlewu elotuzumabu: • Deksametazon 8 mg dożylnie • Antagonista receptora H1: difenhydramina (25-50 mg doustnie lub dożylnie) bądź równoważną ilość innego antagonisty receptora H1. • Antagonista receptora H2: ranitydyna (50 mg dożylnie lub 150 mg doustnie) bądź równoważną ilość innego antagonisty receptora H2. • Paracetamol (650-1 000 mg doustnie). <u>Postępowanie w przypadku reakcji na wlew</u> W przypadku wystąpienia reakcji na wlew stopnia ≥ 2. podczas podawania elotuzumabu wlew należy przerwać. Po zmniejszeniu nasilenia reakcji do stopnia ≤ 1. wlew elotuzumabu należy wznowić z prędkością 0,5 ml/min i można go stopniowo zwiększać w tempie 0,5 ml/min co 30 minut, monitorując jego tolerancję do prędkości wlewu, przy jakiej wystąpiła reakcja na wlew. Jeśli nie nastąpi nawrót reakcji na wlew, można kontynuować zwiększanie prędkości wlewu. U pacjentów, u których wystąpiła reakcja na wlew, należy monitorować parametry życiowe co 30 minut przez 2 godziny po zakończeniu wlewu elotuzumabu. W przypadku ponownego

	wystąpienia reakcji na wlew, wlew elotuzumabu należy przerwać i nie wznawiać już tego dnia. Bardzo ciężkie reakcje na wlew (stopnia ≥ 3.) mogą wymagać całkowitego zakończenia terapii elotuzumabem i zastosowania leczenia doraźnego. <u>Dawkowanie w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem</u> Leczenie należy kontynuować do czasu wystąpienia progresji choroby lub nietolerowanych objawów Toksyczności. Czas trwania każdego cyklu leczenia wynosi 28 dni. Zalecana dawka elotuzumabu wynosi 10 mg/kg mc., podawana dożylnie co tydzień w 1., 8., 15. i 22. dniu przez pierwsze dwa cykle, a następnie 20 mg/kg mc. podawane w 1. dniu każdego cyklu leczenia. Zalecana dawka pomalidomidu wynosi 4 mg doustnie, raz na dobę, w dniach 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli, podawana co najmniej 2 godziny po zakończeniu wlewu elotuzumabu, gdy podawane są w tym samym dniu. Deksametazon należy podawać według następującego schematu: • W dniach, w których podawany jest elotuzumab, pacjentom w wieku ≤ 75 lat należy podać deksametazon w dawce 28 mg doustnie od 3 do 24 godzin przed podaniem wlewu elotuzumabu oraz w dawce 8 mg dożylnie, od 45 do 90 minut przed podaniem wlewu elotuzumabu, a w przypadku pacjentów w wieku > 75 lat należy podać deksametazon w dawce 8 mg doustnie od 3 do 24 godzin przed podaniem wlewu elotuzumabu oraz w dawce 8 mg dożylnie, od 45 do 90 minut przed podaniem wlewu elotuzumabu. • W dni, w które elotuzumab nie jest podawany, natomiast zaplanowane jest podanie dawki deksametazonu (8., 15. i 22. dzień cyklu 3. i wszystkich kolejnych cykli), deksametazon należy podawać w dawce 40 mg doustnie pacjentom w wieku ≤ 75 lat i w dawce 20 mg doustnie pacjentom w wieku > 75 lat. <u>Opóźnienie podania dawki, przerwanie lub całkowite zakończenie leczenia</u> W przypadku opóźnienia, przerwania lub całkowitego zakończenia podawania jednego leku ze schematu, leczenie pozostałymi produktami leczniczymi można kontynuować zgodnie ze schematem. Natomiast w przypadku opóźnienia lub odstawienia doustnego lub dożylnego deksametazonu, decyzja o dalszym podawaniu elotuzumabu powinna być oparta na ocenie klinicznej (np. ryzyka reakcji nadwrażliwości).
Droga podania	Podanie dożylne (prędkość wlewu patrz Emliciti ChPL)
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Elotuzumab jest immunostymulującym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, którego działanie jest specyficznie ukierunkowane na białko SLAMF7 (należące do rodziny cząsteczek sygnalizujących aktywację limfocytów 7). Ekspresja białka SLAMF7 jest bardzo wysoka w komórkach szpiczaka plazmocytowego, niezależnie od nieprawidłowości cytogenetycznych. Ekspresja białka SLAMF7 jest obserwowana

	również w komórkach NK (ang. *natural killer*, NK), prawidłowych komórkach plazmatycznych i innych komórkach układu odpornościowego, w tym w niektórych podgrupach limfocytów T, monocytach, limfocytach B, makrofagach i pDC (plazmocytoidalne komórki dendrytyczne), lecz nie jest wykrywana w prawidłowych tkankach miąższowych ani krwiotwórczych komórkach macierzystych. Elotuzumab bezpośrednio aktywuje komórki NK zarówno poprzez szlak SLAMF7, jak i receptory Fc, wzmacniając działanie przeciwszpiczakowe w warunkach in vitro. Działanie elotuzumabu jest również skierowane na białko SLAMF7 w komórkach szpiczakowych i przez interakcję z receptorami Fc na specyficznych komórkach układu immunologicznego przyczynia się do zabijania komórek szpiczakowych na drodze cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. *antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC), w której pośredniczą komórki NK i na drodze fagocytozy komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. *macrophage mediated antibody dependant cellular phagocytosis*, ADCP), w której uczestniczą makrofagi. W modelach nieklinicznych elotuzumab wykazywał działanie synergiczne, gdy był stosowany w połączeniu z lenalidomidem, pomalidomidem lub bortezomibem.

Tab. 33. Zalecany schemat dawkowania elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem.

Cykl	**28-dniowe cykle 1. i 2.**				**28-dniowe cykle 3. i kolejne**			
Dzień cyklu	1	8	15	22	1	8	15	22
Premedykacja	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK			
Empliciti (mg/kg mc.) podanie dożylne	10	10	10	10	20			
Pomalidomid (4 mg) podanie doustne	1.-21. dzień				1.-21. dzień			
Deksametazon (mg) podanie dożylne	8	8	8	8	8			
Deksametazon (mg) podanie doustne ≤ 75 roku życia	28	28	28	28	28	40	40	40
Deksametazon (mg) podanie doustne > 75 roku życia	8	8	8	8	8	20	20	20

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W tabeli poniżej przestawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 34. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 maja 2016 r. Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/16/1088/001-002
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Elotuzumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem jest wskazany w leczeniu szpiczaka plazmocytowego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej jedną terapię. Elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem jest wskazany w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytowego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.
Status leku sierocego	Brak*
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. Standardowo okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania.**

* Otrzymał status leku sierocego w dniu 9 sierpnia 2012 r., ale został wykreślony ze wspólnotowego rejestru sierocych produktów leczniczych przez Komisję Europejską w kwietniu 2016 r. w momencie przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu; ** Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

3.1.2 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.1.3 Przedawkowanie

U jednego pacjenta zgłoszono przedawkowanie elotuzumabu w dawce 23,3 mg/kg mc. stosowanego w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem. U pacjenta tego nie wystąpiły objawy, nie wymagał on żadnego leczenia z powodu przedawkowania i mógł kontynuować terapię elotuzumabem.

W przypadku przedawkowania pacjentów należy uważnie monitorować w celu wykrycia objawów przedmiotowych lub podmiotowych działań niepożądanych, a w razie potrzeby należy zastosować odpowiednie leczenie objawowe.

3.1.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa elotuzumabu zostały oszacowane na podstawie danych uzyskanych od łącznie 682 pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, leczonych elotuzumabem w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem (451 pacjentów), bortezomibem i deksametazonem (103 pacjentów) lub pomalidomidem i deksametazonem

(128 pacjentów), uczestniczących w 8 badaniach klinicznych. Większość działań niepożądanych wykazywała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.).

Najcięższym działaniem niepożądanym, które może wystąpić podczas leczenia elotuzumabem, jest zapalenie płuc.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (występującymi u > 10% pacjentów) podczas leczenia elotuzumabem były reakcje związane z wlewem, biegunka, półpasiec, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, kaszel, zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, limfopenia i zmniejszenie masy ciała.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane zgłaszane u 682 pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, których leczono elotuzumabem w 8 badaniach klinicznych.

Reakcje te sklasyfikowano według układów narządów i według częstości. Częstości sklasyfikowano jako: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000); i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 35. Działania niepożądane u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym leczonych elotuzumabem.

Klasy układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania	Częstość występowania w stopniu 3./4.
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Półpasiec[a]	Często	Niezbyt często
	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	Bardzo często	Częstość nieznana
	Zapalenie płuc[b]	Bardzo często	Często
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Bardzo często	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Limfopenia[c]	Bardzo często	Często
	Leukopenia	Często	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna	Niezbyt często	Niezbyt często
	Nadwrażliwość	Często	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Zmiany nastroju	Często	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często	Niezbyt często
	Niedoczulica	Często	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Zakrzepica żył głębokich	Często	Często
Zaburzenie układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel[d]	Bardzo często	Niezbyt często
	Ból w jamie ustno-gardłowej	Często	Częstość nieznana

Klasy układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania	Częstość występowania w stopniu 3./4.
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nocne poty	Często	Częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w klatce piersiowej	Często	Często
	Zmęczenie	Bardzo często	Często
	Gorączka	Bardzo często	Często
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała	Bardzo często	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcja na wlew	Często	Niezbyt często

[a] Termin „półpasiec" obejmuje następujące schorzenia: półpasiec, opryszczka jamy ustnej i zakażenie wirusem półpaśca.

[b] Termin „zapalenie płuc" obejmuje następujące schorzenia: zapalenie płuc, atypowe zapalenie płuc, odoskrzelowe zapalenie płuc, płatowe zapalenie płuc, bakteryjne zapalenie płuc, grzybicze zapalenie płuc, grypowe zapalenie płuc i pneumokokowe zapalenie płuc.

[c] Termin „limfopenia" obejmuje następujące schorzenia: limfopenia i spadek liczby limfocytów.

[d] Termin „kaszel" obejmuje następujące schorzenia: kaszel, kaszel z odkrztuszaniem i zespół przewlekłego kaszlu związany z górnymi drogami oddechowymi.

W poniższej tabeli przedstawiono zależne od ekspozycji częstości występowania działań niepożądanych (wszystkie stopnie i stopnia 3./4.) w badaniu CA204125, badaniu klinicznym z udziałem pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym porównującym leczenie elotuzumabem w połączeniu z pomalidomidem i deksametazonem (N = 60) do leczenia pomalidomidem i deksametazonem (N = 55).

Tab. 36. Zależne od ekspozycji częstości występowania działań niepożądanych u pacjentów leczonych elotuzumabem w porównaniu z pacjentami leczonymi pomalidomidem

deksametazonem [obejmuje wielokrotne wystąpienia powikłań u wszystkich leczonych pacjentów] w badaniu CA204125.

Klasy układów i narządów	EPd, N=60				Pd, N=55			
	Wszystkie stopnie		Stopień 3/4		Wszystkie stopnie		Stopień 3/4	
	Liczba zdarzeń	Wskaźnik (wskaźnik częstości/ 100 pacjentolat)	Liczba zdarzeń	Wskaźnik (wskaźnik częstości/ 100 pacjentolat)	Liczba zdarzeń	Wskaźnik (wskaźnik częstości/ 100 pacjentolat)	Liczba zdarzeń	Wskaźnik (wskaźnik częstości/ 100 pacjentolat)
Kaszel[a]	12	25,2	1	2,1	9	26,2	-	-
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	12	25,2	-	-	10	29,1	-	-
Zapalenie górnych dróg oddechowych	9	18,9	-	-	10	29,1	1	2,9
Leukopenia	13	27,3	9	18,9	3	8,7	2	5,8
Limfopenia[b]	10	21,0	6	12,6	1	2,9	1	2,9
Zapalenie płuc[c]	6	12,6	4	8,4	9	26,2	8	23,3
Półpasiec[d]	5	10,5	-	-	3	8,7	-	-
Reakcja na wlew	2	4,2	1	2,1	1	2,9	-	-
Ból w klatce piersiowej	2	4,2	-	-	1	2,9	-	-
Nocne poty	1	2,1	-	-	-	0,0	-	-
Niedoczulica	1	2,1	-	-	1	2,9	-	-
Zmiany nastroju	1	2,1	-	-	1	2,9	-	-

EPd — elotuzumab + pomalidomid + deksametazon; Pd — pomalidomid + deksametazon.

[a] Termin „kaszel" obejmuje następujące schorzenia: kaszel, kaszel z odkrztuszaniem i zespół przewlekłego kaszlu związany z górnymi drogami oddechowymi.

[b] Termin „limfopenia" obejmuje następujące schorzenia: limfopenia i zmniejszenie liczby limfocytów.

[c] Termin „zapalenie płuc" obejmuje następujące schorzenia: zapalenie płuc, atypowe zapalenie płuc, odoskrzelowe zapalenie płuc, płatowe zapalenie płuc, bakteryjne zapalenie płuc, grzybicze zapalenie płuc, grypowe zapalenie płuc i pneumokokowe zapalenie płuc.

[d] Termin „półpasiec" obejmuje następujące schorzenia: półpasiec, opryszczka jamy ustnej i zakażenie wirusem półpaśca.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcja na wlew

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym reakcje na wlew zgłaszano u 3% pacjentów leczonych elotuzumabem w połączeniu pomalidomidem i deksametazonem (N = 60). W badaniu CA204125 wszystkie zgłoszone reakcje na wlew wystąpiły w czasie pierwszego cyklu leczenia i były ≤ stopnia 2.

Zakażenia

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (CA204125) zakażenia zgłaszano odpowiednio u 65% pacjentów w grupie leczonej elotuzumabem w połączeniu z pomalidomidem i deksametazonem (N = 60) i u 65,5% pacjentów w grupie leczonej pomalidomidem i deksametazonem (N = 55). Zakażenia stopnia 3. do 4. obserwowano odpowiednio u 13,3% i 21,8% pacjentów leczonych elotuzumabem w połączeniu z pomalidomidem i deksametazonem, oraz leczonych pomalidomidem i deksametazonem. Zakażenia zakończone zgonem (tj. zakażenia stopnia 5.) występowały rzadko i zgłaszano je u 5% pacjentów leczonych elotuzumabem w połączeniu z pomalidomidem i deksametazonem oraz u 3,6% pacjentów leczonych pomalidomidem i deksametazonem.

Wtórne złośliwe nowotwory pierwotne

Nie stwierdzono przypadków drugiego, pierwotnego nowotworu (ang. *Second Primary Malignancy*, SPM) u pacjentów w grupie badanej leczonej elotuzumabem w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (N = 60), natomiast stwierdzono 1 (1,8%) przypadek w grupie leczonej pomalidomidem i deksametazonem (N = 55) w badaniu CA204125.

Immunogenność

Podobnie jak w przypadku wszystkich białek stosowanych w celach terapeutycznych, istnieje możliwość wystąpienia reakcji immunologicznej na elotuzumab.

W grupie 390 pacjentów uczestniczących w czterech badaniach klinicznych, których leczono elotuzumabem i u których oceniono obecność przeciwciał przeciwko produktowi, u 72 pacjentów (18,5%) uzyskano dodatni wynik oznaczenia tych przeciwciał pojawiających się w trakcie leczenia w badaniu metodą elektrochemiluminescencyjną (ang. *electrochemiluminescent*, ECL).

W grupie 53 pacjentów uczestniczących w badaniu CA204125, których leczono elotuzumabem i u których oceniono obecność przeciwciał przeciwko produktowi, u 19 pacjentów (36%) uzyskano dodatni wynik oznaczenia tych przeciwciał wykrywanych w trakcie leczenia w badaniu metodą ECL, przy czym u 1 pacjenta dodatni wynik utrzymywał się. U tych 19 pacjentów przeciwciała przeciw lekowi pojawiły się w ciągu 2 miesięcy od rozpoczęcia leczenia elotuzumabem. Przeciwciała skierowane przeciw lekowi zanikły po upływie 2 do 3 miesięcy u 18 (95%) spośród 19 pacjentów. Obecność przeciwciał neutralizujących stwierdzono u 2 spośród 53 pacjentów

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Obecnie w Polsce leczenie szpiczaka plazmocytowego EPd nie jest refundowane zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ).

3.2.1 Warunki refundacji dla EPd

Wnioskowane warunki objęcia refundacja obejmują rozszerzenie wskazań programu lekowego B.54 (Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego) o nowe wskazanie refundacyjne: elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytowego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia. W związku z tym, że elotuzumab nie jest refundowany w żadnym wskazaniu w Polsce, wymagane będzie utworzenie nowej grupy limitowej dla elotuzumabu (z kolei pomalidomid i deksametazon są refundowane w Polsce, Obwieszczenie MZ).

Tab. 37. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatny (0,00 PLN)
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa: Elotuzumab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

Tab. 38. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie elotuzumabem w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Do programu kwalifikowani są pacjenci: 1) z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, 2) w wieku 18 lat i powyżej, 3) u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu; 4) u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniej linii leczenia. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.
Monitorowanie w programie	**Badania przy kwalifikacji** 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) stężenie wapnia w surowicy; 3) AspAT, AlAT; 4) stężenie bilirubiny; 5) stężenie kreatyniny;

	6) klirens kreatyniny; 7) stężenie białka M; 8) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kośćca do decyzji lekarza) Badania powinny być wykonane w ciągu nie więcej niż 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia. W dniu kwalifikacji i nie wcześniej niż 7 dni przed wydaniem leku pacjentkom mogącym zajść w ciążę należy wykonać test ciążowy o czułości min. 25mIU/ml. **Monitorowanie leczenia**: **Przed każdym cyklem leczenia**: 1) morfologia krwi ze wzorem odsetkowym, 2) test ciążowy o czułości min. 25mIU/ml u pacjentek mogących zajść w ciążę, zgodnie z zaleceniami z Charakterystyki Produktu Leczniczego. **Ocena skuteczności**: Po 6. cyklu leczenia należy wykonać: • stężenie wapnia w surowicy; • AspAT, AlAT; • stężenie bilirubiny; • stężenie kreatyniny; • klirens kreatyniny; • stężenie białka M; • niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kośćca do decyzji lekarza). Zalecane jest oznaczenie stężenia białka M w surowicy lub moczu nie rzadziej niż co 2 cykle leczenia. **Monitorowanie programu**: 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie kontynuuje się do progresji choroby i/lub wystąpienia nietolerancji leku zgodnie z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego.
Kryteria wyłączenia z programu	**Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo**: • bezwzględna liczba neutrofili <1 x10^9/l i/lub liczba płytek krwi <50 x10^9/l, za wyjątkiem cytopenii wynikających z choroby podstawowej; • ciąża; • niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn);

	• nadwrażliwość na pomalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą. • nadwrażliwość na elotuzumab lub którąkolwiek substancję pomocnicza. **Kryteria zakończenia udziału w programie** 1) progresja choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia;

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla EPd

Wnioskowane warunki objęcia refundacja obejmują rozszerzenie wskazań programu lekowego B.54 (Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego) o nowe wskazanie refundacyjne: elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytowego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.

Elotuzumab nie jest obecnie refundowany w żadnej grupie limitowej.

1. **Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do elotuzumabu** – brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej (Ustawa refundacyjna).
2. **Nie zidentyfikowano również grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do elotuzumabu, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków** – brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej (Ustawa refundacyjna).

Elotuzumab jest lekiem, co oznacza, że art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania (Ustawa refundacyjna).

W Analizie klinicznej wykazano, że stosowanie elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem – spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy zezwalających na utworzenie nowej grupy limitowej (patrz: Analiza kliniczna, Ustawa refundacyjna).

W związku z powyższym, ze względu na brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy i zapisów art. 15 ust. 3 pkt 2 wskazujących na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej oraz uzyskiwane efekty zdrowotne i dodatkowe efekty zdrowotne wykazane w ramach Analizy klinicznej (spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 zezwalających na utworzenie odrębnej grupy limitowej) wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto.

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN (Ustawa refundacyjna).

W związku z powyższym, elotuzumab kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

Przyjęto, że podstawę limitu wyznaczać będzie opakowanie zawierające 400 mg elotuzumabu (Empliciti 400 mg).

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

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

Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTMiT dotyczące innych terapii stosowanych w szpiczaku plazmocytowym przedstawiono w aneksie (patrz rozdz. 7.3).

3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla elotuzumabu w analizowanym wskazaniu. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (dostęp 04.07.2022 r.):

- Wielka Brytania – http://www.nice.org.uk/;
- Szkocja – http://www.scottishmedicines.org.uk/;
- Walia – http://www.awmsg.org/;
- Irlandia – http://www.ncpe.ie/;
- Francja – http://www.has-sante.fr/;
- Holandia – http://www.zorginstituutnederland.nl/;
- Niemcy – https://www.g-ba.de/ oraz https://www.iqwig.de/;
- Australia – http://www.health.gov.au/ oraz http://www.pbs.gov.au/;
- Nowa Zelandia – http://www.pharmac.health.nz/;
- Kanada – http://www.cadth.ca/;
- Szwecja – http://www.sbu.se/en/;
- Norwegia – https://www.fhi.no/en/.

Tab. 41. Rekomendacje refundacyjne dla EPd.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2018 (NICE GID-TA10353)	EPd w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego po 2 wcześniejszych terapiach	Zawieszono (brak podania powodu)
SMC 2021	EPd w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytowego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia	Nie zalecany w związku z brakiem przedłożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny
AWMSG 2019 (AWMSG 3743)	EPd w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytowego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia	Brak rekomendacji ze względu na to, że produkt podlega ocenie NICE
NCPE	-	Nie odnaleziono rekomendacji
HAS	-	Nie odnaleziono rekomendacji
NHCI	-	Nie odnaleziono rekomendacji
G-BA 2020 (G-BA 2020) G-BA 2021 (G-BA 2021)	EPd w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytowego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia	Stwierdzono znaczną dodatkową korzyść EPd w stosunku do Pd w oparciu o wyniki badania klinicznego porównującego EPd z Pd w docelowej populacji chorych (ELOQUENT-3). W ramach aktualizacji (2021) wskazano nowe komparatory, tj. V+pegylowana liposomalna doksorubicyna, Vd, Rd, ERd, KRd, Kd, DRd, DVd. Przedstawiono zestawienie kosztów EPd z nowymi komparatorami.
IQWiG 2019/2020 (IQWiG 2019, IQWiG 2020) IQWIG 2021 (IQWIG 2021)	EPd w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytowego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia	Stwierdzono dodatkową korzyść EPd w stosunku do Pd w oparciu o wyniki badania klinicznego porównującego EPd z Pd w docelowej populacji chorych (ELOQUENT-3). W ramach aktualizacji (2021) wskazano nowe komparatory, tj. V+pegylowana liposomalna doksorubicyna, Vd, Rd, ERd, KRd, Kd, DRd, DVd. Przedstawiono zestawienie kosztów EPd z nowymi komparatorami.
Australian Goverment Department of Health	-	Nie odnaleziono rekomendacji

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
PBAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji
PHARMAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji
CADTH	-	Nie odnaleziono rekomendacji
SBU	-	Nie odnaleziono rekomendacji
FHI	-	Nie odnaleziono rekomendacji

3.2.5 Refundowane technologie medyczne

Elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EPd) nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ) obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu B. (Leki dostępne w ramach programu lekowego) w rozpoznaniu C90.0 są następujące substancje czynne (kryteria włączenia i wykluczenia z programu patrz tabela poniżej):

- lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Rd),
- lenalidomid + bortezomib + deksametazon (RVd),
- pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd),
- pomalidomid + bortezomib + deksametazon (PVd),
- daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd),
- karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (Kd),
- karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (KRd)
- iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (IRd).

Tab. 42. Kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.54: Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego.

Schemat terapeutyczny	Kryteria kwalifikacji	Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie
Lenalidomid + deksametazon (Rd)	Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym w wieku 18 lat i powyżej, u których spełniony jest co najmniej jeden z warunków: 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	1) bezwzględna liczba neutrofili <1,0x10^9/l lub liczba płytek krwi <75x10^9/l lub <30x10^9/l, w zależności od nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne; 2) ciąża; 3) niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn);

Schemat terapeutyczny	Kryteria kwalifikacji	Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie
	stopnia, jeśli ten protokół obejmował bortezomib; 3) u chorego nie jest planowane przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i w pierwszym rzucie leczenia stosowano bortezomib.	4) nadwrażliwość na lenalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
Lenalidomid + bortezomib + deksametazon (Rd)	Do programu kwalifikowani są dorośli pacjenci z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.	1) bezwzględna liczba neutrofili <1,0x10^9/l lub liczba płytek krwi <50x10^9/l o ile nie wynika to z aktywności choroby; 2) ciąża; 3) niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn); 4) nadwrażliwość na lenalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
Pomalidomid + deksametazon (Pd)	Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym w wieku 18 lat i powyżej, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby. Ponadto do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, mogą być włączeni pacjenci leczeni pomalidomidem w ramach innego sposobu finansowania do czasu objęcia refundacją leku w programie lekowym, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełniali kryteria kwalifikacji wskazane powyżej. Oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów niepozwalających na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo, określonych w kolumnie po prawej.	1) bezwzględna liczba neutrofili <1 x 10^9/l i/lub liczba płytek krwi <50 x 10^9/l; 2) ciąża; 3) niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn); 4) nadwrażliwość na pomalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
Pomalidomid + bortezomib + deksametazon (PVd)	Do programu kwalifikowani są pacjenci: z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, w wieku 18 lat i powyżej, u których stosowano uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid, u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono	1) bezwzględna liczba neutrofili <1 x 10^9/l i/lub liczba płytek krwi <50 x 10^9/l o ile nie wynika to z aktywności choroby; 2) ciąża; 3) niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn);

Schemat terapeutyczny	Kryteria kwalifikacji	Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie
	przeciwwskazań do stosowania bortezomibu.	4) nadwrażliwość na pomalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
Daratumumab + bortezomib + deksametazon (DVd)	Do programu kwalifikowani są dorośli (≥18 lat) chorzy na nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytowego, którzy spełniają 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.	1. Nadwrażliwość na daratumumab lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 2. Oporność na leczenie bortezomibem lub przeciwskazania do jego stosowania zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.
Karifilzomib + deksametazon (Kd)	Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym w wieku 18 lat i powyżej, u których spełnione są następujące warunki: 1) Stosowano 1, ale nie więcej niż 3 wcześniejsze protokoły (linie) leczenia (terapia indukująca, po której nastąpi przeszczep komórek macierzystych i terapia konsolidacyjna/ podtrzymująca są traktowane jako jedna linia leczenia); 2) LVEF ≥ 40%; 3) Stan sprawności ECOG 0 - 2.	1) ciąża i okres karmienia piersią; 2) niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn); 3) nadwrażliwość na karfilzomib lub którąkolwiek substancję pomocniczą; 4) niewydolność serca stopnia III i IV wg klasyfikacji NYHA; 5) zawał mięśnia sercowego przebyty w ciągu ostatnich 4 miesięcy; 6) niekontrolowana choroba niedokrwienna serca lub niekontrolowane farmakologicznie nieprawidłowe zmiany przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym; 7) bezwzględna liczba neutrofili <1,0x10^9/l lub liczba płytek krwi <50x10^9/l lub <30x10^9/l, w zależności od nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne.
Karifilzomib + lenalidomid +	Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym w wieku 18 lat i	1) bezwzględna liczba neutrofili <0,5x10^9/l ; liczba płytek krwi < 30x10^9/l (w przypadku

Schemat terapeutyczny	Kryteria kwalifikacji	Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie
deksametazon (KRd)	powyżej, u których spełnione są 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.	małopłytkowości z liczbą płytek krwi <75x10^9/l decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Revlimid); 2) ciąża i okres karmienia piersią; 3) niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn); 4) nadwrażliwość na karfilzomib lub którąkolwiek substancję pomocniczą. 5) nadwrażliwość na lenalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą. 6) niewydolność serca stopnia III i IV wg klasyfikacji NYHA 7) zawał mięśnia sercowego przebyty w ciągu ostatnich 4 miesięcy 8) niekontrolowana choroba niedokrwienna serca lub niekontrolowane farmakologicznie nieprawidłowe zmiany przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym.
Iksazomib + lenalidomid + deksametazon (IRd)	Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym w wieku 18 lat i powyżej: 1) spełniający kryteria do leczenia lenalidomidem w połączeniu z deksametazonem oraz, 2) u których występują aberracje cytogenetyczne z grupy wysokiego ryzyka, tj.: a) delecja w chromosomie 17 - del(17p) albo b) translokacja t(4;14) albo c) translokacja t(14;16). oraz 3) u których stosowano co najmniej dwa protokoły leczenia 4) u których stwierdzono brak oporności na lenalidomid	1) bezwzględna liczba neutrofili <1,0x10^9/l lub liczba płytek krwi <75x10^9/l lub <30x10^9/l, w zależności od nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne; 2) ciąża; 3) niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn); 4) nadwrażliwość na iksazomib lub lenalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Schemat terapeutyczny	Kryteria kwalifikacji	Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie
	5) którzy posiadają stan sprawności ECOG 0-2. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.	

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

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

oraz:

- siarczan bleomycyny,
- karboplatyna,
- cisplatyna,
- cyklofosfamid,
- cytarbaina,
- dakarbazyna,
- doksorubicyna (w tym doksorubicyna liposomalna pegylowana),
- epirubicyna,
- etopozyd,
- ifosfamid,
- melfalan,
- pleryksafor,
- winkrystyna.

W ramach katalogu A1. (Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym) obecnie ze środków publicznych finansowane są (Obwieszczenie MZ):

- deksametazon we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniach pozarejestracyjnych objętych refundacja, tj. w nowotworach złośliwych w ramach leczenia wspomagającego i premedykacji,
- melfalan, prednizon i cyklofosfamid w nowotworach złośliwych,

- predniozolon[3] we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.

Talidomid jest finansowany w ramach chemioterapii (katalog świadczeń dodatkowych), jako substancja czynna sprowadzana z zagranicy w trybie importu docelowego dla ratowania życia lub zdrowia pacjentów (Rekomendacja nr 106/2012).

[3] Predasol refundowany m.in. w szpiczaku plazmocytowym (ChPL URPL).

4 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi (Rozporządzenie MZ).

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię." (AOTMiT 2016).

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Przy wyborze komparatorów dla skojarzonego schematu elotuzumabu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytowego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia, uwzględniono przede wszystkim istniejącą praktykę kliniczną, dostępność leczenia, a także wytyczne i standardy postępowania. Uwzględniono schematy farmakologiczne, które potencjalnie mogą być zastępowane przez EPd.

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

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

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ) w rozpoznaniu C90.0 (szpiczak plazmocytowy) refundowany są:

- **lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem** (Rd),
- **lenalidomid + bortezomib + deksametazon** (RVd),
- **pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem** (Pd),
- **pomalidomid + bortezomib + deksametazon** (PVd),
- **daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem** (DVd),
- **karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem** (Kd),
- **karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem** (KRd)
- **iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem** (IRd).

Leki te są refundowane w jednym programie lekowym - B.54 Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (Kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.54 patrz Tab. 42 w rozdz. 3.2.5).

W ramach katalogu C. (Leki do stosowania w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu objętym określonym stanem klinicznym) refundowany jest m.in. bortezomib i bendamustyna, a w ramach katalogu A1. (Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym) - deksametazon.

Autorzy polskich i międzynarodowych wytycznych przedstawionych w rozdziale 2.1.7 wskazują na wiele możliwych opcji terapeutycznych i schematów leczenia nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego. Wybór terapii po nawrocie zależy od różnych czynników, takich jak przebyte leczenie i jego skuteczność, czas utrzymywania się odpowiedzi na ostatnie leczenie, toksyczne następstwa leczenia, stan biologiczny chorego, wiek, choroby współistniejące, wydolność nerek i szpiku oraz preferencje pacjenta (PGSz 2021). Ponadto, zgodnie z wytycznymi Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2018 roku w leczeniu szpiczaka nawrotowego niektórzy autorzy nie zalecają powtarzania leczenia, które stosowano przy rozpoznaniu, ponieważ sprzyja to rozwojowi oporności, w szczególności jeżeli nawrót wystąpił wcześnie (PGSz 2018).

Elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem został wymieniony w większości wytycznych/zaleceniach (najnowsze wytyczne PGSz z 2021 r., EHA-ESMO z 2021 r., NCI z 2021 r., SITC z 2020 r., IMWG z 2021 r., ASCO z 2021 r. i NCCN z 2022 r.; patrz rozdz. 2.1.7).

Autorzy międzynarodowych wytycznych wskazują na wiele możliwych opcji terapeutycznych i schematów leczenia nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego, przede wszystkim trójlekowych (preferowane w odniesieniu do schematów dwulekowych), w tym EPd, DVd i KRd oraz inne (nierefundowane w Polsce; EHA-ESMO 2021, NCCN 2022).

Wg najnowszych wytycznych polskich z 2021 r. w leczeniu chorych ze wznową lub progresją po co najmniej dwóch liniach leczenia stosowane są:

- **Pd optymalnie w skojarzeniu trójlekowym**, najlepiej z **izatuksymabem** lub **elotuzumabem**, ewentualnie z cyklofosfamidem lub **bortezomibem** (w związku z brakiem refundacji w Polsce schematów trójlekowych stosowany jest schemat suboptymalny jakim jest Pd; **schemat PVd uzyskał pozytywną oceną AOTMiT**, patrz Zlecenie nr 36/2021; **schemat IPd znalazł się na wykazie leków innowacyjnych**; Wykaz TLI);
- **DVd** (refundowany w tym wskazaniu w Polsce) lub Vd (również refundowany w leczeniu szpiczaka; należy jednak uwzględnić, że terapie trójlekowe, w tym DVd [co potwierdzają wyniki badania rejestracyjnego CASTOR, na podstawie którego DVd uzyskał refundację; Palumbo 2016], w wytycznych praktyki klinicznej są uważane za terapie skuteczniejsze [PTOK/PUO 2020, ASCO/CCO 2019] i zaleca się stosowanie terapii trójlekowych [jako terapii standardowych] zamiast dwulekowych, które są zalecane w szczególnych przypadkach [NCCN 2022]);
- schematy oparte na **bendamustynie** (**pomimo braku zarejestrowanego wskazania dla nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego w 2-ej i kolejnych liniach**; Bendamustin Accord ChPL; w Polsce bendamustyna refundowana jest

w drugiej i następnych liniach leczenia (Obwieszczenie MZ), teoretycznie więc mogłaby stanowić komparator dla EPd, jednakże biorąc pod uwagę obecność bardziej skutecznych leków i schematów leczenia, spodziewane jest stosowane bendamustyny wyłącznie sporadycznie w ostatnich liniach leczenia, a więc ma jej zużycie jest marginalne; ponadto dostępny jest komunikat na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [URPL], zgodnie z którym w ostatnio prowadzonych badaniach klinicznych obejmujących stosowanie bendamustyny w niezatwierdzonych schematach w leczeniu skojarzonym lub **poza zatwierdzonymi wskazaniami zaobserwowano zwiększoną śmiertelność pacjentów**; URPL Bendamustyna; w związku z brakiem wskazania rejestracyjnego dla bendamustyny do stosowania w populacji chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym w kolejnych liniach leczenia, marginalnym zużyciem, słabymi dowodami naukowymi [badania dla bendamustyny prowadzone były w populacji pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym wcześniej nieleczonych lub dotyczyły porównania różnych dawek bendamustyny - patrz Analiza kliniczna dla PVd; AOTMiT BIP], a także zwiększoną śmiertelnością w badaniach klinicznych dla bendamustyny zgodnie z Komunikatem URPL finalnie nie przeprowadzono porównania EPd z **bendamustyną w monoterapii lub w schemacie**);

- **Kd** (karfilzomib, deksametazon; refundowany w liniach 2-4 u chorych z LVEF ≥40% i stanem sprawności ECOG 0-2);
- belantamab mafodotin (**nierefundowany w Polsce, belantamab mafodotin znalazł się na wykazie leków innowacyjnych**; Wykaz TLI),
- daratumumab w monoterapii (**nierefundowany w Polsce**)
- oraz DT-PACE (deksametazon, talidomid, cisplatyną, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd; jako krótkotrwałą kontrolę choroby z następową konsolidacją auto lub allotransplantacją)
- i przeszczepienie allogeniczne (w specyficznej grupie chorych; PGSz 2021).

Wytyczne PTOK/PUO 2020 wskazują, że schematy trójlekowe z uwagi na wykazaną przewagę nad schematami dwulekowymi powinny być rozważane jako pierwszy wybór u chorych na nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocytowego, jeżeli istnieje możliwość ich zastosowania (PTOK/PUO 2020).

Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej oraz opcje refundowane w leczeniu szpiczaka plazmocytowego w Polsce potencjalne opcje leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego stanowią[4]:

- **lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem** (Rd),
- **pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem** (Pd),
- **pomalidomid + bortezomib + deksametazon** (PVd),
- **daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem** (DVd),

[4] Wykluczono schemat lenalidomid + bortezomib + deksametazon (RVd), który jest schematem stosowanym u pacjentów z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym.

- **karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem** (Kd),
- **karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem** (KRd),
- **iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem** (IRd)
- **bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem** (Vd).

Schematy IPd i belantamab mafodotin mogą stanowić potencjalne opcje lecznicze szpiczaka w przyszłości – znalazły się na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 26 lutego 2021 r. (Wykaz TLI).

Schematy oparte na bendamustynie, w związku z brakiem wskazania rejestracyjnego dla bendamustyny do stosowania w populacji chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym (druga i kolejne linie leczenia; Bendamustin Accord ChPL), a także zwiększoną śmiertelnością w badaniach klinicznych dla bendamustyny stosowanej poza zatwierdzonymi wskazaniami zgodnie z Komunikatem URPL (URPL Bendamustyna) oraz mając na uwadze wcześniejsze raporty (AOTMiT BIP) i brak wiarygodnych badań klinicznych w RRMM (AK 80/2018, AK 36/2021), a także rzadkie stosowanie tych schematów w Polsce (NFZ szpiczak), nie stanowią komparatora dla analizowanej interwencji.

DT-PACE i przeszczepienie allogeniczne zarezerwowane są dla ograniczonej specyficznej grupy chorych a daratumumab w monoterapii nie jest refundowany w Polsce i nie stanowią komparatora dla EPd.

Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem

Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co **najmniej dwa schematy leczenia zawierające zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby** (Imnovid ChPL), tj. w liniach 3+ tak samo jak EPd. Refundowany jest również w powyższym wskazaniu (w ramach programu lekowego; Obwieszczenie MZ), a więc we wskazaniu odpowiadającym wnioskowanemu dla elotuzumabu, zawężonym jedynie w odniesieniu do wskazania konkretnego inhibitora proteasomu stosowanego przed Pd.

Biorąc powyższe pod uwagę w niniejszej analizie **pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem wybrano jako komparator główny** dla EPd w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego.

Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem

Do 1 marca 2022 r. do programu lekowego leczenia MM dodano schemat PVd dla pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, w wieku 18 lat i powyżej, u których stosowano uprzednio **co najwyżej trzy schematy leczenia**, w tym schemat zawierający **lenalidomid**, u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu.

Schemat PVd nie był refundowany w Polsce w dniu składania wniosku dla EPd. Zgodnie z przepisami ustawy o refundacji oraz kodeksu postępowania administracyjnego wniosek, jak i jego załączniki powinny być aktualne na dzień jego złożenia. Z tego względu, z przyczyn formalnych, PVd nie musi być uwzględnione jako komparator.

Prócz argumentów natury formalnej, za wykluczeniem PVd z grona komparatorów przemawiają również argumenty merytoryczne. Schemat PVd jest refundowany od 1 marca

2022 r. i trudno na podstawie tak krótkiego okresu refundacji ustalić, czy będzie schemat, który w sposób istotny będzie stosowany w 3-4 linii leczenia. Aktualnie, w dalszym ciągu, istotne zastosowanie mają wyłącznie schematy DVD i KD. W praktyce klinicznej, wobec refundacji LEN w pierwszej linii leczenia, może się okazać, iż schemat PVD będzie schematem najczęściej stosowanym w drugiej linii leczenia (wyłącznie po niepowodzeniu leczenia LEN) - tym samym nie stanowiłby on komparatora dla schematu EPD, którego stosowanie jest możliwe od 3 linii leczenia. **Reasumując, obecnie brak jest dojrzałych danych, które mogłyby wskazywać, iż PVD powinien być uznany za komparator.**

Pomalidomid w leczeniu opornego/nawrotowego MM jest zarejestrowany i refundowany jedynie w skojarzeniach z deksametazonem oraz bortezomibem i deksametazonem. Wszelkie inne skojarzenia, jak połącznie z cyklofosfamidem, stanowią połączenia off-label, bez dobrej jakości dowodów naukowych mówiących o jego skuteczności. Są to również schematy nierefundowane - tym samym niestosowane w praktyce klinicznej. Nie stanowią one komparatorów w niniejszej analizie.

Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem

Wskazanie rejestracyjne daratumumabu obejmuje skojarzenie z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Ponadto daratumumab wskazany jest również w monoterapii u dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia oraz w różnych skojarzeniach u chorych z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytowym (Darzalex ChPL).

Daratumumab refundowany jest w ramach programu lekowego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, u pacjentów spełniających jedno z poniższych kryteriów:

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

Druga część powyżej przytoczonego wskazania refundacyjnego dla daratumumabu, tj. pacjenci u których zastosowano 2 lub 3 poprzedzające linie leczenia, obejmujące bortezomib i lenalidomid odpowiada w dużej mierze zarejestrowanemu wskazaniu dla elotuzumabu (z zawężeniem jedynie w odniesieniu do wskazania konkretnego inhibitora proteasomu stosowanego przed DVd), jednakże ograniczona jest do 3 i 4 linii leczenia, podczas gdy wskazanie dla EPd dotyczy linii 3 i kolejnych. Ponadto, w związku z ograniczeniem wskazania wnioskowanego dla EPd do chorych leczonych wcześniej inhibitorem proteasomu, w praktyce spodziewane jest (co potwierdzają wyniki badania ankietowego, patrz Analiza wpływu na budżet), że schemat ten będzie w mniejszym stopniu zastępowany przez EPd niż Pd.

W związku z powyższym schemat DVd **stanowi komparator dodatkowy dla EPd.**

Niedawno prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację w odniesieniu do alternatywnej drogi podania daratumumabu w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego

lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C90.0)" (Zlecenie nr 64/2021; AOTMiT BIP), jednakże forma ta nie jest obecnie refundowana.

Karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem

Wskazanie rejestracyjne dla karfilzomibu obejmuje stosowanie w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem, z lenalidomidem i deksametazonem lub tylko z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia (Kyprolis ChPL).

Karfilzomib refundowany jest w ramach programu lekowego w skojarzeniu z deksametazonem, u pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym w wieku 18 lat i powyżej, u których spełnione są następujące warunki:

1) stosowano 1, ale nie więcej niż 3 wcześniejsze protokoły (linie) leczenia (terapia indukująca, po której nastąpi przeszczep komórek macierzystych i terapia konsolidacyjna/ podtrzymująca są traktowane jako jedna linia leczenia);

2) LVEF ≥ 40%;

3) stan sprawności ECOG 0 - 2.

Karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem refundowany jest zatem w liniach 2-4 (z dodatkowymi ograniczeniami ze względu na stan zdrowia chorych) a nie 3+ jak EPd. Ponadto, w związku z ograniczeniem wskazania wnioskowanego dla EPd do chorych leczonych wcześniej inhibitorem proteasomu, w praktyce spodziewane jest (co potwierdzają wyniki badania ankietowego, patrz Analiza wpływu na budżet), że schemat ten będzie w mniejszym stopniu zastępowany przez EPd niż Pd.

W związku z powyższym schemat Kd **stanowi komparator dodatkowy dla EPd.**

Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem

Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem refundowany jest w ramach programu lekowego w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego. Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym w wieku 18 lat i powyżej, u których spełniony jest co najmniej jeden z warunków:

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

Leczenie lenalidomidem kontynuuje się do progresji choroby lub wystąpienia nietolerancji leku mimo zastosowania redukcji dawki do 15, 10 lub 5 mg zgodnie z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego. Nie stosuje się ponownego leczenia lenalidomidem (ang. *re-treatment*) i nie jest to praktyką kliniczną.

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

Należy podkreślić, że we wcześniejszych ocenach leków po niepowodzeniu LEN (PVD, IsaPD, czy nawet DVD), nie wymagano porównania z LEN (AOTMiT BIP).

Lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem

Niedawno do programu lekowego leczenia MM dodano schemat RVd dla dorosłych pacjentów z **uprzednio nieleczonym** szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych. W związku z tym, że schemat ten dotyczy chorych tylko w pierwszej linii leczenia, **nie stanowi on komparatora** dla EPd.

Karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Wskazanie rejestracyjne dla karfilzomibu obejmuje stosowanie w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem, z lenalidomidem i deksametazonem lub tylko z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia (Kyprolis ChPL).

Produkt leczniczy Kyprolis, zawierający substancję czynną karfilzomib, został oceniony w 2018 roku jako terapia poprzedzająca przeszczep komórek macierzystych w RRMM i dostał pozytywną ocenę Rady Przejrzystości, ale negatywną rekomendację Prezesa AOTMiT, W 2019 r. uzyskał pozytywną opinię Rady Przejrzystości i AOTMiT w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych w przypadku chorego, u którego nie można dokonać przeszczepu komórek macierzystych i wykorzystano wszystkie dostępne w Polsce schematy leczenia oraz pozytywną opinię Rady Przejrzystości i pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT w odniesieniu do włączenia do programu lekowego leczenia RRMM (na podstawie wyników badania przeprowadzonego w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano wcześniej co najmniej 1, ale nie więcej niż 3 schematy leczenia; patrz rozdział 3.2.3).

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

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

Wskazanie refundacyjne karfilzomibu wskazuje na stosowanie w konkretnej populacji pacjentów, zawężonej w szczególności do pacjentów kwalifikujących się do leczenia chemioterapią wysokodawkową, ale również przeszczepienia komórek krwiotwórczych. **Karfilzomib w pierwszej kolejności będzie wybierany u pacjentów przygotowywanych do przeszczepu. Ze względu na tak specyficzne pozycjonowanie karfilzomibu, elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem nie będzie zastępować karfilzomibu**

w praktyce lekarskiej. W związku z powyższym terapia skojarzona karfilzomobu, lenalidomidu i deksametazonu nie stanowi komparatora dla EPd.

Iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano wcześniej co najmniej jeden schemat leczenia (Ninlaro ChPL).

Iksazomib jest obecnie refundowany w Polsce w ramach programu lekowego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych w wieku 18 lat i powyżej z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, u których spełnione są łącznie następujące warunki:

1) chorzy spełniający kryteria do leczenia lenalidomidem w połączeniu z deksametazonem oraz,

2) u których występują aberracje cytogenetyczne z grupy wysokiego ryzyka, tj.:

a) delecja w chromosomie 17 - del(17p) albo

b) translokacja t(4;14) albo

c) translokacja t(14;16);

oraz

3) u których stosowano co najmniej dwa protokoły leczenia;

4) u których stwierdzono brak oporności na lenalidomid;

5) którzy posiadają stan sprawności ECOG 0-2.

Leczenie iksazomibem w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem kontynuuje się do progresji choroby. Wystąpienie nieakceptowalnej toksyczności iksazomibu lub lenalidomidu mimo zastosowania redukcji dawki danego leku zgodnie z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego wymaga jego odstawienia.

Elotuzumab jest wskazany do stosowania u pacjentów wcześniej leczonych lenalidomidem. Można przypuszczać, że schemat IRd rzadko będzie stosowany w terapii nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka plazmocytowego w Polsce po leczeniu lenalidomidem i tym samym **nie będzie stanowił komparatora** dla analizowanej interwencji.

Izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem

Schemat IPd znalazł się na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 26 lutego 2021 r. (Wykaz TLI).

Przedmiot analizy AOTMiT w ramach wykazu TLI stanowił izatuksymab (Sarclisa®, IZA) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem 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 (LEN) i inhibitora proteasomów (ang. *proteasome inhibitor*, PI), i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu.

31 marca 2021 r. Rada Przejrzystości dokonała oceny wszystkich technologii zawartych na wykazie leków o wysokim poziomie innowacyjności, przygotowanym przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, które uważa za innowacyjne w różnym stopniu. Zgodnie

z Opinią Rady Przejrzystości nr 51/2021 za priorytetowe do sfinansowania uznano 4 technologie medyczne, wśród których nie znalazł się schemat IPd (Protokoły RP).

W związku z tym, że schemat IPd nie jest refundowany na moment składania wniosku **nie stanowi komparatora** dla analizowanej interwencji.

Belantamab mafodotin

Belantamab mafodotin znalazł się na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 26 lutego 2021 r. (Wykaz TLI).

Przedmiot analizy AOTMiT w ramach wykazu TLI stanowił belantamab mafodotin w monoterapii szpiczaka mnogiego u dorosłych pacjentów, którzy wcześniej otrzymali co najmniej cztery schematy leczenia, których choroba jest oporna na co najmniej jeden inhibitor proteasomów, jeden lek immunomodulujący i przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko CD38, i u których wystąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu.

31 marca 2021 r. Rada Przejrzystości dokonała oceny wszystkich technologii zawartych na wykazie leków o wysokim poziomie innowacyjności, przygotowanym przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, które uważa za innowacyjne w różnym stopniu. Zgodnie z Opinią Rady Przejrzystości nr 51/2021 za priorytetowe do sfinansowania uznano 4 technologie medyczne, wśród których nie znalazł się belantamab mafodotin (Protokoły RP).

W związku z tym, że nie jest refundowany na moment składania wniosku **nie stanowi komparatora** dla analizowanej interwencji. Ponadto dotyczy odległych linii leczenia - 5+.

Bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem

Bortezomib jest wskazany m.in. w monoterapii lub w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną lub deksametazonem u dorosłych pacjentów z progresją szpiczaka plazmocytowego, 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. Ponadto wskazany jest u chorych z wcześniej nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym (Bortezomib Adamed ChPL).

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

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

W związku z ograniczeniem wskazania wnioskowanego dla EPd do chorych leczonych wcześniej inhibitorem proteasomu, w praktyce spodziewane jest, że EPd będą leczeni przede wszystkim pacjenci niekwalifikujący się do ponownego leczenia (ang. *retreatment*) BOR. Ponadto dostępne są bardziej skuteczne refundowane schematy leczenia jak DVd (daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem wybrany jako komparator dodatkowy dla EPd, patrz wyżej; wyniki badania wskazują na większą skuteczność DVd w porównaniu do Vd w analizowanych okresach obserwacji; AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Darzalex 2018) — zgodnie z wytycznymi klinicznymi w odniesieniu do schematów dwulekowych preferowane są schematy trójlekowe w związku z ich większą skutecznością (ASCO/CCO 2019). Dodatkowo można przewidywać, że chorzy kwalifikując się do

dwulekowego schematu Vd będą korzystać z innych dwulekowych opcji terapeutycznych. Stąd bardziej naturalnym komparatorem dla Vd wydaje się schematach Pd -nie będzie nim schemat trójlekowy EloPD. **Vd nie stanowi zatem komparatora dla EPd we wnioskowanej populacji,** co potwierdzają **stanowiska ekspertów** (patrz Badanie ankietowe w Analizie wpływu na budżet).

Podsumowanie

Podsumowując, **dla elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EPd) w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytowego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia, komparatorami są:**

1. **pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd, komparator główny, stosowany w liniach 3+ jak EPd)**
2. **karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (komparator dodatkowy, stosowany w liniach 2-4)**
3. **daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (komparator dodatkowy, stosowany w liniach 3-4)**

Wybór komparatorów potwierdzają stanowiska ekspertów (według których 70% docelowej populacji dla EPd to chorzy aktualnie leczeni Pd a pozostali to chorzy leczeni Kd i DVd w stosunku 1:1; patrz Badanie ankietowe w Analizie wpływu na budżet).

Tab. 43. Struktura leczenia w populacji chorych leczonych w przyszłości EPd w oparciu o badanie ankietowe.

Schemat terapeutyczny	Odsetek chorych
Pd, %	70%
Kd, %	15%
DVd, %	15%
Łącznie, %	**100%**

DVd - daratumumab + bortezomib + deksametazon; EPd - elotuzumab + pomalidomid + deksametazon; Kd - karfilzomib + deksametazon; Pd - pomalidomid + deksametazon.

4.2 Charakterystyka komparatorów

Charakterystykę leków wchodzących w skład terapii wybranych za komparatory dla EPd (Pd, Kd), tj. pomalidomidu (ze szczególnym uwzględnieniem skojarzenia z deksametazonem), karfilzomibu (ze szczególnym uwzględnieniem skojarzenia z deksametazonem) i deksametazonu przedstawiono w poniższych rozdziałach.

4.2.1 Pomalidomid

Komparator główny w niniejszej analizie stanowi **pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem.** W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące pomalidomidu na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronie

Europejskiej Agencji Leków dla preparatu Imnovid® (Imnovid ChPL). Dane dotyczące deksametazonu przedstawiono w aneksie: rozdz. 7.4.2. Ponadto pomalidomid i deksametazon wchodzą również w skład schematu EPd (dawkowanie deksametazonu jest wtedy inne i zostało opisane w rozdz. 3.1).

Tab. 44. Charakterystyka substancji wchodzącej w skład interwencji (EPd) i komparatora (Pd) - pomalidomid.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Imnovid® kapsułka twarda: 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg. Produkt Imnovid® dostępny jest w opakowaniu zawierającym 21 kapsułek: • 1 mg, 21 kaps., 05909991185589; • 2 mg, 21 kaps., 05909991185596; • 3 mg, 21 kaps., 05909991185602; • 4 mg, 21 kaps., 05909991185619; Do obrotu dopuszczone są również opakowania zawierające 14 kapsułek, ale nierefundowane w Polsce.
Kod ATC i nazwa grupy	Leki immunosupresyjne, inne leki immunosupresyjne, Kod ATC: L04AX06
Substancja czynna	pomalidomid
Wskazania dotyczące Pd	Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.
Dawkowanie dla terapii skojarzonej z deksametazonem	Leczenie musi być rozpoczęte i prowadzone pod nadzorem lekarzy, którzy mają doświadczenie w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym. Dawkowanie kontynuuje się lub modyfikuje na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych. <u>Dawkowanie - pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem</u> Zalecana dawka początkowa pomalidomidu to 4 mg raz na dobę, przyjmowana doustnie w dniach od 1 do 21 w powtarzanych 28-dniowych cyklach. Zalecana dawka deksametazonu to 40 mg przyjmowana doustnie raz na dobę w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego 28-dniowego cyklu leczenia. U osób w wieku > 75 lat dawka początkowa deksametazonu wynosi: 20 mg raz na dobę w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego 28-dniowego cyklu leczenia. Leczenie z zastosowaniem pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych objawów toksyczności. <u>Dostosowanie dawki pomalidomidu lub przerwanie leczenia</u> Warunkiem rozpoczęcia nowego cyklu leczenia pomalidomidem jest liczba neutrofili ≥1 x 10^9/l oraz liczba płytek krwi ≥50 x 10^9/l. Wytyczne dotyczące przerywania leczenia lub zmniejszania dawki pomalidomidu w przypadku wystąpienia działań niepożądanych

	przedstawiono w Tab. 45, natomiast poziomy dawek określono w Tab. 46. W przypadku wystąpienia neutropenii, lekarz powinien rozważyć zastosowanie czynników wzrostu. Jeśli z pomalidomidem podawane są silne inhibitory CYP1A2 (np. cyprofloksacyna, enoksacyna i fluwoksamina), należy zmniejszyć dawkę pomalidomidu o 50%. Dostosowanie dawki bortezomibu lub przerwanie leczenia Wytyczne dotyczące przerywania leczenia i zmniejszania dawki bortezomibu w przypadku wystąpienia związanych z nim działań niepożądanych lekarze mogą znaleźć w Charakterystyce Produktu Leczniczego (BOR ChPL). Dostosowanie dawki deksametazonu lub przerwanie leczenia Wytyczne dotyczące przerwania leczenia i zmniejszania dawki deksametazonu stosowanego w małej dawce w przypadku wystąpienia związanych z nim działań niepożądanych przedstawiono w Tab. 47, Tab. 48. Jednak decyzje dotyczące przerywania lub wznawiania leczenia powinien podejmować lekarz zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL). Należy zakończyć leczenie deksametazonem, jeśli pacjent w wieku ≤ 75 lat nie toleruje dawki 10 mg lub jeśli pacjent w wieku > 75 lat nie toleruje dawki 8 mg.
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Pomalidomid wykazuje bezpośrednie działanie przeciwnowotworowe na szpiczaka, działanie immunomodulujące oraz hamuje wzrost szpiczaka plazmocytowego poprzez zahamowanie wzrostu guza. Pomalidomid hamuje w szczególności proliferację i indukuje apoptozę nowotworowych komórek hematopoetycznych. Ponadto, pomalidomid hamuje proliferację linii komórkowych szpiczaka plazmocytowego opornych na lenalidomid i wykazuje działanie synergistyczne z deksametazonem w indukowaniu apoptozy komórek guza, zarówno na linie komórkowe wrażliwe na lenalidomid, jak i na linie komórkowe oporne 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 śródbłonka. Pomalidomid wiąże się bezpośrednio z białkiem o nazwie cereblon (CRBN), stanowiącym część kompleksu ligazy E3, w skład którego wchodzą białko wiążące uszkodzony kwas dezoksyrybonukleinowy (DNA) 1 (ang. DDB1 — *Deoxyribonucleic acid Damage-Binding protein 1*), kulina 4 (ang. CUL4 — *Cullin 4*) oraz regulator kulin-1 (Roc1), i może hamować autoubikwitynację białka CRBN w kompleksie. Ligazy ubikwitynowe E3 odpowiadają za poliubikwitynację różnorodnych białek substratowych, co może częściowo wyjaśniać plejotropowe efekty komórkowe obserwowane w przypadku leczenia pomalidomidem.

	W obecności pomalidomidu w warunkach *in vitro* białka substratowe Aiolos i Ikaros są przeznaczane do ubikwitynacji i w konsekwencji degradacji, co prowadzi do bezpośrednich działań cytotoksycznych i immunomodulacyjnych. W warunkach in vivo leczenie pomalidomidem prowadziło do zmniejszenia stężenia białka Ikaros u pacjentów z nawrotowym, opornym na lenalidomid szpiczakiem plazmocytowym.

Tab. 45. Wytyczne dotyczące dostosowania dawki pomalidomidu.

Toksyczność	Dostosowanie dawki
Neutropenia ANC*<0,5 x 10^9/l lub gorączka neutropeniczna (gorączka ≥38,5°C i ANC<1 x 10^9/l)	Przerwać leczenie pomalidomidem na resztę cyklu. Wykonywać CBC** raz w tygodniu.
ANC powróci do ≥1 x 10^9/l	Wznowić leczenie pomalidomidem w dawce obniżonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki
Ponowne zmniejszenie się do <0,5 x 10^9/l	Przerwać leczenie pomalidomidem.
ANC powróci do ≥1 x 10^9/l	Wznowić leczenie pomalidomidem w dawce obniżonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki.
Trombocytopenia Liczba płytek krwi <25 x 10^9/l	Przerwać leczenie pomalidomidem na reesztę cyklu. Wykonywać CBC** raz w tygodniu.
Liczba płytek krwi powróci do ≥50 x 10^9/l	Wznowić leczenie pomalidomidem w dawce obniżonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki.
Ponownie zmniejszy się do <25 x 10^9/l	Przerwać leczenie pomalidomidem.
Liczba płytek krwi ≥50 x 10^9/l	Wznowić leczenie pomalidomidem w dawce obniżonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki.
Wysypka Wysypka = 2-3. Stopnia	Rozważyć przerwanie lub zakończenie leczenia pomalidomidem
Wysypka = 4. Stopnia lub wysypka z powstawaniem pęcherzy (w tym obrzęk naczynioruchowy, wysypka złuszczająca lub pęcherzowa bądź podejrzenie zespołu Stevensa-Johnsona (SJS, ang. *StevensJohnson Syndrome*), toksycznej rozpływnej martwicy naskórka (TEN, ang. *Toxic Epidermal Necrolysis*) lub wysypki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS, ang. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*)).	Trwale zakończyć leczenie.
Inne Inne działania niepożądane stopnia ≥3. Związane z pomalidomidem	Przerwać leczenie pomalidomidem na resztę cyklu. Wznowić leczenie w następnym cyklu w dawce obniżonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki (by móc wznowić

Toksyczność	Dostosowanie dawki
	leczenie, konieczne jest ustąpienie działania niepożądanego lub zmniejszenie jego nasilenia do ≤2 stopnia.

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

Tab. 46. Zmniejszanie dawki pomalidomidu.

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

Tab. 47. Wytyczne dotyczące dostosowania dawki deksametazonu.

Toksyczność	Dostosowanie dawki
Dyspepsja = 1.-2. Stopnia	Utrzymać dawkę i zastosować leczenie antagonistami receptorów histaminowych (H_2) lub odpowiednikiem. Jeśli objawy nie ustępują, obniżyć dawkę o jeden poziom.
Dyspepsja ≥3. Stopnia	Przerwać podawanie leku do momentu uzyskania kontroli nad objawami. Po wznowieniu leczenia dodać antagonistę receptora H_2 lub odpowiednik i wznowić leczenie w dawce obniżonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki.
Obrzęk ≥3. Stopnia	W razie potrzeby zastosować leki diuretyczne i obniżyć dawkę o jeden poziom.
Splątanie lub wahania nastroju ≥2. Stopnia	Przerwać podanie leku do momentu ustąpienia objawów. Wznowić leczenie w dawce obniżonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki.
Osłabienie mięśni ≥2. Stopnia	Przerwać podawanie leku do momentu osłabienia mięśni ≤1. Stopnia. Wznowić leczenie w dawce obniżonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki.
Hiperglikemia ≥3. Stopnia	Obniżyć dawkę o jeden poziom. W razie konieczności zastosować insulinę lub doustne leki hipoglikemizujące.
Ostre zapalenie trzustki	Przerwać leczenie deksametazonem.
Inne działania niepożądane ≥3. Stopnia związane z deksametazonem	Zaprzestać podawania deksametazonu do momentu złagodzenia działań niepożądanych do ≤2. Stopnia. Wznowić leczenie w dawce

Toksyczność	Dostosowanie dawki
	obniżonej o jeden poziom w stosunku do wcześniej stosowanej dawki.

Tab. 48. Zmniejszenie dawki deksametazonu (dla schematu Pd).

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

Należy zakończyć leczenie deksametazonem, jeśli pacjent w wieku ≤ 75 lat nie toleruje dawki 8 mg lub jeśli pacjent w wieku > 75 lat nie toleruje dawki 4 mg.

4.2.1.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny pomalidomidu.

Tab. 49. Status rejestracyjny pomalidomidu.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05 sierpnia 2013 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 lipca 2018 r. Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/13/850/001-008
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat zawierający lenalidomid. **Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.**
Status leku sierocego	Przyznany przez Komisję Europejską 8 października 2009 r. w szpiczaku plazmocytowym (EU/3/09/672). Ponownie oceniony i podtrzymany w związku z nowym wskazaniem (Imnovid EMA Maintenance).
Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

4.2.1.2 Przeciwwskazania

- 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.

4.2.1.3 Przedawkowanie

W badaniach, w których pomalidomid podawano w dawce pojedynczej 50 mg zdrowym ochotnikom, a w dawce wielokrotnej 10 mg raz na dobę pacjentom ze szpiczakiem plazmocytowym, nie zgłaszano ciężkich działań niepożądanych w związku z przedawkowaniem. Pomalidomid był usuwany przez hemodializę.

W przypadku przedawkowania zaleca się leczenie podtrzymujące.

4.2.1.4 Działania niepożądane

Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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%).

Działania niepożądane występowały częściej w trakcie pierwszych 2 cykli leczenia pomalidomidem.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W randomizowanym badaniu CC-4047-MM-003 302 pacjentom z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym podawano pomalidomid w dawce 4 mg raz na dobę przez 21 dni każdego 28-dniowego cyklu w skojarzeniu z małą dawką deksametazonu podawaną raz w tygodniu.

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych pomalidomidem z deksametazonem wymieniono w poniższej tabeli, według klasyfikacji układów i narządów

oraz częstości występowania wszystkich działań niepożądanych oraz działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia.

Częstości występowania działań niepożądanych to częstości zgłoszone w badaniu pomalidomidu z deksametazonem CC-4047-MM-003 (n = 302).W obrębie każdej klasy układów i narządów oraz każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości zdefiniowano zgodnie z aktualnymi wytycznymi i są one następujące: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100).

Tab. 50. Działania niepożądane zgłoszone w badaniu klinicznym MM-003 u pacjentów leczonych pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem.

Klasy układów i narządów/Zalecana terminologia	**Wszystkie działania niepożądane/ Częstość występowania**	**Działania niepożądane 3.-4. Stopnia/ Częstość występowania**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często Zapalenie płuc (zakażenia bakteryjne, wirusowe oraz grzybicze, w tym zakażenia oportunistyczne) Często Posocznica neutropeniczna Odoskrzelowe zapalenie płuc Zapalenie oskrzeli Zakażenie dróg oddechowych Zakażenie górnych dróg oddechowych Zapalenie nosogardzieli Półpasiec	Często Posocznica neutropeniczna Zapalenie płuc (zakażenia bakteryjne, wirusowe oraz grzybicze, w tym zakażenia oportunistyczne) Odoskrzelowe zapalenie płuc Zakażenie dróg oddechowych Zakażenie górnych dróg oddechowych Niezbyt często Zapalenie oskrzeli Półpasiec
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Niezbyt często Rak podstawnokomórkowy skóry Rak płaskonabłonkowy skóry	Niezbyt często Rak podstawnokomórkowy skóry Rak płaskonabłonkowy skóry
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często Neutropenia Trombocytopenia Leukopenia Niedokrwistość Często Gorączka neutropeniczna	Bardzo często Neutropenia Trombocytopenia Niedokrwistość Często Gorączka neutropeniczna Leukopenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często Zmniejszony apetyt Często Hiperkaliemia Hiponatremia	Często Hiperkaliemia Hiponatremia Niezbyt często Zmniejszony apetyt
Zaburzenia psychiczne	Często Splątanie	Często Splątanie

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

Klasy układów i narządów/Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane/ Częstość występowania	Działania niepożądane 3.-4. Stopnia/ Częstość występowania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często Zmęczenie Gorączka Obrzęk obwodowy	Często Zmęczenie Gorączka Obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne	Często Zmniejszona liczba neutrofili Zmniejszona liczba białych krwinek Zmniejszona liczba płytek krwi Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	Często Zmniejszona liczba neutrofili Zmniejszona liczba białych krwinek Zmniejszona liczba płytek krwi Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej

W dodatku do powyższych działań niepożądanych obserwowanych w głównym badaniu klinicznym, poniższa tabela zawiera dane z nadzoru po wprowadzeniu do obrotu.

Tab. 51. Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych pomalidomidem po wprowadzeniu go do obrotu.

Klasy układów i narządów/Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane/ Częstość występowania	Działania niepożądane 3.-4. Stopnia/ Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Częstość nieznana Reaktywacja zapalenia wątroby typu B	Częstość nieznana Reaktywacja zapalenia wątroby typu B
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często Pancytopenia	Często Pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Często Obrzęk naczynioruchowy Pokrzywka Częstość nieznana Reakcja anafilaktyczna Odrzucenie przeszczepu narządu miąższowego	Niezbyt często Obrzęk naczynioruchowy Pokrzywka Częstość nieznana Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia endokrynologiczne	Niezbyt często Niedoczynność tarczycy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często Hiperurykemia Niezbyt często Zespół rozpadu guza	Często Hiperurykemia Niezbyt często Zespół rozpadu guza
Zaburzenia układu nerwowego	Często Krwotok wewnątrzczaszkowy Niezbyt często	Niezbyt często Udar mózgu Krwotok wewnątrzczaszkowy

Klasy układów i narządów/Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane/ Częstość występowania	Działania niepożądane 3.-4. Stopnia/ Częstość występowania
	Udar mózgu	
Zaburzenia serca	Często Niewydolność serca Migotanie przedsionków Zawał mięśnia sercowego	Często Niewydolność serca Migotanie przedsionków Niezbyt często Zawał mięśnia sercowego
Zaburzenie układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często Krwawienie z nosa Śródmiąższowa choroba płuc	Niezbyt często Krwawienie z nosa Śródmiąższowa choroba płuc
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często Zapalenie wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Częstość nieznana Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi Toksyczna rozpływna martwica naskórka Zespół Stevensa-Johnsona	Częstość nieznana Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi Toksyczna rozpływna martwica naskórka Zespół Stevensa-Johnsona
Badania diagnostyczne	Często Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi	Niezbyt często Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi

Opis wybranych działań niepożądanych

Teratogenność

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

Neutropenia i trombocytopenia

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

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

Wśród pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone pomalidomidem w badaniach klinicznych trombocytopenia wystąpiła u 27,0-36,7% osób. Trombocytopenia 3. Lub 4.

Stopnia wystąpiła u 20,7- 27,3% pacjentów, prowadziła do zakończenia leczenia pomalidomidem u 0,7% pacjentów i była ciężka u 0,4-1,7% pacjentów.

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

Zakażenia

Zakażenia były najczęstszymi niehematologicznymi objawami toksyczności.

Wśród pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone pomalidomidem w badaniach klinicznych zakażenie wystąpiło u 55,0-80,2% osób (stopnia 3. Lub 4. U 24,0-30,9%). Zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie płuc były najczęściej występującymi zakażeniami. Zakażenia ze skutkiem śmiertelnym (5. Stopnia) wystąpiły u 2,7-4,0% pacjentów. Zakażenia doprowadziły do zakończenia leczenia pomalidomidem u 2,0-2,9% pacjentów.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

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

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

Neuropatia obwodowa

Pacjentów z aktualnie trwającą neuropatią obwodową ≥ 2. stopnia wykluczono z badań klinicznych. Neuropatia obwodowa wystąpiła u 12,3% pacjentów (stopnia 3. lub 4. u 1,0%). Żaden z przypadków neuropatii obwodowej nie został uznany za ciężki, a neuropatia obwodowa prowadziła do zakończenia leczenia u 0,3% pacjentów

Krwawienia

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

Reakcje alergiczne i ciężkie reakcje skórne

W związku ze stosowaniem pomalidomidu zgłaszano występowanie obrzęku naczynioruchowego oraz ciężkich reakcji skórnych, w tym SJS, TEN oraz DRESS. U pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła ciężka wysypka związana z lenalidomidem lub talidomidem, nie należy stosować pomalidomidu.

4.2.2 Karfilzomib

Komparator dodatkowy w niniejszej analizie stanowi **karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem**. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące

daratumumabu na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków dla preparatu Kyprolis® (Kyprolis ChPL). Dane dotyczące deksametazonu przedstawiono w rozdz. 7.4.2.

Tab. 52. Charakterystyka substancji wchodzącej w skład komparatora (Kd) - karfilzomib.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Kyprolis®, 10 mg (10 mg/5 ml) proszek do sporządzania roztworu do infuzji (EAN 05909991298463). Dostępne są też opak. o mocy 30 mg (30 mg/ 15 ml) i 60 mg (60 mg/ 30 ml), ale nie są refundowane w Polsce.
Kod ATC i nazwa grupy	Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX45
Substancja czynna	Karfilzomib
Wskazania dotyczące Kd	Karfilzomib w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem, z lenalidomidem i deksametazonem lub tylko z deksametazonem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia.
Dawkowanie	**Według programu lekowego** Karfilzomib jest podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 30 minut raz w tygodniu przez okres trzech tygodni (dzień 1., 8. i 15.), po czym następuje 13-dniowy okres bez leczenia (od 16. do 28. dnia). Każdy okres trwający 28 dni jest uważany za jeden cykl leczenia. Karfilzomib jest podawany w dawce początkowej wynoszącej 20 mg/m^2 pc. w 1. dniu cyklu 1., a następnie jeżeli leczenie jest dobrze tolerowane należy zwiększyć dawkę do 70 mg/m^2 pc. w 8. i 15. dniu cyklu 1. W 2. cyklu i kolejnych cyklach lek podawany jest w dawce 70 mg/m^2 w dniach 1., 8. i 15. (tj. 3 podania na cykl). Deksametazon jest podawany doustnie lub dożylnie w dawce wynoszącej 40 mg w dniach 1., 8. i 15. wszystkich cykli oraz w dniu 22 cykli 1-9. Deksametazon należy podać w czasie od 30 minut do 4 godzin przed podaniem karfilzomibu. Dawkowanie karfilzomibu może być przerywane lub zmniejszane w przypadku wystąpienia toksyczności związanej z leczeniem. Dawkowanie deksametazonu kontynuuje się lub modyfikuje (dawkę leków i/lub rytm podawania w cyklu) na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego. **Według Charakterystyki Produktu Leczniczego*** Dawkę wylicza się w oparciu o początkowe pole powierzchni ciała pacjenta (pc.). Pacjenci, u których pc. jest większe niż 2,2 m^2 powinni otrzymywać dawkę obliczoną dla pc. wynoszącego 2,2 m^2. Zmiany masy ciała nie większe niż 20% nie wymagają modyfikacji dawki

	Karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem W przypadku użycia w skojarzeniu z deksametazonem karfilzomib jest podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 30 minut w dwa kolejne dni w każdym tygodniu 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. Karfilzomib jest podawany w dawce początkowej wynoszącej 20 mg/m^2 pc. w 1. i 2. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 44 mg). Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę należy zwiększyć do 56 mg/m^2 pc. w 8. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 123 mg). Leczenie można kontynuować do czasu wykazania progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności. Podczas leczenia skojarzonego karfilzomibem z deksametazonem, deksametazon jest podawany doustnie lub dożylnie w dawce wynoszącej 20 mg w 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22., i 23. dniu cyklu leczenia trwającego 28 dni. Deksametazon należy podać w czasie od 30 minut do 4 godzin przed podaniem karfilzomibu.
Droga podania	Dożylnie w postaci infuzji
Mechanizm działania na podstawie ChPL	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 guza w modelach szpiczaka plazmocytowego. W badaniach in vitro wykazano niewielki toksyczny wpływ karfilzomibu na układ nerwowy oraz minimalną reakcję na proteazy inne niż proteasomalne.

* Jednocześnie stosowane produkty lecznicze. U pacjentów leczonych produktem Kyprolis należy rozważyć zastosowanie profilaktyki przeciwwirusowej w celu zmniejszenia ryzyka reaktywacji wirusa półpaśca. U pacjentów leczonych produktem Kyprolis w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem, z lenalidomidem i deksametazonem lub tylko z deksametazonem zaleca się zastosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej. Podstawą do niej powinna być ocena czynników ryzyka i stanu klinicznego pacjenta. W razie konieczności jednoczesnego podania innych produktów, na przykład profilaktycznego zastosowania środków zobojętniających, należy zapoznać się z informacjami podanymi w aktualnych wersjach charakterystyk produktów leczniczych zawierających lenalidomid i deksametazon. U pacjentów leczonych produktem Kyprolis w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem należy zastosować leki podawane przed wlewem w celu zmniejszenia ryzyka reakcji związanych z wlewem daratumumabu. Dodatkowe informacje dotyczące jednocześnie stosowanych leków, w tym leków podawanych przed wlewem i po wlewie, znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego zawierającego daratumumab. Nawodnienie, kontrola równowagi wodno-elektrolitowej. Przed podaniem leku w cyklu 1. konieczne jest odpowiednie nawodnienie pacjenta. Dotyczy to zwłaszcza osób, u których istnieje wysokie ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza lub nefrotoksyczności. Wszystkich pacjentów należy monitorować w celu wykrycia objawów przeciążenia objętościowego, a podaż płynów należy dostosować indywidualnie do zapotrzebowania pacjenta. U pacjentów, u których w momencie rozpoczęcia leczenia występuje niewydolność serca lub istnieje ryzyko rozwoju niewydolności serca, całkowitą objętość płynów

można zmodyfikować odpowiednio do wskazań klinicznych. Zaleca się nawodnienie pacjenta zarówno płynami podawanymi doustnie (30 ml/kg mc. na dobę przez 48 godzin przed pierwszym dniem cyklu 1.), jak i drogą dożylną (250 ml do 500 ml odpowiedniego płynu dożylnego przed podaniem każdej dawki w cyklu 1.). W razie potrzeby, po podaniu produktu Kyprolis w 1. cyklu leczenia, należy dodatkowo podać od 250 ml do 500 ml płynów dożylnych. W następnych cyklach należy kontynuować nawadnianie pacjenta płynami podawanymi doustnie i (lub) dożylnie, stosownie do potrzeb. W przypadku stosowania w skojarzeniu z podawanym dożylnie daratumumabem, nawadnianie pacjenta płynami podawanymi doustnie i (lub) dożylnie nie jest wymagane w dniach, w których podawany jest dożylnie daratumumab. W czasie leczenia produktem Kyprolis stężenie potasu w surowicy krwi należy kontrolować raz w miesiącu lub częściej w zależności od wskazań klinicznych, jak również w zależności od stężenia potasu oznaczonego przed rozpoczęciem leczenia, a także od leczenia skojarzonego (np. produktami leczniczymi zwiększającymi ryzyko wystąpienia hipopotasemii) i chorób towarzyszących.

4.2.2.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny karfilzomibu.

Tab. 53. Status rejestracyjny karfilzomibu.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia: 19 listopada 2015 r. Data przedłużenia pozwolenia: 25 czerwca 2020 r. Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrostu: EU/1/15/1060/001-3.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Karfilzomib w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem, z lenalidomidem i deksametazonem lub tylko z deksametazonem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia.
Status leku sierocego	Przyznany przez Komisję Europejską 3 czerwca 2008 r. w szpiczaku plazmocytowym i wciąż obowiązujący (EU/3/08/548).
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. Standardowo okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania.*

* Wymagania do przedłożenia PSUR tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków

4.2.2.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą oraz karmienie piersią. Ponieważ karfilzomib jest stosowany w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi należy zapoznać się z dodatkowymi przeciwwskazaniami wymienionymi w Charakterystykach Produktu Leczniczego tych produktów.

4.2.2.3 Przedawkowanie

Ilość dostępnych obecnie informacji nie wystarcza do wyciągnięcia wniosków dotyczących bezpieczeństwa stosowania dawek większych niż oceniane w badaniach klinicznych. Po omyłkowym podaniu karfilzomibu w dawce 200 mg zgłoszono wystąpienie silnych dreszczy, niedociśnienia, niewydolności nerek, małopłytkowości i limfopenii.

Nie istnieje swoista odtrutka w razie przedawkowania karfilzomibu. W przypadku przedawkowania należy monitorować stan pacjenta, zwłaszcza w celu wykrycia działań niepożądanych karfilzomibu wymienionych w kolejnym rozdziale.

4.2.2.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do ciężkich działań niepożądanych, które mogą wystąpić podczas leczenia karfilzomibem, 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 przełom nadciśnieniowy, ostre uszkodzenie nerek, zespół rozpadu guza, reakcję na infuzję, krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok wewnątrzczaszkowy, krwotok płucny, małopłytkowość, niewydolność wątroby, reaktywację zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, PRES, mikroangiopatię zakrzepową i TTP/HUS. W badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem produktu Kyprolis działania kardiotoksyczne i duszność występowały zazwyczaj we wczesnej fazie leczenia. Najczęściej występujące działania niepożądane (odnotowane u > 20% osób) to: niedokrwistość, zmęczenie, małopłytkowość, nudności, biegunka, gorączka, duszność, zakażenie dróg oddechowych, kaszel i neutropenia.

Po dawce początkowej karfilzomibu wynoszącej 20 mg/m2 pc., dawka ta została zwiększona do 27 mg/m^2 pc. w badaniu PX-171-009 i do 56 mg/m2 pc. w badaniu 2011-003. Porównanie krzyżowe działań niepożądanych mających miejsce w ramieniu z karfilzomibem i deksametazonem (Kd) badania 2011-003 z działaniami niepożądanymi z ramienia z karfilzomibem, lenalidomidem i deksametazonem (KRd) badania PX-171-009 sugeruje potencjalny związek z wielkością dawki następujących działań niepożądanych: niewydolność serca (Kd 8,2%; KRd 6,4%), duszność (Kd 30,9%; KRd 22,7%), nadciśnienie tętnicze krwi (Kd 25,9%; KRd 15,8%) oraz nadciśnienie płucne (Kd 1,3%; KRd 0,8%).

W badaniu 20160275, w którym porównano podawanie karfilzomibu w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem (KdD) z podawaniem karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem (Kd), zgony z powodu zdarzeń niepożądanych w ciągu 30 dni od ostatniej dawki jakiegokolwiek leczenia stosowanego w ramach badania wystąpiły u 10% pacjentów w ramieniu KdD w porównaniu z 5% pacjentów w ramieniu Kd. Najczęstszą przyczyną zgonów występujących u pacjentów w obu ramionach (KdD w porównaniu z Kd) były zakażenia (5% w porównaniu z 3%). Ryzyko wystąpienia wynikających z leczenia zdarzeń niepożądanych ze skutkiem śmiertelnym było większe u osób w wieku ≥ 65 lat. Ciężkie zdarzenia niepożądane zostały zgłoszone u 56% pacjentów w ramieniu KdD i u 46% pacjentów w ramieniu Kd. Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi w ramieniu KdD w porównaniu z ramieniem Kd były: niedokrwistość (2% w porównaniu z 1%), biegunka (2% w porównaniu z 0%), gorączka (4% w porównaniu z 2%), zapalenie płuc (12% w porównaniu z 9%), grypa (4% w porównaniu z 1%), posocznica (4% w porównaniu z 1%) i zapalenie oskrzeli (2% w porównaniu z 0%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Kategorie częstości występowania określono na podstawie wartości wskaźnika występowania podanego dla każdego rodzaju działań niepożądanych w zbiorczym zestawieniu danych z badań klinicznych (N = 3 878). W obrębie każdej grupy układów i narządów oraz kategorii częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Kategorie częstości występowania działań niepożądanych definiowano następująco: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), razdko (≥1/10 000 do <1/1000) i bardzo rzadko. Działania niepożądane w każdej kategorii częstości uporządkowano zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

Tab. 54. Działania niepożądane u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym leczonych karfilzomibem.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc Zakażenie dróg oddechowych	Posocznica Zakażenie płuc Grypa Wirus półpaśca* Zakażenie dróg moczowych Zapalenie oskrzeli Zapalenie żołądka i jelit Zakażenie wirusowe Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła Zapalenie błony śluzowej nosa	Zapalenie jelita grubego spowodowane zakażeniem bakterią *Clostridium difficile* Zakażenie cytomegalowirusem Reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B	
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość na lek	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość Neutropenia Niedokrwistość Limfopenia Leukopenia	Gorączka neutropeniczna	HUS TTP	Mikroangiopatia zakrzepowa
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia Zmniejszenie łaknienia	Odwodnienie Hiperkaliemia Hipomagnezemia Hiponatremia Hiperkalcemia Hipokalcemia Hipofosfatemia Hiperurykemia Hipoalbuminemia Hiperglikemia	TLS	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność	Zaburzenia lękowe Splątanie		
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy Neuropatia obwodowa Bóle głowy	Parestezje Niedoczulica	Krwotok wewnątrzczaszkowy Incydenty naczyniowo-mózgowe PRES	
Zaburzenia oka		Zaćma Niewyraźne widzenie		
Zaburzenia ucha i błędnika		Szumy uszne		
Zaburzenia serca		Niewydolność serca Zawał mięśnia sercowego Migotanie przedsionków Tachykardia Zmniejszenie frakcji wyrzutowej Kołatanie serca	Zatrzymanie akcji serca Kardiomiopatia Niedokrwienie mięśnia sercowego Zapalenie osierdzia Wysięk osierdziowy Częstoskurcz komorowy	
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie	Zakrzepica żył głębokich Niedociśnienie Zaczerwienienie twarzy	Przełom nadciśnieniowy Krwotok	Stan zagrożenia w przebiegu nadciśnienia
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność Kaszel	Zatorowość płucna Obrzęk płuc Krwawienie z nosa Ból jamy ustnej i gardła Dysfonia Świszczący oddech Nadciśnienie płucne	ARDS Ostra niewydolność oddechowa Krwotok płucny Choroba śródmiąższowa płuc Zapalenie płuc	
Zaburzeni żołądka i jelit	Wymioty Biegunka Zaparcie Ból brzucha Nudności	Krwotok z przewodu pokarmowego Niestrawność Ból zęba	Perforacja przewodu pokarmowego Ostre zapalenie trzustki	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy Hiperbilirubinemia	Niewydolność wątroby Cholestaza	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka Świąd Rumień Nadmierna potliwość		Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców Bóle stawów Ból kończyny Skurcze mięśni	Ból kostno-mięśniowy Ból kostno-mięśniowy w obrębie klatki piersiowej Ból kości Ból mięśni Osłabienie siły mięśni		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Ostre uszkodzenie nerek Niewydolność nerek Zaburzenia czynności nerek Zmniejszenie klirensu nerkowego kreatyniny		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka Obrzęk obwodowy Osłabienie Zmęczenie Dreszcze	Ból w klatce piersiowej Ból Odczyny w miejscu podania infuzji Objawy grypopodobne Złe samopoczucie	Zespół dysfunkcji wielonarządowych	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Badania diagnostyczne		Zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi		
Urazy, zatrucia, powikłania po zabiegach		Reakcja na infuzję		

* Częstość występowania jest wyliczona w oparciu o dane z badań klinicznych, w których większość pacjentów otrzymywała leczenie profilaktyczne.

Opis wybranych działań niepożądanych

Niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego i niedokrwienie mięśnia sercowego

W badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem karfilzomibu niewydolność serca została zgłoszona u około 5% pacjentów (u około 3% pacjentów miały miejsce zdarzenia ≥ 3. stopnia), zawał mięśnia sercowego został zgłoszony u około 1% pacjentów (u około 1% pacjentów miały miejsce zdarzenia ≥ 3. stopnia) i niedokrwienie mięśnia sercowego zostało zgłoszone u < 1% pacjentów (u < 1% pacjentów miały miejsce zdarzenia ≥ 3. stopnia). Zdarzenia te występowały zazwyczaj we wczesnej fazie leczenia (< 5 cykli).

W badaniu 20160275 całkowita częstość występowania zaburzeń serca (wszelkich zdarzeń i każdego stopnia) w podgrupie pacjentów z zaburzeniami naczyniowymi lub nadciśnieniem na początku leczenia wynosiła odpowiednio 29,9% w porównaniu z 19,8% (KdD w porównaniu z Kd) oraz 30,6% w porównaniu z 18,1%. W przypadku śmiertelnych zdarzeń sercowych częstość występowania wynosiła odpowiednio 1,9% w porównaniu z 0,0% (KdD w porównaniu z Kd) oraz 1,5% w porównaniu z 0,0%. W podgrupie pacjentów z zaburzeniami naczyniowymi lub nadciśnieniem na początku leczenia nie odnotowano ani jednego rodzaju zdarzenia sercowego będącego przyczyną różnicy między ramionami KdD i Kd.

Duszność

Duszność zgłoszono u około 24% osób uczestniczących w badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem karfilzomibu. W większości przypadków działania niepożądane w postaci duszności nie były uważane za ciężkie (u < 5% pacjentów miały miejsce zdarzenia ≥ 3. stopnia), ustępowały, rzadko wymagały rezygnacji z leczenia i pojawiały się we wczesnym okresie badania (< 3 cykle leczenia).

Nadciśnienie tętnicze, w tym przełom nadciśnieniowy

Po podaniu karfilzomibu występowały przypadki przełomu nadciśnieniowego (stan zagrożenia w przebiegu nadciśnienia tętniczego lub nadciśnienie wymagające pilnej interwencji medycznej). Niektóre z tych przypadków zakończyły się zgonem. W badaniach klinicznych zdarzenia niepożądane związane z nadciśnieniem tętniczym występowały u około 21% pacjentów, a u 8% pacjentów miały miejsce zdarzenia związane z nadciśnieniem tętniczym ≥ 3. stopnia; jednak przełom nadciśnieniowy wystąpił u < 0,5% pacjentów. Częstość

występowania zdarzeń niepożądanych związanych z nadciśnieniem tętniczym była zbliżona u osób z nadciśnieniem i bez nadciśnienia w wywiadzie.

Małopłytkowość

Małopłytkowość zgłoszono u około 33% osób uczestniczących w badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem karfilzomibu, a u około 20% pacjentów miały miejsce zdarzenia związane z małopłytkowością ≥ 3. stopnia. W badaniu 20160275 częstość występowania małopłytkowości ≥ 3. stopnia wynosiła 24,4% w ramieniu KdD i 16,3% w ramieniu Kd. Karfilzomib hamuje proces fragmentacji megakariocytów, w wyniku czego przyczynia się do wystąpienia klasycznej cyklicznej małopłytkowości, przy czym liczba płytek krwi jest najmniejsza w 8. Lub 15. dniu każdego cyklu trwającego 28 dni i zazwyczaj powraca do wartości początkowych przed rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia.

Żylne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe

Przypadki żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, włączając w to zakrzepicę żył głębokich oraz zator tętnicy płucnej prowadzący do zgonu, były zgłaszane u pacjentów otrzymujących karfilzomib. Całkowita częstość występowania żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych była większa w ramionach z karfilzomibem w ramach trzech badań fazy 3. W badaniu PX-171-009 częstość występowania żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych wynosiła 15,6% w ramieniu KRd i 9,0% w ramieniu Rd. Zdarzenia żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych ≥ 3. stopnia zostały zgłoszone u 5,6% pacjentów w ramieniu KRd i u 3,9% pacjentów w ramieniu Rd. W badaniu 2011-003 częstość występowania żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych wynosiła 12,5% w ramieniu Kd oraz 3,3% w ramieniu z bortezomibem i deksametazonem (ramię Vd). Zdarzenia żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych ≥ 3. stopnia zostały zgłoszone u 3,5% pacjentów w ramieniu Kd i u 1,8% pacjentów w ramieniu Vd. W badaniu 20160275 częstość występowania żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych wynosiła 6,2% w ramieniu KdD i 11,1% w ramieniu Kd. Żylne zaburzenia zakrzepowo-zatorowe ≥ 3. stopnia zostały zgłoszone u 1,9% pacjentów w ramieniu KdD i u 6,5% pacjentów w ramieniu Kd.

Niewydolność wątroby

Zgłaszano przypadki niewydolności wątroby, w tym także śmiertelne, u < 1% osób uczestniczących w badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem karfilzomibu.

Neuropatia obwodowa

W randomizowanym, otwartym, wieloośrodkowym badaniu z udziałem pacjentów otrzymujących karfilzomib w dawce 20/56 mg/m2 pc., podawanej w infuzji przez 30 minut w połączeniu z deksametazonem (Kd, n = 464), w porównaniu z grupą otrzymującą bortezomib i deksametazon (Vd, n = 465), przypadki neuropatii obwodowej stopnia 2. lub wyższego zostały zgłoszone u 7% pacjentów z nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym w ramieniu Kd w porównaniu z 35% w ramieniu Vd w czasie wcześniej zaplanowanej analizy OS (całkowitego czasu przeżycia). W badaniu 20160275 przypadki neuropatii obwodowej stopnia 2. i wyższych zostały zgłoszone u 10,1% pacjentów z nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym w ramieniu KdD w porównaniu z 3,9% w ramieniu Kd.

Reakcja na infuzję

W badaniu 20160275 ryzyko wystąpienia reakcji na infuzję było wyższe w przypadku podawania karfilzomibu z daratumumabem.

Zakażenia dróg oddechowych

W badaniu 20160275 zakażenia dróg oddechowych zgłoszone jako ciężkie działania niepożądane występowały w każdej grupie leczenia (27,6% w ramieniu KdD i 15,0% w ramieniu Kd). W badaniu 20160275 zapalenie płuc zgłoszone jako ciężkie działanie niepożądane występowało w każdej grupie leczenia (15,3% w ramieniu KdD i 9,8% w ramieniu Kd). Jeden i 3 dziesiąte % i 0% zdarzeń było śmiertelnych odpowiednio w ramionach KdD i Kd.

Drugorzędne pierwotne nowotwory złośliwe

W badaniu 20160275 zostały zgłoszone drugorzędne pierwotne nowotwory złośliwe w każdej grupie leczenia (1,9% w ramieniu KdD i 1,3% w ramieniu Kd).

Zakażenia oportunistyczne

W badaniu 20160275 zostały zgłoszone zakażenia oportunistyczne w każdej grupie leczenia (9,4% w ramieniu KdD i 3,9% w ramieniu Kd). Zakażenia oportunistyczne występujące u ≥ 1% pacjentów w ramieniu KdD obejmowały: półpaśca, kandydozę jamy ustnej, opryszczkę jamy ustnej i opryszczkę pospolitą.

Reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B

W badaniu 20160275 częstość występowania reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B wynosiła 0,6% w ramieniu KdD w porównaniu z 0% w ramieniu Kd.

Inne szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Ogólnie w badaniach klinicznych, w których stosowano Kyprolis, pewne zdarzenia niepożądane [w tym zaburzenia rytmu serca, niewydolność serca, duszność, leukopenia i małopłytkowość] występowały z większą częstością u pacjentów w wieku ≥ 75 lat niż u osób w wieku < 75 lat.

W badaniu 20160275 spośród 308 pacjentów otrzymujących KdD w dawce 20/56 mg/m2 pc. dwa razy na tydzień 47% było w wieku ≥ 65 lat. W ramieniu KdD badania, wynikające z leczenia zdarzenia niepożądane ze skutkiem śmiertelnym wystąpiły u 6% pacjentów w wieku < 65 lat i u 14% pacjentów w wieku ≥ 65 lat. W ramieniu Kd takie zdarzenia wystąpiły u 8% pacjentów w wieku < 65 lat i u 3% pacjentów w wieku ≥ 65 lat.

4.2.3 Daratumumab

Komparator dodatkowy w niniejszej analizie stanowi **daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem**. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące daratumumabu na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków dla preparatu Darzalex® (Darzalex ChPL). Dane dotyczące bortezomibu i deksametazonu przedstawiono w aneksie: rozdz. 7.4.1 i 7.4.2.

Tab. 55. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - daratumumab.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Darzalex®, 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

	Produkt Darzalex® jest dostępny: • w fiolkach 5 ml zawierających 100 mg daratumumabu (20 mg daratumumabu w 1 ml) - EAN 05909991275228; • w fiolkach 20 ml zawierających 400 mg daratumumabu (20 mg daratumumabu w 1 ml) - EAN 05909991275235.
Kod ATC i nazwa grupy	Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, przeciwciała monoklonalne, Kod ATC: L01XC24
Substancja czynna	Daratumumab
Wskazanie	Daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem, melfalanem i prednizonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych. Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytowym, którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych. Daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Daratumumab w monoterapii u dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.
Dawkowanie	Przed i po infuzji daratumumabu należy podać leki w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją (IRR, ang. *infusion related reactions*)*. <u>Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem (schemat cyklu 3-tygodniowego)</u> Zalecana dawka produktu leczniczego Darzalex® wynosi 16 mg/kg masy ciała podawana we wlewie dożylnym zgodnie ze schematem dawkowania: • tygodnie: 1. do 9. - raz w tygodniu (w sumie 9 dawek); • tygodnie: 10. do 24. - co 3 tygodnie (w sumie 5 dawek), przy czym pierwszą dawkę podaje się w 10 tygodniu; • od 25. do progresji choroby - co 4 tygodnie, przy czym pierwsza dawkę podaje się w 25 tygodniu. <u>Dawkowanie bortezomibu i deksametazonu na podstawie badania klinicznego (Darzalex ChPL)</u>

	Bortezomb podawany we wstrzyknięciu podskórnym lub infuzji dożylnej w dawce 1,3 mg/m2 powierzchni ciała dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie (dni: 1., 4., 8. i 11.) w powtarzalnych cyklach terapii trwających 21 dni (3 tygodnie) przez 8 cykli. Deksametazon podawany doustnie w dawce 20 mg w dniach: 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. każdego z 8 cykli bortezomibu lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów >75 lat, z niedowagą (BMI< 18,5); źle kontrolowaną cukrzycą lub wcześniejszą nietolerancją terapii steroidami.
Droga podania	Produkt Darzalex® jest przeznaczony do stosowania dożylnego. Jest podawany w dożylnej infuzji po rozcieńczeniu w 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Daratumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1κ, które łączy się z białkiem CD38 prezentowanym w dużej ilości na powierzchni komórek nowotworowych szpiczaka plazmocytowego, 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. Daratumumab wykazał w warunkach in vivo silne hamowanie wzrostu komórek nowotworowych z ekspresją CD38. Na podstawie badań in vitro stwierdzono, że daratumumab może wykorzystywać wiele funkcji efektorowych, skutkując immunologiczną śmiercią komórek nowotworowych. Te badania wskazują, że daratumumab może indukować lizę komórek nowotworowych za pomocą cytotoksyczności zależnej od układu dopełniacza, cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał i fagocytozy komórek zależnej od przeciwciał w nowotworach z ekspresją CD38. Liza indukowana daratumumabem zmniejszała liczbę komórek supresorowych pochodzenia szpikowego (CD38+MDSCs), regulatorowych komórek T (CD38+Tregs) i komórek B (CD38+Bregs). Komórki T (CD3+, CD4+ i CD8+) także mają ekspresję CD38 zależną od etapu rozwoju i poziomu aktywacji. Podczas terapii daratumumabem stwierdzano istotne zwiększenie bezwzględnej liczby i odsetka limfocytów T CD4+ i CD8+ T w pełnej krwi obwodowej oraz szpiku kostnym. Ponadto sekwencjonowanie DNA receptora komórek T potwierdziło, że podczas terapii daratumumabem zwiększała się klonalność komórek T, co wskazuje na właściwości immunomodulacyjne, które mogą wpływać na odpowiedź kliniczną. Daratumumab indukował apoptozę w warunkach in vitro po wiązaniu krzyżowym z udziałem receptora Fc. Ponadto daratumumab modulował aktywność enzymatyczną CD38, hamując aktywność cyklazy i stymulując aktywność hydrolazy. Znaczenie tych działań in vitro nie jest do końca poznane 12 w warunkach klinicznych ani nie wiadomo jakie są ich implikacje na rozwój komórek nowotworowych.

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

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

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

4.2.3.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny daratumumabu.

Tab. 56. Status rejestracyjny daratumumabu.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia: 20 maj 2016 r. Data przedłużenia pozwolenia: 6 stycznia 2022 r. Numery pozwoleń na doszczelnienie do obrotu: EU/1/16/1101/001-3.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem, melfalanem i prednizonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych. Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytowym, którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych. Daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Daratumumab w monoterapii u dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.
Status leku sierocego	Przyznany przez Komisję Europejską 17 lipca 2013 w szpiczaku plazmocytowym (mnogim) (EU/3/13/1153).
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. Standardowo okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania.**

* Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

4.2.3.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.2.3.3 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

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

Leczenie

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

4.2.3.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (≥ 20%) były: reakcje związane z infuzją, zmęczenie, nudności, biegunka, zaparcia, gorączka, duszność, kaszel, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, obrzęki obwodowe, astenia, czuciowa neuropatia obwodowa i zakażenie górnych dróg oddechowych. Ciężkimi działaniami niepożądanymi były: zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych, posocznica, obrzęk płuc, grypa, gorączka, odwodnienie, biegunka i migotanie przedsionków.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

W badaniu MMY3006 liczba komórek CD34+ była mniejsza w ramieniu D-VTd w porównaniu z ramieniem VTd (mediana: D-VTd: 6,3 x 106/kg; VTd 8,9 x 106/kg) i wśród osób, które zakończyły etap mobilizacji, więcej pacjentów w grupie D-VTd otrzymywało pleriksafor w porównaniu do pacjentów w ramieniu VTd (D-VTd: 21,7%; VTd: 7,9%). Wskaźniki wszczepienia i rekonstytucji układu krwiotwórczego były podobne wśród osób z przeszczepieniem w ramionach D-VTd i VTd (DVTd: 99,8%; VTd: 99,6%; oceniane za pomocą powrotu do norm liczby granulocytów obojętnochłonnych >0,5 x 109/l, leukocytów >1,0 x 109/l i płytek krwi >50 x 109/l bez transfuzji).

Kategorie częstości występowania działań niepożądanych definiowano następująco: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000) i bardzo rzadko (<1/10 000). Działania niepożądane w każdej kategorii częstości uporządkowano zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

Tab. 57. Działania niepożądane u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, leczonych produktem leczniczym Darzalex® w dawce 16 mg/kg.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości	Częstość (%)	
			Wszystkie stopnie	Stopnie 3-4
	Zapalenie płuc[1]		16	10

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości	Częstość (%)	
			Wszystkie stopnie	Stopnie 3-4
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie oskrzeli[1]	Bardzo często	17	2
	Zakażenie górnych dróg oddechowych[1]		41	3
	Zakażenie dróg moczowych	Często	8	1
	Grypa		5	1*
	Posocznica[1]		4	4
	Zakażenie cytomegalowirusem[1]		1	<1*
	Reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B[2]	Niezbyt często	-	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neuropenia[1]	Bardzo często	44	39
	Trombocytopenia[1]		31	19
	Niedokrwistość[1]		27	12
	Limfopenia[1]		14	11
	Leukopenia[1]		12	6
Zaburzenia układu immunologicznego	Hipogammaglobulinemia[1]	Często	3	>1*
	Reakcja anafilaktyczna[2]	Rzadko	-	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszony apetyt	Bardzo często	12	1
	Hiperglikemia	Często	7	3
	Hipokalcemia		6	1
	Odwodnienie		3	1*
Zaburzenia układu nerwowego	Obwodowa czuciowa neuropatia	Bardzo często	32	3
	Parestezje		11	<1
	Ból głowy		12	<1*
	Omdlenie	Często	2	2*
Zaburzenia serca	Migotanie przedsionków	Często	4	1
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze[1]	Bardzo często	10	5
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel[1]	Bardzo często	25	<1*
	Duszność[1]		21	3
	Obrzęk płuc[1]	Często	1	<1
Zaburzeni żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często	32	4
	Zaparcia		33	1
	Nudności		26	2*
	Wymioty		16	1*

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości	Częstość (%)	
			Wszystkie stopnie	Stopnie 3-4
	Zapalenie trzurtki[1]	Często	1	1
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	Bardzo często	18	2
	Skurcze mięśni		14	<1*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Bardzo często	26	4
	Obrzęki obwodowe[1]		26	1
	Gorączka		23	2
	Astenia		21	2
	Dreszcze	Często	9	<1*
Urazy, zatrucia, powikłania po zabiegach	Reakcje związane z infuzją[3]	Bardzo często	40	4

*Brak stopnia 4.

[1]Wskazuje zbiorczy termin.

[2]Działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu produktu do obrotu.

[3]Reakcje związane z infuzją obejmują określone przez badaczy terminy związane z infuzją, patrz poniżej.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje związane z infuzją

W badaniach klinicznych (monoterapia i terapie skojarzone; N=2066) częstość występowania IRR każdego stopnia wynosiła 37% podczas pierwszej (16 mg/kg mc., tydzień 1.) infuzji produktu leczniczego Darzalex®, 2% podczas infuzji w tygodniu 2. i zbiorczo 6% podczas następnych infuzji. Mniej niż 1% pacjentów miało IRR stopnia 3./4. w tygodniu 2. i podczas następnych.

Mediana czasu do wystąpienia reakcji wyniosła 1,5 godzin (zakres: 0 do 72,8 godzin). Częstość modyfikacji infuzji z powodu reakcji wyniosła 36%. Mediany czasów trwania infuzji 16 mg/kg mc. dla infuzji w tygodniu 1., tygodniu 2. i kolejnych infuzji wynosiły około 7; 4 i 3 godziny.

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

Gdy podawanie produktu leczniczego DARZALEX zostało przerwane na czas ASCT (badanie MMY3006) przez medianę 3,75 (zakres: 2,4; 6,9) miesięcy, po ponownym rozpoczęciu podawania produktu Darzalex®częstość IRR wynosiła 11% przy pierwszej infuzji po ASCT. Szybkość infuzji/objętość rozcieńczenia, zastosowana po ponownym rozpoczęciu leczenia była taka, jak podczas ostatniej infuzji produktu Darzalex®przed przerwaniem leczenia z powodu ASCT. IRR występujące przy ponownym rozpoczęciu leczenia produktem Darzalex® po ASCT były zgodne pod względem objawów i nasilenia (stopień 3/4: <1%) ze zgłoszonymi we wcześniejszych badaniach w tygodniu 2. lub kolejnych infuzjach.

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

Zakażenia

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hemoliza

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

Inne szczególne grupy pacjentów

W badaniu fazy III MMY3007, które porównywało terapię D-VMP z terapią VMP, u pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych, analiza bezpieczeństwa podgrupy pacjentów ze statusem wydolności ECOG, wynoszącym 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84), była zbieżna z populacją ogólną.

Osoby w podeszłym wieku

Spośród 2 459 pacjentów, którzy otrzymywali DARZALEX w zalecanej dawce, 38% było w wieku od 65 do 75 lat, a 15% miało 75 lat lub więcej. Nie zaobserwowano ogólnych różnic w

skuteczności w zależności od wieku. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych była większa u starszych pacjentów niż u młodszych. Wśród pacjentów ze szpiczakiem mnogim nawracającym i opornym na leczenie (n=1 213) najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi, które występowały częściej u osób starszych (≥65 lat), było zapalenie płuc i posocznica. Wśród nowo rozpoznanych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikowali się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (n=710), najczęstszym ciężkim działaniem niepożądanym, które występowało częściej u osób starszych (≥75 lat), było zapalenie płuc.

5 Efekty zdrowotne

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

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

Zgodnie z wytycznymi Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration*, FDA) z 2018 r., dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapii biologicznych, do ważnych punktów końcowych należą (FDA Guidance 2018):

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

Zgodnie z zaleceniami opracowanymi przez *International Myeloma Workshop Consensus Panel 1* skuteczność interwencji w szpiczaku plazmocytowym powinna być oceniana w oparciu o następujące punkty końcowe: przeżycie całkowite (OS), czas do progresji choroby (TTP), przeżycie bez progresji choroby (PFS), czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*, DOR) i jeśli to możliwe: czas do następnego leczenia (ang. *time to next treatment*, TNT), pięcioletnie przeżycie całkowite i dziesięcioletnie przeżycie całkowite. Szczególnie ważne jest, aby były analizowane dwie zmienne: TTP i PFS (Rajkumar 2011).

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

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

- przeżycie bez progresji choroby (PFS; pierwszorzędowy punkt końcowy badania ELOQUENT-3),
- przeżycie całkowite (OS; drugorzędowy punkt końcowy badania ELOQUENT-3),
- współczynnik odpowiedzi obiektywnych (ang. *overall response rate*, ORR; odpowiedź częściowa lub większa; drugorzędowy punkt końcowy badania ELOQUENT-3) oraz inne typy odpowiedzi na leczenie:
    - przekonująca odpowiedź całkowita (ang. *stringent complete response*, sCR),
    - odpowiedź całkowita (ang. *complete response*, CR),
    - bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. *very good partial response*, VGPR),
    - odpowiedź połączona (ang. *combined response*; tj. bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepsza, ang. *very good partial response or better*, VGPR+),
    - odpowiedź częściowa (ang. *partial response*, PR),
    - mniejsza odpowiedź (ang. *minor response*),
    - choroba stabilna (ang. *stable disease*),
    - choroba postępująca (ang. *progressive disease*),
- czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie,
- czas trwania odpowiedzi na leczenie;
- wyniki zgłaszane przez pacjenta (PROs), dotyczące jakości życia i objawów choroby.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych. W analizie opartej na badaniach RCT uwzględniono następujące końcowe parametry dotyczące bezpieczeństwa:

- zgony związane z leczeniem,
- zdarzenia niepożądane łącznie (w tym stopnia 3./4.),
- ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (ang. *serious adverse events*),
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*, TRAE),
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- niehematologiczne zdarzenia niepożądane (w tym stopnia 3./4.),
- hematologiczne zdarzenia niepożądane (w tym stopnia 3./4.),
- zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (ang. *adverse events of special interest*, AESI; m.in. zakażenia; w tym stopnia 3./4.).

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

5.1 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne (prospektywne badania randomizowane z grupą kontrolną), opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i raporty HTA) oraz badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (pozwalające na ocenę efektywności praktycznej EPd, bez ograniczenia ze względu na rodzaj badania, w tym również bez grupy kontrolnej).

6 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania elotuzumabu (Empliciti®, Bristol Myers Squibb) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EPd) w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytowego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.

W niniejszej analizie pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd) wybrano jako komparator główny, a karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem i daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem zostały wybrane jako komparatory dodatkowe dla EPd w analizowanym wskazaniu (patrz 4.1).

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

Tab. 58. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia
Interwencja (I)	elotuzumab (Empliciti®, Bristol Myers Squibb) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (EPd)
Komparator główny (C_1)	• pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd)
Komparatory dodatkowe (C_2)	• karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (Kd) • daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd)
Efekty zdrowotne (O)	ocena skuteczności: • przeżycie bez progresji choroby (PFS; pierwszorzędowy punkt końcowy badania ELOQUENT-3), • przeżycie całkowite (OS; drugorzędowy punkt końcowy badania ELOQUENT-3), • współczynnik odpowiedzi obiektywnych (ang. *overall response rate*, ORR; odpowiedź częściowa lub większa; drugorzędowy punkt końcowy badania ELOQUENT-3) oraz inne typy odpowiedzi na leczenie: ○ przekonująca odpowiedź całkowita (ang. *stringent complete response*, sCR), ○ odpowiedź całkowita (ang. *complete response*, CR), ○ bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. *very good partial response*, VGPR), ○ odpowiedź połączona (ang. *combined response*; tj. bardzo dobra odpowiedź częściowa lub lepsza, ang. *very good partial response or better*, VGPR+), ○ odpowiedź częściowa (ang. *partial response*, PR),

Kryterium	Charakterystyka
	○ mniejsza odpowiedź (ang. *minor response*), ○ choroba stabilna (ang. *stable disease*), ○ choroba postępująca (ang. *progressive disease*), • czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, • czas trwania odpowiedzi na leczenie, • wyniki zgłaszane przez pacjenta (PROs), dotyczące jakości życia i objawów choroby; ocena bezpieczeństwa: • zgony związane z leczeniem, • zdarzenia niepożądane łącznie (w tym stopnia 3./4.), • ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie (ang. *serious adverse events*), • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*, TRAE), • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, • niehematologiczne zdarzenia niepożądane (w tym stopnia 3./4.), • hematologiczne zdarzenia niepożądane (w tym stopnia 3./4.), • zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (ang. *adverse events of special interest*, AESI; m.in. zakażenia; w tym stopnia 3./4.).
Typ badań (S)	• efektywność kliniczna - badania randomizowane z grupą kontrolną, • opracowania wtórne - przeglądy systematyczne i raporty HTA, • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

7 Aneks

7.1 Program lekowy B.54.: Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD10 C90.0) - EPd

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	**SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE**	**BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**
Elotuzumab (schemat EloPd)		
1. Leczenie elotuzumabem w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego **1.1. Kryteria kwalifikacji do leczenia elotuzumabem w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem** Do programu kwalifikowani są pacjenci: 1) z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, 2) w wieku 18 lat i powyżej, 3) u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu; 4) u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniej linii leczenia.	**1. Dawkowanie elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem** **Elotuzumab:** zalecana dawka produktu elotuzumabu wynosi 10 mg/kg mc. podawana dożylnie co tydzień w 1., 8., 15. i 22. dniu przez pierwsze dwa cykle, a następnie 20 mg/kg mc. podawane w 1. dniu każdego cyklu leczenia. Cykl leczenia trwa 28 dni Premedykacja: u pacjentów należy zastosować premedykację na 45-90 minut przed podaniem wlewu elotuzumabu (zgodnie z CHPL leku elotuzumab w celu zapobiegania reakcjom związanym z podaniem wlewu) **Pomalidomid:** Zalecana dawka początkowa: 4 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21, w powtarzanych 28-dniowych cyklach, podawana co najmniej	**1. Badania przy kwalifikacji** 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) stężenie wapnia w surowicy; 3) AspAT, AlAT; 4) stężenie bilirubiny; 5) stężenie kreatyniny; 6) klirens kreatyniny; 7) stężenie białka M; 8) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kośćca do decyzji lekarza) Badania powinny być wykonane w ciągu nie więcej niż 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia. W dniu kwalifikacji i nie wcześniej niż 7 dni przed wydaniem leku pacjentkom mogącym zajść w ciążę należy wykonać test ciążowy o czułości min. 25mIU/ml. **2. Monitorowanie leczenia**

Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. **1.2. Określenie czasu leczenia w programie.** Leczenie kontynuuje się do progresji choroby i/lub wystąpienia nietolerancji leku zgodnie z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego. **1.3. Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo** 1) bezwzględna liczba neutrofili <1 x10^9/l lub liczba płytek krwi <50 x10^9/l, za wyjątkiem cytopenii wynikających z choroby podstawowej; 2) ciąża; 3) niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn); 4) nadwrażliwość na pomalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą. 5) nadwrażliwość na elotuzumab lub którąkolwiek substancję pomocnicza **1.4. Kryteria zakończenia udziału w programie** 1) progresja choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia; 2) brak co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia.	2 godziny po zakończeniu wlewu produktu elotuzumab, gdy podawane są w tym samym dniu. **Deksametazon:** W dniach, w których podawany jest elotuzumab: Pacjenci w wieku ≤ 75 lat: zalecana dawka deksametazonu to 28 mg doustnie od 3 do 24 godzin przed podaniem wlewu elotuzumabu oraz dawka 8 mg dożylnie, od 45 do 90 minut przed podaniem wlewu elotuzumabu. Pacjenci w wieku >75 lat: zalecana dawka deksametazonu to 8 mg doustnie od 3 do 24 godzin przed podaniem wlewu elotuzumabu oraz dawka 8 mg dożylnie, od 45 do 90 minut przed podaniem wlewu elotuzumabu. W dni, w które elotuzumab nie jest podawany, natomiast zaplanowane jest podanie dawki deksametazonu (8., 15. i 22. dzień cyklu 3. i wszystkich kolejnych cykli), deksametazon należy podawać w dawce 40 mg doustnie pacjentom w wieku ≤ 75 lat lub w dawce 20 mg doustnie pacjentom w wieku > 75 lat. **UWAGA:** Dawkowanie pomalidomidu i deksametazonu kontynuuje się lub modyfikuje (dawkę leków i/lub rytm podawania w cyklu) na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Liczba dni podawania pomalidomidu w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna	**Przed każdym cyklem leczenia:** 1) morfologia krwi ze wzorem odsetkowym 2) test ciążowy o czułości min. 25mIU/ml u pacjentek mogących zajść w ciążę, zgodnie z zaleceniami z Charakterystyki Produktu Leczniczego **Ocena skuteczności:** Po 6. cyklu leczenia należy wykonać: 3) stężenie wapnia w surowicy; 4) AspAT, AIAT; 5) stężenie bilirubiny; 6) stężenie kreatyniny; 7) klirens kreatyniny; 8) stężenie białka M; 9) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kośćca do decyzji lekarza). Zalecane jest oznaczenie stężenia białka M w surowicy lub moczu nie rzadziej niż co 2 cykle leczenia. **3. Monitorowanie programu** 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;

	dawka leku w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 84 mg	3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

7.2 Refundowane technologie medyczne

Tab. 59. Preparaty finansowane ze środków publicznych w leczeniu szpiczaka plazmocytowego w Polsce w ramach katalogu B (Obwieszczenie MZ).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Katalog B. Leki dostępne w ramach programu lekowego									
Daratumumabum	Darzalex, roztwór do wstrzykiwań, 1800 mg (120 mg/ml)	1 fiol. 15 ml	05413868119596	1187.0, Daratumumab	32446,43	34068,75	34068,75	bezpłatny	0
	Darzalex, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. 20 ml	05909991275235	1187.0, Daratumumab	7210,32	7570,84	7570,84	bezpłatny	0
	Darzalex, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909991275228	1187.0, Daratumumab	1802,58	1892,71	1892,71	bezpłatny	0
Ixazomibum	Ninlaro, kaps. twarde, 2,3 mg	3 szt.	03400930077696	1222.0, Iksazomib	17944,20	18841,41	10833,81	bezpłatny	0
	Ninlaro, kaps. twarde, 3 mg	3 szt.	03400930077719	1222.0, Iksazomib	17944,20	18841,41	14131,06	bezpłatny	0
	Ninlaro, kaps. twarde, 4 mg	3 szt.	03400930077726	1222.0, Iksazomib	17944,20	18841,41	18841,41	bezpłatny	0
Karfilzomib	Kyprolis, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.	05909991298463	1189.0, Karfilzomib	728,28	764,69	764,69	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05055565770863	1120.0, Lenalidomid	1950,48	2048,00	2045,62	bezpłatny	0
	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05055565770870	1120.0, Lenalidomid	2925,72	3072,01	3068,43	bezpłatny	0
	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05055565770887	1120.0, Lenalidomid	4876,20	5120,01	5114,05	bezpłatny	0
	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05055565770856	1120.0, Lenalidomid	975,24	1024,00	1022,81	bezpłatny	0
	Lenalidomide Glenmark, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	08595112678558	1120.0, Lenalidomid	1948,21	2045,62	2045,62	bezpłatny	0
	Lenalidomide Glenmark, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	08595112678565	1120.0, Lenalidomid	2922,32	3068,44	3068,43	bezpłatny	0
	Lenalidomide Glenmark, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	08595112678572	1120.0, Lenalidomid	4870,53	5114,06	5114,05	bezpłatny	0
	Lenalidomide Glenmark, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	08595112678541	1120.0, Lenalidomid	974,11	1022,82	1022,81	bezpłatny	0
	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 10 mg	21 szt. (blister)	03838989737627	1120.0, Lenalidomid	1948,21	2045,62	2045,62	bezpłatny	0
	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 15 mg	21 szt. (blister)	03838989737634	1120.0, Lenalidomid	2922,32	3068,44	3068,43	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 25 mg	21 szt. (blister)	03838989737641	1120.0, Lenalidomid	4870,53	5114,06	5114,05	bezpłatny	0
	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 5 mg	21 szt. (blister)	03838989737658	1120.0, Lenalidomid	974,11	1022,82	1022,81	bezpłatny	0
	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05901797710910	1120.0, Lenalidomid	1950,48	2048,00	2045,62	bezpłatny	0
	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05901797710996	1120.0, Lenalidomid	2925,72	3072,01	3068,43	bezpłatny	0
	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05901797710934	1120.0, Lenalidomid	4876,20	5120,01	5114,05	bezpłatny	0
	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05901797710903	1120.0, Lenalidomid	975,24	1024,00	1022,81	bezpłatny	0
	Lenalidomide Sandoz, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05907626709094	1120.0, Lenalidomid	1950,48	2048,00	2045,62	bezpłatny	0
	Lenalidomide Sandoz, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05907626709100	1120.0, Lenalidomid	2925,72	3072,01	3068,43	bezpłatny	0
	Lenalidomide Sandoz, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05907626709124	1120.0, Lenalidomid	4876,20	5120,01	5114,05	bezpłatny	0
	Lenalidomide Sandoz, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05907626709070	1120.0, Lenalidomid	975,24	1024,00	1022,81	bezpłatny	0
	Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 10 mg	21 szt. (blister)	05909991470302	1120.0, Lenalidomid	1950,48	2048,00	2045,62	bezpłatny	0
	Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 15 mg	21 szt. (blister)	05909991470319	1120.0, Lenalidomid	2925,72	3072,01	3068,43	bezpłatny	0
	Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 25 mg	21 szt. (blister)	05909991470333	1120.0, Lenalidomid	4876,20	5120,01	5114,05	bezpłatny	0
	Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 5 mg	21 szt. (blister)	05909991470258	1120.0, Lenalidomid	975,24	1024,00	1022,81	bezpłatny	0
	Lenalidomide Zentiva, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991447830	1120.0, Lenalidomid	1950,48	2048,00	2045,62	bezpłatny	0
	Lenalidomide Zentiva, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991447854	1120.0, Lenalidomid	2925,72	3072,01	3068,43	bezpłatny	0
	Lenalidomide Zentiva, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991447892	1120.0, Lenalidomid	4876,20	5120,01	5114,05	bezpłatny	0
	Lenalidomide Zentiva, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991447793	1120.0, Lenalidomid	975,24	1024,00	1022,81	bezpłatny	0
	Revlimid, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909990086702	1120.0, Lenalidomid	14276,96	14990,81	2045,62	bezpłatny	0
	Revlimid, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909990086764	1120.0, Lenalidomid	15059,12	15812,08	3068,43	bezpłatny	0
	Revlimid, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909990086771	1120.0, Lenalidomid	16564,76	17393,00	5114,05	bezpłatny	0
	Revlimid, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909990086696	1120.0, Lenalidomid	13616,86	14297,70	1022,81	bezpłatny	0
Pomalidomidum	Imnovid, kaps. twarde, 1 mg	14 szt.	05909991398477	1182.0, Pomalidomid	24716,16	25951,97	25951,97	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Imnovid, kaps. twarda, 1 mg	21 szt.	05909991185589	1182.0, Pomalidomid	37074,24	38927,95	38927,95	bezpłatny	0
	Imnovid, kaps. twarde, 2 mg	14 szt.	05909991398484	1182.0, Pomalidomid	24716,16	25951,97	25951,97	bezpłatny	0
	Imnovid, kaps. twarda, 2 mg	21 szt.	05909991185596	1182.0, Pomalidomid	37074,24	38927,95	38927,95	bezpłatny	0
	Imnovid, kaps. twarde, 3 mg	14 szt.	05909991398491	1182.0, Pomalidomid	24716,16	25951,97	25951,97	bezpłatny	0
	Imnovid, kaps. twarda, 3 mg	21 szt.	05909991185602	1182.0, Pomalidomid	37074,24	38927,95	38927,95	bezpłatny	0
	Imnovid, kaps. twarde, 4 mg	14 szt.	05909991398507	1182.0, Pomalidomid	24716,16	25951,97	25951,97	bezpłatny	0
	Imnovid, kaps. twarda, 4 mg	21 szt.	05909991185619	1182.0, Pomalidomid	37074,24	38927,95	38927,95	bezpłatny	0

Tab. 60. Preparaty finansowane ze środków publicznych w leczeniu szpiczaka plazmocytowego w Polsce w ramach katalogu C (Obwieszczenie MZ).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Katalog C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym									
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	bezpłatny	0
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	05909991198183	1115.0, Bendamustyna	1566,00	1644,30	1644,30	bezpłatny	0
	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	05909991198145	1115.0, Bendamustyna	391,50	411,08	411,08	bezpłatny	0
	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (100 mg)	05902020241508	1115.0, Bendamustyna	2484,00	2608,20	1644,30	bezpłatny	0
	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (25 mg)	05902020241492	1115.0, Bendamustyna	621,00	652,05	411,08	bezpłatny	0
	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	05909991267285	1115.0, Bendamustyna	838,08	879,98	879,98	bezpłatny	0
	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	05909991267292	1115.0, Bendamustyna	209,52	220,00	220,00	bezpłatny	0
Bortezomibum	Bortezomib Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol. 6 ml	05055565749142	1054.0, Bortezomib	249,48	261,95	194,40	bezpłatny	0
	Bortezomib Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	05055565718339	1054.0, Bortezomib	648,00	680,40	680,40	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	05906414000771	1054.0, Bortezomib	301,32	316,39	194,40	bezpłatny	0
	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2,5 mg	1 fiol.	05900411003193	1054.0, Bortezomib	623,70	654,89	486,00	bezpłatny	0
	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	05906414000788	1054.0, Bortezomib	1020,60	1071,63	680,40	bezpłatny	0
	Bortezomib Aurovitas, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	05909991451813	1054.0, Bortezomib	211,46	222,03	222,03	bezpłatny	0
	Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	05902020241461	1054.0, Bortezomib	172,80	181,44	181,44	bezpłatny	0
	Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	05902020241478	1054.0, Bortezomib	604,80	635,04	635,04	bezpłatny	0
	Bortezomib medac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	05909991382124	1054.0, Bortezomib	172,80	181,44	181,44	bezpłatny	0
	Bortezomib medac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	05909991382131	1054.0, Bortezomib	270,00	283,50	283,50	bezpłatny	0
	Bortezomib SUN, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	05909991351762	1054.0, Bortezomib	216,00	226,80	226,80	bezpłatny	0
	Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol. proszku	05909991250829	1054.0, Bortezomib	131,76	138,35	138,35	bezpłatny	0
	Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol. proszku	05909991250812	1054.0, Bortezomib	211,68	222,26	222,26		
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	1005.0, Carboplatinum	257,04	269,89	269,89	bezpłatny	0
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	1005.0, Carboplatinum	39,96	41,96	41,96	bezpłatny	0
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	1005.0, Carboplatinum	102,06	107,16	107,16	bezpłatny	0
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	1005.0, Carboplatinum	18,25	19,16	19,16	bezpłatny	0
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	1005.0, Carboplatinum	170,64	179,17	179,17	bezpłatny	0
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990450015	1005.0, Carboplatinum	24,62	25,85	25,85	bezpłatny	0
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990450022	1005.0, Carboplatinum	45,90	48,20	48,20	bezpłatny	0
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990450039	1005.0, Carboplatinum	139,32	146,29	146,29	bezpłatny	0
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990662753	1005.0, Carboplatinum	186,84	196,18	196,18	bezpłatny	0
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	05909990776733	1005.0, Carboplatinum	36,72	38,56	38,56	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990776740	1005.0, Carboplatinum	104,76	110,00	110,00	bezpłatny	0
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990776726	1005.0, Carboplatinum	12,74	13,38	13,38	bezpłatny	0
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990851058	1005.0, Carboplatinum	131,76	138,35	138,35	bezpłatny	0
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990477425	1005.0, Carboplatinum	41,90	44,00	44,00	bezpłatny	0
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990477432	1005.0, Carboplatinum	102,06	107,16	107,16	bezpłatny	0
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990477418	1005.0, Carboplatinum	24,84	26,08	26,08	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	05909990958535	1008.0, Cisplatinum	71,28	74,84	74,84	bezpłatny	0
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990958481	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	9,48	bezpłatny	0
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909990958504	1008.0, Cisplatinum	42,12	44,23	44,23	bezpłatny	0
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	05909990838745	1008.0, Cisplatinum	6,26	6,57	6,57	bezpłatny	0
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990894772	1008.0, Cisplatinum	62,64	65,77	65,77	bezpłatny	0
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990838769	1008.0, Cisplatinum	31,32	32,89	32,89	bezpłatny	0
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	bezpłatny	0
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,31	11,54	bezpłatny	0
	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	76,15	bezpłatny	0
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990640188	1011.1, Cytarabinum	8,42	8,84	8,84	bezpłatny	0
	Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990181216	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23	bezpłatny	0
	Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990181223	1011.1, Cytarabinum	84,24	88,45	88,45	bezpłatny	0
	Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	05909990624935	1011.1, Cytarabinum	168,48	176,90	176,90	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Dexamethasoni phosphas	Demezon, roztwór do wstrzykiwań, 8 mg/ml	1 amp. 2,5 ml	05907464420755	1161.0, Deksametazon w postaci do wstrzykiwań	14,58	15,31	15,31	bezpłatny	0
	Dexamethasone phosphate SF, roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml	5 amp. 1 ml	05907464420700	1161.0, Deksametazon w postaci do wstrzykiwań	18,36	19,28	15,31	bezpłatny	0
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	bezpłatny	0
	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	05909991029807	1012.0, Dacarbazinum	151,20	158,76	158,76	bezpłatny	0
	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	05909991029609	1012.0, Dacarbazinum	302,40	317,52	317,52	bezpłatny	0
	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	05909991029708	1012.0, Dacarbazinum	75,60	79,38	79,38	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990471027	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	bezpłatny	0
	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990471010	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	11,48	bezpłatny	0
	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	bezpłatny	0
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990614837	1014.1, Doxorubicinum	82,08	86,18	86,18	bezpłatny	0
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	05909990614844	1014.1, Doxorubicinum	164,16	172,37	172,37	bezpłatny	0
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	05909990429028	1014.1, Doxorubicinum	41,04	43,09	43,09	bezpłatny	0
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909990851409	1014.1, Doxorubicinum	120,96	127,01	127,01	bezpłatny	0
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990851386	1014.1, Doxorubicinum	6,70	7,04	7,04	bezpłatny	0
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991141882	1014.1, Doxorubicinum	61,56	64,64	64,64	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1462,86	1536,00	1536,00	bezpłatny	0
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990851393	1014.1, Doxorubicinum	30,24	31,75	31,75	bezpłatny	0
	Myocet liposomal, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji, 50 mg	2 zest. po 3 fiol.	05909990213559	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	3580,20	3759,21	3759,21	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909991104344	1015.0, Epirubicinum	540,00	567,00	567,00	bezpłatny	0
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909991104320	1015.0, Epirubicinum	135,00	141,75	141,75	bezpłatny	0
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991104313	1015.0, Epirubicinum	27,00	28,35	28,35	bezpłatny	0
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991104337	1015.0, Epirubicinum	270,00	283,50	283,50	bezpłatny	0
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990796397	1015.0, Epirubicinum	124,20	130,41	130,41	bezpłatny	0
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990796373	1015.0, Epirubicinum	24,84	26,08	26,08	bezpłatny	0
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	bezpłatny	0
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990776214	1016.0, Etoposidum	41,04	43,09	43,09	bezpłatny	0
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990776313	1016.0, Etoposidum	82,08	86,18	86,18	bezpłatny	0
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	05909990776016	1016.0, Etoposidum	12,31	12,93	12,93	bezpłatny	0
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991233297	1016.0, Etoposidum	30,13	31,64	31,64	bezpłatny	0
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909991233303	1016.0, Etoposidum	60,37	63,39	63,39	bezpłatny	0
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991198121	1016.0, Etoposidum	11,88	12,47	12,47	bezpłatny	0
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	05909990241118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44	bezpłatny	0
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	05909990241217	1023.0, Ifosfamidum	217,62	228,50	228,50	bezpłatny	0
Melphalanum	Alkeran, tabl. powl., 2 mg	25 szt.	05909990283514	1098.0, Melphalanum	108,00	113,40	113,40	bezpłatny	0
Plerixaforum	Mozobil, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 1,2 ml	05909990728473	1126.0, Pleryksafor	18856,80	19799,64	19799,64	bezpłatny	0
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990669493	1041.0, Vincristinum	24,79	26,03	26,03	bezpłatny	0
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990669523	1041.0, Vincristinum	123,93	130,13	130,13	bezpłatny	0

Tab. 61. Preparaty finansowane ze środków publicznych w leczeniu szpiczaka plazmocytowego w Polsce w ramach katalogu A1 (Obwieszczenie MZ).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Katalog A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
Dexamethasonum	Demezon, tabl., 1 mg	40 szt.	05909991389178	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	23,22	24,38	30,86	28,44	ryczałt	5,62
	Demezon, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991389208	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	46,44	48,76	58,57	56,88	ryczałt	7,38
	Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991397524	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	234,36	246,08	265,21	265,21	ryczałt	28,44
	Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991397258	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	241,92	254,02	273,15	273,15	ryczałt	28,44
	Dexamethasone KRKA, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991297763	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	252,72	265,36	284,49	284,42	ryczałt	28,51
	Dexamethasone Krka, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991393984	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	46,98	49,33	59,14	56,88	ryczałt	7,95
	Dexamethasone Krka, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991397319	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	48,38	50,80	60,61	56,88	ryczałt	9,42
	Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991297480	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	50,54	53,07	62,88	56,88	ryczałt	11,69
	Dexamethasone KRKA, tabl., 40 mg	20 szt.	05909991297879	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	502,16	527,27	553,03	553,03	ryczałt	56,89
	Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg	20 szt.	05909991297633	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	101,09	106,14	119,95	113,77	ryczałt	17,56
	Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	20 szt.	05904374007854	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	16,96	17,81	21,96	14,22	ryczałt	10,94
	Pabi-Dexamethason, tabl., 20 mg	20 szt.	05900411007351	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	252,66	265,29	284,42	284,42	ryczałt	28,44
	Pabi-Dexamethason, tabl., 4 mg	20 szt.	05900411007276	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	50,53	53,06	62,87	56,88	ryczałt	11,68
	Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg	20 szt.	05904374007861	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	8,48	8,90	11,39	7,11	ryczałt	7,48

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Pabi-Dexamethason, tabl., 8 mg	20 szt.	05900411007313	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	101,07	106,12	119,93	113,77	ryczałt	17,54
Cyclophosphamidum*	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990240814	117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące - cyklofosfamid	72,36	75,98	88,08	88,08	bezpłatny do limitu	0,00
Melphalanum	Alkeran, tabl.powl., 2 mg	25 szt.	05909990283514	235.0, Leki przeciwnowotworowe - leki alkilujące - melfalan	111,95	117,55	131,93	131,93	bezpłatny do limitu	0,00
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	bezpłatny do limitu	7,02
	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	05909990405312	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	16,20	17,01	20,34	11,84	bezpłatny do limitu	8,50
	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	05909990405411	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	21,60	22,68	27,95	23,68	bezpłatny do limitu	4,27
	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990641192	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	22,45	23,57	29,60	29,60	bezpłatny do limitu	0,00
	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	05909990641185	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	9,72	10,21	12,09	5,92	bezpłatny do limitu	6,17
Prednisolonum	Encortolon, tabl., 5 mg	20 szt.	05904374007946	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	9,61	10,09	12,72	8,78	ryczałt	7,14
	Predasol, tabletki, 20 mg	20 tabl.	05909991356712	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	27,00	28,35	35,10	35,10	ryczałt	4,27

* podano ceny dla wskazania „Nowotwory złośliwe”.

Tab. 62. Talidomid finansowany ze środków publicznych w Polsce w rozpoznaniu C90.0 wg Zarządzenia nr 72/2022/DGL (Zarządzenia Prezesa NFZ).

Substancja czynna	Kod substancji czynnej	Nazwa substancji czynnej i jednostka rozliczeniowa	Jednostka rozliczeniowa	Wartość punktowa	Tryb podania leku
Thalidomidum	5.08.05.0000040	Thalidomidum - 100 mg	100 mg	7,6880	ambulatoryjny, jednodniowy, hospitalizacja

7.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Tab. 63. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (AOTMiT BIP).

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 27/2022 z dnia 21 marca 2022 roku **Rekomendacja Prezesa nr 25/2022 z dnia 21 marca 2022 r.**	Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego w postaci podskórnej: • Darzalex (daratumumab), roztwór do wstrzykiwań, 1 800 mg (120 mg/ml), 1, fiol. 15 ml, kod EAN: 05413868119596, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem", w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Rada Przejrzystości uważa, że należy […] Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego. Uzasadnienie stanowiska: Problem decyzyjny Szpiczak plazmocytowy, polegający na klonalnym rozroście komórek plazmatycznych, stanowi 1-2% wszystkich nowotworów złośliwych, a zapadalność w Polsce szacuje się na 4 przypadki na 100 tysięcy rocznie. Choroba dotyczy głównie osób w wieku podeszłym, ze średnim wiekiem pacjentów wynoszących 70 lat i niewielką przewagą mężczyzn. Szpiczak plazmocytowy jest chorobą nieuleczalną o nawrotowym charakterze, mimo zadawalającej odpowiedzi na I linię leczenia obserwowaną u 30% pacjentów. Średni czas przeżycia chorych z postępującą postacią szpiczaka wydłużył się w ostatnich latach dzięki wprowadzeniu skutecznych leków, zwłaszcza lenalidomidu i bortezomibu, a zastosowanie nowych terapii pozwala wydłużyć je do 10 lat	Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego objęcia refundacją produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) postać podskórna w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem" na zaproponowanych warunkach. Uzasadnienie rekomendacji: Mając na względzie wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane we wnioskowanym wskazaniu, jako komparatory wskazano szereg technologii lekowych: • dla schematu DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon): ○ Rd - lenalidomid, deksametazon; ○ DVd - daratumumab, bortezomib, deksametazon; ○ Pd - pomalidomid, deksametazon; o Kd - karfilzomib, deksametazon; • dla schematu DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon) ○ Rd; ○ Vd - bortezomib, deksametazon; ○ Kd.

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	Daratumumab (Darzalex) jest przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1 anty CD-38, glikoproteinie, której ekspresja na powierzchni komórek szpiczakowych jest wysoka, wykazującym bezpośrednie i pośrednie działania cytotoksyczne i immunomodulujące. Obecnie ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu ICD-10: C90.0 finansowane są lenalidomid, pomalidomid, daratumumab, karfilzomib, iksazomib w ramach programu lekowego (B.54), a w ramach katalogu chemioterapii - bortezomib. Wskazanie oceniane jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym daratumumabu. Eksperci kliniczni popierają refundację daratumumabu w omawianym wskazaniu. Dowody naukowe Porównanie postaci dożylnej i podskórnej daratumumabu u chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym było tematem badania otwartego RCT o akronimie COLUMBA (Mateos 2020), w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo 2 sposobów podania tego leku. W badaniu oceniano daratumumab podawany dożylnie w dawce 16 mg/kg raz w tyg. w cyklu 1. oraz 2., co 2 tyg. w cyklach 3.-6., a następnie co 4 tyg. w kolejnych cyklach leczenia w porównaniu z daratumumabem podawanym podskórnie w dawce 1800 mg wraz z rekombinowaną hialuronidazą ludzką w dawce 2000 j./ml raz w tyg. w cyklu 1. oraz 2., co 2 tyg. w cyklach 3.- 6., a następnie co 4 tyg. w kolejnych cyklach leczenia. Wykazano ich równoważność w odniesieniu do ryzyka progresji choroby (mediana obserwacji 7,5 miesiąca) przy lepszym profilu bezpieczeństwa w przypadku postaci podskórnej. Wytyczne Polskiej Grupy Szpiczakowej, dotyczące leczenia szpiczaka, z 2021 roku, nie odnoszą się do postaci podskórnej daratumumabu. Tylko najnowsze wytyczne amerykańskie NCCN wymieniają ten lek w postaci podskórnej.	Wnioskodawca nie przedstawił dowodu wskazującego na skuteczność wnioskowanej technologii w zakresie wydłużenia przeżycia. Dostępne dane odnoszące się przeżycia całkowitego określono jako niedojrzałe. Ponadto, nie przedstawiono badań bezpośrednio porównujących DRd z Pd, Kd, DVd i DVd z Rd i Kd. Dostępne badania odnoszące się do skuteczności DVd vs Vd oraz DRd vs Rd wskazywały na istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanych interwencji w zakresie: przeżycia wolnego od progresji (PFS - ang. progression-free survival), czasu wolnego od kolejnej progresji (PFS2), odpowiedzi na leczenie, minimalna choroba resztkowa (MRD - ang. minimal residual disease), a także zaprzestania terapii niezależnie od przyczyny oraz (w przypadku DRd) z powodu progresji choroby. Nie wykazano także istotnych statystycznie różnic w jakości życia (z wyjątkiem istotnej statystycznie przewagi DVd nad Vd odnośnie do istotnej klinicznie poprawy w zakresie funkcjonowania poznawczego oraz objawu utraty apetytu określanych w 8. cyklu leczenia oraz istotnego statystycznie wydłużenia czasu do pogorszenia jakości zdrowia wyrażonej w podskali funkcjonowania społecznego w ramieniu DRd). Porównania pośrednie DVd z Kd oraz DVd z Rd wskazywały na istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii w zakresie: PFS, PFS2 oraz odpowiedzi na leczenie. W przypadku przeżycia całkowitego dane określono jako niedojrzałe. Zestawienie wyników DRd z Kd wykazało, że mediana OS dla ramienia DRd nie została osiągnięta, podczas gdy dla ramienia Kd wynosiła prawie 48 miesięcy (przy medianie okresu obserwacji wynoszącym odpowiednio 54,8 mies oraz 44,3 mies). W odniesieniu do PFS, dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji (54,8 mies oraz 19,4 mies), uzyskane mediany wynosiły odpowiednio 45,0

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	Działania niepożądane daratumumabu w postaci podskórnej, w tym hematologiczne, są podobne jak w postaci dożylnej, ale dawkowanie podskórne wiązało się z znacznie rzadszym występowaniem reakcji w miejscu podania (NNT=5, a dla ciężkich powikłań tego typu NNT=26). U leczonych daratumumabem podawanym podskórnie nie zaszła potrzeba natychmiastowego odstawienia leku ani u jednego chorego, podczas gdy ten odsetek wśród chorych leczonych dożylnie wynosił aż 31% (w badaniu COLUMBA). Problem ekonomiczny Analiza ekonomiczna wskazuje, […]. Główne argumenty decyzji Stosowanie daratumumabu w postaci podskórnej w skojarzeniu bortezomibem i deksametazonem lub lenalidomidem i deksametazonem jest podobnie skuteczne jak postać dożylna, ale daje mniej działań niepożądanych, związanych ze sposobem podawania, w porównaniu z postacią dożylną, u chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym. Ponadto, stosowanie postaci podskórnej leku zamiast dożylnej poprawia jakość życia chorych.	mies oraz 17,6 mies. Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie był wyższy w grupie DRd, natomiast w grupie Kd obserwowano wyższe odsetki zaprzestawania terapii. Zestawienie wyników DRd z Pd wykazało znaczne różnice na korzyść wnioskowanej technologii w zakresie: PFS oraz odpowiedzi na leczenie. Zestawienie wyników DRd z DVd wykazało, że mediana PFS i PFS2 była dłuższa dla ramienia DRd. Ponadto, według oszacowań wnioskodawcy objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z […] Wydatki te z perspektywy NFZ wyniosą: […]. Mając jednak na względzie, opinię Rady oraz możliwe korzyści zdrowotne wynikające z dostępności dla pacjentów kolejnego schematu leczenia, Prezes Agencji uważa za zasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii […].
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 26/2022 z dnia 21 marca 2022 roku **Rekomendacja Prezesa nr 26/2022 z dnia 21 marca 2022 r.**	<u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych w postaci dożylnej: • Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 5 ml, kod EAN: 05909991275228, • Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 20 ml, kod EAN: 05909991275235, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem i	<u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego objęcia refundacją produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) postać dożylna w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem” na zaproponowanych warunkach. <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Mając na względzie wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane we wnioskowanym wskazaniu,

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	deksametazonem", w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie. Rada Przejrzystości uważa, że należy […]. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Problem decyzyjny Szpiczak plazmocytowy, polegający na klonalnym rozroście komórek plazmatycznych, stanowi 1-2% wszystkich nowotworów złośliwych, a zapadalność w Polsce szacuje się na 4 przypadki na 100 tysięcy rocznie. Choroba dotyczy głównie osób w wieku podeszłym, ze średnim wiekiem pacjentów wynoszących 70 lat i niewielką przewagą mężczyzn. Szpiczak plazmocytowy jest chorobą nieuleczalną o nawrotowym charakterze mimo zadawalającej odpowiedzi na I linię leczenia obserwowaną u 30% pacjentów. Średni czas przeżycia chorych z postępującą postacią szpiczaka wydłużył się w ostatnich latach, zwłaszcza dzięki wprowadzenia do leczenia lenalidomidu i bortezomibu, a zastosowanie nowych terapii pozwala wydłużyć je do 10 lat. Daratumumab (Darzalex) jest przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1 anty CD-38, glikoproteinie, której ekspresja na powierzchni komórek szpiczakowych jest wysoka, wykazującym bezpośrednie i pośrednie działania cytotoksyczne i immunomodulujące. Lek ma status leku sierocego. Obecnie ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu ICD-10: C90.0 finansowane są lenalidomid, pomalidomid, daratumumab, karfilzomib, iksazomib, w ramach programu lekowego (B.54), a w ramach katalogu chemioterapii bortezomib. Wskazanie oceniane jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym daratumumabu. Eksperci kliniczni popierają refundację daratumumabu w omawianym wskazaniu. Dowody naukowe	jako komparatory wskazano szereg technologii lekowych: • dla schematu DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon): ○ Rd - lenalidomid, deksametazon; ○ DVd - daratumumab, bortezomib, deksametazon; ○ Pd - pomalidomid, deksametazon; o Kd - karfilzomib, deksametazon; • dla schematu DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon) ○ Rd; ○ Vd - bortezomib, deksametazon; ○ Kd. Wnioskodawca nie przedstawił dowodu wskazującego na skuteczność wnioskowanej technologii w zakresie wydłużenia przeżycia. Dostępne dane odnoszące się przeżycia całkowitego określono jako niedojrzałe. Ponadto, nie przedstawiono badań bezpośrednio porównujących DRd z Pd, Kd, DVd i DVd z Rd i Kd. Dostępne badania odnoszące się do skuteczności DVd vs Vd oraz DRd vs Rd wskazywały na istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanych interwencji w zakresie: przeżycia wolnego od progresji (PFS - ang. progression-free survival), czasu wolnego od kolejnej progresji (PFS2), odpowiedzi na leczenie, minimalna choroba resztkowa (MRD - ang. minimal residual disease), a także zaprzestania terapii niezależnie od przyczyny oraz (w przypadku DRd) z powodu progresji choroby. Nie wykazano także istotnych statystycznie różnic w jakości życia (z wyjątkiem istotnej statystycznie przewagi DVd nad Vd odnośnie do istotnej klinicznie poprawy w zakresie funkcjonowania poznawczego oraz objawu utraty apetytu określanych w 8. cyklu leczenia

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	Najważniejsze dowody na przydatność ocenianej technologii pochodzą z badania otwartego RCT o akronimie CASTOR (Palumbo 2016), w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo schematów daratumumab+bortezomib+deksametazon oraz bortezomib+deksametazon u 498 chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym. Badany schemat dawkowania polegał na podawaniu daratumumabu dożylnie w dawce 16 mg/kg mc raz w tyg. (w 1., 8., i 15. dniu) od 1 do 3 cyklu, a potem co tydzień. (w 1. dniu) podczas 4.-8. cyklu leczenia; a następnie co 4 tyg. w kolejnych cyklach leczenia (cykl trwający 28 dni), w skojarzeniu z bortezomibem podawanym podskórnie w dawce 1,3 mg/m2, w 1., 4., 8., i 11. dniu cyklu 1-8 oraz deksametazonem, podawanym doustnie lub dożylnie w dawce 20 mg, w 1., 2., 4., 5., 8., 9.,11 i 12. dniu (łączna dawka 160 mg na cykl). Komparatorem było skojarzenie bortezomibu z deksametazonem w takich samych dawkach jak w schemacie trójlekowym. Badanie CASTOR pokazało, że potrójny schemat leczenia z daratumumabem wydłuża czasu do progresji choroby, w porównaniu z terapią podwójną (odsetek chorych w ciągu 12 miesięcy bez progresji - 60,7% w grupie daratumumabu i 26,9% w grupie kontrolnej), ale nie wydłuża przeżycia całkowitego w czasie obserwacji (dane niedojrzałe). Zaobserwowano 69% redukcję ryzyka wystąpienia progresji szpiczaka oraz większe prawdopodobieństwo uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie, a także mniejsze ryzyko zaprzestania terapii niezależnie od przyczyny. Nie zaobserwowano różnic między grupami co do jakości życia. Odległe wyniki badania CASTRO nie zostały dotąd opublikowane. Drugie badanie RCT, dokumentujące skuteczność schematu daratumumab+lenalidomid+deksametazon oraz lenalidomid+deksametazon u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym po przynajmniej jednej linii leczenia (POLLUX, Dimopoulos 2016), wykazało, że dodanie daratumumabu zmniejsza ryzyko progresji choroby lub	oraz istotnego statystycznie wydłużenia czasu do pogorszenia jakości zdrowia wyrażonej w podskali funkcjonowania społecznego w ramieniu DRd). Porównania pośrednie DVd z Kd oraz DVd z Rd wskazywały na istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii w zakresie: PFS, PFS2 oraz odpowiedzi na leczenie. W przypadku przeżycia całkowitego dane określono jako niedojrzałe. Zestawienie wyników DRd z Kd wykazało, że mediana OS dla ramienia DRd nie została osiągnięta, podczas gdy dla ramienia Kd wynosiła prawie 48 miesięcy (przy medianie okresu obserwacji wynoszącym odpowiednio 54,8 mies oraz 44,3 mies). W odniesieniu do PFS, dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji (54,8 mies oraz 19,4 mies), uzyskane mediany wynosiły odpowiednio 45,0 mies oraz 17,6 mies. Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie był wyższy w grupie DRd, natomiast w grupie Kd obserwowano wyższe odsetki zaprzestawania terapii. Zestawienie wyników DRd z Pd wykazało znaczne różnice na korzyść wnioskowanej technologii w zakresie: PFS oraz odpowiedzi na leczenie. Zestawienie wyników DRd z DVd wykazało, że mediana PFS i PFS2 była dłuższa dla ramienia DRd. [...] Ponadto, według oszacowań wnioskodawcy objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie związane z [...]. Wydatki te z perspektywy NFZ wyniosą [...]. Mając jednak na względzie, opinię Rady oraz możliwe korzyści zdrowotne wynikające z dostępności dla pacjentów kolejnego schematu leczenia, Prezes Agencji uważa za zasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii [...].

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	zgonu (18,5% i 41% po medianie 13,5 miesiąca obserwacji) i istotnie zwiększa występowanie odpowiedzi na leczenie. Korzyści z ocenianej technologii potwierdziły 2 przeglądy systematyczne: Neupone 2020 i Mohyuddin 2020. Wytyczne Polskiej Grupy Szpiczakowej, dotyczące leczenia szpiczaka, z 2021 roku rekomendują, aby w przypadku pierwszej wznowy/progresji u chorych opornych na lenalidomid, w tym leczonych w ramach leczenia podtrzymującego oraz w przypadku wznowy lub progresji po 2 liniach leczenia rozważyć opcję terapeutyczną daratumumab+bortezomib+deksametazon. Takie trójlekowe skojarzenia daratumumabu są wymieniane w aktualnych wytycznych PTOK z 2020 jako leczenie pierwszego wyboru w przypadku wznowy lub opornego szpiczaka. Takie strategie są także rekomendowane w wytycznych amerykańskich NCCN z 2022 (kategoria 1 - dane wysokiej jakości, konsensus ekspertów). Większość wytycznych wymienia lek w postaci dożylnej z dawkowaniem takim jak wnioskowane. Rekomendacje refundacyjne są w większości pozytywne dla ocenianej technologii. Co do działań niepożądanych, tolerancja daratumumabu była zadowalająca, mimo że działania niepożądane występowały częściej u leczonych tym lekiem, ale bez wpływu na te działania, które prowadziły do zaprzestania leczenia lub zgonu. Najczęściej obserwowane działania niepożądane w czasie stosowania daratumumabu w badaniu CASTOR obejmowały ból, zmęczenie, nudności, wymioty, duszność, kaszel, zaparcia, biegunkę, zakażenia, a najcięższe powikłania leczenia - trombocytopenię, neutropenię (częstsze u leczonych daratumumabem), niedokrwistość, limfopenię. Utrata apetytu występowała częściej u leczonych daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu z leczeniem dwoma ostatnimi lekami. Dożylne wlewy daratumumabu wiązały się z częstymi reakcjami w miejscu	

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	podania, najczęściej w czasie pierwszej infuzji i zwykle o niewielkim nasileniu. Problem ekonomiczny Analiza ekonomiczna wskazuje, że stosowanie wnioskowanej technologii, w porównaniu z komparatorami, w większości schematów jest […]. Oszacowanie kosztów objęcia refundacją wnioskowanej technologii jest utrudnione wobec nieprecyzyjnego określenia wnioskowanej populacji chorych i zmian udziału w rynku leków stosowanych w leczeniu szpiczaka. Główne argumenty decyzji Stosowanie daratumumabu w skojarzeniu bortezomibem i deksametazonem lub lenalidomidem i deksametazonem jest skuteczniejsze niż dwulekowych schematów bez daratumumabu, z akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Technologia ta była oceniania w badaniu RCT i jest wymieniana w zaleceniach towarzystw naukowych, w tym polskich, dotyczących chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym.	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 131/2021 z dnia 29 listopada 2021 roku **Rekomendacja Prezesa nr 131/2021 z dnia 29 listopada 2021 r.**	<u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: • Sarclisa (izatuksymab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 5 ml, kod EAN: 05909991427818, • Sarclisa (izatuksymab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 25 ml, kod EAN: 05909991427832, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C90.0) z zastosowaniem izatuksymabu”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem poprawienia RSS do poziomu uzyskania kosztów leczenia nie wyższych niż terapii trójlekowej z daratumumabem.	<u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją leku Sarclisa (izatuksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C90.0) na obecnie proponowanych warunkach. <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Analizę kliniczną oparto na randomizowanym badaniu klinicznym ICARIA-MM, które porównywało skuteczność i bezpieczeństwo izatuksymabu stosowanego w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (ISA+POM+DEX) względem pomalidomidu i deksametazonu (POM+DEX). Dodatkowo włączono dwa badania dla komparatorów (CASTOR dla schematu daratumumab+bortezomib+deksametazon (DAR+BOR+DEX) vs bortezomib+deksametazon i ARROW

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	Rada uważa, że należy włączyć izatuksymab do już istniejącego programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C90.0)", w którym dostępne są pozostałe technologie lekowe refundowane w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego. Uzasadnienie stanowiska: Problem decyzyjny Wniosek dotyczy refundacji dla leku Sarclisa (izatuksymab) w populacji pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym (ICD-10 C90.0). Izatuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym IgG1, wiążącym się ze swoistym zewnątrzkomórkowym epitopem receptora CD38, który jest glikoproteiną przezbłonową ulegającą w wysokim stopniu ekspresji na powierzchni komórek szpiczaka mnogiego. Zgodnie z 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, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie linie leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów, i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu; – w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia. Wskazanie z wniosku jest […] od wskazań zarejestrowanych. Szpiczak mnogi (szpiczak plazmocytowy) (ICD-10 C90.0) jest nadmiernym i nieprawidłowym mnożeniem się nieprawidłowych plazmocytów, najczęściej w kościach płaskich. Oporny szpiczak jest określany jako choroba, która nie odpowiada na pierwotną lub kolejne terapie bądź następuje progresja występująca w ciągu 60 dni od ostatniej terapii. Choroba nieodpowiadająca - to zarówno niepowodzenie, jak i osiągnięcie minimalnej odpowiedzi lub też rozwój progresji choroby podczas terapii. Wyróżnia się	dla schematu karfilzomib z deksametazonem (KAR+DEX) stosowanego raz w tygodniu vs karfilzomib z deksametazonem stosowany dwa razy w tygodniu). Największymi ograniczeniami analizy klinicznej są niepełne wyniki trwającego badania ICARIAMM, które należy interpretować z dużą ostrożnością oraz brak możliwości porównania z wynikami badań dla komparatorów. Włączone do analizy badania różniły się między sobą m.in. w zakresie czasów obserwacji, liczby terapii wcześniej stosowanych przez pacjentów, a różne subpopulacje, dla których raportowano wyniki uniemożliwiają wiarygodne wnioskowanie na podstawie zestawionych wyników. […] W analizie klinicznej przedstawiono poglądowe zestawienie wyników z publikacji ICARIA-MM, CASTOR i ARROW, jednak ze względu na znaczną heterogeniczność badań, nie było możliwe wykonanie porównania i wyciągnięcie wniosków dotyczących różnic między wynikami tych badań. Odczytując wyniki dla poszczególnych punktów końcowych należy zwrócić uwagę na różne mediany czasu obserwacji i liczebność grup. […] Dla badania CASTOR w pozostałych punktach końcowych przedstawione wyniki dotyczą całej populacji włączonej do badania. Nominalnie wyższe wyniki dla ORR, sCR, CR i VGPR odnotowano dla schematu DAR+BOR+DEX (wyniki dla całej populacji), zaś dla PR dla schematu KAR70+DEX40. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Sarclisa w miejsce wybranych komparatorów z perspektywy płatnika publicznego jest […] ICUR w wariancie z RSS wynosi […] dla porównania z POM+DEX […] dla porównania z DAR+BOR+DEX. Wartości te znajdują się […] progu opłacalności. Mając na względzie […] stanowiących podstawę modelu ekonomicznego wnioskodawcy, a także brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą terapię ze

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	dwa rodzaje opornego szpiczaka mnogiego: oporny i nawrotowy oraz pierwotnie oporny. Szpiczak oporny i nawrotowy jest definiowany jako choroba, która nie odpowiada na terapię ratunkową lub postępuje w ciągu 60 dni od ostatniej terapii u pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź minimalną lub lepszą w jakimś momencie wcześniej, a następnie dochodzi u nich do postępu choroby. Szpiczak pierwotnie oporny to choroba nieodpowiadająca na leczenie u pacjentów, którzy nie osiągnęli odpowiedzi minimalnej lub lepszej za pomocą jakiejkolwiek terapii. Do programu lekowego kwalifikowani będą pacjenci […]. Dowody naukowe Do oceny skuteczności włączono badanie pierwotne z randomizacją ICARIA-MM, porównujące izatuksymab stosowany w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (schemat ISA+POM+DEX, IPd) z pomalidomidem i deksametazonem (schemat POM+DEX, Pd). Istotnym ograniczeniem jest brak kompletnych wyników badania ICARIA-MM; włączone do analizy wyniki pochodzą z trwającej próby klinicznej, co ogranicza wiarygodność analizy statystycznej. W populacji ITT przeżycie wolne od progresji w grupie stosującej schemat IPd było IS dłuższe niż w grupie stosującej schemat Pd. Różnice median PFS wyniosły od 4,6 miesięcy w ocenie badaczy do 5 miesięcy w ocenie centralnej (IRC). […] W populacji ITT nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego w obu badanych ramionach. Wykonano zaplanowaną analizę OS, jednak na tym etapie wyniki nie były istotne statystycznie […] dla populacji ITT p=0,0631). Minimalna choroba resztkowa (MRD) to termin opisujący wykrycie we krwi obwodowej i szpiku kostnym pacjenta komórek nowotworowych w bardzo niskim stężeniu. Niewykrywalna MRD lub negatywizacja/eradykacja MRD to stężenie komórek poniżej 1 na 10 tys. leukocytów (10-4). Jest uznawana za surogat dla PFS. W badaniu ICARIA-MM	schematami DAR+BOR+DEX i KAR+DEX oraz brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, zdecydowano o przedstawieniu zestawienia kosztów wszystkich terapii. Roczny koszt stosowania schematów ISA+POM+DEX, POM+DEX, DAR+BOR+DEX, KAR+DEX u 1 pacjenta wynosi kolejno […]., ok. 146 tys. zł, ok. 317 tys. zł. i ok. 288 tys. zł. Należy mieć jednak na uwadze, że w badaniu ICARIA-MM w populacji ogólnej wykazano istotnie statystycznie dłuższe przeżycie wolne od progresji w ocenie badaczy, jak i centralnej (odpowiednio: 11,53 vs 6,47 mies. oraz 11,14 vs 6,54 mies.). […] W populacji ogólnej w grupie leczonej ISA+POM+DEX vs POM+DEX osiągnięto również istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów z: negatywizacją minimalnej choroby resztkowej, odpowiedzią całkowitą (w ocenienie badacza); ogólnym wskaźnikiem odpowiedzi na leczenie; bardzo dobrą odpowiedzią częściową; bardzo dobrą odpowiedzią częściową lub lepiej. […] Wytyczne Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2021 r. wskazują na możliwość zastosowania ISA+POM+DEX u chorych ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia, co jest zgodne z wytycznymi National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2021, gdzie schemat ISA+POM+DEX zalecany jest u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze terapie, włączając lenalidomid i inhibitor proteasomu. Z kolei zgodnie z wytycznymi National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2021 schemat ten wskazywany jest w czwartej linii leczenia, czyli u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim (RRMM - ang. relapsed refractory multiple myeloma), którzy otrzymali wcześniej trzy linie leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów, i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu. Terapia ISA+POM+DEX

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	przedstawiono wyniki oznaczenia MRD dla 16 pacjentów z populacji ITT (14 leczonych schematem IPd i 2 leczonych schematem Pd) […]MRD na poziomie co najmniej 10-4 oznaczono […] oraz u 10 pacjentów z populacji ITT leczonych schematem IPd. MRD na takim lub niższym poziomie nie oznaczono u żadnego z pacjentów leczonych schematem Pd. W populacji ITT, w grupie leczonej schematem IPd osiągnięto IS wyższy odsetek pacjentów, którzy osiągnęli ORR, niż w grupie leczonej schematem Pd, zarówno w ocenie badaczy, jak i centralnej. […]W populacji ITT różnica median czasu do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR) wyniosła 23 dni, […]. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) w populacji ITT w grupie stosującej schemat IPd wyniosła 13,3 miesiąca, w grupie stosującej schemat Pd 11,1 miesiąca. […]W populacji ITT mediana czasu do wystąpienia progresji choroby (TTP) w grupie stosującej schemat IPd wyniosła 12,7 miesięcy, w grupie stosującej schemat Pd 7,75 miesiąca. […]Jedynym punktem końcowym, dla którego odnotowano istotną statystycznie różnicę median jest czas do następnego leczenia (TNT) w populacji ITT. W grupie stosującej schemat IPd nie osiągnięto mediany TNT, w grupie stosującej schemat Pd wyniosła ona 9,10 miesiąca. […]Do zdarzeń niepożądanych, jakie wystąpiły IS częściej wśród pacjentów leczonych schematem IPd niż Pd należą: neutropenia ogółem i w stopniu 3. lub wyższym, wymioty, gorączka neutropeniczna ogółem i w stopniu 3. lub wyższym, zmniejszenie masy ciała. Ze względu na znaczną heterogeniczność badań, wynikającą m.in. z różnic między analizowanymi populacjami, odmiennym definiowaniem punktów końcowych oraz czasu obserwacji w badaniach ICARIA-MM, ARROW (KAR70+DEX40) i CASTOR (DAR+BOR+DEX), wykonanie porównania pośredniego było niemożliwe. Odczytując wyniki dla […]poszczególnych punktów końcowych, należy zwrócić uwagę na różne mediany czasu obserwacji i liczebność grup. […]	jest rekomendowana przez European Hematology Association, European Society for Medical Oncology (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. Wszystkie rekomendacje refundacyjne pozytywnie odnoszą się do finansowania wnioskowanej technologii, jednakże w przypadku Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2021 warunkiem finansowania jest poprawa efektywności kosztowej, a rekomendacja NICE 2020 odnosi się do finansowania w ramach programu Cancer Drugs Funds, nie zaś w ramach rutynowego stosowania w NHS. Mając na względzie, stanowisko Rady, wytyczne kliniczne oraz możliwe korzyści z wprowadzenia dodatkowej opcji terapeutycznej u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim Prezes Agencji uważa za możliwe finansowanie wnioskowanej terapii w sytuacji zrównania kosztów z trójlekowym schematem stanowiącym komparator […] oraz zaproponowaniu dodatkowego mechanizmu ryzyka opartego na uzyskanych wynikach […].

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	Rekomendacje refundacyjne: NICE 2020 pozytywna, ale nie jest to zalecany schemat rutynowego stosowania w NHS. HAS 2021, SMC 2021, GBA 2021 pozytywne, CADTH 2021 - pozytywna, pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu i wykonalności przyjętego wpływu na budżet. Wytyczne Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2021 r. wskazują na możliwość zastosowania izatuksymabu z pomalidomidem i deksamtezonem u chorych ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia, co jest zgodne z wytycznymi NCCN 2021, gdzie schemat izatuksymabu z pomalidomidem i deksamtezonem zalecany jest u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze terapie, włączając lenalidomid i inhibitor proteasomu. Zgodnie z wytycznymi NICE 2021 schemat ten wskazywany jest w czwartej linii leczenia, czyli 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. Terapia izatuksymab z pomalidomidem i deksamtezonem jest rekomendowana przez EHA-ESMO 2021 w leczeniu drugich i kolejnych nawrotów (≥3 linii leczenia RRMM), dla pacjentów opornych na lenalidomid i bortezomib oraz opornych na lenalidomid i wrażliwych na inhibitor proteasomów. ASCO 2019 (Stany Zjednoczone), MSAG 2019 (Australia), Mayo Stratification 2020, NCI 2021 (Stany Zjednoczone), nie wymieniają wśród opcji terapeutycznych izatuksymabu. Problem ekonomiczny Wartości ICUR mieszczą się […] przyjętego progu opłacalności kosztowej. Wyniki analizy wrażliwości potwierdzają wyniki podstawowej - terapia ISA+POM+DEX jest terapią droższą i skuteczniejszą od obu komparatorów i równocześnie […]. Wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Sarclisa (izatuksymab), spowoduje […] wydatków płatnika publicznego o	

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	odpowiednio w I., II. i III. roku refundacji w wariancie bez RSS oraz […] w wariancie z RSS. Główne argumenty decyzji 1. Wyniki badań naukowych wskazują na dłuższe przeżycie wolne od progresji (PFS). 2. Wytyczne kliniczne wskazują na możliwość zastosowania izatuksymabu w ocenianym wskazaniu. 3. Rekomendacje refundacyjne wiodących agencji są pozytywne dla refundacji izatuksymabu w 3. lub kolejnej linii leczenia. 4. Wyniki trwającego badania ICARIA-MM są niedojrzałe i należy je interpretować z dużą ostrożnością. 5. Brak możliwości porównania z wynikami badań dla komparatorów. 6. […]	
Stanowisko Rady Przejrzystości 60/2021 do zlecenia 64/2021 **Rekomendacja Prezesa 60/2021 do zlecenia 64/2021**	<u>Stanowisko</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Darzalex (daratumumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C90.0)", w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. (…) <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Problem decyzyjny Produkt leczniczy Darzalex w postaci infuzji podskórnej nie podlegał dotychczas ocenie Agencji. Ocenie podlegał natomiast lek w formie do podania dożylnego. W 2018 r. pozytywnie oceniano zasadność objęcia refundacją produktu Darzalex w postaci do podania dożylnego we wskazaniu tożsamym z obecnie ocenianym. W ocenianym wniosku zaproponowano włączenie do programu podskórnej postaci leku Darzalex oraz (…). Szpiczak mnogi ICD-10: C90.0 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, tzw. białko M.	<u>Rekomendacja</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją leku Darzalex (daratumumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C90.0)" w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Aktualnie leczenie daratumumabem w infuzji dożylnej (IV - ang. intravenous) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd) jest finansowane . Przedmiotowy wniosek dotyczy więc objęcia refundacją innej formy podania tego samego leku. W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania daratumumbu podawanego podskórnie stosowanego w ramach schematu DVd z komparatorem, tj. daratumumabem podawanym dożylnie w schemacie DVd. przedstawił randomizowane badanie oceniające

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	Szpiczak mnogi stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych i ok. 14% nowotworów układu krwiotwórczego. Zapadalność roczna w Europie waha się od 4,5/100 000 do 6/100 000 osób. Występuje nieco częściej u mężczyzn - ryzyko wystąpienia jest około 1,5-krotnie większe niż u kobiet. Szczyt zachorowań przypada na 7. dekadę życia (mediana wieku 70 lat). Zachorowania w wieku poniżej 50 lat obejmują mniej niż 10% wszystkich przypadków. W Polsce wg danych KRN w 2017 r. zarejestrowano 1600 nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych (wg ICD-10: C90) (zachorowalność 4,16/100 000). W tym samym roku w Polsce z powodu szpiczaka mnogiego i innych nowotworów z komórek plazmatycznych odnotowano 1407 zgonów (umieralność 3,66/100 000). Szpiczak mnogi pozostaje nieuleczalną chorobą, w której ok. 1/3 pacjentów nie odpowiada na I linię leczenia, a ewentualny nawrót choroby występuje u praktycznie wszystkich pacjentów, którzy uzyskali wstępną odpowiedź. Mediana czasu przeżycia chorych z objawową, postępującą postacią choroby nie przekraczała dawniej 3-4 lat. Dowody naukowe Ponieważ nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących efektywność produktu leczniczego Darzalex w postaci podskórnej (SC) stosowanego w ramach schematu DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon) z uwzględnionym komparatorem, czyli lekiem Darzalex w postaci dożylnej stosowanym w ramach schematu DVd, analizę kliniczną oparto o wynik randomizowanego badania klinicznego dotyczącego stosowania produktu Darzalex SC w monoterapii w porównaniu z lekiem Darzalex IV stosowanego w monoterapii (badanie o akronimie COLUMBA). Skuteczność Wyniki badania biorównoważności wykazały brak istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego,	skuteczność i bezpieczeństwo stosowania daratumumabu w formie podskórnej w monoterapii w porównaniu z daratumumabem podawanym w formie dożylnej stosowanym w monoterapii. W powyższym badaniu nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie: przeżycia całkowitego; przeżycia wolnego od progresji; odpowiedzi na leczenie. Różnicę na korzyść podania podskórnego względem dożylnego, istotną statystycznie jak i kliniczne wykazano w zakresie zadowolenia z terapii w ocenie pacjenta mierzonego z zastosowaniem zmodyfikowanego kwestionariusza Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire (MD=19,95 pkt). W odnalezionych wytycznych klinicznych wskazano, iż iniekcje podskórne charakteryzują się innym dawkowaniem i schematem podawania niż postać dożylna jednak wykazują równoważną skuteczność i mniejsze ryzyko zdarzeń niepożądanych. Ponadto daratumumab w formie podskórnej można zastosować w każdym wskazaniu, w którym została zarejestrowana dożylna forma leku. Autorzy wytycznych podkreślają, że w przyszłości forma podskórna będzie częściej stosowana ze względu na bardziej przystępną formę podania. (...)

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	przeżycia wolnego od progresji, punktów końcowych obejmujących odpowiedź na leczenie (w tym m.in. ogólna odpowiedź na leczenie, odpowiedź całkowita, bardzo dobra częściowa odpowiedź) pomiędzy ramionami badania tj. DARA SC vs DARA IV. Nie wykazano również IS różnic w zakresie czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie. Czas trwania podania daratumumabu w formie podskórnej w badaniu wyniósł 5 min. (mediana), a podania daratumumabu w formie dożylnej 421 min., 255 min. oraz 205 min. odpowiednio dla 1., 2. oraz kolejnych infuzji. W badaniu COLUMBA oceniono również satysfakcję z leczenia w ocenie pacjenta. Wyniki badania wskazały, że średnia ocena w domenie zadowolenia z terapii w ocenie pacjenta mierzona z zastosowaniem zmodyfikowanego kwestionariusza *Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire* była wyższa wśród pacjentów leczonych DARA SC w porównaniu z oceną przeprowadzoną wśród pacjentów leczonych DARA IV. Analiza bezpieczeństwa nie wykazała IS różnic w zakresie takich punktów końcowych jak: zgon, zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania terapii, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem (TEAE), TEAE stopnia 3. i wyżej, ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE). W ramach analizy bezpieczeństwa wykazano IS różnicę w zakresie częstości występowania reakcji związanych z infuzją ogółem na korzyść terapii DARA SC. Ponadto IS różnicę na korzyść DARA SC wykazano również w zakresie IRR prowadzących do tymczasowego odstawienia leku. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia należały m.in. zakażenia i zarażenia pasożytnicze, które w ramieniu DARA SC wystąpiły u 46% pacjentów, a w ramieniu DARA IV u 45% pacjentów, zaburzenia krwi i układu chłonnego, które wystąpiły u 42% i 40% pacjentów (w tym najczęściej niedokrwistość: 26% vs 23%), a także zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	39% vs 44%. Wykazano, że zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniem układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia istotnie statystycznie rzadziej występują w ramieniu DARA SC w porównaniu do ramienia DARA IV. Zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. wystąpiły u 45% pacjentów grupie DARA SC oraz u 49% pacjentów w grupie DARA IV. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. to zaburzenia krwi i układu chłonnego (DARA SC vs DARA IV, 30% vs 28%), małopłytkowość (14% w obydwu ramionach), neutropenia (13% vs 8%) oraz niedokrwistość (13% vs 14%). W badaniu wykazano, że neutropenia występuje częściej w ramieniu DARA SC niż w ramieniu DARA IV. Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo DARA SC względem DARA IV stosowanych w ramach schematu DVd. Z tego względu wnioskodawca w ramach analizy klinicznej przedstawił wyniki badania open-label CASTOR z najdłuższego okresu obserwacji oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo daratumumabu w formie dożylnej stosowanego w ramach schematu DVd (w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem) w porównaniu ze schematem Vd. W badaniu w okresie obserwacji wynoszącym 50,2 miesiąca wykazano, iż stosowanie schematu DVd wiąże się z IS o 69% niższym ryzykiem wystąpienia progresji, w porównaniu ze schematem Vd (16,7 mies. vs 7,1 mies). Ogólną odpowiedź na leczenie uzyskało 85% pacjentów w ramieniu DVd vs 63% pacjentów w ramieniu Vd. Bardzo dobrą odpowiedź na leczenie osiągnęło odpowiednio 63% pacjentów i 29% pacjentów, a całkowitą odpowiedź na leczenie odpowiednio 30% pacjentów i 10% pacjentów. Wszystkie ww. wyniki były istotne statystycznie (dla wszystkich punktów końcowych p<0,0001). Z powodu zdarzeń niepożądanych występujących w czasie leczenia przerwało leczenie 10% pacjentów w ramieniu DVd oraz 9% w ramieniu Vd.	

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	Problem ekonomiczny Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa (...). Wpływ na budżet płatnika publicznego (...) Główne argumenty decyzji Głównymi argumentami przemawiającym za zasadnością finansowania podskórnej postaci daratumumabumu w omawianym wskazaniu jest jego skuteczność kliniczna, (...) oraz pozytywny wpływ na jakość życia pacjentów.	
Stanowisko Rady Przejrzystości 49/2021 do zlecenia 36/2021 **Rekomendacja Prezesa 49/2021 do zlecenia 36/2021**	Stanowisko Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: • Imnovid (pomalidomid), kapsułki twarde, 1 mg, 14, kaps., kod EAN: 05909991398477, • Imnovid (pomalidomid), kapsułki twarde, 2 mg, 14, kaps., kod EAN: 05909991398484, • Imnovid (pomalidomid), kapsułki twarde, 3 mg, 14, kaps., kod EAN: 05909991398491, • Imnovid (pomalidomid), kapsułki twarde, 4 mg, 14, kaps., kod EAN: 05909991398507, w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD10 C90.0)", w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie. Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego. Uzasadnienie stanowiska: Problem decyzyjny Pomalidomid jest obecnie refundowany w programie lekowym B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD 10 C90.0)", w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych, z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, oraz u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby. W	Rekomendacja Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją leku Imnovid (pomalidomid) w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD10 C90.0)" i wydawanie go bezpłatnie w ramach istniejącej grupy limitowej - 1182.0, Pomalidomid pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka. Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka. Do analizy włączono randomizowane badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (PVd) w porównaniu z bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem (Vd) OPTIMISMM. Zgodnie z jego wynikami stosowanie omawianej interwencji wiązało się z wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji zarówno w populacji ogólnej (11,2 miesiąca vs 7,1 miesiąca) jak i u pacjentów leczonych omawianym schematem w drugiej linii (20,7 miesiąca vs 11,6 miesiąca). Dodatkowo stwierdzono statystyczną istotność różnicy dla odsetka

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	przedkładanym wniosku proponuje się rozszerzenie wskazań dla pomalidomidu w ramach istniejącego programu lekowego o wskazanie do jego stosowania w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid oraz u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwskazań do stosowania bortezomibu. Dowody naukowe Stosowanie wnioskowanej terapii w porównaniu z deksametazonem w wysokich dawkach wiązało się ze statystycznie istotnie wydłużeniem: przeżycia wolnego od progresji, przeżycia całkowitego, czasu trwania odpowiedzi. Wspomniane powyżej wyniki sugerują, że lek może stanowić wartościową alternatywę w terapii pacjentów z rozpoznaniem nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytowego. Dzięki wielokierunkowemu działaniu, obejmującemu bezpośrednią aktywność przeciwszpiczakową, jak i stymulujący wpływ na układ odpornościowy, leki immunomodulujące (IMIDs) są obecnie podstawą terapii. IMIDs nowej generacji są uwzględnione w schematach leczenia rekomendowanych przez ESMO - lenalidomid już w pierwszej linii, a pomalidomid - od trzeciej linii. W badaniach naukowych dowiedziono braku oporności krzyżowej między poszczególnymi IMIDs i udowodniono dużą skuteczność pomalidomidu u pacjentów z nawrotowym szpiczakiem (RRMM), opornych na inhibitory proteasomów i lenalidomid, a także u chorych z niekorzystnym profilem cytogenetycznym. Dublet pomalidomid-deksametazon jest również podstawą połączeń trójlekowych z bortezomibem, karfilzomibem, cyklofosfamidem, daratumumabem i elotuzumabem, o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie w tej grupie chorych. Polska Grupa Szpiczakowa 2021 wydała bardzo silną rekomendację dla schematu PVD (pomalidomid,	pacjentów, którzy osiągnęli obiektywną odpowiedź (82,2% vs 50,0%). Dla porównania w badaniu CASTOR oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd) w porównaniu z bortezomibem skojarzonym z deksametazonem (Vd) wykazano wydłużenie przeżycia wolnego od progresji w subpopulacji pacjentów leczonych wcześniej lenalidomidem (9,5 miesiąca vs 6,1 miesiąca) oraz w subpopulacji pacjentów leczonych w 2 linii, którzy stosowali uprzednio schemat zawierający lenalidomid (21,2 miesiąca vs 7,0 miesięcy). Dodatkowo stwierdzono statystyczną istotność różnicy dla odsetka pacjentów którzy osiągnęli obiektywną odpowiedź na korzyść DVd w stosunku do Vd (96,4% vs 47,3%). Ze względu na różnice w charakterystyce pacjentów oraz odmiennej metodologii badań, wnioskodawca odstąpił od przeprowadzenia porównania pośredniego z wykorzystaniem powyższych badań. Populacje badań włączonych do przeglądu różnią się pod kątem wcześniej stosowanego leczenia. W badaniu OPTIMISMM włączono pacjentów, u których stosowano 1- 3 wcześniejsze linii leczenia, natomiast w badaniu CASTOR co najmniej jedną linię leczenia. Dodatkowym kryterium włączenia w badaniu OPTIMISMM było stosowanie wcześniej schematu zawierającego lenalidomid, natomiast w badaniu CASTOR nie uwzględniono takiego ograniczenia. Ponadto, w badaniu CASTOR, pacjenci otrzymali tylko 8 cykli Vd (bortezomib + deksametazon), natomiast w badaniu OPTIMISMM Vd podawano pacjentom przez cały okres trwania badania. Należy mieć jednak na uwadze, że w badaniu OPTIMISMM nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w zakresie przeżycia całkowitego między grupami PVd oraz Vd. Autorzy publikacji tłumaczą to faktem, iż badanie wciąż trwa, a końcowy wynik zostanie przedstawiony w przypadku osiągnięcia liczby zdarzeń równej 379/559 (68%) chorych (podczas

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	bortezomib oraz deksametazon), na podstawie badania Optimmism. W badaniu porównującym terapię PVD z terapią VD u chorych leczonych wcześniej lenalidomidem mediana czasu wolnego od progresji (PFS) wyniosła 11.2 miesiąca dla grupy badanej w porównaniu do 7.1 dla grupy kontrolnej (HR 0.61). Należy zaznaczyć, że ponad 70% chorych biorących udział w tym badaniu było opornych na lenalidomid, stąd rekomendacja dla tej terapii w tej właśnie populacji chorych jest bardzo silna. W badaniu OPTIMMISM, rejestracyjnym dla PVd wszyscy pacjenci byli wcześniej leczeni lenalidomidem, u chorych którym podano PVd w 2 linii leczenia mediana PFS była na poziomie ponad 20 miesięcy. Schemat PVd jest wygodny w stosowaniu-nie wymaga iniekcji dożylnych (podania leków jedynie doustnie-pomalidomid, deksametazon i w iniekcji podskórnej-bortezomib), co znacznie skraca czas pobytu pacjenta w jednostce służby zdrowia i ogranicza kontakt z personelem i innymi pacjentami. Jest to szczególnie istotne w dobie pandemii COVID-19 (minimalizuje zagrożenie epidemiczne). Brak konieczności podawania leków we wlewach dożylnych eliminuje ryzyko infekcji naczyniowych i powikłań po wynaczynieniach leków. Problem ekonomiczny (...) Główne argumenty decyzji Za refundacją przemawiają dowody naukowe potwierdzające skuteczność interwencji	gdy obecna analiza odpowiada 176 (31%) zdarzeniom). Dodatkowo, mediana czasu obserwacji w badaniu wynosiła 15,6 miesiąca, natomiast dla komparatora opublikowano wyniki badań przy uwzględnieniu mediany okresu obserwacji wynoszącej 47,0 miesięcy. W analizie klinicznej nie przedstawiono dowodów wskazujących na wyższość terapii schematem PVd nad terapią DVd, w związku z czym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (perspektywę wspólną testowano w ramach analizy wrażliwości). Przyjęto horyzont czasowy równy 11,2 miesiąca (mediana PFS z badania OPTIMISMM). (...) Według odnalezionych rekomendacji refundacyjnych pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jest rekomendowany w leczeniu szpiczaka plazmocytowego u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali już co najmniej jedno wcześniejsze leczenie lenalidomidem, lub rekomendowany warunkowo pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu. Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, którzy przeszli lub nie kwalifikują się do przeszczepu komórek macierzystych, i u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat zawierający lenalidomid przez co najmniej 2 cykle nie jest rekomendowany ze względu na brak wystarczających dowodów na równoważność w stosunku do karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem oraz brak poprawy w zakresie przeżycia całkowitego w stosunku do terapii bortezomibem z deksametazonem. Prezes Agencji mając na względzie dowody naukowe oraz możliwe korzyści z wprowadzenia dodatkowego schematu trójlekowego, ale jednocześnie ograniczenia płynące z przedstawionych analiz (brak bezpośredniego

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		porównania z komparatorem, odmienna metodologia zestawionych badań, badanie dla wnioskowanej interwencji nie zostało jeszcze zakończone, brak wykazanej wyższości nad pozostałymi schematami), uważa za zasadne finansowanie terapii pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jednakże pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.
Opinia Rady Przejrzystości nr 325/2020 z dnia 7 grudnia 2020 roku **Opinia nr 163/2020 z dnia 9 grudnia 2020r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**	Opinia Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde á 25 mg, we wskazaniu: szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0). Uzasadnienie Wniosek dotyczy pacjentki chorej na szpiczaka plazmocytowego po wcześniejszych 3 liniach leczenia terapeutykami a także po autologicznym i allogenicznym przeszczepieniach macierzystych komórek układu krwiotwórczego. Obecnie pacjentka jest w trakcie progresji. Zgodnie z opinią Konsultanta Wojewódzkiego, popartą zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej, optymalnym leczeniem chorej jest stosowanie Revlimidu, w ramach terapii KRd (lenalidomid + karfilzomib +deksametazon). Pacjentka otrzymała już zgodę na terapię karfilzomibem w ramach procedury RDTL Revlimid jest refundowany m.in. w schemacie KRd ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C90.0)". Terapia KRd jest dostępna dla pacjentów tylko wówczas gdy m.in. stosowano jeden, dwa lub trzy poprzedzające protokoły leczenia, a pacjent kwalifikuje się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i przeszczepieniem komórek krwiotwórczych. Pacjentka, której dotyczy wniosek nie spełnia kryteriów kwalifikacji do programu lekowego B.54.	Opinia Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357 z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0)po zastosowaniu więcej niż trzech poprzedzających protokołów leczenia, w tym przeszczepienia komórek krwiotwórczych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Uzasadnienie Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0)po zastosowaniu więcej niż trzech poprzedzających protokołów leczenia, w tym przeszczepienia komórek krwiotwórczych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. W opinii uwzględniono wnioski z analizy klinicznej, przeprowadzonej w oparciu o cztery badania (1badanie kliniczne-Suzuki 2017 oraz 3 badania obserwacyjne), gdzie oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem i

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		karfilzomibem u chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym. W badaniu Suzuki 2017 mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta, natomiast mediany: przeżycia wolnego od progresji oraz czasu do wystąpienia progresji wynosiły 19,5 miesiąca. Odpowiedź na leczenie uzyskało 88,5% chorych, w tym odpowiedź całkowitą lub lepszą odpowiedź: 30,8%. W badaniu wykazano, że korzyść kliniczną z leczenia terapią trójlekową uzyskało 96,2% pacjentów. Ponadto w uwzględnionych w analizie badaniach obserwacyjnych (Rocchi 2020, Conticello 2019, Palmieri 2020) zaraportowano odsetki odpowiedzi na leczenie w zakresie od 61 do 85%. Pod uwagę wzięto również fakt, że chory nie spełnia kryteriów kwalifikacji do leczenia lenalidomidem w aktualnie finansowanym programie lekowym, który zakłada możliwość terapii trójlekowej (lenalidomid+karfilzomib+deksametazon), gdy m.in. stosowano jeden, dwa lub trzy poprzedzające protokoły leczenia. Niniejszy wniosek dotyczy natomiast szóstej linii leczenia po autologicznym i allogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych, a w takim przypadku wnioskowany schemat nie jest refundowany. Ponadto odnalezione rekomendacje kliniczne zalecają stosowanie schematów wielolekowych u chorych z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym. Jednocześnie schemat lenalidomidu w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem jest wskazywany przez NCCN 2020 jako jedna z preferowanych opcji leczenia pacjentów z wcześniej leczonym szpiczakiem plazmocytowym.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 94/2020 z dnia 14 grudnia 2020 roku **Rekomendacja nr 94/2020 z dnia 22 grudnia 2020 r. Prezesa Agencji Oceny**	Stanowisko Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: •Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 5 mg, 21, kaps., EAN:05909990086696,	Rekomendacja Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją leku: ▫Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 5 mg, 21, kaps., EAN: 05909990086696;

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Technologii Medycznych i Taryfikacji	•Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 10 mg, 21, kaps., EAN:05909990086702, •Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 15 mg, 21, kaps., EAN:05909990086764, •Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 25 mg, 21, kaps., EAN:05909990086771, •Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 20 mg, 7, kaps., EAN:07640133687704, •Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 25 mg, 7, kaps., EAN:07640133687322, w ramach programu lekowego „Lenalidomidw leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD-10 C90.0)". Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: •Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 5 mg, 21, kaps., EAN:05909990086696, •Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 10 mg, 21, kaps., EAN:05909990086702, •Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 15 mg, 21, kaps., EAN:05909990086764, •Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 25 mg, 21, kaps., EAN:05909990086771, •Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 20 mg, 7, kaps., EAN:07640133687704, •Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 25 mg, 7, kaps., EAN:07640133687322, w ramach wspólnego programu lekowego, łączącego wszystkie istniejące programy leczenia szpiczaka oraz wnioskowany, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem zmodyfikowanej propozycji (RSS), […] wnioskowanej technologii, jak również określającej maksymalny poziom wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego.	▫Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 10 mg, 21, kaps., EAN:05909990086702; ▫Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 15 mg, 21, kaps., EAN: 05909990086764; ▫Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 25 mg, 21, kaps., EAN:05909990086771; ▫Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 20 mg, 7, kaps., EAN: 07640133687704; ▫Revlimid (lenalidomid) kapsułki twarde, 25 mg, 7, kaps., EAN: 07640133687322; W programie lekowym:„Lenalidomid w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD10 C90.0)" na dotychczas proponowanych warunkach. <u>Uzasadnienie</u> Wobec stanowiska Rady Przejrzystości, możliwych korzyści wynikających z wydłużenia przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji oraz mając na względzie istotność problemu zdrowotnego, Prezes Agencji uznaje za zasadne ewentualne finansowanie ze środków publicznych lenalidomidu skojrzonego z bortezomibem i deksametazonem w ramach zintegrowanego programu lekowego dotyczącego leczenia szpiczaka pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka zapewniającego efektywność kosztową, jak i również określającego maksymalny poziom wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego. Biorąc pod uwagę rosnące wydatki związane z refundacją lenalidomidu w nawrotowym i opornym szpiczaku plazmocytowym oraz trudny do przewidzenia czas ustalenia równowagi rynkowej w populacji z opornym i nawrotowym jak i uprzednio nieleczonym szpiczaku plazmocytowym […]. W takiej sytuacji mógłby się sprawdzić instrument podziału ryzyka typu price volume

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	Rada nie zgłasza uwag do zapisów proponowanego programu lekowego, pod warunkiem zintegrowania go z istniejącymi programami leczenia szpiczaka. Uzasadnienie Lenalidomid jest lekiem standardowo stosowanym w leczeniu szpiczaka, także w populacji pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia przy pomocy autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych szpiku. Rekomendowanym schematem jest schemat RVd. Wyniki analizy klinicznej wskazują na przewagę schematu RVd nad innymi wykorzystywanymi w praktyce klinicznej, zarówno pod względem wpływu na PFS jak i OS. Rekomendacje refundacyjne są rozbieżne ale należy zwrócić uwagę, że większość negatywnych rekomendacji wynikała z braku złożenia wniosku refundacyjnego. Analiza ekonomiczna wykazała […], niezależnie od zastosowania RSS jak również […] w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej. W związku z powyższym Rada uważa finansowanie wnioskowanej technologii za zasadne pod warunkiem zaproponowania nowego RSS, […]. Ponadto w związku z niepewnością związaną z wielkością populacji docelowej określenie maksymalnych wydatków płatnika publicznego. Uwaga Rady Rada uważa, że powinien być refundowany najtańszy dostępny w Polsce preparat lenalidomidu.	agreement (PVA), o ile zapewnia także opłacalność ocenianej terapii.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 40/2020 z dnia 13 lipca 2020 roku **Rekomendacja nr 40/2020 z dnia 12 sierpnia 2020 roku Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacj**	Stanowisko Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: •Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde, 2,5 mg, 21 kaps., kod EAN: 05909991185626,•Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde, 5 mg, 21 kaps., kod EAN: 05909990086696, •Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde, 10 mg, 21 kaps., kod EAN: 05909990086702,•Revlimid (lenalidomid),	Rekomendacja Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Revlimid (lenalidomid) w skojarzeniu z deksametazonem, w ramach programu lekowego „Lenalidomid w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD 10: C90.0)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka i przyjęcia

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	kapsułki twarde, 15 mg, 21 kaps., kod EAN: 05909990086764, •Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde, 25 mg, 21 kaps., kod EAN: 05909990086771, w ramach programu lekowego: „Lenalidomid w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD-10: C90.0)", w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie. Rada Przejrzystości uważa, że w celu zmniejszenia obciążenia budżetu, […].Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego. Uzasadnienie Dowody naukowe Pochodzą z badania klinicznego wysokiej jakości - FIRST, w którym wnioskowana terapia, w porównaniu do komparatora, zwiększała przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie całkowite. Problem ekonomiczny Schemat oparty o Revlimid jest […] od komparatora. W wariancie podstawowym analizy, […], ICUR znajdował się […].[…] wydatków płatnika publicznego wyniesie […] PLN w I roku i ok. […]PLN w II roku refundacji, w wariancie […]. Główne argumenty decyzji Za refundacją leku przemawiają: poprawa przeżycia wolnego od progresji, wytyczne towarzystw naukowych. Bardzo duże obciążenie budżetu powinno być zmniejszone […].	dodatkowego rozwiązania, które umożliwi ograniczenie wpływu na budżet płatnika. Uzasadnienie Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde à 2,5, 5, 10, 15 oraz 25 mg w skojarzeniu z deksametazonem, w ramach programu lekowego „Lenalidomid w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym (ICD 10: C90.0)", niekwalifikujących się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych, bez obecności mutacji del (17p), t(4;14), y(14;16) i bez ciężkiej niewydolności nerek, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem poprawy instrumentu dzielenia ryzyka i tym samym zmniejszenia wpływu na budżet.
Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2020 z dnia 10 lutego 2020 roku **Opinia nr 12/2020 z dnia 12 lutego 2020r. Agencji Oceny**	Opinia Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leków: Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 20 mg/ml, (5 ml),	Opinia: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa wart. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Technologii Medycznych i Taryfikacji	Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 20 mg/ml, (20 ml), w terapii skojarzonej z deksametazonem, we wskazaniu: nawracający i oporny szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0). Uzasadnienie opinii: Chorzy ze szpiczakiem plazmocytowym opornym na 3 leki, z różnych grup, mają przed sobą 8-9 miesięcy życia. Ta grupa chorych leczona jest obecnie (w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem) w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD10 C90.0). Wniosek dotyczyć może chorych, którzy już wcześniej otrzymali bortezomib i powtórne jego zastosowanie nie jest wskazane. Dowody naukowe na skuteczność terapii Darzalexem w tym wskazaniu są nikłe i opierają się praktycznie na jednym badaniu jednoramiennym (Boyle 2019), w którym przeżycie całkowite tak leczonej grupy chorych wzrosło do 17,8 miesięcy.	medycznych (Dz. U. z 2019poz. 784z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Darzalex (daratumumab) w terapii skojarzonej z deksametazonem, we wskazaniu: nawracający i oporny szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Uzasadnienie opinii: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, uważa finansowanie ze środków publicznych, wramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych(RDTL), produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) w terapii skojarzonej z deksametazonem, we wskazaniu: nawracający i oporny szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0) za zasadne.
Opinia Rady Przejrzytsości nr 155/2019 z dnia 3 czerwca 2019 r.	Opinia: Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną peginterferonum alfa-2b we wskazaniach pozarejestracyjnych, w tym C90.0 szpiczak plazmocytowy. Uzasadnienie opinii: Nie zidentyfikowano wystarczających dowodów naukowych wskazujących na pozytywny bilans miedzy skutecznością a ryzykiem stosowania peginterfernów w poszczególnych wskazaniach wymienionych w zleceniu. Rada bierze pod uwagę fakt, że niemożliwe było oszacowanie efektów obciążenia budżetu w wyniku pozytywnej decyzji.	

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	W chwili obecnej chorzy mają dostęp do interferonów w formie niepegylowanej.	
Opinia Rady Przejrzystości nr 276/2019 z dnia 2 września 2019 roku **Opinia nr 72/2019 z dnia 4 września 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**	<u>Opinia:</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kyprolis (karfilzomib), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 60 mg, we wskazaniu: szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0). <u>Uzasadnienie opinii:</u> Szpiczak plazmocytowy jest nadal nieuleczalnym nowotworem układu krwiotwórczego cechującym się nawrotowym przebiegiem. Rada podtrzymuje zasadną opinię co do terapii lekiem, wydaną w stosunku do omawianego w czerwcu programu lekowego dotyczącego Kyprolis. Omawiany wniosek dotyczy przypadku, u którego nie można dokonać przeszczepu komórek macierzystych i wykorzystano wszystkie dostępne w Polsce schematy leczenia. Karfilzomib jest inhibitorem proteosomów o właściwościach antyproliferacyjnych i proapoptotycznych w nowotworach układu krwiotwórczego. W badaniu ASPIRE karfilzomib, w połaczeniu z lenalidomidem i deksametazonem, wydłużył całkowity czas przeżycia w porównaniu do lenalidomidu i deksametazonu o 8 miesięcy (mediana czasu przeżycia 48,3 vs 40,4 miesięcy). Produkt leczniczy Kyprolis jest zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu. Na tej podstawie można przyjąć, że relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona jako korzystna. Mając na uwadze indywidualny przypadek, gdzie wykorzystano wszystkie dostępne opcje terapeutyczne oraz udowodniony, wydłużony całkowity czas przeżycia i uwzględnienie terapii w najnowszych wytycznych leczenia	Opinia: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 poz. 784 z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Kyprolis (karfilzomib) we wskazaniu szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. <u>Uzasadnienie opinii:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib) we wskazaniu szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0). Zgodnie z odnelezionym przeglądem systematycznym Luo 2018 stosowanie karfilzomibu z deksametazonem w porównaniu z monoterpią deksametazonem wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji. Dodatkowo stosowanie wnioskowanej interwencji wiązało się z niższą o 82% szansą nie uzyskania odpowiedzi na leczenie. Wszystkie odnalezione wytyczne rekomendują stosowanie karfilzomibu u pacjentów z opornym szpiczakiem plazomcytowym. Karfilzomib jest wymieniany głównie w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem, jednak przytaczne są również inne

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	szpiczaka, Rada uznaje za zasadną refundację leku w ramach RDTL.	schematy, np. z deksametazonem, cyklofosfamidem czy panobinostatem. Karfilzomib zalecany jest jako kolejna terapia u pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 101/2019 z dnia 4 listopada 2019 roku **Rekomendacja nr 99/2019 z dnia 5 listopada 2019 r.** **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**	Opinia: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: Kyprolis (karfilzomib), 10 mg, 1 fiolka, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, EAN 05909991298463, Kyprolis (karfilzomib), 30 mg, 1 fiolka, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, EAN 05909991298470, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C90.0) z zastosowaniem karfilzomibu", w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia kosztów leku do [...] i wprowadzenia dodatkowego mechanizmu dzielenia ryzyka (capping). Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego. Uzasadnienie opinii: W badaniu ENDEAVOUR Kyprolis wydłużył OS o 7,6 miesięcy i PFS o 9,3 miesięcy. Stwierdzono też statystycznie istotnie większe odsetki odpowiedzi w ramieniu Kd względem Vd (ORR wynosił 77% vs 63%), w tym odpowiedzi całkowitej u 11% vs 4%. W Polsce, od 30 sierpnia 2019 r. lek jest finansowany, w skojarzeniu z R i d, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C90.0)". Z uwagi na nieefektywność kosztową i niepewność dotyczącą wielkości leczonej populacji (głównie wielkość przejęcia rynku), koszt terapii Kyprolis powinien być znacznie obniżony. Oceniany program powinien być scalony z obecnym programem leczenia chorych na opornego i nawrotowego szpiczaka plazmocytowego.	Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C90) pod warunkiem pogłębienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz wprowadzeniu dodatkowego mechanizmu uzależnionego od wielkości sprzedaży. Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 randomizowane badanie kliniczne ENDEAVOR, oceniające efektywność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem (Kd) w porównaniu z bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem (Vd) w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano wcześniej co najmniej 1, ale nie więcej niż 3 schematy leczenia. Nie odnaleziono natomiast badań klinicznych bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem (Kd) z pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (Pd) oraz z lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (Rd).

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		Nie odnalezino również badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego ani wykonanie analizy sieciowej.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 73/2019 z dnia 19 sierpnia 2019 roku **Rekomendacja nr 71/2019 z dnia 22 sierpnia 2019 r.** **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**	Opinia: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: Ninlaro (ixazomibum), kapsułki twarde, 2,3 mg, 3 kaps., EAN: 3400930077696, Ninlaro (ixazomibum), kapsułki twarde, 3 mg, 3 kaps., EAN:3400930077719, Ninlaro (ixazomibum), kapsułki twarde, 4 mg, 3 kaps., EAN: 3400930077726, w ramach programu lekowego „Iksazomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C.90", w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie. Rada Przejrzystości nie akceptuje propozycji instrumentu dzielenia ryzyka. Rada uważa, że w projekcie programu lekowego należy doprecyzować definicję progresji choroby. Uzasadnienie:* Przedstawione przez wnioskodawcę wyniki badania TOURMALINE-MM1 nie pozwalają na wysnucie jednoznacznych wniosków dotyczących zysku w zakresie przeżycia całkowitego dla ocenianej interwencji tj. iksazomib w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem z komparatorem, tj. placebo z lenalidomidem i deksametazonem. Stanowi to istotne ograniczenie dla oceny skuteczności stosowania leku. W ograniczonym zakresie udokumentowano wyłącznie zysk w zakresie czasu do progresji. Proponowane kryteria włączenia do programu ograniczają populację do podgrupy odnoszącej największą korzyść ze stosowania iksazomibu, co w świetle powyższych ograniczeń wydaje się	Rekomandacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Ninlaro (iksazomib) w ramach programu lekowego „Iksazomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C.90)" Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	zasadne. Oszacowanie wartości ICUR dla ocenianej technologii i komparatora jest, zarazem, obarczone dużą niepewnością: […]	
Stanowiska Rady Przejrzystości nr 50/2017, 51/2017, 52/2017 i 53/2017 z dnia 29 maja 2017 r. **Rekomendacja nr 31/2017 z dnia 2 czerwca 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**	Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Imnovid (pomalidomid): kaps. twarde, 1 mg, 21 kaps., kod EAN 5909991185589, kaps. twarde, 2 mg, 21 kaps., kod EAN 5909991185596, kaps. twarde, 3 mg, 21 kaps., kod EAN 5909991185602, kaps. twarde, 4 mg, 21 kaps., kod EAN 5909991185619, w ramach programu lekowego „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)". Uzasadnienie stanowiska: Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego lek Imnovid (pomalidomid) jest przeznaczony do stosowania, w kombinacji z deksametazonem, w pierwotnie opornej lub nawrotowej postaci szpiczaka plazmocytowego, u pacjentów dorosłych, uprzednio leczonych co najmniej dwoma schematami chemioterapii, zawierającymi lenalidomid i bortezomib, u których nastąpiła progresja choroby. Wskazanie to oparte jest na wynikach jednego badania randomizowanego, w którym efekty pomalidomidu w kombinacji z niską dawką deksometazonu porównano z efektami deksametazonu w wysokich dawkach, przy czym połowie pacjentów biorących udział badaniu testowane leczenie stosowano jako co najmniej piątą linię leczenia. W badaniu tym pomalidomid z niską dawką deksametazonu, w porównaniu z monoterapią wysoką dawką deksametazonu, przedłużał medianę czasu do progresji choroby z 1,9 miesiąca do 4 miesięcy, a medianę czasu przeżycia z 8,1 do 13,1 miesiąca, przy czym efekt leczenia nie był uzależniony od liczby i rodzaju uprzednio stosowanych terapii (San Miguel i wsp., Hematologica 100(10);2015). Nie przedstawiono dokładnych danych na temat liczby pacjentów z badania MM-003, którzy przeszli z grupy	Stanowisko: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: Imnovid (pomalidomid), kaps. twarde., 1 mg, 21 kaps.; kod EAN 5909991185589; Imnovid (pomalidomid), kaps. twarde., 2 mg, 21 kaps.; kod EAN 5909991185596; Imnovid (pomalidomid), kaps. twarde., 3 mg, 21 kaps.; kod EAN 5909991185602; Imnovid (pomalidomid), kaps. twarde., 4 mg, 21 kaps.; kod EAN 5909991185619; w ramach programu „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)". Uzasadnienie stanowiska: Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa że dostępne dowody nie uzasadniają proponowanej ceny nawet po uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka załączonego do wniosku. Przedstawiona analiza ekonomiczna wskazuje, że wnioskowana technologia, nawet po uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka, w porównaniu z deksametazonem w wysokich dawkach jest nieefektywna kosztowo. Dodatkowo model ekonomiczny został oparty na analizie klinicznej, którą cechują znaczne ograniczenia, do których należy między innymi fakt, że deksametazon nie jest jedyną refundowaną opcją terapeutyczną we wnioskowanym wskazniu. Dlatego też oprócz porównania z deksametazonem (w monoterapii), wnioskodawca powinien przeprowadzić porównanie pośrednie pomalidomidu ze schematami

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	deksametazonu na terapię pomalidomidem w połączeniu z deksametazonem. W Polsce schematy zawierające lenalidomid są stosowane w drugiej lub dalszych, a schematy zawierające bortezomib w pierwszej lub dalszych liniach leczenia szpiczaka plazmocytowego. W kolejnych liniach leczenia tej choroby finansowane są także talidomid, bendamustyna, melfalan i cyklofosfamid, przy czym żaden z tych leków nie jest stosowany w ramach programu lekowego. Wartość ICUR (z perspektywy NFZ) dla pomalidomidu, uwzględniająca i nieuwzględniająca RSS, znajduje się znacznie powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Racjonalna ocena miejsca, jakie powinien zająć pomalidomid w terapii szpiczaka plazmocytowego i ewentualnej celowości finansowania tego leku, w ramach programu lekowego, wymaga przedstawienia przez wnioskodawcę wyników porównań skuteczności tego leku i wspomnianych stosowanych w Polsce terapii alternatywnych.	opartymi na talidomidzie, bendamustynie, melfalanie i cyklofosfamidzie, stanowiące technologie opcjonalne do ocenianej. Pomimo niepewności co do wiarygodności oraz mając na uwadze ograniczenia metodologiczne porównań pośrednich, niniejsze porównanie dałoby pełniejszy obraz efektywności klinicznej i kosztowej, a także miejsca pomalidomidu w terapii nawrotowego, opornego szpiczaka plazmocytowego w stosunku do aktywnej terapii. Jednakże należy również wskazać, że stosowanie wnioskowanej terapii w porównaniu z deksametazonem w wysokich dawkach wiązało się ze statystycznie istotnie wydłużeniem: przeżycia wolnego od progresji, przeżycia całkowitego, czasu trwania odpowiedzi. Wspomniane powyżej wyniki sugerują, że lek może stanowić wartościową alternatywę w terapii pacjentów z rozpoznaniem nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytowego. Dlatego też mając na uwadze powyższe oraz dostęp do alternatywnych terapii Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie omawianej technologii w przypadku pogłębienia przez wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka, który zapewni obniżenie kosztu terapii co najmniej do poziomu terapii lenalidomidem.
Stanowisko Rady Przejrzystości 55/2018 z dnia 4 czerwca 2018 r. **Rekomendacja nr 54/2018 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**	<u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib), 60 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, kod EAN: 5909991256388, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)", w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Rada nie akceptuje zaproponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka, a także wnioskuje o obniżenie ceny leku	<u>Stanowisko:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib), 60 mg, proszek do sporządzania roztworu do induzji, EAN 5909991256388 w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)", we wnioskowanym brzmieniu. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	oraz wprowadzenie dodatkowego mechanizmu RSS ograniczającego niepewność wpływu na budżet płatnika. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Szpiczak plazmocytowy jest nadal nieuleczalnym nowotworem układu krwiotwórczego cechującym się nawrotowym przebiegiem. Karfilzomib jest inhibitorem proteosomów o właściwościach antyproliferacyjnych i proapoptotycznych w nowotworach układu krwiotwórczego. W badaniu ASPIRE karfilzomib, w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem, wydłużył całkowity czas przeżycia w porównaniu do lenalidomidu i deksametazonu o 8 miesięcy (mediana czasu przeżycia 48,3 vs 40,4 miesięcy). Rada odnotowuje, że populacja wnioskowana i schemat leczenia nie są w pełni zgodne z populacją w badaniu ASPIRE, jednak wyniki analiz dodatkowych wskazują na zasadność modyfikacji protokołu w programie lekowym na potrzeby populacji polskiej. Rada zwraca uwagę, że prawdopodobieństwo, iż terapia jest efektywna kosztowo po uwzględnieniu RSS jest stosunkowo niskie. Refundacja leku spowoduje istotny wzrost wydatków płatnika publicznego. Oszacowanie tego wzrostu obarczone jest niepewnością, ponieważ liczebność populacji docelowej jest trudna do dokładnego oszacowania. Zdaniem Rady zasadne jest zatem uzupełnienie mechanizmu dzielenia ryzyka i wprowadzenie górnego limitu wydatków płatnika publicznego (capping). Lek nie jest refundowany w większości krajów o PKB per capita porównywalnym do PKB Polski.	Prezes Agencji uważa objęcie refundacja omawianej interwencji (definiowanej przez omawiany program lekowy) za niezasadne we wnioskowanym brzmieniu programu ze względu na brak dowodów naukowych odnoszących się do całej populacji wnioskowanej oraz potwierdzających skuteczność karfilzomibu (dodadanego do lenalidomidu i deksametazonu) jako terapii poprzedzającej przeszczep komórek macierzystych. Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dowody naukowe, opinię ekspertów klinicznych w tym też Konsultanta Krajowego w dziedzinie hematologii, dostrzega możliwe korzyści w prowadzenia terapii karfilzomibem skojarzonej z lenalidomidem oraz deksametazonem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego. Dlatego też wartym jest rozważenie możliwości refundacji terapii trójlekowej w populacji dla której dowody naukowe wskazują na większa korzyść z leczenia.

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	Wydłużony całkowity czas przeżycia, zachowana efektywność kosztowa, uwzględnienie terapii w najnowszych wytycznych leczenia szpiczaka.	
Stanowisko Rady Przejrzystości 69/2018 z dnia 16 lipca 2018 r. **Rekomendacja nr 68/2018 z dnia 20 lipca 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**	Stanwisko*: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego: • Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20mg/ml, 1, fiol. 5 ml, EAN: 5909991275228, • Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20mg/ml, 1, fiol. 20 ml, EAN: 5909991275235, w ramach programu lekowego „Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD 10 C90.0)", w ramach [...] grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. [...]. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego. Uzasadnienie stanowiska*: Głównym argumentem przemawiającym za zasadnością finansowania daratumumabu w omawianym wskazaniu jest istotny statystycznie, znaczący klinicznie i zadowalająco udokumentowany wpływ tego leku na wydłużenie czasu do progresji choroby (schemat DARA+BOR+DEX vs. BOR+DEX). Jednocześnie, istotne ograniczenie dla wiarygodności przeprowadzonej przez producenta analizy ekonomicznej stanowi niepewność dotycząca wpływu daratumumabu na przeżycia całkowite chorych i brak odniesienia w analizie ekonomicznej do innych schematów leczenia stosowanych w omawianej sytuacji klinicznej. Ponadto, ze względu na relatywnie krótki okres obserwacji chorych w badaniu	Stanowisko: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacja produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) w ramach programu lekowego: „Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD 10 C90.0)". Uzasadnienie stanowiska*: Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii. W ramach analizy klinicznej przedstawiono randomizowan, niezaślepione badanie porównujące efektywność kliniczna schematu DVd (daratumumba + bortezomib + deksametazon) ze schematem Vd (bortezomib + deksametazon) - badanie CASTOR. Do badania włączono 498 pacjentów. Mediana okresu obserwacji zgodna z najnowszą publikacja wynosi 7,4 msc. Dostępne są ró•neiż wyniki z dłuższych okresów obserwacji, ale jedynie w postaci doniesień konferencyjnych i raportów wewnętrznych wnioskodawcy (mediana 13,0; 19,4; 26,9 msc), co ogranicza ich wiarygodność. W każdym z dostępnych okresów obserwacji wnioskowana terapia istotnie statystycznie zmniejszała ryzyko wystąpienia progresji choroby. W przypadku ogólnej, obejmującej wszystkich pacjentów włączonych do badania, mediana przeżycia całkowitego

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	CASTOR nie jest zadowalająco poznana optymalna długość leczenia daratumumabem, zwłaszcza u chorych, którzy odnoszą długotrwałą korzyść z jego stosowania. Zdaniem Rady, w świetle wysokich prognozowanych obciążeń płatnika publicznego w przypadku finansowania daratumumabu [...].	nie została osiągnięta w żadnym z analizowanych ramion. Zgodnie z oszacowanym ryzykiem względnym po medianie obserwacji 13,9 miesiąca DVd zmniejsza o 37% ryzyko zgonu. Dla pozostałych okresów obserwacji nie wykazano różnic istotnych statystycznie. Analiza bezpieczeństwa wykazała, że zdarzenia niepożądane łącznie oraz zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia występowały istotnie statystycznie częściej u pacjentów stosujących schemat DVd w porównaniu ze schematem Vd. Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, iż wnioskowana technologia w porównaniu ze schematem Vd, [...]. Analiza wpływu na budżet przedstawiona przez wnioskodawcę wskazuje na znaczne obciążenie budżetu w wysokości [...]. Większość rekomendacji klinicznych stwierdza, iż dartumumab zalecany jest w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem lub lenalidomidem i deksametazonem. Zaznaczono także,iż te dwa schematy można uznac za standard opieki w najbliższej przyszłości.
Opinia Rady Przejrzystości nr 277/2018 z dnia 15 października 2018 r. **Opinia nr 45/2018 z dnia 16 października 2018 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**	<u>Opinia:</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku DARZALEX (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka 400 mg/20ml, we wskazaniu: leczenie szpiczaka plazmocytowego daratumumabem w skojarzeniu z inhibitorem proteasomu oraz deksametazonem u dorosłego pacjenta ze współistniejącą chorobą Gauchera. <u>Uzasadnienie opinii:</u>	<u>Opinia:</u> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Darzalex (daratumumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	Rada Przejrzystości dwukrotnie opiniowała stosowanie daratumumabu. Pierwszy raz wypowiedziała się negatywnie odnośnie stosowania w ramach RDTL we wskaznaiu szpiczak plazmocytowy. Ostatecznie w 2017 r. rada uznała finansowanie za przedwczesne, ale wskazała, iż „Zdaniem Rady należy w przyszłości rozważyć ocenę zasadności objęcia refundacja w ramach programu lekowego, w obu omawianych wskazaniach". Drugi raz 16 lipca b.r. Rada zajęła stanowisko, w którym uznała za zasadne objęcie refundacją leku Darzalex w ramach programu lekowego „Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibme i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD 10 C90.0). Wobec bardzo rzadkiego łącznego występowania choroby Gauchera i szpiczaka nie można opinii opierać o wyniki badań empirycznych. Przegląd literatury potweirdza ten fakt - brak jest badań w takim, unikalnym wskazniu. W takiej sytuacji odpowiedź mogą dostarczyć przesłanki patofizjologiczne. Badania nad zależnością pomiędzy spichrzeniową chorobą Gauchera i zaburzeniami na różnorodne powiązania patofizjologiczne i genetyczne obu tych patologii. Istnieje duże prawdopodobieństwo, iż podobnie jak w programie lekowym mamy w przypadku rozpatrywanego wskazania do czynienia z korzystnym stosunkiem korzyści zdrowotnych do ryzyka terapii. Wobec alternatywnych schematów terapii w 4 linii leczenia, przy nieskuteczności dotychczasowych, brak danych do rozpatrywania konkurencyjności cenowej.	400 mg/20 ml, we wskazaniu: leczenie szpiczaka plazmocytowego daratumumabem w skojarzeniu z inhibitorem proteasomu oraz deksametazonem u dorosłego pacjenta ze współistniejącą chorobą Gauchera, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. <u>Uzasadnienie opinii:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje kliniczne uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych terapii daratumumabem u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (ICD10: C90.0) IgG lambda, w ramach IV linii leczenia ze współwystępującą chorobą Gauchera typu I. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych publikacji odnoszących się do wnioskowanej technologii, z tego powodu postanowiono przedstawić dowody dla populacji szerszej niż wnioskowana. Do analizy włączono randomizowane, niezaślepione badanie porównujące efektywność kliniczną schematu DVd (daratumumab+bortezomib+deksametazon) ze schematem Vd (bortezomib+deksametazon) - badanie CASTOR. Większość rekomendacji klinicznych stwierdza, iż daratumumab zalecany jest w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem lub lenalidomidem i deksametazonem. Zaznaczono także, iż te dwa schematy można uznać za standard opieki w najbliższej przyszłości.

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	W świetle badań nad współwystępowaniem szpiczaka plazmocytowego i choroby Gauchera istnieje duże prawdopodobieństwo, iż pacjenci ze szpiczakiem i chorobą Gauchera zareagują podobnie pozytywnie na leczenie Darzalexem, jak pacjenci ze szpiczakiem i bez tej choroby, u których uzyskano potwierdzenie empiryczne w próbach klinicznych.	Należy zwrocić uwagę, iż pacjenci zgodni z wnioskowaną populacją spełnialiby kryteria włączenia do programu lekowego, dla którego Prezes Agencji wydał pozytywną rekomendację (Rekomendacja nr 68/2018 z dnia 20 lipca 2018 r.) w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) w ramach programu lekowego: „Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD 10 C90.0)”.
Opinia Rady Przejrzystości nr 322/2017 z dnia 2 października 2017 r. **Opinia Agencji nr 1/2017 z dnia 6 października 2017 r.**	Opinia: Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku DARZALEX (daratumumab) we wskazaniu: szpiczak plazmocytowy (ICD10: C90.0). Uzasadnienie opini:* Darzalex (daratumumab) zarejestrowany jest do stosowania w dwóch sytuacjach klinicznych: • w monoterapii u dorosłych z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia, • w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. W obu wskazaniach rejestracyjnych terapia dotyczy chorych na szpiczaka plazmocytowego, który jest trzecią	Opinia: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. Zm.), opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Darzalex (daratumumab) we wskazaniu: szpiczak plazmocytowy (ICD10: C90.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Uzasadnienie opinii (dotyczy DARA w monoterapii): Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, uważa, że dostępne dowody nie są wystarczające aby jednoznacznie stwierdzić skuteczność wnioskowanej technologii względem komparatorów. Brak jest randomizowanych badań klinicznych, gdzie omawiana technologia byłaby porównywana z aktywnym leczeniem, z placebo czy też z opieką paliatywną. Dostępne są wyłącznie jednoramienne badania kliniczne, co w ocenie zarówno

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	pod względem liczby nowych zarejestrowanych przypadków chorobą nowotworową układu limfoidalnego u dorosłych w Polsce. Według zaleceń NCCN, które oparte są o najnowsze dane kliniczne, bez analizy uwarunkowań farmakoekonomicznych, w leczeniu pierwszego rzutu wykorzystywane są cytostatyki w skojarzeniu z bortezomibem lub bortezomib w skojarzeniu z lenalidomidem i dexamethasonem. U chorych, u których uzyskano odpowiedź dokonuje się autologicznego przeszczepu szpiku kostnego z leczeniem podtrzymującym. Leczenie umożliwia uzyskanie remisji, wydłużenie przeżycia wolnego od choroby oraz przeżycia całkowitego, najczęściej nie prowadzi jednak do trwałego wyleczenia. Przy późnych nawrotach ponawia się schemat stosowany w pierwszej linii, w przypadkach opornych NCCN zaleca stosowanie leków immunomodulujących (daratumumab, karfilzomib, pomalidomid, elotuzumab, ixazomib), żaden z nich nie jest obecnie refundowany w Polsce. Konsekwencją progresji choroby i oporności na leczenie jest zgon chorego. Darzalex (daratumumab) był oceniany w badaniach klinicznych odpowiadających sytuacjom klinicznym odzwierciedlonym we wskazaniach rejestracyjnych. Daratumumab w monoterapii u dorosłych z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia był oceniany w badaniu jednoramiennym Lonial 2016. W badaniu wykazano, że w tej populacji chorych zastosowanie daratumumabu przyniosło odpowiedź u 29% chorych, mediana czasu do progresji wyniosła 3.7 miesiąca. Po	Rady Przejrzystości jak i Prezesa Agencji, nie stanowi podstawy wiarygodnego wnioskowania o efektywności klinicznej leku. Aczkolwiek należy zaznaczyć, że wyniki wskazują na pozytywny wpływ stosowania daratumumabu na przebieg choroby. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa w zależności od badania wynosił: 29,2% - Lonial 2016; 36% - Lokhorst 2015; 60% - Iida 2017. Najlepszy wynik uzyskano w badaniu, które zostało przeprowadzone w populacji japońskiej liczącej jedynie 9 pacjentów. Do pozostałych badań włączono większą i bardziej zróżnicowaną populację pacjentów, dlatego też ich wyniki należy traktować jako bliższe możliwej skuteczności Darzalexu w rzeczywistej praktyce klinicznej w naszym kraju. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi za leki stosowane w omawianym wskazaniu należy uznać: Empliciti (elotuzumab), Kyprolis (karfilzomib), Ninlaro (iksazomib), Farydak (panobinostat), Imnovid (pomalidomid). Produkty Lecznicze Imnovid (pomalidomid) oraz Farydak (panobinostat) zostały oceniane przez Agencję, dlatego też były dostępne dla nich dane kosztowe. Oszacowano więc koszt jednego cyklu leczenia tymi substancjami. Uwzględniono wyłącznie koszt zakupu leków wnioskowanych (bez pozostałych leków, jeśli stosuje się leczenie skojarzone). Wyniki wskazują na to, że stosowanie Farydaku oraz Imnovidu jest tańsze od technologii wnioskowanej.

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	upływie roku od rozpoczęcia leczenia żyło 64.8% chorych. Ze względu na brak ramienia kontrolnego nie jest możliwego oszacowanie przeżyć, jakie można uzyskać w takiej sytuacji klinicznej przy zastosowaniu standardowych metod leczenia. Brak jest czynników predykcyjnych pozwalających wyodrębnić podgrupę chorych odnoszącą korzyć z leczenia daratumumabem. Daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię oceniany był w badaniu Dimopoulos 2016. W badaniu tym wykazano znacząco wyższy odsetek odpowiedzi u chorych leczonych daratumumabem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w porównaniu z ramieniem kontrolnym (lenalidomid, dexamethason): 92.9% vs. 76.4%. Po 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia odsetek chorych bez progresji wynosił 83.2% vs. 60.1% w ramieniu kontrolnym. Podobny zysk w zakresie odsetka odpowiedzi i czasu do progresji wykazano w badaniu MMY3004, w którym oceniano daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem. Zdaniem Rady we wskazaniu tym można mieć wątpliwości, czy lek spełnia kryterium terapii ratunkowej. Stosowanie daratumumabu wiążę się ze stosunkowo wysoką toksycznością. Do bardzo częstych działań niepożądanych wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Darzalex należą: zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, neutropenia, trompocytopenia, niedokrwistość, limfopenia, obwodowa neuropatia, ból głowy, kaszel, duszność, biegunka, nudności, wymioty, skurcze mięśni, zmęczenie, gorączka, obrzęk obwodowy,	

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	reakcje związane z infuzją. Ze względu na dużą częstość ciężkich działań niepożądanych Darzalex podlega dodatkowemu monitorowaniu EMA. W monoterapii u dorosłych z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym, których wcześniejszeleczenieobejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia wydłużenie mediany czasu do progresji o (średnio) 3.7 miesiąca, wiąże się z wysokim ryzykiem wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. Brak jest wiarygodnych dowodów naukowych pozwalających ocenić wpływ zastosowania daratumumabu na przeżycie w porównaniu ze stosowanymi obecnie w Polsce strategiami leczenia. Zastosowanie daratumumabu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię przynosi istotną korzyść w zakresie czasu do progresji choroby (badania MMY3003 i MMY3004). Dane dotyczące długoterminowych przeżyć całkowitych z badań MMY3003 i MMY3004 nią są jednak dostępne, a dotychczasowa obserwacja sięgająca 12 miesięcy nie wykazała istotnych klinicznie różnic skojarzenia daratumumabu z leczeniem standardowym, tj. lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem (Bhatnagar V, The Oncologist 2017). Zważywszy na stosunkowo wysoką częstość działań niepożądanych daratumumabu finansowanie tego leku wydaje się przedwczesne. Porównanie kosztów leczenia daratumumabu z innymi lekami jest trudne ze względu na brak badań bezpośrednio	

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	porównujących te terapie. Koszt daratumumabu w jednym cyklu leczenia jest około [...] niż koszt jednego cyklu pomalidomidu i około [...] niż pabinostatu. Opracowanie AOTMiT w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych wskazuje, że przy założeniu, że pacjenci z grupy docelowej będą leczeni 3 cyklami daratumumabu w monoterapii u dorosłych z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia potencjalne obciążenie finansowe dla płatnika wyniesie około [...]. Zastosowanie 3 cykli leczenia nie jest jednak zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego, który zaleca stosowanie leku do progresji. Zdaniem Rady u chorych, u których uzyskano odpowiedź powinno zastosować się większą liczbą cykli. Finansowanie daratumumabu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem we wcześniejszych liniach leczenia (bortezomib i lenalidomid są dostępne w Polsce) wiązałoby się ze znacznie wyższymi kosztami. Alternatywne technologie dla monoterapii u dorosłych z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia obejmują inne leki immunomodulujące (karfilzomib, pomalidomid, elotuzumab, ixazomib). Żaden z tych leków nie jest obecnie finansowany w Polsce. Pomalidomid i panobinostat były oceniane przez AOTMiT i uzyskały negatywną rekomendację Prezesa ze względu na niezadowalającą efektywność kosztową. Tym samym, w	

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	aktualnej sytuacji refundacyjnej realną alternatywę stanowi paliatywna chemioterapia i leczenie wspomagające (opieka paliatywna), których bezpieczeństwo jest dobrze poznane, ograniczenie stanowi natomiast ich relatywnie niewielka skuteczność w przypadkach oporności na wcześniejsze linie leczenia. Alternatywą dla zastosowania daratumumabu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię jest z lenalidomid i deksametazon lub bortezomib i deksametazon dostępne w Polsce w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii (bortezomid) lub w ramach programu leczenia chorych na szpiczaka plazmocytowego. Leczenie przy zastosowaniu lenalidomidu i deksametazonu lub bortezomibu i deksametazonu jest bardziej bezpieczne lecz mniej skuteczne (w odniesieniu do odsetka odpowiedzi i czasu do progresji) w porównaniu z terapią trójlekową. Zdaniem Rady należy w przyszłości rozważyć ocenę zasadności objęcia refundacją w ramach programu lekowego, w obu omawianych wskazaniach.	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 220/2013 z dnia 21 października 2013 r. **Rekomendacja nr 143/2013 z dnia 21 października 2013 r.Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**	Stanowisko: Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej „Levact (bendamustyna) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C90 oraz C90.1". Uzasadnienie stanowiska:	Stanowisko: Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie bendamustyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C.90; C.90.1 - rozumianego, jako wchodzące w skład programu chemioterapii niestandardowej. Uzasadnienie stanowiska:

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	Poziom dowodów naukowych potwierdzających skuteczność bendamustyny w wymienionych wskazaniach jest niski. Zdaniem ekspertów klinicznych lek jest jednak skuteczny i znajduje zastosowanie u wybranych chorych, przede wszystkim w terapii II rzutu szpiczaka mnogiego i nowotworów złośliwych z komórek plazmatycznych, w przypadku oporności na wcześniej stosowane leczenie. Ograniczone wyniki analizy efektywności-kosztowej wskazują na akceptowalny koszt terapii.	Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej „Levact (bendamustyna) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C90 oraz C90.1”. Poziom dowodów naukowych potwierdzających skuteczność bendamustyny w wymienionych wskazaniach jest niski. Brak jest badań porównawczych w innych niż pierwsza linia leczenia szpiczaka plazmocytowego. Pozostałe odnalezione jednoramienne badania dla bendamustyny wskazują, że podejmowane są próby zastosowania jej w późniejszych etapach choroby (w różnych dawkach, w różnych skojarzeniach). W dostępnych Agencji publikacjach dla badania rejestracyjnego Poenisch 2006 brak jest danych (m.in. analizy w podgrupach) wskazujących na efektywność kliniczną bendamustyny w populacji zgodnej z charakterystyką produktu leczniczego. Jednak zgodnym zdaniem ekspertów klinicznych oraz Rady Przejrzystości lek jest skuteczny i znajduje zastosowanie u wybranych chorych, przede wszystkim w terapii II rzutu szpiczaka mnogiego i nowotworów złośliwych z komórek plazmatycznych, w przypadku oporności na wcześniej stosowane leczenie.
Stanowsiko Rady Przejrzystości nr 49/2013 z dnia 25 lutego 2013 r.	<u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu	<u>Stanowisko:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Rekomendacja nr 31/2013 z dnia 25 lutego 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym" (u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia) realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej pod warunkiem obniżenia ceny preparatu do poziomu efektywności kosztowej. Uzasadnienie stanowiska: Szpiczak plazmocytowy jest chorobą przewlekłą, z powtarzającymi się nawrotami. Uzyskanie kolejnej remisji jest możliwe dzięki lekom o mechanizmie działania innym niż poprzednio stosowane. Warunek ten spełnia Lenalidomid w skojarzeniu z dexametazonem. Tego rodzaju terapia wydłuża okres między remisjami oraz czas przeżycia, wyróżniając się nadto brakiem działania neurotoksycznego, spotykanego po innych lekach stosowanych w leczeniu szpiczaka plazmocytowego. Koszt leczenia jest bardzo wysoki i przekracza ustawowy próg opłacalności. Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, po obniżeniu kosztów terapii poniżej ustawowego progu opłacalności, świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach terapeutycznych programów zdrowotnych: podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których po stosowanym uprzednio co najmniej jednym schemacie leczenia nie uzyskano powodzenia lub wystąpiły objawy nietolerancji	zdrowotnej „podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowno uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia". Warunkiem dalszego finansowania terapii powinno być obniżenie ceny preparatu do poz iomu efektywności kosztowej. Uzasadnienie stanowiska: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym" realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej Jednocześnie, przychylając się do uzasadnienia zawartego w Stanowisku Rady Przejrzystości, Prezes Agencji uważa, iż warunkiem dalszego finansowania terapii powinno być obniżenie ceny preparatu do poziomu efektywności kosztowej. Choroba składa się z nawrotów i remisji, stąd większość chorych na szpiczaka plazmocytowego wymaga wielu linii leczenia. Celem aktualnie wprowadzanych schematów leczenia jest wydłużanie całkowitego przeżycia, a przyjęte sposoby kontynuacji leczenia po uzyskaniu najlepszej odpowiedzi oraz nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytowego przedłużają czas wolny od progresji. Blisko połowa chorych wykazuje oporność na leczenie I linii, a ci którzy odpowiedzieli na terapię, w miarę

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		trwania choroby wykazują narastającą oporność. Progresja występuje u większości chorych, a czas trwania remisji po nawrocie skraca się z każdą kolejną linią leczenia. Uzyskanie kolejnej remisji wymaga zastosowania leku o innym mechanizmie działania. Wnioskowana terapia zapewnia większy wybór w zakresie kolejnej opcji leczenia, wydłuża okres między remisjami oraz czas przeżycia, wyróżniając się nadto brakiem działania neurotoksycznego. Koszt leczenia jest wysoki, przekracza ustawowy próg opłacalności, stąd Prezes Agencji uznaje za wskazane obniżenie kosztów terapii.
Stanowiska Rady Przejrzystości nr 209/2013, 210/2013, 211/2013 i 212/2013 z dnia 14 października 2013 r. **Rekomendacja nr 136/2013 z dnia 14 października 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**	Stanowisko: * Rada uważa za zasadne finansowanie leku Revlimid (lenalidomid; kody EAN: 5909990086696, 5909990086702, 5909990086764, 5909990086771) ze środków publicznych […]. Lek powinien być dostępny bezpłatnie w ramach nowej grupy limitowej. Rada nie akceptuje zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka. Rada uważa za zasadne stworzenie jednolitego programu leczenia chorych na szpiczaka plazmocytowego. Rada uważa za zasadne stworzenie jednolitego programu leczenia chorych na szpiczaka plazmocytowego. Uzasadnienie stanowiska: Zastosowanie lenalidomidu w połączeniu z deksametazonem lub melfalanem i prednizonem, lub innymi cytostatykami, może być skuteczną opcją terapeutyczną dla chorych na szpiczaka opornego/nawrotowego. We wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych zalecano schematy oparte na	Stanowisko:* Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych: • Revlimid (lenalidomid), kaps. Twarde, 5 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086696; • Revlimid (lenalidomid), kaps. Twarde, 10 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086702; • Revlimid (lenalidomid), kaps. Twarde, 15 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086764; • Revlimid (lenalidomid), kaps. Twarde, 25 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086771; […]. Uzasadnienie stanowiska: * Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Revlimid (lenalidomid) […]. Dostępne dowody naukowe wskazują na skuteczność lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	lenalidomidzie do stosowania u pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, szczególnie z neuropatią. Najczęściej rekomendowano jego skojarzenie z deksametazonem. Lenalidomid jest terapią doustną o poznanym profilu bezpieczeństwa stosowaną najczęściej ambulatoryjnie. W związku z faktem, iż wiarygodność analizy ekonomicznej oraz wpływu na budżet należy uznać za ograniczoną, zdaniem Rady konieczne jest zaproponowanie instrumentu podziału ryzyka, który obniży cenę leku poniżej ceny progowej zbytu netto wskazanej w wynikach analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.	porównaniu do monoterapii deksametazonem zarówno u pacjentów stosujących wcześniej ≥ 1 oraz ≥2 terapie, w odniesieniu do takich punków końcowych jak m.in. wydłużenie czasu do progresji choroby, zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie (ogółem, całkowitej i częściowej) oraz zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia: stabilizacji choroby, progresji choroby. Dodatkowo w populacji stosującej wcześniej ≥ 1 terapię w grupie pacjentów leczonych lenalidomidem w porównaniu do komparatora wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść badanej interwencji pod względem wydłużenia przeżycia całkowitego oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie oraz zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia zgonu. Mając na uwadze powyższe oraz światowe wytyczne kliniczne, które przemawiają na korzyść lenalidomidu w terapii skojarzonej z deksometazonem, finansowanie wnioskowanej technologii medycznej ze środków publicznych należy uznać za zasadne. Jednocześnie Prezes uważa za konieczne docelowe stworzenie jednolitego programu leczenia chorych na szpiczaka plazmocytowego, obejmującego kilka schematów leczenia. Zdaniem Prezesa, zaproponowany mechanizm podziału ryzyka jest niewystarczający i powinien zostać zmodyfikowany.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 114/2012 z dnia 12 listopada 2012 r.	<u>Stanowisko:*</u> Rada uważa za zasadne finansowanie Thalidomide Celgene (talidomid) w leczeniu pierwszego rzutu nieleczonego	<u>Stanowisko:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Thalidomide Celgene (talidomid) kapsułki twarde, 50 mg, 28 szt. (2 blistry po 14

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Rekomendacja nr 106/2012 z dnia 12 listopda 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	szpiczaka, w połączeniu z melfalanem i prednizonem, we wskazaniu zgodnym z wnioskiem, [...]. Warunkiem refundacji jest obniżenie ceny leku do poziomu ceny 1 mg talidomidu obecnie finansowanego w ramach importu docelowego. Uzasadnienie stanowiska: Dostępne analizy wskazują, że Thalidomide Celgene przy akceptowanym profilu działań niepożądanych jest lekiem wchodzącym w skład schematu leczniczego MPT (melfalan, prednizon, talidomid) stosowanego od dobrych kilku lat w kraju. Lek ma podobną skuteczność jak niedawno refundowany Velcade (bortezomib).	kapsułek), EAN 5909990652976 we wskazaniu: Thalidomide Celgene w połączeniu z melfalanem i prednizonem w leczeniu pierwszego rzutu nieleczonego szpiczaka plazmocytowego u pacjentów w wieku ≥ 65 lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej, pod warunkiem obniżenia ceny leku do poziomu ceny 1 mg talidomidu obecnie finansowanego w ramach importu docelowego. Uzasadnienie stanowiska: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Thalidomide Celgene (talidomid) w leczeniu pierwszego rzutu nieleczonego szpiczaka plazmocytowego, w połączeniu z melfalanem i prednizonem, we wskazaniu zgodnym z wnioskiem. Warunkiem refundacji jest obniżenie ceny leku do poziomu ceny 1 mg talidomidu obecnie finansowanego w ramach importu docelowego. Lek powinien być wydawany bezpłatnie, w ramach odrębnej grupy limitowej; kategoria dostępności refundacyjnej: w ramach chemioterapii. Prezes Agencji, zgadza się z uzasadnieniem Rady, iż dostępne analizy wskazują, iż Thalidomide Celgene, posiada udowodnioną skuteczność oraz wchodzi w skład stosowanego w Polsce od kilku lat schematu MPT obejmującego: melfalan, prednizon i talidomid. Wyniki badań przedstawionych w analizie klinicznej pozwalają wnioskować, że schematy oparte o terapię skojarzoną melfalanem, prednizonem i talidomidem w porównaniu do terapii melfalanem w skojarzeniu z prednizonem, istotnie statystycznie wpływają m.in. na

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		zmniejszenie ryzyka zgonu, zmniejszenie ryzyka progresji choroby oraz częstsze występowanie odpowiedzi całkowitej. Lek ma podobną skuteczność jak finansowany ze środków publicznych bortezomib - przedstawione w analizie klinicznej porównania pośrednie terapii skojarzonej melfalanem, prednizonem i talidomidem względem leczenia skojarzonego melfalanem, prednizonem i bortezomibem wskazują na porównywalne przeżycie całkowite oraz porównywalny czas do progresji choroby. Stosowanie talidomidu jest rekomendowane przez wytyczne krajowe i międzynarodowe oraz pozytywnie opiniowane przez ekspertów klinicznych.
Stanowiska Rady Przejrzystości nr 48/2012 i 49/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r. **Rekomendacja nr 40/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**	Stanowisko: Rada Przejrzystości rekomenduje finansowanie Velcade (bortezomib, kody EAN: 5909990646968, 5909990000890) w leczeniu szpiczaka plazmocytowego w ramach zaproponowanego zmodyfikowanego programu lekowego we wskazaniu zgodnym z wnioskiem (tj. leczenie w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem, pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego), bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej. Uzasadnienie stanowiska: ostępne analizy wskazują, że bortezomib przy akceptowalnym profilu działań niepożądanych zwiększa skuteczność dotychczasowych metod leczenia systemowego (MP - melfalan, prednison) u chorych ze	Stanowisko: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Velcade (bortezomib), 1 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; Velcade (bortezomib), 3,5 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w ramach programu lekowego: „Leczenie szpiczaka plazmatyczno komórkowego (plazmocytowego) (ICD-10 C90)" we wskazaniu: leczenie, w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego. Uzasadnienie stanowiska:* Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego Velcade (bortezomib), 1 mg proszek do

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	szpiczakiem plazmocytowym w zakresie wydłużenia czasu do progresji choroby oraz w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego. Dodatkowe uwagi Rady dotyczące programu lekowego: Program lekowy wymaga usunięcia kryterium wykluczenia wieku ≥ 75 lat i niewydolności nerek. Program lekowy nie powinien wykluczać pacjentów, którzy mogą otrzymywać chemioterapię wysokodawkową. Dostępne dane wskazuję, że podskórne podawanie bortezomibu jest równie skuteczne co dożylne, stąd niewskazane jest preferowanie jedynie dożylnej drogi podawania tego leku. Rada akceptuje przedstawioną propozycję instrumentów dzielenia ryzyka. Dopuścić stosowanie cyklofosfamidu i deksametazonu.	sporządzania roztworu do wstrzykiwań; Velcade (bortezomib), 3,5 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w ramach programu lekowego: „Leczenie szpiczaka plazmatyczno komórkowego (plazmocytowego)" we wskazaniu leczenie skojarzone z melfalanem i prednizonem pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do leczenia wysokimi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego. Wnioskowany preparat posiada usankcjonowaną badaniami klinicznymi skuteczność w leczeniu szpiczaka plazmocytowego nawracającego oraz opornego na leczenie i jest obecnie finansowany w Polsce z budżetu Państwa, zgodnie z załącznikiem do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28.06.2012 r., jako terapia wykazująca wysoką skutecznością oraz korzystny profil bezpieczeństwa we wskazaniu: leczenie opornych postaci szpiczaka plazmocytowego (C90). Produkt leczniczy Velcade jest wysoce skuteczną i bezpieczną I liniową terapią szpiczaka plazmocytowego. Dostępne analizy wskazują, że bortezomib przy akceptowalnym profilu działań niepożądanych zwiększa skuteczność dotychczasowych metod leczenia systemowego, u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym w zakresie wydłużenia czasu do progresji choroby oraz w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego. […].

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowiska Rady przejrzystości nr 172/2014 i 173/2014 z dnia 9 czerwca 2014 r. **Rekomednacja nr 146/2014 z dnia 9 czerwca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**	Stanowisko: Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Velcade proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1/3,5 mg, 1 ampułka, EAN: 5909990000890, 5909990646968, w skojarzeniu z deksametazonem (schemat VD) lub deksametazonem i talidomidem (schemat VTD) we wskazaniu: indukcja leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych. Uzasadnienie stanowiska:* Średniej jakości dowody naukowe, o wartości 3 punkty w skali Jadad oraz rekomendacje i wytyczne kliniczne, potwierdzają zasadność stosowania wnioskowanej technologii w wymienionym wskazaniu. Podkreślają to również w swoich opiniach eksperci. Proponowane we wniosku schematy leczenia z uwzględnieniem bortezomibu cechuje […] w porównaniu z komparatorami dla wnioskowanej technologii. Także analiza działań niepożądanych wskazuje […] ujętych we wniosku schematów postępowania terapeutycznego. Należy zwrócić uwagę, że niezależnie od wyższej w zakresie wielu analizowanych parametrów, efektywności klinicznej stosowania bortezomibu w schemacie z talidomidem i deksametazonem, technologia ta przy założonej liczebności populacji chorych, u których może być ona zastosowana, spowoduje dla płatnika publicznego […] na leczenie w stosunku do kosztów ponoszonych przy	Stanowisko: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: • Velcade (bortezomib), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg, 1 fiol.; • Velcade (bortezomib), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg, 1 fiol.; w istniejącej grupie limitowej, w ramach realizowanego już programu lekowego, ale poszerzonego o stosowanie bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem (schemat VD) lub deksametazonem i talidomidem (schemat VTD) w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych. Uzasadnienie stanowiska:* Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że dostępne dowody naukowe potwierdzają efektywność kliniczną bortezomibu stosowanego we wnioskowanym wskazaniu. Proponowane schematy leczenia z uwzględnieniem bortezomibu cechuje w porównaniu z przyjętymi komparatorami wyższa lub porównywalna skuteczność kliniczna oraz korzystniejszy lub porównywalny profil działań niepożądanych. Za finansowaniem wnioskowanej technologii przemawiają również stanowiska polskich ekspertów klinicznych oraz odnalezione rekomendacje i wytyczne kliniczne.

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	obecnie stosowanych komparatorach w wymienionym wskazaniu. […].	Prezes przychyla się do sugestii Rady Przejrzystości dotyczącej […].
Stanowsika Rady Przejrzystości nr 90/2016, 91/2016 i 92/2016 z dnia 22 sierpnia 2016 r. **Rekomendacja nr 53/2016 z dnia 26 sierpnia 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**	Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Farydak (panobinostat): kaps. Twarda, 10 mg, 6 kaps., kod EAN 5909991231545, kaps. Twarda, 15 mg, 6 kaps., kod EAN 5909991231590, kaps. Twarda, 20 mg, 6 kaps., kod EAN 5909991231620, we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym i (lub) opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący, w ramach programu lekowego „Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (mnogiego) (ICD-10 C90.0)". Uzasadnienie stanowiska: Dowody naukowe umiarkowanej jakości wskazują na skuteczność panobinostatu w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w wydłużeniu czasu przeżycia wolnego od progresji. Natomiast dotychczasowe wyniki dotyczące wydłużenia przeżycia całkowitego są niepewne i wymagają dalszych obserwacji. Brak jest badań dotyczących jakości życia chorych, co jest szczególnie istotne w tym przypadku, ponieważ lek wywołuje częste i poważne działania niepożądane. Cena produktu prowadzi do przekroczenia progu efektywności kosztowej, a jego refundacja spowodowałaby znaczne obciążenie budżetu nawet przy uwzględnieniu proponowanego RSS. HAS w rekomendacji z 2016 roku określił rzeczywistą korzyść leku	Stanowisko: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Farydak (panobinostat) w ramach programu lekowego „Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (mnogiego) (ICD-10 C90.0)". Uzasadnienie stanowiska: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości stwierdza, że objęcie refundacją leku Farydak na podstawie dostępnych wyników badań i na warunkach cenowych zaproponowanych przez wnioskodawcę byłoby niezasadne. Analiza kliniczna wskazuje, że w porównaniu do schematu bortezomib+deksametazon oceniana technologii medyczna powoduje istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, jednakże nie powoduje istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia całkowitego. Brak jest badań dotyczących oceny jakości życia chorych w rozważanej populacji chorych, co jest ważne w przypadku omawianego leku, który wywołuje częste i poważne działania niepożądane, takie jak m.in. neutropenia, małopłytkowość i hipokaliemia. Francuska agencja Haute Autorité de Santé w rekomendacji z 2016 roku uznała, że stosowanie leku Farydak nie wiąże się z poprawą rzeczywistej korzyści pacjentów we wnioskowanym wskazaniu. Niemieckie Gemeinsame Bundesausschuss w 2016 roku uznało, że

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	jako umiarkowaną, a w ramach poprawy rzeczywistej korzyści (ASMR), z uwagi na wysoką toksyczność i brak przekonujących dowodów na skuteczność, uznano, że lek nie dostarcza żadnej poprawy (ASMR V) u dorosłych pacjentów we wnioskowanym wskazaniu. Lek jest refundowany jedynie w dwóch krajach UE i EFTA o wyższych od Polski PKB per capita (Norwegia, Niemcy). Finansowanie leku na podstawie dotychczasowych wyników badań naukowych i na warunkach cenowych zaproponowanych przez wnioskodawcę należy uznać za przedwczesne.	zakres wartości dodanej panobinostatu w ocenianym wskazaniu jest niewymierny. W porównaniu ze schematem bortezomib+deksametazon oceniana terapia jest nieefektywna kosztowo - nawet przy uwzględnieniu zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Wyniki porównania wskazującego na efektywność kosztową ocenianego schematu względem terapii lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem należy traktować z ostrożnością, gdyż bazują na wynikach porównania pośredniego, w których nie wykazano istotnych statystycznie różnic. Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na znaczny wzrost wydatków płatnika, wynoszący od 19 mln zł do 22 mln zł rocznie. Lek jest refundowany jedynie w dwóch, na 31 wskazanych, krajach UE i EFTA, które mają wyższy od Polski poziom PKB per capita.
Stanowisko Rady Przejrzystoścni nr 64/2015 z dnia 7 maja 2015 r. **Rekomendacja nr 38/2015 z dnia 7 maja 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**	Stanowisko: Rada Przejrzystości uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Fosforan etopozydu - podanie leku zawierającego substancję czynną fosforan etopozydu dla pacjentów, którzy wykazują objawy nietolerancji etopozydu lub inne przeciwwskazania do leków zawierających tę substancję czynną we wskazaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10” jako świadczenia gwarantowanego, realizowanego m.in. w szpiczaku plazmocytowym. Uzasadnienie stanowiska: Dowody naukowe wskazują iż pacjenci, u których występuje nadwrażliwość na etopozyd, mogą być	Stanowisko: Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie leku zawierającego substancję czynną fosforan etopozydu dla pacjentów, którzy wykazują objawy nietolerancji etopozydu lub inne przeciwwskazania do leków zawierających tę substancję czynną, jako świadczenie gwarantowane pod warunkiem tymczasowego objęcia refundacją na okres jednego roku lub dwóch lat i zweryfikowania na podstawie zebranych danych klinicznych i kosztowych ponownej oceny zasadności finansowania ocenianej terapii ze środków publicznych.

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	bezpiecznie leczeni fosforanem etopozydu. Na podstawie badań biorównoważności, nie wykazano istotnych różnic dla etopozydu i fosforanu etopozydu. Dowody naukowe nie wykazały różnicy w częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy etopozydem a fosforanem etopozydu.	Uzasadnienie stanowiska: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe potwierdzają biorównoważność wnioskowanej substancji z etopozydem. Aktualnie refundowany etopozyd występuje w czystej formie, która jest trudno rozpuszczalna w wodzie. U części osób przyjmujących etopozyd w tej formie, występują ciężkie reakcje nadwrażliwości uniemożliwiające kontynuacje leczenia. Natomiast substancja wnioskowana jest łatwo rozpuszczalną solą. Zamiana czystej formy na sól etopozydu zmniejsza częstość występowania reakcji alergicznych na etopozyd. Finansowanie wnioskowanego leku może pozwolić na kontynuację leczenia, u osób z objawami nietolerancji etopozydu. Dodatkowo zamiana czystej formy na sól etopozydu pozwala na skrócenie czasu aplikacji leku poprzez stosowanie wyższych stężeń (ta sama dawka leku w mniejszych objętościach). Prezes Agencji, w związku z brakiem dowodów naukowych wysokiej jakości, które uzasadniałyby bezwarunkową refundację, wskazuje na konieczność ewaluacji terapii po roku od objęcia finansowaniem wnioskowanego świadczenia. Zebrane dane kosztowe oraz dane dotyczące rzeczywistej efektywności klinicznej, pozwolą na dokładniejszą ocenę omawianej technologii medycznej.
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 266/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.	Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją leku Mozobil (plerixafor) w ramach programu lekowego: „Pleryksafor w skojarzeniu z G-CSF dla	Stanowisko: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją leku Mozobil (plerixafor) w ramach programu lekowego: „Pleryksafor w skojarzeniu z G-CSF dla

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Rekomendacja nr 182/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia tym pacjentom z chłoniakiem lub szpiczakiem plazmocytowym, u których mobilizacja tych komórek innymi metodami jest niewystarczająca. (ICD-10: C81-85, C90)". Uzasadnienie stanowiska:* Rada nie neguje wyników badań naukowych, wskazujących na skuteczność pleryksaforu w mobilizacji krwiotwórczych komórek macierzystych, ale uważa, że efektywność kosztowa stosowania tego preparatu w populacjach chorych z wymienionymi wskazaniami, analizowanych w ramach badań randomizowanych, jest niewystarczająca. Rada nie znajduje również uzasadnienia dla utworzenia odrębnego programu lekowego wyłącznie dla stosowania pleryksaforu, który stanowi jedynie element w skojarzonym leczeniu mającym na celu lepszą mobilizację HSC u chorych, u których była ona niewystarczająca przy zastosowaniu innych schematów terapeutycznych. Stosowanie pleryksaforu (PXF) w skojarzeniu z G-CSF wymaga opracowania szczegółowego algorytmu postępowania klinicznego, diagnostycznego i terapeutycznego pozwalającego na precyzyjne zdefiniowanie i zawężenie grupy chorych ze wskazaniami do wykorzystania tego preparatu, celem zwiększenia efektywności oraz obniżenia kosztochłonności wnioskowanej technologii dla płatnika publicznego. Określone przez wnioskodawcę kryteria włączenia i wyłączenia chorych do programu nie spełniają tego warunku.	zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia tym pacjentom z chłoniakiem lub szpiczakiem plazmocytowym, u których mobilizacja tych komórek innymi metodami jest niewystarczająca. (ICD-10: C81-85, C90)". Uzasadnienie stanowiska: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości nie neguje wyników badań naukowych, wskazujących na skuteczność pleryksaforu w mobilizacji krwiotwórczych komórek macierzystych, ale uważa, że efektywność kosztowa stosowania tego preparatu w populacjach chorych z wymienionymi wskazaniami, analizowanych w ramach badań randomizowanych, jest niewystarczająca. Niezasadne jest tworzenie odrębnego programu lekowego wyłącznie dla stosowania pleryksaforu, który stanowi jedynie element w skojarzonym leczeniu mającym na celu lepszą mobilizację HSC u chorych, u których była ona niewystarczająca przy zastosowaniu innych schematów terapeutycznych. Stosowanie pleryksaforu (PXF) w skojarzeniu z G-CSF (ang. granulocyte colony-stimulating factor) wymaga opracowania szczegółowego algorytmu postępowania klinicznego, diagnostycznego i terapeutycznego, pozwalającego na precyzyjne zdefiniowanie i zawężenie grupy chorych ze wskazaniami do wykorzystania tego preparatu, w celu zwiększenia efektywności oraz obniżenia kosztochłonności wnioskowanej technologii dla płatnika publicznego.

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	Podstawą do utworzenia programu lekowego powinien być cały algorytm wymienionego wyżej postępowania, z uwzględnieniem kryteriów zastosowania PXF, umożliwiających zawężenie populacji do grupy chorych, dla których są ku temu wskazania. Nie jest jasne na jakich zasadach organizacyjnych i finansowych miałaby być kontynuowana w ramach programu terapia przy użyciu PXF w terapii skojarzonej, z wykorzystaniem preparatów finansowanych w inny sposób. Wnioskodawca konstruując projekt programu założył użycie określonej liczby dawek PXF, a nie uzyskanie określonego efektu leczenia. W praktyce klinicznej może zaistnieć tendencja przedłużania leczenia do momentu osiągnięcia maksymalnych korzyści, co może podważyć wnioski wynikające z AE oraz AWB przedłożonej przez wnioskodawcę.[...]. Powstanie również ryzyko niedostosowania określonej przez wnioskodawcę rocznej wielkości dostaw PXF w stosunku do potrzeb świadczeniobiorców. [...]. Konieczne jest również prowadzenie dalszych badań dotyczących działań niepożądanych PXF, także w kontekście ryzyka stymulacji i namnażania komórek nowotworowych przy użyciu antagonistów CXCR4 (chemokine receptor type 4). Konieczne są dalsze obserwacje (analizy) i prace badawcze w tym zakresie.	Określone przez wnioskodawcę kryteria włączenia i wyłączenia chorych z programu nie spełniają tego warunku. Ocena efektywności kosztowej stosowania preparatu we wnioskowanym wskazaniu nie wypada korzystnie, a proponowany instrument dzielenia ryzyka niewiele poprawia szacowane w analizie wnioskodawcy koszty refundacji. Podstawą do utworzenia programu lekowego powinien być cały algorytm wymienionego wyżej postępowania, z uwzględnieniem kryteriów zastosowania PXF, umożliwiających zawężenie populacji do grupy chorych, dla których są ku temu wskazania. Nie jest jasne na jakich zasadach organizacyjnych i finansowych miałaby być kontynuowana w ramach programu terapia przy użyciu PXF w terapii skojarzonej, z wykorzystaniem preparatów finansowanych w inny sposób. Wnioskodawca konstruując projekt programu założył użycie określonej liczby dawek PXF, a nie uzyskanie określonego efektu leczenia. W praktyce klinicznej może zaistnieć tendencja przedłużania leczenia do momentu osiągnięcia maksymalnych korzyści, co może podważyć wnioski wynikające z przeprowadzonych analiz przedłożonych przez wnioskodawcę. Zaproponowany RSS tym bardziej nie będzie miał wówczas istotnego wpływu na zmniejszenie kwoty refundacji przedmiotowego produktu leczniczego. W przypadku stosowania przez lekarzy PXF w większych ilościach w celu maksymalizacji efektu terapeutycznego, istnieje zagrożenie, iż określona

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		przez wnioskodawcę roczna wielkość dostaw PXF, nie będzie wystarczająca aby zaspokoić potrzeby świadczeniobiorców. Zwraca uwagę porównywalny w grupach pleryksaforu (PXF) w skojarzeniu z G-CSF w porównaniu z placebo (PLC) + G-CSF, odsetek pacjentów z udanym zagnieżdżeniem, przy jednakowej także medianie dni do zagnieżdżenia oraz niemal identyczny procent chorych cechujących się 12-miesięcznym okresem przeżycia. Konieczne jest również prowadzenie dalszych badań dotyczących działań niepożądanych PXF, także w kontekście ryzyka stymulacji i namnażania komórek nowotworowych przy użyciu antagonistów CXCR4 (chemokine receptor type 4). Konieczne są dalsze obserwacje (analizy) i prace badawcze w tym zakresie.
Stanwisko Rady Przejrzystości nr 247/2014 z dnia18 sierpnia 2014 r. **Rekomendacja nr 197/2014 z dnia 18 sierpnia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Trayfikacji**	Stanowisko: Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C49.9 (nowotwór złośliwy: tkanka łączna i tkanka miękka, nieokreślone) oraz C90.0 (szpiczak plazmocytowy), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej". Uzasadnienie stanowiska (przedstawiono dla PCM): Odnaleziono 21 publikacji przedstawiających międzynarodowe i polskie zalecenia leczenia szpiczaka plazmocytowego (lata 2011-2014). Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, w leczeniu pierwszej linii szpiczaka plazmocytowego, niekwalifikującego się do przeszczepu	Stanowisko: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w wymienionych wskazaniach z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Uzasadnienie stanowiska: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w wymienionych wskazaniach z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	komórek krwiotwórczych lub chemioterapii wyskokodawkowej, najczęściej zaleca się stosowanie schematów opartych na mefalanie, w następnej kolejności bortezomibie, talidomidzie i lenalidomidzie. Żadne z wytycznych nie uwzględniają zastosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w leczeniu szpiczaka plazmocytowego. Większość wytycznych uwzględnia natomiast zastosowanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w leczeniu postaci nawrotowych i opornych szpiczaka plazmocytowego w schemacie dwulekowym z bortezomibem. Doksorubicyna liposomalna pegylowana jest refundowana w tym wskazaniu. Nie odnaleziono badań klinicznych, przeglądów systematycznych ani metaanaliz dotyczących stosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w szpiczaku plazmocytowym.	Nie odnaleziono badań randomizowanych wskazujących na skuteczność wnioskowanej substancji w terapii szpiczaka plazmocytowego, nowotworów złośliwych tkanki łącznej i tkanki miękkiej ani rekomendacji finansowych dla doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach C49.9 i C90.0. Odnalezione rekomendacje kliniczne nie uwzględniają zastosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w terapii omawianych wskazań. Zidentyfikowane wytyczne dotyczące leczenia postaci nawrotowych i opornych szpiczaka plazmocytowego wymieniają zastosowanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w schemacie dwulekowym z bortezomibem. Doksorubicyna liposomalna pegylowana jest refundowana w tym wskazaniu. W opinii ekspertów klinicznych brak jest uzasadnienia do finansowania ze środków publicznych wnioskowanej substancji w leczeniu nowotworów złośliwych tkanek miękkich.
Opinia Rady Przejrzystości nr 54/2014 z dnia 24 marca 2014 r.	<u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie produktów leczniczych Levact (bendamustinum hydrochloridum), ujętych w części C wykazu leków refundowanych „Leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym," jako substancji stosowanych w drugiej i następnych liniach leczenia we wskazaniach zakwalifikowanych do kodów ICD10: C90, C90.1 i C90.2 (a zatem we wskazaniach odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego). Lek powinien być dostępny dla chorych	

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	bezpłatnie. Lek znajduje się w grupie limitowej Bendamustyna. <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Poziom dowodów naukowych potwierdzających skuteczność bendamustyny w wymienionych wskazaniach jest niski. Brak jest badań porównawczych w innych niż pierwsza linia leczenia szpiczaka plazmocytowego. Odnalezione jednoramienne badania dla bendamustyny wskazują, że podejmowane są próby zastosowania jej w późniejszych etapach choroby. Zdaniem ekspertów klinicznych lek jest skuteczny i znajduje zastosowanie u wybranych chorych, przede wszystkim w terapii II rzutu (i dalszych) szpiczaka mnogiego i nowotworów złośliwych z komórek plazmatycznych, w przypadku oporności na wcześniej stosowane leczenie. Podobne stanowisko wyrażono już wcześniej w opinii Rady i rekomendacji Prezesa Agencji z dnia 21 października 2013 r.	

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

7.4 Charakterystyka komparatorów

7.4.1 Bortezomib

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące bortezomibu wchodzącego w skład jednego z komparatorów (tj. schematu DVd) na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej w Rejestrze Produktów Leczniczych (Rejestr PL) dla preparatu Bortezomib Adamed® (Bortezomib Adamed ChPL).[5]

Tab. 64. Charakterystyka substancji wchodzącej w skład jednego z komparatorów (schematu DVd) - bortezomib.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Bortezomib Adamed® dostępny jest i refundowany jako: 1 fiol. po 1, 2,5 i 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, EAN 05906414000771, 05900411003193, 05906414000788.
Kod ATC i nazwa grupy	Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX32.
Substancja czynna	Bortezomib
Wskazanie dotyczące szpiczaka plazmocytowego wcześniej leczonego	Bortezomib jest wskazany w monoterapii lub w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną lub deksametazonem u dorosłych pacjentów z progresją szpiczaka plazmocytowego, 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
Dawkowanie dla terapii skojarzonej z deksametazonem	Bortezomib podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m^2 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. Pomiędzy podaniem kolejnych dawek bortezomibu 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. Pacjenci uzyskujący odpowiedź lub stabilizację choroby po 4 cyklach terapii skojarzonej mogą kontynuować to samo skojarzone leczenie przez maksymalnie 4 dodatkowe cykle. <u>Dostosowanie dawek podczas leczenia</u> Leczenie bortezomibem należy przerwać na początku jakiegokolwiek toksycznego działania niehematologicznego 3. stopnia lub na początku jakiegokolwiek toksycznego działania na układ krwiotwórczy 4. stopnia. Nie dotyczy to neuropatii,

[5] Ponadto refundowane są inne preparaty (również proszki do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, po 1 fiol.) bortezomibu (wszystkie w ramach wykazu C): Bortezomib Accord 1 mg i 3,5 mg, Bortezomib Glenmark 1 mg i 3,5 mg, Bortezomib medac 1 mg i 3,5 mg, Bortezomib SUN 3,5 mg, Bortezomib Zentiva 1 mg i 3,5 mg (Obwieszczenie MZ).

	którą w ChPL. Po ustąpieniu działań toksycznych leczenie bortezomibem można ponownie rozpocząć w dawce o 25% niższej (dawka 1,3 mg/m2 zmniejszona do 1,0 mg/m2 ; dawka 1,0 mg/m^2 zmniejszona do 0,7 mg/m^2). Jeżeli objawy toksyczności nie ustąpią lub dojdzie do ich powrotu po podaniu najmniejszej dawki produktu, należy rozważyć zakończenie stosowania bortezomibu, chyba że korzyści z leczenia wyraźnie przeważą nad ryzykiem. Dawkowanie z daratumumabem i deksametazonem patrz rozdz. 4.2.3 (Tab. 55).
Droga podania	Bortezomib Adamed 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest dostępny wyłącznie do sporządzania roztworu do wstrzykiwań dożylnych. Bortezomib Adamed 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest dostępny do sporządzania roztworu do wstrzykiwań dożylnych lub podskórnych.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Bortezomib jest inhibitorem proteasomu. Został specjalnie zaprojektowany tak, by hamować podobną do chymotrypsyny czynność proteasomu 26S w komórkach ssaków. Proteasom 26S jest dużym kompleksem białkowym degradującym białka „wyznaczone" do degradacji przez ubikwitynę. Droga ubikwityna-proteasom odgrywa zasadniczą rolę w regulacji obrotu specyficznych białek, tym samym podtrzymując homeostazę wewnątrzkomórkową. Hamowanie proteasomu 26S zapobiega tej zaplanowanej proteolizie i wpływa na wielorakie kaskady przekazywania wiadomości wewnątrz komórki rakowej, prowadząc w końcu do jej śmierci. Bortezomib jest wysoce selektywnym związkiem dla proteasomu. W stężeniach 10 µmoli bortezomib nie hamuje żadnego z wielu różnych receptorów i badanych proteaz. Jest jednocześnie ponad 1500 razy bardziej selektywny w stosunku do proteasomu w porównaniu do następnego preferowanego enzymu. Kinetykę hamowania proteasomu badano in vitro. Wykazano, że bortezomib rozłącza się z połączenia z proteasomem w czasie okresu półtrwania t1/2 wynoszącym 20 minut. Dowodzi to, że hamowanie proteasomu przez bortezomib jest odwracalne. Hamowanie proteasomu przez bortezomib wpływa wielorako na komórki nowotworowe, w tym (lecz nie tylko) poprzez zmianę białek regulatorowych kontrolujących progresję cyklu komórkowego i aktywację czynnika jądrowego kappa B [ang. nuclear factor kappa B (NF-kB)]. Zahamowanie proteasomu powoduje zatrzymanie cyklu komórkowego i apoptozę. NF-kB jest czynnikiem odpowiedzialnym za transkrypcję, którego aktywacja jest niezbędnym warunkiem wielu aspektów rozwoju nowotworu. Wpływa na wzrost i przeżycie komórki, rozwój naczyń, wzajemne oddziaływania między komórkami i przerzuty nowotworu. W szpiczaku bortezomib wpływa na zdolność komórek szpiczaka do wzajemnego oddziaływania z mikrośrodowiskiem szpiku.

	Z doświadczeń wynika, że bortezomib działa cytotoksycznie na wiele różnych typów komórek nowotworowych. Ponadto, komórki nowotworowe są bardziej wrażliwe na prowadzące do apoptozy działanie spowodowane hamowaniem proteasomu niż komórki zdrowe. Bortezomib in vivo powoduje spowolnienie wzrostu nowotworu w licznych nieklinicznych modelach nowotworów, w tym w szpiczaku plazmocytowym. Dane dotyczące bortezomibu pochodzące z badań in vitro i ex vivo oraz modeli zwierzęcych sugerują, że zwiększa on różnicowanie i czynność osteoblastów oraz hamuje czynność osteoklastów. Efekty te stwierdzano u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym z zaawansowaną chorobą osteolityczną i leczonych bortezomibem.

7.4.1.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny bortezomibu.

Tab. 65. Status rejestracyjny bendamustyny.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia: 20.07.2015 r. Data przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.01.2020 r.*
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Bortezomib jest wskazany w monoterapii lub w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną lub deksametazonem u dorosłych pacjentów z progresją szpiczaka plazmocytowego, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden inny program leczenia oraz u których zastosowano już przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych lub osób, które nie kwalifikują się do niego. Bortezomib w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych. Bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem, lub deksametazonem i talidomidem wskazany jest w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych. Bortezomib w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszcza, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.
Status leku sierocego	Brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

*dla produktu Velcade (Velcade ChPL) data wydania pierwszego pozwolenia: 26 kwietnia 2004 r, data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 stycznia 2014 r.

7.4.1.2 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, boron lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Ostra rozlana naciekowa choroba płuc i osierdzia.

7.4.1.3 Przedawkowanie

U pacjentów przedawkowanie z zastosowaniem dawki ponad dwukrotnie większej niż zalecana wiązało się z nagłym wystąpieniem objawowego niedociśnienia i małopłytkowości oraz zgonem.

Nie jest znane żadne specyficzne antidotum na przedawkowanie bortezomibu. W przypadku przedawkowania należy uważnie monitorować objawy życiowe u pacjentów oraz należy zastosować właściwe leczenie podtrzymujące w celu utrzymania ciśnienia tętniczego krwi [podaż płynów, produktów presyjnych i (lub) leków o działaniu inotropowym] oraz zapewnienia prawidłowej temperatury ciała.

7.4.1.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ciężkie działania niepożądane zgłaszane niezbyt często podczas terapii bortezomibem obejmowały niewydolność serca, zespół rozpadu guza, nadciśnienie płucne, zespół tylnej odwracalnej encefalopatii, ostre rozlane naciekowe choroby płuc oraz rzadko neuropatię autonomiczną. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas terapii bortezomibem były nudności, biegunka, zaparcia, wymioty, zmęczenie, gorączka, trombocytopenia, niedokrwistość, neutropenia, obwodowa neuropatia (w tym czuciowa), ból głowy, parestezje, zmniejszenie apetytu, duszność, wysypka, półpasiec i ból mięśni.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych — szpiczak plazmocytowy

Wymienione w poniższej tabeli działania niepożądane miały w opinii badaczy co najmniej możliwy lub prawdopodobny związek przyczynowy ze stosowaniem bortezomibu. Pochodzą one ze zintegrowanego zestawu danych od 5 476 pacjentów, z których 3 996 było leczonych bortezomibem w dawce 1,3 mg/m^2 pc. W sumie bortezomib w leczeniu PCM otrzymywało 3 974 pacjentów.

W poniższej tabeli wymieniono działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania zdefiniowano w = następujący sposób: bardzo często (>1/10), często (>1/100 do < 1/10), niezbyt często (> 1/1 000 do < 1/100), rzadko (>1/10 000 do <1/1 000) i bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Tabelę opracowano z zastosowaniem słownictwa MedDRA w wersji 14.1. Zawiera ona również działania niepożądane z raportów po wprowadzeniu produktu do obrotu, których nie stwierdzano w trakcie badań klinicznych.

Tab. 66. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym otrzymujących bortezomib w monoterapii lub w terapii skojarzonej.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	półpasiec (włącznie z postacią rozsianą i oczną), zapalenie płuc*, opryszczka zwykła*, zakażenie grzybicze*
	Niezbyt często	zakażenie*, zakażenia bakteryjne *, zakażenia wirusowe *, posocznica (w tym wstrząs septyczny)*, odoskrzelowe zapalenie płuc, zakażenie wirusem opryszczki*, opryszczkowe zapalenie opon mózgowych i mózgu#, bakteriemia (w tym *staphylococcus*), jęczmień, grypa, zapalenie tkanki łącznej, zakażenie związane z obecnością cewnika, zakażenie skóry*, zakażenie ucha*, zakażenie gronkowcem*, zakażenie zęba*
	Rzadko	zapalenie opon mózgowych (w tym bakteryjne), zakażenie wirusem *Epstein-Barr'a*, opryszczka narządów płciowych, zapalenie migdałków, zapalenie wyrostka sutkowatego, powirusowy zespół zmęczenia
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Rzadko	nowotwór złośliwy, białaczka plazmocytowa, rak nerkowokomórkowy, guz, ziarniniak grzybiasty, nowotwór łagodny*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	małopłytkowość*, neutropenia*, niedokrwistość*
	Często	leukopenia*, limfopenia*
	Niezbyt często	pancytopenia*, neutropenia z gorączką, koagulopatia*, leukocytoza*, limfadenopatia, niedokrwistość hemolityczna#
	Rzadko	rozsiane wykrzepianie śródnaczyniowego, trombocytoza*, zespół nadlepkości, inne nieokreślone zaburzenia płytek krwi, plamica małopłytkowa, inne nieokreślone zaburzenia krwi, skaza krwotoczna, naciek limfocytarny
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	obrzęk naczyniowy#, nadwrażliwość*
	Rzadko	wstrząs anafilaktyczny, amyloidozą, reakcja kompleksów immunologicznych Typu III
Zaburzenia endokrynologiczne	Niezbyt często	zespół Cushing'a*, nadczynność tarczycy*, nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego
	Rzadko	niedoczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	zmniejszenie apetytu
	Często	odwodnienie, hipokaliemia*, hiponatremia*, nieprawidłowa glikemia*, hipokalcemia*, nieprawidłowe wyniki badań enzymów*
	Niezbyt często	zespół rozpadu guza, brak prawidłowego rozwoju*, hipomagnezemia*, hipofosfatemia*, hiperkaliemia*, hiperkalcemia*, hipernatremia*, nieprawidłowe stężenie kwasu moczowego*, cukrzyca*, retencja płynów

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
	Rzadko	hipermagnezemia*, kwasica, zaburzenia równowagi elektrolitowej*, nadmiar płynów, hipochloremia*, hipowolemia*, hiperchloremia*, hiperfosfatemia*, choroba metaboliczna, niedobór witamin B, niedobór witaminy B_{12}, skaza moczanowa, zwiększenie apetytu, nietolerancja alkoholu
Zaburzenia psychiczne	Często	zaburzenia nastroju*, zaburzenia lękowe*, zaburzenia snu*
	Niezbyt często	zaburzenia psychiczne*, omamy*, zaburzenia psychotyczne*, splątanie*, niepokój
	Rzadko	myśli samobójcze*, zaburzenia adaptacyjne, delirium, zmniejszenie libido
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	neuropatie*, obwodowa neuropatia czuciowa, dyzestezja*, nerwoból*
	Często	neuropatia ruchowa*, utrata świadomości (w tym omdlenie), zawroty głowy*, zaburzenia smaku*, letarg, ból głowy*
	Niezbyt często	drżenie, obwodowa neuropatia czuciowo-ruchowa, dyskineza*, zaburzenia koordynacji móżdżkowej i równowagi*, zaburzenia pamięci (bez demencji)*, encefalopatia*, zespół tylnej odwracalnej encefalopatii#, neurotoksyczność, zaburzenia drgawkowe*, nerwoból poopryszczkowy, zaburzenia mowy*, zespół niespokojnych nóg, migrena, rwa kulszowa, zaburzenia uwagi, nieprawidłowe odruchy*, omam węchowy
	Rzadko	krwotok wewnątrzczaszkowy (w tym podpajęczynówkowy)*, obrzęk mózgu, przemijający napad niedokrwienny, śpiączka, brak równowagi układu autonomicznego, neuropatia autonomiczna, porażenie nerwów czaszkowych*, porażenie*, niedowład*, zamroczenie, zespół pnia mózgu, zaburzenia mózgowo-naczyniowe, uszkodzenie korzeni nerwowych, zwiększona aktywność psychomotoryczna, ucisk rdzenia kręgowego, inne nieokreślone zaburzenia poznawcze, zaburzenia ruchowe, inne nieokreślone zaburzenia układu nerwowego, zapalenie korzeni nerwowych, ślinienie się, hipotonia, zespół Guillain-Barré#, polineuropatia demielinizacyjna#
Zaburzenia oka	Często	obrzęk oka*, nieprawidłowe widzenie*, zapalenie spojówek*
	Niezbyt często	krwotok w gałce ocznej*, zakażenie powieki*, zapalenie gałki ocznej*, podwójne widzenie, zespół suchego oka*, podrażnienie oka*, ból oka, nasilone łzawienie, wydzielina z oka
	Rzadko	uszkodzenie rogówki*, wytrzeszcz, zapalenie siatkówki, ubytek pola widzenia, inne nieokreślone zaburzenia oka (w tym powieki), nabyte zapalenie gruczołu łzowego, światłowstręt, fotopsja, neuropatia wzrokowa#, zaburzenie widzenia różnego stopnia (do ślepoty włącznie*),

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	zawroty głowy*
	Niezbyt często	zaburzenie słuchu (w tym szumy)*, zaburzenia słuchu (do głuchoty włącznie), dyskomfort uszu*
	Rzadko	krwotok z uszu, zapalenie nerwu przedsionkowego, inne nieokreślone zaburzenia uszu
Zaburzenia serca	Niezbyt często	tamponada serca#, zatrzymanie krążenia i oddechu*, migotanie serca (w tym przedsionków), niewydolność serca (w tym lewej i prawej komory)*, arytmia*, tachykardia*, kołatania serca, dławica piersiowa, zapalenie osierdzia (w tym wysięk osierdziowy)*, kardiomiopatia*, dysfunkcja komór*, bradykardia
	Rzadko	trzepotanie przedsionków, zawał mięśnia sercowego*, blok przedsionkowo-komorowy*, zaburzenia sercowo-naczyniowe (w tym wstrząs kardiogenny), Torsade de pointes, dławica piersiowa niestabilna, zaburzenia zastawek serca*, niewydolność tętnic wieńcowych, zatrzymanie zatokowe
Zaburzenia naczyniowe	Często	niedociśnienie*, niedociśnienie ortostatyczne, nadciśnienie*
	Niezbyt często	incydent naczyniowo-mózgowy#, zakrzepica żył głębokich*, krwotok*, zakrzepowe zapalenie żył (w tym żył powierzchniowych), zapaść krążeniowa (w tym wstrząs hipowolemiczny), zapalenie żył, nagłe zaczerwienienie*, krwiak (w tym okołonerkowy)*, słabe krążenie obwodowe*, zapalenie naczyń, przekrwienie (w tym gałki ocznej)*
	Rzadko	zatorowość obwodowa, obrzęk limfatyczny, bladość, czerwienica bolesna kończyn, rozszerzenie naczyń, odbarwienie żył, niewydolność żylna
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	duszność*, krwawienie z nosa, zapalenie górnych lub dolnych dróg oddechowych*, kaszel*
	Niezbyt często	zatorowość płucna, wysięk opłucnowy, obrzęk płuc (w tym ostry), krwawienie pęcherzykowe#, skurcz oskrzeli, POChP*, niedotlenienie krwi*, przekrwienie dróg oddechowych*, niedotlenienie narządów i tkanek, zapalenie opłucnej*, czkawka, wyciek z nosa, dysfonia, sapanie
	Rzadko	niewydolność oddechowa, zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), bezdech, odma opłucnowa, niedodma, nadciśnienie płucne, krwioplucie, hiperwentylacja, duszność typu *orthopnoe*, zapalenie płuc, zasadowica oddechowa, szybkie oddychanie, zwłóknienie płuc, zaburzenia oskrzeli*, hipokapnia*, śródmiąższowa choroba płuc, nacieki w płucach, ucisk w gardle, suchość w gardle, zwiększone wydzielanie w górnych drogach oddechowych, podrażnienie gardła, zespół kaszlowy górnych dróg oddechowych
	Bardzo często	nudności i wymioty*, biegunka*, zaparcia

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	krwotok żołądkowo-jelitowy (w tym śluzówkowy)*, niestrawność, zapalenie jamy ustnej*, rozdęcie brzucha, ból jamy ustnej i gardła*, ból brzucha (w tym ból żołądka i jelit)*, zaburzenia w jamie ustnej*, wzdęcia
	Niezbyt często	zapalenie trzustki (w tym przewlekłe)*, krwawe wymioty, obrzęk warg*, niedrożność żołądka i jelit (w tym niedrożność jelita cienkiego, ileus)*, dyskomfort w jamie brzusznej, owrzodzenie jamy ustnej*, zapalenie jelit*, zapalenie żołądka*, krwawienie z dziąseł, choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa*, zapalenie jelita grubego (w tym spowodowane bakteriami *clostridium difficile*)*, niedokrwienne zapalenie jelita grubego#, zapalenie żołądka i jelit*, dysfagia, zespół jelita drażliwego, inne nieokreślone zaburzenia żołądkowo-jelitowe, obłożony język, zaburzenia motoryki żołądka i jelit*, zaburzenia gruczołów ślinowych*
	Rzadko	ostre zapalenie trzustki, zapalenie otrzewnej*, obrzęk języka*, wodobrzusze, zapalenie przełyku, zapalenie warg, nietrzymanie stolca, atonia zwieracza odbytu, kamienie kałowe, owrzodzenia i perforacja żołądka i jelit*, przerost dziąseł, okrężnica olbrzymia, wydzielina z odbytu, pęcherze w jamie ustnej i gardle*, ból warg, zapalenie ozębnej, szczelina odbytu, zmiana czynności jelit, ból odbytnicy, nieprawidłowe stolce
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	nieprawidłowe wartości enzymów wątrobowych*
	Niezbyt często	hepatotoksyczność (w tym zaburzenia wątroby), zapalenie wątroby*, cholestaza
	Rzadko	niewydolność wątroby, hepatomegalia, zespół Budd-Chiari, cytomegalowirusowe zapalenie wątroby, krwotok wątrobowy, kamica żółciowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	wysypka*, świąd*, rumień, suchość skóry
	Niezbyt często	rumień wielopostaciowy, pokrzywka, ostre neutrofilowe zapalenie skóry z gorączką, toksyczne wykwity skórne, toksyczno-rozpływna nekroliza naskórka, zespół Stevensa-Johnsona#, zapalenie skóry*, zaburzenia włosów*, wybroczyny, siniak, uszkodzenie skóry, plamica, guzki na skórze*, łuszczyca, zwiększona potliwość, nocne pocenie, odleżyny#, trądzik*, pęcherze*, zaburzenia pigmentacji*
	Rzadko	reakcja skórna, nacieki limfocytarne Jessner'a, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, krwotok podskórny, sinica marmurkowata, stwardnienie skóry, grudki, reakcja nadwrażliwości na światło, łojotok, zimne poty, inne nieokreślone choroby skóry, przebarwienia skóry, owrzodzenia skóry, zmiany płytki paznokcia
Zaburzenia mięśniowo-	Bardzo często	ból mięśniowo-kostny*
	Często	kurcze mięśni*, ból kończyn, osłabienie siły mięśniowej

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	drgania mięśniowe, obrzęk stawów, zapalenie stawów*, sztywność stawów, miopatie*, uczucie ciężkości
	Rzadko	rabdomioliza, zespół bólowo-dysfunkcyjny stawu skroniowo-żuchwowego, przetoka, wysięk stawowy, ból szczęki, choroba kości, zakażenia i zapalenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*, torbiel maziówkowa
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	zaburzenia nerek*
	Niezbyt często	ostra niewydolność nerek, przewlekła niewydolność nerek*, zakażenie dróg moczowych*, objawy przedmiotowe i podmiotowe z dróg moczowych*, krwiomocz*, zastój moczu, zaburzenia oddawania moczu*, białkomocz, azotemia, skąpomocz*, częstomocz
	Rzadko	podrażnienie pęcherza moczowego
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	krwotok z pochwy, ból narządów płciowych*, zaburzenia erekcji
	Rzadko	zaburzenia jąder*, zapalenie gruczołu krokowego, zaburzenia piersi u kobiet, tkliwość najądrza, zapalenie najądrza, ból w miednicy, owrzodzenie pochwy
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	Rzadko	aplazja, wady rozwojowe żołądka i jelit, rybia łuska
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	gorączka*, zmęczenie, astenia
	Często	obrzęki (w tym obwodowe), dreszcze, ból*, złe samopoczucie*
	Niezbyt często	ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego*, obrzęk twarzy*, reakcja w miejscu wstrzyknięcia*, zaburzenia błon śluzowych*, ból w klatce piersiowej, zaburzenia chodu, uczucie zimna, wynaczynienie*, powikłania związane z zastosowaniem cewnika naczyniowego*, zmiany pragnienia*, dyskomfort w klatce piersiowej, uczucie zmiany temperatury ciała*, ból w miejscu wstrzyknięcia*
	Rzadko	zgon (w tym nagły), niewydolność wielonarządowa, krwotok w miejscu wstrzyknięcia*, przepuklina (w tym rozwór)*, upośledzone gojenie, zapalenie*, zapalenie żyły w miejscu wstrzyknięcia*, tkliwość, wrzód, drażliwość, ból w klatce piersiowej niepochodzący od serca, ból wywołany wprowadzaniem cewnika naczyniowego, uczucie obcego ciała
Badania diagnostyczne	Często	zmniejszenie masy ciała
	Niezbyt często	hiperbilirubinemia*, nieprawidłowy proteinogram*, zwiększenie masy ciała, nieprawidłowe wyniki badania krwi*, zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
	Rzadko	nieprawidłowe stężenie gazów we krwi*, nieprawidłowy zapis EKG (w tym wydłużenie odstępu QT)*, nieprawidłowy wynik INR (ang. *International Normalised Ratio* - wystandaryzowany współczynnik czasu protrombinowego)*, zmniejszenie pH żołądkowego, zwiększenie agregacji płytek, zwiększenie stężenia troponiny I, obecność wirusów i dodatnia serologia*, nieprawidłowe wyniki badania moczu*
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często	upadek, kontuzja
	Rzadko	reakcja poprzetoczeniowa, złamania*, dreszcze*, uraz twarzy, uraz stawu*, oparzenia, skaleczenia*, ból wywołany procedurami medycznymi, urazy po napromienieniu*
Procedury medyczne i chirurgiczne	Rzadko	aktywacja makrofagów

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Uczynnienie wirusa półpaśca

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

7.4.2 Deksametazon

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące deksametazonu wchodzącego w skład interwencji (EPd) i komparatora (Pd, Kd, DVd) na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej w Rejestrze Produktów Leczniczych (Rejestr PL) dla preparatu Dexamethasone Krka® (Dexamethasone Krka ChPL).[6]

Tab. 67. Charakterystyka substancji wchodzącej w skład interwencji (EPd) i komparatora (Pd, Kd, DVd) - deksametazon.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Dexamethasone Krka® dostępny jest i refundowany w opakowaniach po 20 sztuk tabletek o dawkach: • 4 mg; 05909991393984, 05909991397319, 05909991297480;

[6] Ponadto refundowane są inne preparatu doustne deksametazonu (wszystkie postaci doustne deksametazonu refundowane w ramach wykazu A1): Demezon, tabl., 1 mg (40 szt.) i 4 mg (20 szt.) oraz Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg (20 szt.) i tabl., 500 µg (20 szt.), a także deksametazon w postaci roztworu do wstrzykiwań (fosforan deksametazonu, wykaz C): Demezon, roztwór do wstrzykiwań, 8 mg/ml, 1 amp. 2,5 ml i Dexamethasone phosphate SF, roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml, 5 amp. 1 ml (Obwieszczenie MZ).

	• 20 mg; 05909991297763, 05909991397524, 05909991397258; • 40 mg; 05909991297879. Dostępne są również inne dawki oraz wielkości opakowań, które nie są refundowane w Polsce.
Kod ATC i nazwa grupy	Leki kortykosteroidy do stosowania ogólnoustrojowego, glikokortykosteroidy, kod ATC: H02AB02.
Substancja czynna	deksametazon
Wskazanie dotyczące szpiczaka plazmocytowego	Leczenie objawowego szpiczaka plazmocytowego w połączeniu z innymi lekami. W sytuacjach klinicznych wymagających zastosowania glikokortykosteroidów celem leczenia i (lub) łagodzenia objawów choroby podstawowej (Demezon ChPL).*
Dawkowanie w szpiczaku plazmocytowym	Leczenie objawowego szpiczaka plazmocytowego, ostrej białaczki limfoblastycznej, choroby Hodgkina i chłoniaka nieziarniczego, w połączeniu z innymi lekami: zazwyczaj stosowana dawka to 40 mg lub 20 mg raz na dobę. W celu zminimalizowania skutków ubocznych należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę. 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. W przypadku roztworu do wstrzykiwań od 4 do 16 mg na dobę, a wyjątkowo do 32 mg na dobę. Zwykle jednorazowa dawka wynosi od 4 do 8 mg. Dawkę tę można powtórzyć w razie potrzeby w odpowiednich odstępach, kilka razy w ciągu doby (Demezon ChPL).* Dawkowanie z elotuzumabem i pomalidomidem patrz rozdz. 3.1 (Tab. 33). Dawkowanie z pomalidomidem patrz rodz. 4.2.1 (Tab. 44). Dawkowanie z karfilzomibem patrz rozdz. 4.2.2 (Tab. 52). Dawkowanie z daratumumabem i bortezomibem patrz rozdz. 4.2.3 (Tab. 55).
Droga podania	Doustna. Deksametazon należy przyjmować z posiłkiem lub po posiłku w celu zminimalizowania podrażnienia przewodu pokarmowego. Należy unikać spożywania napojów zawierających alkohol lub kofeinę. Dożylnie (fosforan deksametazonu). W przypadku braku możliwości podania dożylnego, produkt może być podawany

	domięśniowo. Może być również podawany nasiękowo lub dostawowo (Demezon ChPL).*
Mechanizm działania na podstawie ChPL	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. Jego działanie przeciwzapalne jest 7 razy silniejsze niż prednizolonu, a ponadto, podobnie jak inne glikokortykosteroidy, deksametazon wykazuje działanie antyalergiczne, przeciwgorączkowe i immunosupresyjne. 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. Glikokortykosteroidy, takie jak deksametazon, wywierają biologiczne działanie przez aktywację transkrypcji genów zależnych od kortykosteroidów. Działanie przeciwzapalne, immunosupresyjne i antyproliferacyjne są spowodowane przez różne czynniki, w tym zmniejszone powstawanie, uwalnianie i aktywność mediatorów zapalnych oraz przez hamowanie czynności i migracji specyficznych komórek zapalnych. Dodatkowo, wpływ uczulających limfocytów T i makrofagów na komórki docelowe jest prawdopodobnie hamowany przez glikokortykosteroidy (Demezon ChPL).* Jeśli konieczne jest długotrwałe leczenie glikokortykosteroidami, należy rozważyć możliwe spowodowanie przejściowej niewydolności kory nadnerczy. Zahamowanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza zależy między innymi od indywidualnych czynników (Demezon ChPL).*

* fragmenty uzupełnione w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Demezon (fosforan deksametazonu; Demezon ChPL).

7.4.2.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny deksametazonu.

Tab. 68. Status rejestracyjny deksametazonu.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia dla Dexamethasone KRKA: 13 października 2016 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania*	Choroby neurologiczne: obrzęk mózgu (wyłącznie z objawami zwiększonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego potwierdzonego badaniem przy użyciu tomografii komputerowej) wywołany guzem mózgu, interwencją neurochirurgiczną, ropniem mózgu. Choroby płuc i dróg oddechowych: zaostrzenie objawów astmy w przypadkach, w których właściwe jest użycie kortykosteroidów doustnych (OCS - ang. *oral corticosteroids*), krup. Choroby dermatologiczne: początkowy etap leczenia rozległych, poważnych, ostrych chorób skóry wrażliwych na działanie glikokortykosteroidów, np. erytrodermia (złuszczające zapalenie skóry),pęcherzyca zwykła.

	Zaburzenia autoimmunologiczne i choroby reumatyczne: początkowy etap leczenia chorób autoimmunologicznych, takich jak układowy toczeń rumieniowaty; fazy aktywne układowych zapaleń naczyń, takich jak guzkowe zapalenie tętnic (czas trwania terapii powinien być ograniczony do dwóch tygodni w przypadkach współtowarzyszącego pozytywnego wyniku badania serologicznego wirusowego zapalenia wątroby typu B); poważny, postępujący przebieg aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów, np. szybko postępujące destrukcyjne formy choroby i (lub) objawy pozastawowe; poważny układowy przebieg młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (choroba Stilla). Choroby hematologiczne: idiopatyczna plamica małopłytkowa u dorosłych. Choroby zakaźne: gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych wyłącznie w połączeniu z terapią przeciwinfekcyjną. Choroby onkologiczne: opieka paliatywna w chorobach nowotworowych; profilaktyka i leczenie wymiotów wywołanych przez cytostatyki, chemioterapię emetogenną wraz z innymi środkami przeciwwymiotnymi; eczenie objawowego szpiczaka mnogiego, ostrej białaczki limfoblastycznej, choroby Hodgkina i chłoniaka nieziarniczego, w połączeniu z innymi lekami. Inne choroby: profilaktyka i leczenie wymiotów pooperacyjnych, w ramach terapii przeciwwymiotnej.
Status leku sierocego	Brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

* Ponadto, w przypadku roztworu do wstrzykiwań: leczenie ostrych stanów zagrożenia życia wymagających podania glikokortykosteroidów (m.in. wstrząs, obrzęk mózgu, stan astmatyczny); w sytuacjach klinicznych wymagających zastosowania glikokortykosteroidów celem leczenia i (lub) łagodzenia objawów choroby podstawowej (Demezon ChPL).

7.4.2.2 Przeciwwskazania[7]

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

7.4.2.3 Przedawkowanie

Objawy

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

[7] Dwa pierwsze wymienione również w przypadku roztworu do wstrzykiwań (Demezon ChPL).

Leczenie

Nie istnieje antidotum. Leczenie powinno być objawowe i wspomagające, z powolną redukcją dawki deksametazonu aż do całkowitego zakończenia terapii, tam gdzie to możliwe. Prawdopodobnie nie jest wymagane szczególne postępowanie w przypadku reakcji wywołanych przewlekłym zatruciem, chyba że pacjent ma chorobę, która czyni go niezwykle wrażliwym na niekorzystne skutki stosowania kortykosteroidów. W tym przypadku należy przeprowadzić płukanie żołądka i w razie potrzeby zastosować leczenie objawowe. Odczyny anafilaktyczne i uczuleniowe można leczyć epinefryną (adrenaliną), sztucznym oddychaniem z ciągłym dodatnim ciśnieniem oraz aminofiliną. Pacjent powinien przebywać w ciepłym i cichym otoczeniu. Biologiczny okres półtrwania deksametazonu w osoczu wynosi około 190 minut.

7.4.2.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

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

Tab. 69. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych dla deksametazonu (wszystkie wskazania).

Działanie niepożądane	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zwiększona podatność na (latentne) infekcje (takie jak posocznica, gruźlica, zaostrzenie infekcji oka, ospa wietrzna, odra, zakażenia grzybicze i wirusowe) - którym towarzyszą maskowanie objawów klinicznych, infekcje oportunistyczne.
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukocytoza, limfopenia, eozynopenia, nadkrwistość, zaburzenia krzepliwości.
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje alergiczne obejmujące anafilaksję, immunosupresję.
Zaburzenia endokrynologiczne	Hamowanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowej oraz indukcja zespołu Cushinga (typowe objawy: twarz księżycowata, hiperwolemia, otyłość brzuszna), wtórna niewydolność nadnerczy i przysadki (zwłaszcza w sytuacjach stresu, takich jak uraz lub zabieg), zahamowanie wzrostu w okresie niemowlęcym, dzieciństwie i okresie dojrzewania, nieregularne miesiączki oraz brak miesiączki, hirsutyzm.

Działanie niepożądane	Częstość nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Przyrost masy ciała, ujemny bilans białkowy i wapniowy, zwiększony apetyt, zatrzymywanie sodu i wody w organizmie, utrata potasu (uwaga: zaburzenia rytmu serca), alkaloza hipokaliemiczna, wystąpienie objawów latentnej cukrzycy, upośledzenie tolerancji węglowodanów z zapotrzebowaniem na zwiększoną dawkę leków przeciwcukrzycowych, hipercholesterolemia, hipertrójglicerydemia.
Zaburzenia psychiczne	Uzależnienie psychiczne, depresja, bezsenność, zaostrzona schizofrenia, choroba psychiczna, od euforii do objawowej psychozy.
Zaburzenia układu nerwowego	Zwiększone ciśnienie śródczaszkowe z obrzękiem tarczy nerwu wzrokowego u dzieci (guz rzekomy mózgu) zwykle po zakończeniu leczenia; objawy latentnej epilepsji, większa ilość ataków w czynnej epilepsji, zawroty głowy, ból głowy.
Zaburzenia oka	Podwyższone ciśnienie śródgałkowe, jaskra, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, zaćma, głównie podtorebkowa tylna, atrofia rogówki i twardówki, nasilenie wirusowych, grzybiczych i bakteryjnych infekcji oka, zaostrzenie objawów związanych z owrzodzeniem rogówki, centralna retinopatia surowicza, nieostre widzenie.
Zaburzenia serca	Pęknięcie mięśnia sercowego po niedawno przebytym zawale, zastoinowa niewydolność serca u podatnych pacjentów, dekompensacja serca.
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie, zapalenie naczyń, nasilona miażdżyca i ryzyko zakrzepicy / choroby zakrzepowo-zatorowej (zwiększenie krzepliwości krwi może prowadzić do powikłań związanych z chorobą zakrzepowo-zatorową).
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Czkawka.
Zaburzenia żołądka i jelit	Dyspepsja, wzdęcia brzucha, wrzody żołądka z perforacją i krwawieniem, ostre zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej przełyku, drożdżyca przełyku, gazy jelitowe, nudności, wymioty.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Hipertrichoza, atrofia skóry, teleangiektazja, rozstępy, rumień, trądzik steroidowy, wybroczyny, wybroczyny, alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, wypadanie włosów, zaburzenia barwnikowe, zwiększona kruchość naczyń włosowatych, zapalenie skóry okolicy ust, nadmierna potliwość, skłonność do powstawania siniaków.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i kanki łącznej	Przedwczesne zamknięcie nasad kości, osteoporoza, złamania kręgosłupa i kości długich, aseptyczna martwica kości udowych i ramiennych, naderwania ścięgien*, miopatia mięśni proksymalnych, osłabienie mięśni, utrata masy mięśniowej.
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Impotencja.

Działanie niepożądane	Częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Osłabiona reakcja na szczepienia i testy skórne, wolniejsze gojenie się ran, dyskomfort, złe samopoczucie, zespół odstawienia steroidów: zbyt szybkie zmniejszenie dawki kortykosteroidów po długotrwałym leczeniu może prowadzić do ostrej niedoczynności nadnerczy, niedociśnienia i śmierci. Zespół odstawienia może objawiać się gorączką, bólem mięśni, bólem stawów, nieżytem nosa, zapaleniem spojówek, bolesnymi i swędzącymi guzkami na skórze i utratą masy ciała.

Opis wybranych zdarzeń niepożądanych

Niedoczynność kory nadnerczy

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

Zmiany psychologiczne

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

Zakażenia

Leczenie deksametazonem może maskować objawy istniejącego lub rozwijającego się zakażenia, co utrudnia postawienie diagnozy i może prowadzić do większego ryzyka wystąpienia infekcji.

Perforacja jelita

Kortykosteroidy mogą powodować zwiększone ryzyko perforacji jelita grubego w przebiegu poważnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego zagrożonego perforacją. Oznaki podrażnienia otrzewnej po perforacji żołądkowo-jelitowej mogą nie wystąpić u pacjentów otrzymujących duże dawki glikokortykosteroidów.

Choroby układu krążenia

Bradykardia: może dojść do zaostrzenia poważnej niewydolności serca oraz nieuregulowanego nadciśnienia. Należy zachować ostrożność przy stosowaniu kortykosterydów u pacjentów, którzy niedawno przebyli zawał serca, ze względu na doniesienia o przypadkach pęknięcia serca.

Uzupełnienie o działania niepożądane w przypadku roztworu do wstrzykiwań w oparciu o ChPL Demezon (Demezon ChPL).

Podczas krótkotrwałego leczenia deksametazonem ryzyko wystąpienia działań niepożądanych jest małe. Jedyny wyjątek stanowi pozajelitowe leczenie dużymi dawkami, które wymaga kontroli zmian elektrolitowych, powstawania obrzęku, możliwego zwiększenia ciśnienia krwi, niewydolności serca, zaburzeń rytmu pracy serca (arytmii) lub drgawek oraz

należy spodziewać się wystąpienia objawów klinicznych infekcji nawet podczas krótkotrwałego stosowania.

Wymagane jest również monitorowanie w kierunku zmniejszenia tolerancji glukozy jak również wystąpienia wrzodów żołądka i dwunastnicy (często związanych ze stresem), które w wyniku leczenia kortykosteroidami mogą objawiać się w mniejszym stopniu.

W trakcie leczenia mogą wystąpić następujące działania niepożądane, które są znacząco zależne od dawki i czasu trwania leczenia oraz dla których w związku z tym nie jest możliwe określenie częstości:

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Maskowanie zakażeń, wystąpienie lub pogorszenie zakażeń wirusowych, grzybiczych, bakteryjnych, pasożytniczych oraz zakażeń patogenami oportunistycznymi, pobudzenie strongyloidozy.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Umiarkowana leukocytoza, limfopenia, eozynopenia, policytemia.

Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcje nadwrażliwości (np. wysypka polekowa), ciężkie reakcje anafilaktyczne, takie jak zaburzenia rytmu serca (arytmie), skurcz oskrzeli, obniżenie lub podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi, zapaść krążeniowa, zatrzymanie akcji serca, osłabienie układu odpornościowego.

Zaburzenia endokrynologiczne

Zahamowanie czynności nadnerczy i wywołanie zespołu Cushinga (typowe objawy: twarz księżycowata, otyłość tułowia i nadmiar płynów ustrojowych).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Zatrzymanie sodu, któremu towarzyszy powstawanie obrzęków, zwiększenie wydalania potasu (należy zwrócić uwagę na ryzyko arytmii), zwiększenie masy ciała, obniżenie tolerancji glukozy, cukrzyca, hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia, zwiększenie apetytu.

Zaburzenia psychiczne

Depresja, drażliwość, euforia, zwiększenie napędu, psychoza, mania, omamy, zmiany nastroju, lęk, zaburzenia snu, myśli samobójcze.

Zaburzenia układu nerwowego

Rzekomy guz mózgu, pojawienie się objawów ukrytej padaczki, zwiększenie skłonności do drgawek w padaczce z objawami.

Zaburzenia oka

Zaćma (szczególnie zaćma tylna podtorebkowa), jaskra, pogorszenie objawów wrzodu rogówki, nasilenie wirusowych, grzybiczych i bakteryjnych zapaleń oka, pogorszenie bakteryjnego zapalenia rogówki, opadanie powieki, rozszerzenie źrenicy (mydriaza), obrzęk spojówek, jatrogenna perforacja twardówki, centralna retinopatia surowicza, w rzadkich przypadkach odwracalny wytrzeszcz, perforacja rogówki w przypadku wcześniej istniejącego zapalenia rogówki, nieostre widzenie.

Zaburzenia naczyniowe

Nadciśnienie tętnicze, zwiększone ryzyko miażdżycy i zakrzepicy, zapalenie naczyń (także jako zespół odstawienia po długotrwałym leczeniu), zwiększona łamliwość naczyń włosowatych.

Zaburzenia żołądka i jelit

Wrzody żołądka i jelit, krwawienie z żołądka lub jelit, zapalenie trzustki, dolegliwości w nadbrzuszu.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rozstępy, zanik, teleangiektazja, wybroczyny, wylewy krwi, nadmierne owłosienie, trądzik steroidowy, zapalenie skóry podobne do trądziku różowatego (wokół ust), zmiany pigmentacji skóry.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Miopatia, zanik i osłabienie mięśni, osteoporoza (zależne od dawki, możliwe także podczas krótkotrwałego stosowania), jałowe martwice kości, zaburzenia w obrębie ścięgien, zapalenie ścięgna, zerwanie ścięgna, tłuszczakowatość nadtwardówkowa, zahamowanie wzrostu u dzieci.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Zaburzenia wydzielania hormonów płciowych (skutkujące pojawieniem się nieregularnych krwawień miesiączkowych, w tym brakiem krwawień miesiączkowych, hirsutyzmem, impotencją).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Opóźnienie gojenia się ran.

Podanie miejscowe: mogą wystąpić miejscowe podrażnienie oraz objawy nietolerancji (uczucie gorąca, długotrwały ból).

Nie można wykluczyć wystąpienia zaniku skóry i tkanki podskórnej w miejscu wstrzyknięcia, jeśli kortykosteroidy nie są wstrzyknięte dokładnie do jamy stawu.

Spis rysunków

Rys. 1. Etapy rozwoju szpiczaka plazmocytowego (Szczeklik 2016). 22

Rys. 2. Wskaźniki 1-rocznych przeżyć względnych u chorych na szpiczaka w Polsce (KRN - PCM C90) 26

Rys. 3. Wskaźniki 5-letnich przeżyć względnych u chorych na szpiczaka w Polsce (KRN - PCM C90). 26

Rys. 4. Przeżycia pacjentów z rozpoznanym w 2016 r. szpiczakiem, którzy byli leczeni chemioterapią dedykowaną szpiczakowi (n = 1 531, linia ciągła) w porównaniu do całej populacji (linia przerywana) (NFZ szpiczak). 28

Rys. 5. Przeżycia pacjentów poniżej 65. roku życia (od daty pierwszego świadczenia związanego ze szpiczakiem), którzy w trakcie leczenia mieli chemioterapię dedykowaną szpiczakowi w zależności od przeszczepienia (N = 651; NFZ szpiczak). 29

Rys. 6. Liczba zachorowań na szpiczaka plazmocytowego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2019 (KRN) oraz przewidywana liczba chorych w latach 2020-2024 w Polsce.....38

Rys. 7. Liczba zgonów z powodu szpiczaka plazmocytowego i nowotworów z komórek plazmatycznych w latach 1999-2019 (KRN) oraz przewidywana liczba zgonów w latach 2020-2024 w Polsce.....39

Rys. 8. Trendy zachorowalności na szpiczaka w Polsce w latach 1990-2010 w wybranych grupach wieku (KRN – PCM C90). 39

Rys. 9. Trendy umieralności na szpiczaka w Polsce w latach 1990-2010 w wybranych grupach wieku (KRN – PCM C90).....40

Rys. 10. Algorytm postępowania leczniczego u chorych z noworozpoznanym szpiczakiem plazmocytowym (PGSz 2021). 47

Rys. 11. II linia leczenia chorych ze szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali uprzednio lenalidomid, bortezomib, deksametazon lub terapie oparte na daratumumabie (EHA-ESMO 2021). 78

Rys. 12. III i kolejne linie leczenia chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (EHA-ESMO 2021). 79

Rys. 13. Schemat leczenia chorych po pierwszym nawrocie szpiczaka plazmocytowego (IMWG 2021). 80

Rys. 14. Schemat leczenia chorych po drugim i kolejnym nawrocie szpiczaka plazmocytowego (IMWG 2021).....81

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S). 12

Tab. 2. Zmodyfikowane kryteria narządowego uszkodzenia związanego ze szpiczakiem plazmocytowym (SliM CRAB; PGSz 2021). 17

Tab. 3. Kryteria rozpoznania gammapatii monoklonalnej o nieokreślonym znaczeniu (MGUS) i szpiczaka bezobjawowego (PGSz 2021). 18

Tab. 4. Stopnie zaawansowania szpiczaka plazmocytowego wg ISS (Greipp 2005, Szczeklik 2016). 23

Tab. 5. Zmodyfikowana międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytowego (R-ISS) (PGSz 2021). 23

Tab. 6. Znaczenie kliniczne i częstość występowania aberracji cytogenetycznych w szpiczaku plazmocytowym (PGSz 2021). 23

Tab. 7. Łączne przeżycia pacjentów rozpoznanych ze szpiczakiem w 2016 r., którzy w latach 2016-2018 byli leczeni chemioterapią dedykowaną szpiczakowi (od daty początku pierwszego świadczenia udzielonego z powodu szpiczaka) (NFZ szpiczak). 27

Tab. 8. Łączne przeżycia pacjentów nowo rozpoznanych w 2016, którzy w latach 2016-2018 byli leczeni chemioterapią dedykowaną szpiczakowi i mieli przeszczepienie autoHSCT (od daty początku pierwszego świadczenia udzielonego z powodu szpiczaka) (NFZ szpiczak). .29

Tab. 9. Dane dotyczące przechodzenia pacjentów do kolejnych linii leczenia na podst. zagranicznych rejestrów (Zlecenie nr 64/2021 dla daratumumabu; AOTMiT BIP). 31

Tab. 10. Struktura demograficzna nowo rozpoznanych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym w Polsce (NFZ szpiczak). 32

Tab. 11. Liczba rozpoznanych osób z PCM w przeliczeniu na 100 tys. ludności wg płci i grup wiekowych w Polsce — kobiety/mężczyźni (NFZ szpiczak). 32

Tab. 12. Liczba zachorowań i liczba zgonów na szpiczaka plazmocytowego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2019 w Polsce (KRN). 33

Tab. 13. Dane epidemiologiczne w odniesieniu do zachorowań i zgonów na szpiczaka plazmocytowego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2019 w Polsce w podziale na płeć chorych (KRN). 35

Tab. 14. Liczebność pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, ICD-10 C90.0 (rozpoznanie główne) na podstawie danych NFZ (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Darzalex 2018). 40

Tab. 15. Liczebność pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, ICD-10 C90.0 (rozpoznanie główne bądź współistniejące) na podstawie danych NFZ (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Kyprolis 2018, AOTMiT AWA Kyprolis 2020). 40

Tab. 16. Liczebność pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym na podstawie danych NFZ (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Ninlaro 2019). 41

Tab. 17. Oszacowanie liczebności dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano wcześniej co najmniej 1 schemat leczenia (BIA Ninlaro 2019). 41

Tab. 18. Liczba osób objętych programem lekowym leczenia szpiczaka plazmocytowego zgodnie ze sprawozdaniami NFZ w ostatnich latach (Uchwały Rady NFZ). 42

Tab. 19. Szpiczak plazmocytowy - obciążenie chorobą w Polsce (1990 i 2019 r.) - DALY, YLL, YLD* (IHME GBD). 44

Tab. 20. Szpiczak plazmocytowy – obciążenie chorobą w Polsce w 2019 r w podziale ze względu na płeć - DALY, YLL, YLD* (IHME GBD). 44

Tab. 21. Szpiczak plazmocytowy – obciążenie chorobą w Polsce w 2019 r w podziale ze względu na wiek - DALY, YLL, YLD* (IHME GBD). 44

Tab. 22. Definicje odpowiedzi na leczenie wg *International Myeloma Working Group* dla postaci wydzielających szpiczaka (PGSz 2021). 45

Tab. 23. Definicje nawrotu szpiczaka wg IMWG (PGSz 2021). 50

Tab. 24. Informacje o pacjentach z rozpoznanym w latach 2014-2016 szpiczakiem i zastosowanych metodach leczenia w ciągu dwóch lat od daty rozpoznania w Polsce (NFZ szpiczak).....52

Tab. 25. Struktura pacjentów wg liczby schematów chemioterapii dedykowanej szpiczakowi plazmocytowemu* (NFZ szpiczak).....53

Tab. 26. Struktura pacjentów wg liczby schematów chemioterapii dedykowanej szpiczakowi plazmocytowemu przed programem lekowym (NFZ szpiczak). 54

Tab. 27. Przyczyny rozpoczęcia terapii w ramach programu lekowego wg SMPT (NFZ szpiczak).....54

Tab. 28. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.....57

Tab. 29. Schematy leczenia chorych z nawrotowym/opornym szpiczakiem plazmocytowym (PGSz 2021).....74

Tab. 30. Wytyczne NCCN dotyczące leczenia opornego/nawrotowego szpiczaka plazmocytowego po wcześniejszym leczeniu farmakologicznym (NCCN 2022).[1] 81

[redacted] 84

Tab. 32. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.86

Tab. 33. Zalecany schemat dawkowania elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem. 88

Tab. 34. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego. 89

Tab. 35. Działania niepożądane u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym leczonych elotuzumabem.....90

Tab. 36. Zależne od ekspozycji częstości występowania działań niepożądanych u pacjentów leczonych elotuzumabem w porównaniu z pacjentami leczonymi pomalidomidem deksametazonem [obejmuje wielokrotne wystąpienia powikłań u wszystkich leczonych pacjentów] w badaniu CA204125. 91

Tab. 37. Wnioskowany sposób finansowania.....94

Tab. 38. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.94

[redacted] 97

[redacted] 98

Tab. 41. Rekomendacje refundacyjne dla EPd. 99

Tab. 42. Kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.54: Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego. 100

Tab. 43. Struktura leczenia w populacji chorych leczonych w przyszłości EPd w oparciu o badanie ankietowe.....115

Tab. 44. Charakterystyka substancji wchodzącej w skład interwencji (EPd) i komparatora (Pd) – pomalidomid. 116

Tab. 45. Wytyczne dotyczące dostosowania dawki pomalidomidu. 118

Tab. 46. Zmniejszanie dawki pomalidomidu. 119

Tab. 47. Wytyczne dotyczące dostosowania dawki deksametazonu. 119

Tab. 48. Zmniejszenie dawki deksametazonu (dla schematu Pd)..... 120

Tab. 49. Status rejestracyjny pomalidomidu. 120

Tab. 50. Działania niepożądane zgłoszone w badaniu klinicznym MM-003 u pacjentów leczonych pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem. 122

Tab. 51. Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych pomalidomidem po wprowadzeniu go do obrotu..... 124

Tab. 52. Charakterystyka substancji wchodzącej w skład komparatora (Kd) – karfilzomib. 127

Tab. 53. Status rejestracyjny karfilzomibu. 129

Tab. 54. Działania niepożądane u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym leczonych karfilzomibem. 131

Tab. 55. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu - daratumumab..... 136

Tab. 56. Status rejestracyjny daratumumabu. 139

Tab. 57. Działania niepożądane u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, leczonych produktem leczniczym Darzalex® w dawce 16 mg/kg. 140

Tab. 58. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S). 148

Tab. 59. Preparaty finansowane ze środków publicznych w leczeniu szpiczaka plazmocytowego w Polsce w ramach katalogu B (Obwieszczenie MZ). 153

Tab. 60. Preparaty finansowane ze środków publicznych w leczeniu szpiczaka plazmocytowego w Polsce w ramach katalogu C (Obwieszczenie MZ). 155

Tab. 61. Preparaty finansowane ze środków publicznych w leczeniu szpiczaka plazmocytowego w Polsce w ramach katalogu A1 (Obwieszczenie MZ). 160

Tab. 62. Talidomid finansowany ze środków publicznych w Polsce w rozpoznaniu C90.0 wg Zarządzenia nr 72/2022/DGL (Zarządzenia Prezesa NFZ). 161

Tab. 63. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (AOTMiT BIP). 162

Tab. 64. Charakterystyka substancji wchodzącej w skład jednego z komparatorów (schematu DVd) – bortezomib. 217

Tab. 65. Status rejestracyjny bendamustyny. 219

Tab. 66. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym otrzymujących bortezomib w monoterapii lub w terapii skojarzonej. 221

Tab. 67. Charakterystyka substancji wchodzącej w skład interwencji (EPd) i komparatora (Pd, Kd, DVd) – deksametazon. 226

Tab. 68. Status rejestracyjny deksametazonu. 228

Tab. 69. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych dla deksametazonu (wszystkie wskazania). 230

Bibliografia

ACS Statistics American Cancer Society. Key Statistics Abou Multiple Myeloma. https://www.cancer.org/cancer/multiple-myeloma/about/key-statistics.html [dostęp 27.07.2020 r.]

Ailwadhi 2012 Ailawadhi S, Aldoss IT, Yang D, Razavi P, Cozen W, Sher T, Chanan-Khan A. Outcome disparities in multiple myeloma: a SEER-based comparative analysis of ethnic subgroups. British Journal of Haematology, 2012, 158(1), 91-8.

AK 36/2021 Pomalidomid (Imnovid®) w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym wcześniej leczonych lenalidomidem. Analiza kliniczna. Warszawa, 2021. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/036/AW/36_AW_OT.4231.4.2021_Imnovid_AKL.pdf [dostęp 24.07.2020 r.].

AK 80/2018 Daratumumab (Darzalex®) w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytowego Analiza kliniczna. Warszawa, 2016. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/080/AW/080_AW_2_OT_4331_12_2018_Darzalex.pdf [dostęp 24.07.2020 r.].

Analiza kliniczna [redacted] Elotuzumab (Empliciti®) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym wcześniej leczonych lenalidomidem i inhibitorem proteasomów. Analiza kliniczna. Warszawa, 2022.

Analiza wpływu na budżet [redacted] Elotuzumab (Empliciti®) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym wcześniej leczonych lenalidomidem i inhibitorem proteasomów. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2022.

AOTMiT 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016

AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Darzalex 2018 AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Darzalex (daratumumba) w ramach programu lekowego: „Daratumuamb w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD-10 C90.0)". Analiza Weryfikacyjna 2018. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/080/AWA/080_AWA_4331_12_2018_Darzalex.pdf [dostęp 24.07.2020 r.].

AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Imnovid 2017 AOTMiT. Analiza Weryfikacyjna. Imnovid. 2017. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/038/AWA/038_AWA%20_OT_4351_8_Imnovid_2017.05.17.pdf [dostęp 24.07.2020 r.].

AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Kyprolis 2018 AOTMiT. Analiza Weryfikacyjna. Kyprolis. 2018. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/AWA/020_AWA_OT.4331.4.2018_KYPROLIS_karfilzomib_szpiczak_mnogi_C90_2018.05.23.pdf [dostęp 24.07.2020 r.].

AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Ninlaro 2019 AOTMiT. Analiza Weryfikacyjna. Ninlaro. 2019. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/126/AWA/ot.4331.33.2019_ninlaro_awa_bip.pdf [dostęp 24.07.2020 r.].

AOTMiT AWA Kyprolis 2020 AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu lekuKyprolis(karfilzomib) w ramach programu lekowego„Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90)"Analiza weryfikacyjna. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/166/AWA/166_awa_ot.4331.41.2019_kyprolis_bip.pdf [dostęp 24.02.2021 r.]

AOTMiT BIP Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna [dostęp: 01.07.2022 r.].

ASCO/CCO 2019 Mikhael J., Ismaila N., Cheung M. C., Costello C., Dhodapkar M. V., et al., Treatment of Multiple Myeloma: ASCO AND CCO Joint Clinical Practice Guideline, Journal of Clinical Oncology, 2019, 37, 14, 1228-1263.

ASCO 2021 Nathwani N, Bertamini L, Banerjee R, Gay F, Shah N, Krishnan A. When and How to Treat Relapsed Multiple Myeloma. Published at ascopubs.org on May 18, 2021: DOI https://doi.org/10.1200/EDBK_320129.

AWMSG 3743 All Wales Medicines Strategy Group. Elotuzumab (Empliciti®). Reference No. 3743. http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/3743 [dostęp 21.07.2020 r.].

BCSH/UKMF 2014 Bird J. M., Owen R. G., D'Sa Shirley, Snowden J, A., Ashcroft J., Yong K., Cook G., Feyler S., Davies F., Morgan G., Cavenagh J., Low E., Behrens J., Jenner M., Pratt G. on behalf of the Haemato-oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology (BCSH), UK Myeloma Forum, Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2014, https://academy.myeloma.org.uk/wp-content/uploads/sites/2/2014/08/MYELOMA_GUIDELINE_Feb_2014_for_BCSH1.pdf [dostęp 24.07.2020 r.].

Becker 2011 Becker N., Epidemiology of multiple myeloma, Recent Results in Cancer Research, 2011, 183, 25-35.

BIA Kyprolis 2018 MAHTA. Kyprolis® (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem ideksametazonem w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (plazmocytoym) w II, III i IV linii leczenia. 25 kwietnia 2018. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/AW/020_AW_4_OT.4331.4.2018_KYPROLIS_[karfilzomib]_szpiczak_mnogi_2018.05.23.pdf [dostęp 24.07.2020 r.].

BIA Ninlaro 2019 Instytut Arcana Sp z.o.o. Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym (...).Analiza wpływu na system ochrony zdrowia (aktualizacja). Lipiec 2019. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/126/AW/126_aw_ot.4331.33.2019_ninlaro_bia.pdf [dostęp 24.07.2020 r.].

Bortezomib Adamed ChPL Rejestr produktów leczniczych. Charakterystyka produktu leczniczego. Bortezomib Adamed (bortzomib). https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp 04.07.2022 r.].

Brenner 2008 Brenner H, Gondos A, Pulte D., Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma, Blood, 2008, 111(5), 2521-6.

Bruno 2020 Bruno AS, Willson JL, Opalinska JM, Nelson JJ, Lunacsek OE, Stafkey-Mailey DR, Willey JP. (2020) Recent real-world treatment patterns and outcomes in US patients with relapsed/refractory multiple myeloma. Expert Review of Hematology 13(9):1017-1025.

Carita 2020 Fundacja Carita im. Wiesławy Adamiec. Dostęp do nowoczesnych terapii lekowych w szpiczaku plazmocytowym. Polska vs Europa. Maj 2020, http://debata-szpiczak.pl/raport-szpiczak.pdf [dostęp 05.08.2021 r.].

CASTOR Palumbo A., Chanan-Khan A., Weisel K., Nooka A. K., Masszi T., Beksac M., Spicka I., Hungria V., Munder M., Mateos M. V., Mark T. M., Qi M., Schecter J., Amin H., Qin X., Deraedt W., Ahmadi T., Spencer A., Sonneveld P. fo the CASTOR Investigators, Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple myeloma, The New England Journal of Medicine, 2016, 375(8), 754-766.

Coriu 2018 Coriu D, Dytfeld D, Niepel D, Spicka I, Markuljak I, Mihaylov G, Kolonic SO, Fink L, Toka KS, Björklöf K. (2018) Real-world multiple myeloma management practice patterns and outcomes in six Central and Eastern European countries. Polish Archives of Internal Medicine.

Darzalex ChPL	European Medicines Agency. Darzalex (daratumumab). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 04.07.2022 r.].
Demezon ChPL	Rejestr produktów leczniczych. Charakterystyka produktu leczniczego. Demezon (deksametazon). https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp: 04.07.2022 r.].
Dexamethasone Krka ChPL	Rejestr produktów leczniczych. Charakterystyka produktu leczniczego. Dexamethasone KRKA (deksametazon). https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp 04.07.2022 r.].
EHA-ESMO 2021	Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, Delforge M, Hájek R, Schjesvold F, Cavo M, Goldschmidt H, Facon T, Einsele H, Boccadoro M, San-Miguel J, Sonneveld P, Mey U. Multiple Myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. Hemasphere. 2021 Feb 3;5(2):e528.
EMA/284853/2020	European Medicines Agency. Empliciti. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/empliciti [dostęp: 01.07.2022 r.].
EMA Orphan	Europejska Agencja Leków; podstawy prawne nadawania statusu leku sierocego - Dyrektywy i Komunikaty Komisji Europejskiej; http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000552.jsp&mid=WC0b01ac058061ecb7 [dostęp: 01.07.2022 r.].
EMN 2019	Mateos MV, Ludwig H, Bazarbachi A, et al. Insights on Multiple Myeloma Treatment Strategies. Hemasphere. 2019 Feb; 3(1): e163.
Empliciti ChPL	European Medicines Agency. Empliciti (elotuzumab). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/empliciti [dostęp 04.07.2022 r.].
ESMO 2017	Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos M. V., Zamagni E, Avet-Loiseau H, Hajek R, Dimopoulos MA, Ludwig H, Einsele H, Zweegman S, Facon T, Cavo M, Terpos E, Goldschmidt H, Attal M, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up., Annals of Oncology, 2017, 28, Supplement 4, iv52-iv61.
EU/3/13/1153	European Medicines Agency. Orphan Maintenance Assessment Report. Darzalex (daratumumab) Treatment of plasma cell myeloma EU/3/13/1153 Sponsor: Janssen-Cilag International N.V. https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/darzalex-orphan-maintenance-assessment-report-post-authorisation_en.pdf [dostęp 24.07.2020 r.].
FDA Guidance 2018	Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. December 2018. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-cancer-drugs-and-biologics [dostęp 24.07.2020 r.].
G-BA 2020	Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Elotuzumab (Multiples Myelom, mind. 2 Vortherapien, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason). https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/496/#english-mobile, https://www.g-ba.de/beschluesse/4241/ [dostęp 21.07.2020 r.].
G-BA 2021	Gemeinsamer Bundesausschuss. Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII:

	Elotuzumab (Neubewertung nach Fristablauf: Multiples Myelom, mind. 2 Vortherapien, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason). https://www.g-ba.de/beschluesse/5174/ [dostęp: 04.07.2022 r.]
Graczyk 2009	Graczyk M, Pyszora A, Krajnik M. Trudności w opiece paliatywnej u chorych z rozpoznanym szpiczakiem plazmocytowym. Medycyna Paliatywna w Praktyce 2009, 3, 1: 1-11.
Greipp 2005	Greipp P., San Miguel J., Durie B., Crowley J. J., Barlogie B., Blade J., Boccadoro M., Child J. A., Avet-Loiseau H., Kyle R. A., Lahuerta J. J., Ludwig H., Morgan H., Powles R., Shimizu K., Shustik C., Sonneveld P., Tosi P., Turesson I., Westin J., International staging system for multiple myeloma, Journal of Clinacal Oncology, 2005, 23(15), 3412-20.
Hajek 2018	Hájek R, Jarkovsky J, Maisnar V, Pour L, Špička I, Minařík J, Gregora E, Kessler P, Sýkora M, Fraňková H, Campioni M, DeCosta L, Treur M, Gonzalez-McQuire S, Bouwmeester W. (2018) Real-world Outcomes of Multiple Myeloma: Retrospective Analysis of the Czech Registry of Monoclonal Gammopathies. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia 18(6):e219-e240.
Harousseau 2010	Harousseau JL, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2010 May;21 Suppl 5:v155-7.
Hematoonkologia Epd	Polska Grupa Szpiczakowa, hematoonkologia.pl. Połączenie elotuzumabu z pomalidomidem oraz deksametazonem poprawia rokowanie chorych z opornym i nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym - wyniki badania ELOQUENT-3. https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa/news/id/3148-polaczenie-elotuzumabu-z-pomalidomidem-oraz-deksametazonem-poprawia-rokowanie-chorych-z-opornym-i-nawrotowym-szpiczakiem-plazmocytowym-wyniki-badania-eloquent-3 [dostęp 27.07.2020 r.].
IHME GBD	The Institute fo Health Metrics and Evaluations. Global Burden Disease. http://www.healthdata.org/gbd [dostęp 24.07.2020 r.].
Imnovid ChPL	European Medicines Agency. Imnovid (pomalidomde). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imnovid-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 04.07.2022 r.]
Imnovid EMA	European Medicines Agency. EU/3/09/672. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu309672 [dostęp: 01.07.2022 r.].
Imnovid EMA Maintenance	European Medicines Agency. Orphan Maintenance Assessment Report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/imnovid-orphan-maintenance-assessment-report-post-authorisation_en.pdf [dostęp: 01.07.2022 r.].
Imnovid EPAR	European Medicines Agency. Procedural steps taken and scientific information after authorization. https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/imnovid-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf [dostęp: 01.07.2022 r.].
IMWG 2016	Laubach J, Garderet L, Mahindra A, Gahrton G, Caers J, Sezer O, Voorhees P, Leleu X, Johnsen HE, Streetly M, Jurczyszyn A, Ludwig H, Mellqvist UH, Chng WJ, Pilarski L, Einsele H, Hou J, Turesson I, Zamagni E, Chim CS, Mazumder A, Westin J, Lu J, Reiman T, Kristinsson S, Joshua D, Roussel M, O'Gorman P, Terpos E, McCarthy P, Dimopoulos M, Moreau P, Orlowski RZ, Miguel JS, Anderson KC, Palumbo A, Kumar S, Rajkumar V, Durie B, Richardson PG. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. Leukemia. 2016, 30(5), 1005-17.
IMWG 2016b	Kumar S., Paiva B., Anderson K.C., et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma, The Lancet. Oncology, 2016, 17, 328-346
IMWG 2021	Moreau P, Kumar SK, San Miguel J, Davies F, Zamagni E, Bahlis N, Ludwig H, Mikhael J, Terpos E, Schjesvold F, Martin T, Yong K, Durie BGM, Facon T,

Jurczyszyn A, Sidana S, Raje N, van de Donk N, Lonial S, Cavo M, Kristinsson SY, Lentzsch S, Hajek R, Anderson KC, João C, Einsele H, Sonneveld P, Engelhardt M, Fonseca R, Vangsted A, Weisel K, Baz R, Hungria V, Berdeja JG, Leal da Costa F, Maiolino A, Waage A, Vesole DH, Ocio EM, Quach H, Driessen C, Bladé J, Leleu X, Riva E, Bergsagel PL, Hou J, Chng WJ, Mellqvist UH, Dytfeld D, Harousseau JL, Goldschmidt H, Laubach J, Munshi NC, Gay F, Beksac M, Costa LJ, Kaiser M, Hari P, Boccadoro M, Usmani SZ, Zweegman S, Holstein S, Sezer O, Harrison S, Nahi H, Cook G, Mateos MV, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. Lancet Oncol. 2021 Mar;22(3):e105-e118.

IQWiG 2019 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A19-80] Elotuzumab (multiples Myelom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/2019/a19-80-elotuzumab-multiples-myelom-nutzenbewertung-gemaess-35a-sgb-v.12599.html [dostęp 21.07.2020 r.].

IQWiG 2020 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A20-12] Elotuzumab (multiples Myelom) - Addendum zum Auftrag A19-80. https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/2020/a20-12-elotuzumab-multiples-myelom-addendum-zum-auftrag-a19-80.12937.html [dostęp 21.07.2020 r.].

IQWIG 2021 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A21-90]. Elotuzumab (multiples Myelom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). https://www.iqwig.de/projekte/a21-90.html [dostęp: 04.07.2022 r.]

IZWOZ 2019 Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia. Koszty nowych technologii lekowych w leczeniu najczęściej diagnozowanych nowotworów. Prognoza 2019-2021. Warszawa 2019, https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/user_upload/Koszty_nowych_technologii_lekowych_w_leczeniu_najczesciej_diagnozowanych_nowotworow._Prognoza_2019-2021.pdf [dostęp 05.08.2021 r.].

Jamroziak 2013 Jamroziak K., Czyż J., Warzocha K., Szpiczak plazmocytowy - zasady postępowania w Instytucie Hematologi i Transfuzjologii, Hematologica, 2013, 4, 4, 339-357.

Jurczyszyn 2007 Jurczyszyn A, Skotnicki A., Nowe leki w terapii szpiczaka plazmocytowego, Współczesna Onkologia, 2007;11, 4, 186-194.

Jurczyszyn 2011 Jurczyszyn A., Epidemiologia, diagnoza i objawy szpiczaka plazmocytowego, Kraków, 2011.

Kaya 2012 Kaya H, Peressini B, Jawed I, Martincic D, Elaimy AL, Lamoreaux WT, Fairbanks RK, Weeks KA, Lee CM. Impact of age, race and decade of treatment on overall survival in a critical population analysis of 40,000 multiple myeloma patients. Int J Hematol. 2012 Jan;95(1):64-70.

Kazandijan 2016 Kazandijan D., Multiple Myeloma Epidemiology and Survival, a Unique Malignacy, Seminars in Oncology, 2016, 43(6), 676-681.

Kumar 2022 Kumar S, et al. Gaps and opportunities in the treatment of relapsed-refractory multiple myeloma: Consensus recommendations of the NCI Multiple Myeloma Steering Committee. Blood Cancer J. 2022 Jun 29;12(6):98. doi: 10.1038/s41408-022-00695-5.

KRN Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. http://onkologia.org.pl/raporty/ [dostęp: 04.07.2022 r.]

KRN - PCM	Krajowy Rejestr Nowotworów. Szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych. http://onkologia.org.pl/szpiczak-mnogi-nowotwory-komorek-plazmatycznych/ [dostęp: 01.07.2022 r.].
KRN - PCM C90	Krajowy Rejestr Nowotworów. Epidemiologia. Szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych (C90). http://onkologia.org.pl/szpiczak-mnogi-nowotwory-komorek-plazmatycznych-c90/ [dostęp: 01.07.2022 r.].
Kyprolis ChPL	European Medicines Agency. Kyprolis (karfilzomib). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyprolis-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 04.07.2022 r.]
Mayo 2017	Dingli D, Ailawadhi S, Bergsagel PL, Buadi FK, Dispenzieri A, Fonseca R, Gertz MA, Gonsalves WI, Hayman SR, Kapoor P, Kourelis T, Kumar SK, Kyle RA, Lacy MQ, Leung N, Lin Y, Lust JA, Mikhael JR, Reeder CB, Roy V, Russell SJ, Sher T, Stewart AK, Warsame R, Zeldenrust SR, Rajkumar SV, Chanan Khan AA. Therapy for Relapsed Multiple Myeloma: Guidelines From the Mayo Stratification for Myeloma and Risk-Adapted Therapy. Mayo Clin Proc. 2017 Apr;92(4):578-598.
Mayo 2020	Mayo Clinic. Treatment of Relapsed Myeloma Mayo Consensus. v6 //last reviewed May 2020; Dingli et al. Mayo Clin Proc 2017;92(4):578-59. https://www.msmart.org/mm-treatment-guidelines [dostęp 22.07.2020 r.].
Mileskhin 2005	Mileshkin L, Prince HM. The adverse prognostic impact of advanced age in multiple myeloma. Leuk Lymphoma 2005;46:951-66.
MP PCM	Medycyna praktyczna, dla pacjentów. Jasiówka M. Szpiczak plazmocytowy. https://www.mp.pl/pacjent/onkologia/chorobynowotworowe/161866,szpiczak-plazmocytowy [dostęp 05.08.2021 r.]
MP szpiczak	Medycyna praktyczna, interna. Giannopoulos K, Dmoszyńska A. Szpiczak plazmocytowy (szpiczak mnogi, MM). 12 sierpnia 2019. https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.15. [dostęp 23.07.2020 r.]
MPZ programy	Mapy Potrzeb Zdrowotnych. Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych. https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3405 [dostęp 24.07.2020 r.].
MSAG 2019	Medical Scientific Group (MSAG) to the Myeloma Foundation Australia (MFA). Quach H, Prince HM. on behalf of MSAG. Clinical Practice Guideline: Multiple Myeloma, October 2019.
NCCN 2022	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Multiple Myeloma. Version 5.2022. http://www.nccn.org [dostęp: 29.06.2022 r.]
NCI 2022	National Cancer Institute. Plasma Cell Neoplasms (Including Multiple Myeloma) Treatment (PDQ®)-Health Professional Version. https://www.cancer.gov/types/myeloma/hp/myeloma-treatment-pdq#_107 [dostęp 29.06.2022 r.]
NCI SEER	National Cancer Institute. Surevillance, Epidemiology, and End Results Program. https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html [dostęp 27.07.2020 r.]
NFZ Łódź	Narodowy Fundusz Zdrowia. Łódzki Oddział Wojewódzki w Łodzi. Leczenie opornych postaci szpiczaka plazmocytowego (plazmocytowego). https://nfz-lodz.pl/attachments/3439_Leczenie%20opornych%20postaci%20szpiczaka%20plazmocytowego-plazmocytowego.pdf [dostęp 24.07.2020 r.].
NFZ szpiczak	Narodowy Fundusz Zdrowia. Szpiczak plazmocytowy (mnogi). Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego. 31.12.2019. https://zdrowedane.nfz.gov.pl/course/view.php?id=55 [dostęp 24.07.2020 r.].
NICE 2018	National Institute for Health and Care Excellence. Myeloma: diagnosis and management [NG35]. 10 February 2016.

https://www.nice.org.uk/guidance/ng35/chapter/Recommendations#managing-relapsed-myeloma, dostęp: 01.07.2019 r.

NICE 2021 National Institute for Health and Care Excellence. Managing relapse of myeloma. https://pathways.nice.org.uk/pathways/myeloma [dostęp 06.08.2021 r.]

NICE Batch 32 National Institute for Health and Care Excellence. Batch 43 Block scoping report September 2015. https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance/block-scoping-reports [dostęp 21.07.2020 r.].

NICE Batch 43 National Institute for Health and Care Excellence. Block scoping report - Batch 32. https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance/block-scoping-reports [dostęp 21.07.2020 r.].

NICE GID-TA10353 National Institute for Health and Care Excellence. Elotuzumab with pomalidomide and dexamethasone for treating multiple myeloma after 2 therapies ID1467. https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10353 [dostęp 21.07.2020 r.].

Nijhof 2018 Nijhof I. S., van de Donk N. W. C. J., Zweegman S., Lokhorst H. M., Current and New Therapeutic Strategies for Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: An Update, Drugs, 2018, 78, 19-37.

NIK 2018 Najwyższa Izba Kontroli. Dostępność i efekty leczenia NOWOTWORÓW. Informacja o wynikach kontroli. KZD.462.001.2017 Nr ewid. 175/2017/megainfo/KZD. Warszawa 2018, https://www.nik.gov.pl/aktualnosci/jak-skuteczniej-zapobiegac-i-leczyc-nik-o-walce-z-nowotworami.html [dostęp 05.08.2021 r.].

Obwieszczenie MZ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2022 r., https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych [dostęp 30.06.2022 r.].

PGSz 2021 Giannopoulos K, Jamroziak K, Usnarska-Zubkiewicz L, Dytfeld D, Jurczyszyn A, Walewski J, Lech-Marańda E, Walter-Croneck A, Pieńkowska-Grela B, Wróbel T, Charliński G, Jędrzejczak WW, Małkowski B, Druzd-Sitek A, Robak T, Mańko J, Giebel S, Czepko R, Meder J, Dmoszyńska A. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytowego oraz innych dyskrazji plazmocytowych na rok 2021. https://hematoonkologia.pl/edukacja/news/id/4420-zalecenia-polskiej-grupy-szpiczakowej-dotyczace-rozpoznawania-i-leczenia-szpiczaka-plazmocytowego-oraz-innych-dyskrazji-plazmocytowych-na-rok-2021 [dostęp 22.02.2021 r.]

Protokoły RP Agencja Oceny Technologii Lekowych i Taryfikacji. Protokoły z posiedzeń Rady Przejrzystości, https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/rada-przejrzystosci/3523-protokoly-rp [dostęp 06.05.2021 r.].

PTOK/PUO 2020 Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), Polska Unia Onkologii (PUO). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2019 rok. Jamroziak K. Szpiczak plazmocytowy. Publikacja w dniu 26.05.2020. http://onkologia.zalecenia.med.pl/ [dostęp 06.08.2021 r.].

Raab 2016 Raab MS, Cavo M, Delforge M, et al. Multiple myeloma: practice patterns across Europe. Br J Haematol. 2016 Oct;175(1):66-76. doi: 10.1111/bjh.14193. Epub 2016 Jun 13.

Rajkumar 2011 Rajkumar S. V., Harousseau JH., Durie B., Anderson K. C., Dimopoulos M., Kyle R., Blade J., Richardson P., Orlowski R., Siegel D., Jagannath S., Facon T., Avet-Loiseau H., Lonial S., Palumbo A., Zonder J., Ludwig H., Vesole D., Sezer O., Munshi N. C., San Miguel J., on behalf of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1, Consensus recommendations for the uniform

reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1, Blood, 2011, 117(18), 4691-4695.

Rajkumar 2020 Rajkumar SV. Multiple Myeloma: 2020 update on Diagnosis, Risk-stratification and Management. Am J Hematol. 2020 May;95(5):548-567.

Rekomendacja nr 106/2012 Rekomendacja nr 106/2012 z dnia 12 listopada 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Thalidomide Celgene (talidomid) kapsułki twarde, 50 mg, 28 szt. (2 blistry po 14 kapsułek), EAN 5909990652976 we wskazaniu: Thalidomide Celgene w połączeniu z melfalanem i prednizonem w leczeniu pierwszego rzutu nieleczonego szpiczaka plazmocytowego u pacjentów w wieku ≥ 65 lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/082/REK/RP_106_2012_Talidomid.pdf [dostęp 18.03.2020 r.].

Rozporządzenie MZ 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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.2021.74.

SITC 2020 Shah N, Aiello J, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of multiple myeloma. Journal for ImmunoTherapy of Cancer 2020;8(2).

SMC 2021 Scottish Medicines Consortium. Elotuzumab (Empliciti®). https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/elotuzumab-empliciti-nonsub-smc2407/ [dostęp 26.08.2021 r.].

Szczeklik 2016 Interna Szczeklika 2016. Zespół red. P. Gajewski i in. Medycyna Praktyczna, Kraków 2016.

Thalidomide Celgene ChPL European Medicines Agency. Thalidomide Celgene (thalidomide). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/thalidomide-celgene-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 24.07.2020 r.]

TLI belantamab mafodotin Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Blenrep (belantamab mafodotin) we wskazaniu: szpiczak mnogi u pacjentów po co najmniej czterech liniach leczenia (ICD-10 C90.0). Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 004/2020. Data ukończenia: 19.02.2021. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2020_004.pdf [dostęp 06.05.2021 r.].

TLI izatuksymab Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Sarclisa (izatuksymab) we wskazaniu: dorośli pacjenci z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa cykle leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów, u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 019/2020. Data ukończenia: 19.02.2021, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2020_020.pdf [dostęp 06.05.2021 r.].

Uchwały Rady NFZ Uchwały Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/ [dostęp: 01.07.2022 r.].

URPL Bendamustyna Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący produktów leczniczych zawierających substancję czynną chlorowodorek bendamustyny - zwiększona śmiertelność obserwowana w

	ostatnich badaniach klinicznych bendamustyny. http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Bendamustyna%20DHCP%20Letter.pdf [dostęp: 01.07.2022 r.].
Ustawa refundacyjna	Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 1 marca 2021 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2021 poz. 523.
Velcade ChPL	European Medicines Agency. Velcade (bortezomib). Charakterystyka Produktu Leczniczego. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/velcade-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 24.07.2020 r.]
WHO Health Statistics	World Helath Organization. Health statistics and information systems. https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/ [dostęp 24.07.2020 r.]
Wykaz TLI	Agencja Oceny Technologii Lekowych i Taryfikacji. Wykaz technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 26 lutego 2021 r.
Yong 2016	Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, Safaei R, Karlin L, Mateos M-V, Raab MS, Schoen P, Cavo M. (2016) Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. Br J Haematol 175(2):252-264.
Zlecenie nr 36/2021	AOTMiT. Wnioski o objęcie refundacją leków Imnovid (pomalidomid) w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD10 C90.0), https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7300-36-2021-zlc [dostęp 06.05.2021 r.].
Zarządzenia Prezesa NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenia Prezesa NFZ, https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/ [dostęp 04.07.2022 r.].