

Produkt leczniczy Sarclisa[®]
(izatuksymab) w skojarzeniu
z karfilzomibem i deksametazonem
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nawrotowym lub opornym
szpiczakiem plazmocytowym
– analiza problemu decyzyjnego

Institut Arcana a Certara Company

ul. Kuklińskiego 17,

30-720 Krakow

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, maj 2022 r.



3.6. Przeciwwskazania	65
3.7. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności.....	65
3.8. Wpływ na płodność, ciążę i laktację	67
3.9. Działania niepożądane (dla schematu IzaKD)	68
3.10. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji	69
4. Interwencje opcjonalne	73
4.1. Wybór interwencji opcjonalnych – wstęp	73
4.2. Uzasadnienie i podsumowanie wyboru komparatora.....	82
4.3. Informacje o alternatywnych technologiach medycznych	88
4.3.1. Komparator główny	88
4.3.2. Komparatory dodatkowe	93
5. Wyniki zdrowotne.....	102
6. Typ badania	105
7. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – schemat PICO(S)	106
8. Zakres i kierunki analizy oceny technologii medycznej.....	108
8.1. Analiza kliniczna.....	108
8.2. Analiza ekonomiczna	108
8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	109
9. Załączniki	110
9.1. Opis proponowanego programu lekowego	110
9.2. Poziomy oraz kategorie dowodów naukowych (EHA-ESMO 2021) [36].....	113
9.3. Uzasadnienie dotyczące technologii alternatywnych, które nie stanowią adekwatnego komparatora dla IzaKD.....	114
9.4. Informacje dotyczące finansowania alternatywnych technologii medycznych w Polsce.....	118
10. Piśmiennictwo	128
11. Spis tabel	134
12. Spis schematów i wykresów	136

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

ZLECENIODAWCA	Sanofi – Aventis Sp. z o.o.	ul. Bonifraterska 17, 00-203 Warszawa, Polska
WYKONAWCA	Instytut Arcana a Certara Company	ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków tel./fax: +48 12 263 60 38 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	Maj 2022 r.	

AUTORZY – Instytut Arcana

[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Koncepcja analizy• Opis problemu zdrowotnego• Przegląd badań epidemiologicznych• Wyszukiwanie oraz opis wytycznych klinicznych• Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji• Charakterystyka interwencji i komparatorów• Opracowanie schematu PICO(S)• Opracowanie dokumentu
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Opis problemu zdrowotnego
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Przegląd badań epidemiologicznych• Oszacowanie populacji
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Współtworzenie koncepcji merytorycznej• Kontrola merytoryczna
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Współtworzenie koncepcji merytorycznej

EKSPERCI KLINICZNI

[REDAKTOWANE]

KONFLIKT INTERESÓW

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

INDEKS SKRÓTÓW

AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i>)
auto-HSCT	Autologiczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych (ang. <i>autologous hematopoietic stem cell transplant</i>)
AWA	Analiza weryfikacyjna AOTMiT
BIA	Analiza wpływu na budżet (ang. <i>Budget Impact Analysis</i>)
BOR	Bortezomib
CADTH	Kanadyjska Agencja Leków i Technologii Zdrowotnych (ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
CN	Nerka szpiczakowa (ang. <i>cast nephropathy</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	Odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>)
CRAB	Hiperkalcemia (ang. <i>calcium</i>), niewydolność nerek (ang. <i>renal insufficiency</i>), niedokrwistość (ang. <i>anemia</i>), zmiany kostne (ang. <i>bones</i>)
CVZ	Holenderski Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego (hol. <i>College voor Zorgverzekeringen</i>)
DAR	Daratumumab
DFS	Przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i>)
DMA	Duńska Agencja Leków (ang. <i>Danish Medicines Agency</i>)
EFS	Przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EORTC	Europejska Organizacja na rzecz Badań i Leczenia Raka (ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
HAS	Wysoki Urząd ds. Zdrowia we Francji (fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>)
HC	Kanadyjskie Ministerstwo Zdrowia (ang. <i>Health Canada</i>)
HDT	Terapia wysokodawkowana (ang. <i>high dose therapy</i>)
HSCT	Transplantacja komórek krwiotwórczych, inaczej hematopoetycznych (ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation, HSCT</i>)
HRQoL	Jakość życia związana ze stanem zdrowia (ang. <i>health-related quality of life</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IHiT	Instytut Hematologii i Transfuzjologii

IL	Interleukina
IMiD	Leki immunomodulujące (ang. <i>Immunodulatory drugs</i>)
IMWG	Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka (ang. <i>International Myeloma Working Group</i>)
i.v.	Dożylnie (ang. <i>intravenous</i> ; łac. <i>intra vene</i>)
IQWiG	Instytut Jakości i Skuteczności Ochrony Zdrowia (niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>)
ISS	Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna (ang. <i>International Staging System</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LDH	Dehydrogenaza mleczanowa
LEN	Lenalidomid
MGUS	Gammopatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu (ang. <i>monoclonal gammopathy of undetermined significance</i>)
MM	Szpiczak plazmocytowy, szpiczak mnogi (ang. <i>multiple myeloma</i> , łac. <i>myeloma plasmocytium, myeloma multiplex</i>)
MRD	Choroba resztkowa (ang. <i>minimal residual disease</i>)
MY20	Kwestionariusz do oceny jakości życia pacjentów ze szpiczakiem
MW	Minimalne wymagania (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r.)
NCCN	Narodowa Sieć Wielospecjalistycznych Centrów Onkologicznych (ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NCI CTCAE	Skala toksyczności zgodnie z kryteriami terminologicznymi zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Badań nad Rakiem (ang. <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGF	Cytometria przepływowa następnej generacji (ang. <i>next generation flow</i>)
NGS	Sekwencjonowanie następnej generacji (ang. <i>next generation sequencing</i>)
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Kształcenia Klinicznego (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
OATP	Polipeptydy transportujące aniony organiczne (ang. <i>organic-anion-transporting polypeptide</i>)
ODD	Baza leków (ang. <i>Open Drug Database</i>)
ORR	Całkowity odsetek odpowiedzi (ang. <i>overall response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PET	Pozytonowa tomografia emisyjna (ang. <i>positron emission tomography</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PGSz	Polska Grupa Szpiczakowa
PHARMAC	Agencja Farmaceutyczna w Nowej Zelandii (ang. <i>Pharmaceutical Management Agency</i>)
PI	Inhibitor proteasomów (ang. <i>proteasome inhibitor</i>)
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
POM	Pomalidomid

PR	Odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>)
PTAC	Nowozelandzki Komitet Doradczy Farmakologii i Terapii (ang. <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i>)
QLQ-C30	Kwestionariusz do oceny jakości życia pacjentów z chorobą nowotworową
RCT	Badanie z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
R-ISS	Zmodyfikowana Międzynarodowa Klasyfikacja Progностyczna (ang. <i>Revised International Staging System</i>)
RRMM	Nawrotowy, oporny szpiczak mnogi/plazmocytowy (ang. <i>relapsed refractory multiple myeloma</i>)
RTG	Rentgenogram
RWD	Dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>Real World Data</i>)
SBU	Szwedzka Agencja Oceny Technologii Medycznych (szw. <i>Statens beredning för medicinsk och social utvärdering</i>)
s.c.	Podskórnice (ang. <i>subcutaneous</i> ; łac. <i>sub cutis</i>)
sCR	Rygorystyczna odpowiedź całkowita (ang. <i>stringent complete response</i>)
SD	Stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i>)
sFLC	Stężenie wolnych łańcuchów lekkich w surowicy (ang. <i>serum free light chains</i>)
SLiM CRAB	Zmodyfikowane kryteria narządowego uszkodzenia związanego ze szpiczakiem plazmocytowym: 60 (ang. <i>sixty</i>), łańcuchy lekkie (ang. <i>light chains</i>), rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance</i>) hiperkalcemia (ang. <i>calcium</i>), niewydolność nerek (ang. <i>renal insufficiency</i>), niedokrwistość (ang. <i>anemia</i>), zmiany kostne (ang. <i>bones</i>)
SMC	Szkockie Konsorcjum Medyczne (ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>)
SMM	Szpiczak tlący się (ang. <i>smouldering myeloma</i>)
TK	Tomografia komputerowa
TLV	Szwedzka agencja HTA (szw. <i>Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket</i>)
TTP	Czas do progresji (ang. <i>time to progression</i>)
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VGPR	Bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. <i>very good partial response</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WHO-UMC	Centrum Monitorujące Uppsala WHO (ang. <i>WHO – Uppsala Monitoring Centre</i>)

INDEKS SCHEMATÓW LECZENIA

BP	Bendamustyna + prednizon
BBD	Bendamustyna + bortezomib + deksametazon
BPV	Bendamustyna + bortezomib + prednizon
BRd	Bendamustyna + lenalidomid + deksametazon
BTD	Bendamustyna + talidomid + deksametazon
BTP	Bendamustyna + talidomid + prednizon
CTd	Cyklofosfamid + talidomid + deksametazon
CVd	Cyklofosfamid + bortezomib + deksametazon
CPD	Cyklofosfamid + pomalidomid + deksametazon
CRd	Cyklofosfamid + lenalidomid + deksametazon
DCEP	Deksametazon + cyklofosfamid + etopozyd + cisplatyna
DCVd	Daratumumab + cyklofosfamid + bortezomib + deksametazon
DKd	Daratumumab + karfilzomib + deksametazon
DPd	Daratumumab + pomalidomid + deksametazon
DRd	Daratumumab + lenalidomid + deksametazon
DT-CE	Talidomid + deksametazon + cyklofosfamid + etopozyd
DT-PACE	Talidomid + deksametazon + cisplatyna + doksorubicyna + cyklofosfamid + etopozyd
DVD	Daratumumab + bortezomib + deksametazon
EloVd	Elotuzumab + bortezomib + deksametazon
EloRD	Elotuzumab + lenalidomid + deksametazon
EloPD	Elotuzumab + pomalidomid + deksametazon
ID	Iksazomib + deksametazon
ICd	Iksazomib + cyklofosfamid + deksametazon
IzaKD	Izatuksymab + karfilzomib + deksametazon
IzaPD	Izatuksymab + pomalidomid + deksametazon
IPD	Iksazomib + pomalidomid + deksametazon
IRD	Iksazomib + lenalidomid + deksametazon
KCd	Karfilzomib + cyklofosfamid + deksametazon
KCTd	Karfilzomib + cyklofosfamid + talidomid + deksametazon
KD	Karfilzomib + deksametazon
KRD	Karfilzomib + lenalidomid + deksametazon
KPd	Karfilzomib + pomalidomid + deksametazon
MelfPD	Melflufen + pomalidomid + deksametazon
MPT	Melfalan + prednizon + talidomid
MPR-R	Melfalan + prednizon + lenalidomid

PAD	Bortezomib + antracyklina + deksametazon
PCD	Pomalidomid + cyklofosfamid + deksametazon
PD	Pomalidomid + deksametazon
PKd	Pomalidomid + karfilzomib + deksametazon
PVD	Pomalidomid + bortezomib + deksametazon
PanoK	Panobinostat + karfilzomib
PanoVd	Panobinostat + bortezomib + deksametazon
PanoRd	Panobinostat + lenalidomid + deksametazon
PemPD	Pembrolizumab + pomalidomid + deksametazon
Rd	Lenalidomid + deksametazon
RVd	Lenalidomid + bortezomib + deksametazon
RCd	Lenalidomid + cyklofosfamid + deksametazon
VCd	Bortezomib + cyklofosfamid + deksametazon;
Vd	Bortezomib + deksametazon
VenD	Wenetoklaks + deksametazon
VenVd	Wenetoklaks + bortezomib, +deksametazon
VMP	Bortezomib + melfalan + prednizon
VTd	Bortezomib + talidomid + deksametazon
VTD-PACE	Bortezomib + talidomid + deksametazon + cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid i etopozyd
VTP	Bortezomib + talidomid + prednizon
VRd	Bortezomib + lenalidomid + deksametazon
Sd	Selineksor + deksametazon
SDd	Selineksor + daratumumab + deksametazon
SVd	Selineksor + bortezomib+ deksametazon
SPd	Selineksor + pomalidomid + deksametazon

STRESZCZENIE

Cel analizy

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

Wnioskowana populacja

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

Oceniana interwencja

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Sarclisa® (substancja czynna: izatuksymab) podawany we wlewie dożylnym w skojarzeniu z karfilzomibem oraz deksametazonem (IzaKD). Zalecane dawkowanie leku wynosi 10 mg/kg masy ciała w następującym schemacie: 1) cykl 1: dni 1., 8., 15. i 22. (co tydzień); 2) cykl 2 i następne: dni 1., 15. (co 2 tygodnie). Każdy cykl leczenia jest okresem 28 dni. Leczenie można kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Schemat dawkowania zgodny z ChPL [21]. [REDAKTOWANE]

Aktualnie pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania produktu leczniczego Sarclisa® w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego zostały wydane przez: francuski HAS [47], niemiecki G-BA [44] oraz kanadyjski CADTH (pozytywna warunkowa) [18].

Pozytywna decyzja dotycząca objęcia refundacją IzaKD wydana przez HAS [47] dotyczy populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym (tj. w populacji dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia). W rekomendacji wskazuje się na wyższość produktu leczniczego Sarclisa® podawanego w skojarzeniu z karfilzomibem oraz deksametazonem nad schematem KD pod względem przeżycia wolnego od progresji choroby (HR=0,531; 95% CI: 0,318; 0,889) dla mediany okresu obserwacji wynoszącego 20,7 miesiąca.

Podobnie, niemiecka agencja G-BA [44] wydała pozytywną rekomendację dla ocenianej interwencji w populacji pacjentów zgodnej ze wskazaniami rejestracyjnymi (≥2 linia leczenia szpiczaka plazmocytoowego).

Z kolei, kanadyjski CADTH [18] w lutym 2022 wydał pozytywną (warunkową) rekomendację dla izatuksymabu stosowanego w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem w leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali wcześniej 1-3 linii leczenia. CADTH rekomenduje refundację ocenianej interwencji m.in. pod warunkiem obniżenia ceny celem uzyskania efektywności kosztowej oraz wprowadzenia do analizy wpływu na budżet wskazanych przez Agencję modyfikacji.

Na stronie NICE odnaleziono informację o zawieszeniu postępowania dotyczącego oceny wniosku dla izatuksymabu podawanego w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem [TA727] w leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym [88]. Powodem wstrzymania procesu był brak przedłożenia *dossier*.

Ze względu na brak złożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny, schemat IzaKD nie jest rekomendowany do stosowania w ramach szkockiego NHS [109].

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Sytuacja epidemiologiczna

Szpiczak mnogi stanowi wśród wszystkich zachorowań na nowotwory 1-2% przypadków, a 18% wśród nowotworów hematologicznych. Jest drugim wraz z chłoniakiem DLBCL (rozlanym z dużych komórek B) pod względem częstości zachorowań nowotworem układu limfoidalnymego po przewlekłej białaczce limfocytowej. Zachorowalność w Europie według projektu *Surveillance of Rare Cancers in Europe* wynosi 4,5-6,0/100 000 populacji [94]. Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, w Polsce w roku 2019 zanotowano 1 713 nowych zachorowań [72], co daje mniejszą od europejskiej częstość zachorowań, ale wydaje się, że wartość ta jest niedoszacowana [94]. Analizy danych NFZ wskazują, iż w 2016 r. w systemie płatnika publicznego odnotowano blisko 2 600 nowych zachorowań na szpiczaka plazmocytozowego [34]. Większość przypadków (90%) występuje powyżej 50 r.ż., a mediana wieku w czasie rozpoznania wynosi ok. 70 lat. Nieco częściej chorują mężczyźni (M/K = 1,21) [94]. Sprawozdania z działalności NFZ [110] wskazują, że łączna liczba pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi (LEN, POM, DAR, KAR, IXA) w ramach programu lekowego B.54. wyniosła 1448, 1698, 2517, 2912 oraz 3 226 chorych odpowiednio w 2017, 2018, 2019, 2020 oraz 2021 r.

Szacuje się, że 1 na 3 chorych nie ma świadomości, że choruje na MM, ponieważ objawy są niecharakterystyczne, a choroba rozwija się podstępnie.

Obciążenie społeczno-ekonomiczne

Szpiczak plazmocytozowy jest nieuleczalnym nowotworem układu krwiotwórczego. Podstawowym celem terapii jest przede wszystkim zahamowanie rozwoju choroby oraz wydłużenie i poprawa jakości życia. Choroba powoduje silne bóle kostne, złamania kości, nawracające infekcje bakteryjne i wirusowe, czy poważne zaburzenia pracy nerek. Do skutków choroby należą: **przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba oraz obniżenie jakości życia**. Szpiczak ogranicza chorym możliwość pracy zawodowej i pełnienia dotychczasowych ról społecznych [7, 9]. **Efekty uboczne stosowanych terapii, ból odczuwany w związku z chorobą, ciągłe zmęczenie, a także częste wizyty w szpitalu dezorganizują życie codzienne, wymuszają ograniczenie aktywności zawodowej i życia towarzyskiego, powodują zależność od pomocy innych, a także ograniczenie lub rezygnację z aktywności fizycznej**. Zarówno pacjenci, jak i opiekunowie zwracają również uwagę na problem z dostępnością nowych terapii w Polsce. **Mają świadomość, że na świecie pojawiają się nowe, skuteczne leki. Lata oczekiwania na kolejne terapie oraz ograniczenia dostępu związane z zapisami programów leków budzą gniew i frustrację** [115].

Wnioski płynące z raportu przygotowanego przez Fundację Carita w 2020 r. potwierdzają, że dostęp do innowacyjnych terapii stosowanych w leczeniu szpiczaka plazmocytozowego w Polsce jest mocno ograniczony. Dostęp do leków odbiega nie tylko od standardów refundacji leków w krajach Europy Zachodniej (np. Niemcy, czy Francja), ale również polscy pacjenci mają węższy dostęp w porównaniu do państw regionu Europy Środkowo – Wschodniej. Autorzy publikacji podkreślają, że sytuacja ta wymaga pilnej poprawy. Obserwując losy pacjentów z innych krajów Europy, stwierdza się, że szpiczak jest chorobą, która pod warunkiem dobrze dobranej terapii, nie przeszkadza w prowadzeniu aktywnego, dobrej jakości życia [15].

Wszystko to sprawia, że właściwa opieka nad chorym na szpiczaka wymaga ścisłej współpracy między lekarzem, a chorym i jego rodziną. Podstawą tej współpracy jest zrozumienie istoty schorzenia, zasad terapii, roli leczenia wspomagającego, a także aspektów socjalnych związanych z chorobą [114]. **Z tego względu do leczenia pacjentów należy podchodzić holistycznie, z uwzględnieniem zarówno objawów somatycznych, jak i dolegliwości psychicznych**.

Aktualne postępowanie medyczne

Aktualna praktyka kliniczna

Aktualne wytyczne postępowania terapeutycznego wskazują, iż 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, preferencje pacjenta oraz aktualną dostępność nowoczesnych terapii. **Tym samym wytyczne wskazują na indywidualne podejście do wyboru terapii,**

Wszystkie odnalezione wytyczne rekomendują stosowanie schematów wielolekowych u pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym.

Schemat IzaKD jest zalecany przez NCCN 2022 [82] z najwyższą kategorią rekomendacji, jako jedna z preferowanych opcji leczenia wczesnych nawrotów tj. u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1-3 wcześniejsze terapie (kategoria 1). Z kolei, europejskie wytyczne EHA-ESMO 2021 [87] zalecają ocenianą interwencję, zarówno w leczeniu drugich i kolejnych nawrotów dla pacjentów opornych na LEN i BOR, jak również u pacjentów po pierwszym nawrocie, którzy są oporni na LEN. Podobnie wytyczne IMWG 2021 [58] wymieniają IzaKD jako preferowaną opcję terapeutyczną w leczeniu drugich i kolejnych nawrotów oraz w leczeniu pierwszego nawrotu u pacjentów opornych na LEN oraz jako alternatywna opcja dla pacjentów bez oporności na LEN.

Wybór interwencji opcjonalnych

Wybór komparatora do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [105, 116] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [1].

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

- **Daratumumabu podawanego w skojarzeniu bortezumibem i deksametazonem (dożylna oraz podskórna forma podania daratumumabu);**
- **Pomalidomidu podawanego w skojarzeniu bortezumibem i deksametazonem (PVD).**

Wszystkie ww. technologie alternatywne są aktualnie objęte refundacją w Polsce w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0)” [96], obecne w aktualnych polskich oraz zagranicznych wytycznych, jak również mające zarejestrowane wskazanie w leczeniu RRMM.

Zasadność wyboru karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem (KD) jako komparatora głównego dla IzaKD umacnia dostępność wiarygodnych dowodów na temat skuteczności klinicznej dla takiego porównania (randomizowane badanie rejestracyjne fazy III – IKEMA). Daratumumab należy do tej samej grupy terapeutycznej (przeciwciał monoklonalnych). Natomiast DVD oraz PVD, podobnie jak oceniana interwencja są schematami 3-lekowymi.

Wybór trzech wyżej wymienionych komparatorów spełnia minimalne wymagania ujęte w aktualnym Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r., które wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z refundowanymi technologiami opcjonalnymi (par. 4 ust. 3 pkt 1) [105].

Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [105, 116], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [1] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi, [REDACTED]).

Punkty końcowe

Podczas wyboru punktów końcowych autorzy przeanalizowali obecnie obowiązujące wytyczne Polskiej Grupy Szpiczakowej (PGSz 2021 [94]), wytyczne EMA z 2018 r. zawarte w dokumencie „Guideline on the use of minimal residual disease as a clinical endpoint in multiple myeloma studies” [28] oraz „Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products” [90], a także najnowsze wytyczne FDA z 2018 roku „Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry” [41].

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

Ponadto, z uwagi na niespotykane dotąd wysokie odsetki głębokich odpowiedzi z zastosowaniem nowych leków dodanie kategorii **minimalnej choroby resztkowej** (ang. *minimal residual disease*, MRD) do oceny ich skuteczności wydaje się uzasadnione. Ocena MRD w badaniach klinicznych dla nowych leków może stanowić istotny punkt końcowy obok klasycznych OS, czy PFS. **Sz szczególnie ważne jest to w przypadku terapii, które istotnie wydłużają PFS/OS i nie jest możliwe dalsze monitorowanie tych parametrów w horyzoncie badania klinicznego.** Ocena MRD – dokonywana w krótszym odstępie czasu po przeprowadzonym leczeniu (wykazując wysoki potencjał prognostyczny dla wyników PFS i OS) – może dawać podstawy do wiarygodnego wnioskowania o długofalowych korzyściach leczenia [50]. A zatem, **w przypadku danych niedojrzałych (krótkich okresów obserwacji) parametr ten jest obecnie brany pod uwagę, jako surogat zastępujący OS** [28].

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

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

Analiza ekonomiczna:

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

Analiza wpływu na budżet:

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

Typ badania

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

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

1. CEL I METODYKA

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

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

Izatuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym IgG1, wiążącym się ze swoistym zewnątrzkomórkowym epitopem receptora CD38. Przyłączając się do białka CD38 na komórkach szpiczaka mnogiego, izatuksymab aktywuje układ odpornościowy do niszczenia komórek nowotworowych [21]. Na potrzeby niniejszej analizy wnioskowana terapia, czyli schemat izatuksymab stosowany w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem określano skrótem IzaKD.

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

Określając poszczególne elementy PICOS przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację [105, 116] – tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych, w tym opcjonalnych technologii refundowanych oraz wyboru technologii alternatywnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono przegląd polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej opisujących standardy leczenia nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytowego [REDACTED], rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej, a także interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych we wnioskowanej populacji pacjentów.

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Wnioskowane wskazanie (populacja docelowa)

[Redacted text block containing the target population for the proposed indication]

2.2. Definicja i klasyfikacja problemu zdrowotnego

ICD-10: C90.0 – Szpiczak mnogi [55]

W poniższej tabeli przedstawiono podstawowe aspekty rozważanego problemu zdrowotnego:

Tabela 1. Zdefiniowanie problemu zdrowotnego [55]

Parametr	Wartość
Klasyfikacja jednostki chorobowej	Szpiczak mnogi
Kod ICD-10	C90.0
Synonimy	Choroba Kahlera Plazmocytoza rdzeniasta Szpiczak Szpiczak komórek plazmatycznych <ul style="list-style-type: none">Z wyłączeniem: samotna plazmocytoza

Szpiczak mnogi, szpiczak plazmocytowy (łac. *myeloma plasmocytium*, *myeloma multiplex*; ang. *multiple myeloma*, MM) jest chorobą przebiegającą wieloetapowo, związaną z nadmiernym i nieprawidłowym mnożeniem się nieprawidłowych plazmocytoz (komórek plazmatycznych, czyli komórek produkujących przeciwciała – cząsteczki, które odpowiadają za odporność organizmu człowieka), najczęściej zlokalizowanym w kościach płaskich [73]. Szpiczak plazmocytowy jest nowotworem wywodzącym się z komórek B w końcowym etapie różnicowania, po dokonaniu rekombinacji klasy łańcucha ciężkiego immunoglobuliny, które w przypadkach typowych wydzielają białko monoklonalne. Nowotwory z komórki plazmatycznej obejmują trzy większe grupy chorób: szpiczak plazmocytowy, izolowany guz plazmatyczny komórkowy i zespoły związane z odkładaniem się immunoglobulin w tkankach. Szpiczak plazmocytowy stanowi wśród wszystkich zachorowań na nowotwory 1-2% przypadków, a 18% wśród nowotworów hematologicznych. Jest drugim wraz z chłoniakiem DLBCL (rozlanym z dużych komórek B) pod względem częstości zachorowań nowotworem układu limfoidalnego po przewlekłej białaczce limfocytowej i chłoniaku z dużych komórek B [94].

Szpiczak plazmocytowy pozostaje nadal nawrotową i nieuleczalną chorobą, a także u części chorych oporną na stosowane schematy leczenia [94]. Chorzy na nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocytozowego stanowią bardzo heterogenną grupę pod względem rokowniczym, do której zalicza się pacjentów z pierwotną opornością, którzy nie uzyskali satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie I rzutu oraz chorych z pierwszym lub kolejnymi nawrotami, u których MM uległ progresji do choroby objawowej po różnie długim okresie trwania remisji [65].

Oporny szpiczak jest definiowany jako choroba, która nie odpowiada na pierwszą, jak i kolejne linie terapii lub dochodzi do progresji w przeciągu 60 dni od ostatniej terapii. Choroba nieodpowiadająca definiowana jest jako niepowodzenie w osiągnięciu minimalnej odpowiedzi lub rozwinięcie choroby progresywnej w trakcie terapii. Wyróżnia się 2 kategorie opornego szpiczaka: **szpiczak nawrotowy i oporny** oraz **szpiczak pierwotnie oporny** [101].

Wg Zaleceń Polskiej Grupy Szpiczakowej **szpiczak pierwotnie oporny** na leczenie jest definiowany jako brak przynajmniej minimalnej odpowiedzi (ang. *minimal response*, MR) na wszelkie stosowane terapie. Grupa ta obejmuje zarówno chorych ze stale progresywną chorobą, jak i klinicznie stabilnych, którzy chociaż nie osiągnęli przynajmniej MR, to jednocześnie nie wykazują ani istotnych zmian w białku monoklonalnym, ani objawów klinicznych progresji. 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 [94].

Nawrót MM definiowany jest jako wystąpienie cech choroby progresywnej (ang. *progressive disease*, PD) po okresie odpowiedzi klinicznej uzyskanej za pomocą co najmniej jednej linii chemioterapii. Dodatkowo, jeżeli PD wystąpiła podczas leczenia nawrotu lub odpowiedź na to leczenie utrzymywała się nie dłużej niż 60 dni, stan taki określa się jako **chorobę nawrotową i oporną** [65].

Szpiczaka nawrotowego i opornego charakteryzuje zatem brak odpowiedzi na terapię ratunkową lub progresja w przeciągu 60 dni od ostatniego stosowanego leczenia u pacjentów, którzy kiedykolwiek osiągnęli co najmniej minimalną odpowiedź na leczenie, a następnie doszło u nich do postępu choroby [94, 101].

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

Tabela 2. Definicje nawrotu szpiczaka wg IMWG [94]

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

[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]

Tabela 4. Definicje odpowiedzi na leczenie wg IMWG [94]

Parametr	Standardowe kryteria odpowiedzi IMWG
Remisja całkowita (ang. <i>complete remission, CR</i>):	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ujemna immunofiksacja w surowicy i moczu (2 x), ▪ <5% plazmocytów w szpiku (niewymagane powtarzanie biopsji szpiku) ▪ Całkowite zniknięcie guzów plazmocytoma w tkankach miękkich
Rygorystyczna remisja całkowita (<i>stringent CR – sCR</i>) – jak w CR oraz:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prawidłowy współczynnik FLC ▪ Nieobecność klonalnych komórek w szpiku badana immunofluorescencją lub immunohistochemicznie (klonalność: proporcja komórek κ[+]/ λ[+] >4:1 albo <1:2, ocena min. 100 plazmocytów)
Immunofenotypowa remisja całkowita – jak CR oraz:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nieobecność klonalnych komórek w szpiku badana metodą cytometryczną (analiza co najmniej miliona komórek oraz użycie co najmniej 4-kolorowej cytometrii)
Molekularna remisja całkowita – jak CR oraz:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nieobecność klonalnych komórek w szpiku badana przy użyciu allelo-swoistej polimerazowej reakcji łańcuchowej (ASOPCR) przy czułości 10⁻⁵
Bardzo dobra remisja częściowa (ang. <i>very good partial remission, VGPR</i>):	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Białko M wykrywalne w surowicy i moczu immunofiksacją, ale niewidoczne w elektroforezie lub >90% redukcji białka M w surowicy ▪ Białko M w moczu <100 mg/24 h
Remisja częściowa (ang. <i>partial remission, PR</i>):	<ul style="list-style-type: none"> ▪ >50% redukcji białka M w surowicy ▪ >90% redukcji białka M w moczu 24 h lub poniżej <200 mg/24 h ▪ Jeżeli przy rozpoznaniu były obecne guzy plazmocytoma w tk. miękkich, dodatkowo do ww. kryteriów wymaga się >50% redukcji ich rozmiaru
Stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease, SD</i>):	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Niespełnione kryteria CR, VGPR, PR lub progresji choroby (PD)
Progresja choroby (ang. <i>progressive disease, PD</i>) – wymagane przynajmniej jedno w porównaniu z najlepszą odpowiedzią:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ >25% wzrostu białka M w surowicy, pod warunkiem, że absolutny wzrost wynosi co najmniej 0,5 g/dl, ▪ Jeżeli białko M nie spadło poniżej 5 g/dl, PD definiuje wzrost o >1 g/dl ▪ >25% wzrostu białka M w moczu dobowym pod warunkiem, że absolutny wzrost wynosi powyżej >200 mg/24 h ▪ Gdy brak mierzalnego białka M w surowicy i moczu: >25% wzrostu różnicy stężeń pomiędzy klonalnym łańcuchem w FLC a łańcuchem nieklonalnym (wartość absolutna wzrostu o minimum >10 mg/dl) ▪ >25% wzrostu odsetka plazmocytów w szpiku (absolutny % wzrostu >10%) ▪ Nowe zmiany kostne lub plazmocytoma w tk. miękkich albo udokumentowane powiększenie rozmiaru zmian kostnych lub w tk. miękkich ▪ Hiperkalcemia (skorygowany Ca²⁺ w surowicy >11,5 mg/dl lub 2,65 mmol/l) jednoznacznie związana z proliferacją

Z uwagi na niespotykane dotąd wysokie odsetki głębokich odpowiedzi z zastosowaniem nowych leków dodanie kategorii minimalnej choroby resztkowej (ang. *minimal residual disease, MRD*) do oceny ich skuteczności wydaje się uzasadnione. Aktualne rekomendacje IMWG opublikowane w 2021 r. [94] zostały uzupełnione o określone kategorie odpowiedzi uwzględniające MRD, w Polsce wprowadzenie tych terminów na razie ogranicza się do badań klinicznych choć zaczyna też wchodzić do praktyki klinicznej. Wytyczne IMWG 2016 wprowadziły nową kategorię oceny odpowiedzi na terapię w MM, opartą na badaniu MRD w szpiku oznaczanej z czułością co najmniej 10⁻⁵ za pomocą najnowocześniejszych technik diagnostycznych – cytometrii przepływowej nowej generacji (NGF, *next generation flow*) i sekwencjonowania nowej generacji (NGS, *next generation sequencing*). Po raz pierwszy również uwzględniono kryterium MRD oparte na badaniach obrazowych metodą PET/CT, umożliwiającym monitorowanie pozaszpikowej postaci szpiczaka [64]. Stosowane obecnie metody oceny MRD wymagają walidacji i standaryzacji zanim będą szerzej stosowane w praktyce klinicznej [94].

Tabela 5. Definicje oceny minimalnej choroby resztkowej – MRD w odpowiedzi na leczenie wg IMWG [94]

Parametr	Kryteria IMWG dla MRD
Utrzymujący się wynik MRD-ujemny (<i>Sustained MRD-negative</i>)	<ul style="list-style-type: none"> Ujemny wynik MRD w szpiku kostnym (NGF lub NGS lub oba) oraz poprzez obrazowanie, potwierdzony w odstępie co najmniej 1 roku Późniejsze oceny można wykorzystać do dokładniejszego określenia czasu trwania negatywności (np. Negatywny wynik MRD po 5 latach)
Wynik MRD-ujemny w ocenie cytometrycznej (<i>Flow MRD-negative</i>):	<ul style="list-style-type: none"> Brak fenotypowo nieprawidłowych klonalnych komórek plazmatycznych przez NGF w aspiratach szpiku kostnego przy użyciu protokołu EuroFlow lub zwalidowanej metody równoważnej z minimalną czułością 1 na 10⁵ komórek jądrzastych lub wyższą
Wynik MRD-ujemny w ocenie Molekularnej (<i>Sequencing MRD-negative</i>)	<ul style="list-style-type: none"> Brak klonalnych komórek plazmatycznych w badaniu NGS w aspiracie szpiku kostnego, w którym obecność klonu jest zdefiniowana jako mniej niż dwa identyczne odczyty sekwencjonowania uzyskane po sekwencjonowaniu DNA aspiratów szpiku kostnego przy użyciu platformy LymphoSIGHT lub zwalidowanej metody równoważnej z minimalną czułością 1 w 10⁵ komórkach jądrzastych lub wyższą
Wynik MRD-ujemny w metodach obrazowych (<i>Imaging plus MRD-negative</i>)	<ul style="list-style-type: none"> Ujemny wynik MRD zdefiniowany przez NGF lub NGS oraz w badaniu obrazowym PET / TK – definiowany jako brak aktywności znacznika lub zmniejszenie do aktywności poniżej puli krwi śródpiersia (SUV) lub zmniejszenie do mniej niż w otaczającej normalnej tkance

Aktualizacja kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie IMWG była konieczna w kontekście postępu jaki nastąpił w leczeniu szpiczaka w ostatniej dekadzie, m.in. dostępność nowych leków i standardów postępowania, w tym terapii wysokodawkowej, terapii konsolidacyjnej i terapii podtrzymującej. Poziom MRD, niewykrywany konwencjonalnymi metodami, jest prawdopodobnie jedną z najważniejszych cech przyczyniających się do zależności pomiędzy głębokością odpowiedzi, a wynikami długoterminowymi [71, 74]. Ponadto, wytyczne EHA-ESMO 2021 [36] wskazują, że istnieje statystyczny związek pomiędzy osiągnięciem odpowiedzi CR, a MRD(-) oraz PFS i OS [71].

Ocena MRD w badaniach klinicznych dla nowych leków może stanowić istotny punkt końcowy obok klasycznych OS czy PFS. Szczególnie ważne jest to w przypadku terapii, które istotnie wydłużają PFS/OS i nie jest możliwe dalsze monitorowanie tych parametrów w horyzoncie badania klinicznego. Ocena MRD – dokonywana w krótszym odstępie czasu po przeprowadzonym leczeniu (wykazując wysoki potencjał prognostyczny dla wyników PFS i OS) – może dawać podstawy do wiarygodnego wnioskowania o długofalowych korzyściach leczenia [50].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

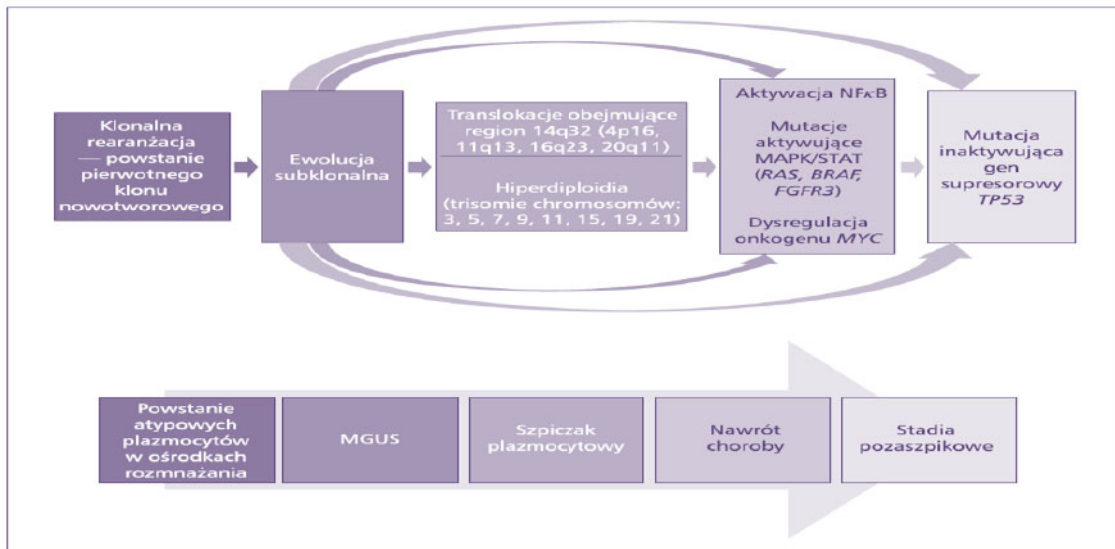
Tabela 7. Czynniki zwiększające ryzyko szpiczaka plazmocytozy [61, 78]

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

Rozwój szpiczaka plazmocytozy to proces wieloetapowy (patogeneza składa się z kilku etapów), który prawdopodobnie zawsze rozpoczyna się bezobjawowym stadium przednowotworowym nazywanym gammopatią monoklonalną o nieokreślonym znaczeniu (ang. *monoclonal gammopathy of undetermined significance*, MGUS) [61].

MGUS występuje w populacji ogólnej bardzo często (u 3–4% osób po 50. roku życia, u 5% osób w wieku >70 l., częściej u mężczyzn (1,5:1)), jednak w ciągu roku jedynie u 1% pacjentów z tym rozpoznaniem dochodzi do progresji do objawowego szpiczaka plazmocytozy. U pacjentów z MGUS nie stwierdza się objawów uszkodzenia narządowego wynikającego z rozrostu plazmocytozy (zmodyfikowany CRAB – tzw. SliM CRAB). Ryzyko ewolucji MGUS w kierunku szpiczaka wynosi 0,5%-1%/ rok, ale jest ono zależne od stężenia i rodzaju białka monoklonalnego, proporcji wolnych łańcuchów lekkich, zawartości plazmocytozy w szpiku i współistnienia immunoparezy. U części chorych, w procesie ewolucji od MGUS do szpiczaka plazmocytozy, występuje dodatkowy, bezobjawowy etap pośredni określany mianem szpiczaka tłącego się (ang. *smoldering multiple myeloma*, SMM). Odmiana bezobjawowa szpiczaka występuje u ok. 8% chorych, u których zawartość komórek plazmatycznych w szpiku wynosi zwykle 10-20%, a mediana stężenia białka M w surowicy – 3 g/dl. Podobnie jak w przypadku MGUS u chorych ze szpiczakiem bezobjawowym nie stwierdza się objawów uszkodzenia narządowego, natomiast stężenia białka monoklonalnego lub odsetek plazmocytozy w biopsji tkankowej są wyższe. W ponad 90% przypadków występuje hipergammaglobulinemia, a u ok. 70% chorych stwierdza się monoklonalne łańcuchy lekkie w moczu. Ryzyko progresji do postaci objawowej szpiczaka wynosi 10% rocznie w ciągu pierwszych 5 lat od momentu rozpoznania i następnie maleje. W dalszych etapach ewolucji nowotworu plazmocytozy, na skutek wtórnych zmian genetycznych, mogą wystąpić stadium szpiczaka plazmocytozy pozaszpikowego oraz końcowa faza w postaci wtórnej białaczki plazmocytozy [94, 66, 61]. Poniżej przedstawiono poszczególne elementy istotne w etiopatogenezie MM.

Schemat 1. Poszczególne elementy istotne w etiopatogenezie MM [61]



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

[Redacted content]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

2.5. Rozpoznanie i obraz kliniczny

2.5.1. Rozpoznanie

Wg zaleceń Polskiej Grupy Szpiczakowej warunkiem **rozpoznania szpiczaka plazmocytozy** jest wykazanie obecności klonalnych plazmocytozy za pomocą badania immunofenotypowego szpiku lub badania immunohistochemicznego trepanobiopsji, bądź biopsji tkankowej pozaszpiczkowego guza plazmocytozy [94]. Ocena klonalności polega na wykazaniu zaburzonej proporcji plazmocytozy kappa dodatnich do plazmocytozy lambda dodatnich na podstawie badania immunohistochemicznego trepanobiopsji. Biopsja aspiracyjna z oceną cytologiczną jest badaniem pomocniczym i nie może stanowić podstawy rozpoznania szpiczaka. W przypadku dysproporcji w ocenie odsetka plazmocytozy między trepanobiopsją, a rozmazem szpiku za wartość wiążącą uznaje się wartość wyższą [94]. Najprostszą, przesiewową metodą wykrycia białka monoklonalnego jest elektroforeza (protecinogram). Jednak do precyzyjnego rozpoznania konieczne jest wykonanie badania immunofiksacji białek, które określi rodzaj łańcuchów zarówno ciężkich (IgG, IgA, IgD, IgE, IgM), jak i lekkich (kappa, lambda). Do rozpoznania szpiczaka plazmocytozy nie jest niezbędna obecność białka monoklonalnego, przy czym należy zachować określenia: **szpiczak wydzielający i niewydzielający**.

W tabeli poniżej przedstawiono definicję uszkodzenia narządowego związanego ze szpiczakiem plazmocytozym (SLiM CRAB), która została poddana modyfikacji przez Międzynarodową Grupę Roboczą ds. Szpiczaka (IMWG). **Szpiczaka plazmocytozy** rozpoznaje się w przypadku stwierdzenia obecności, co najmniej jednego z wymienionych poniżej objawów, który jest skutkiem klonalnego rozrostu plazmocytozy i tym samym nie może być tłumaczony innym zaburzeniem lub chorobą towarzyszącą. Natomiast **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 (MRI całego ciała, CT lub PET/CT) oraz narządowego uszkodzenia wynikającego z klonalnego rozrostu plazmocytów (SLiM CRAB) [94].

Tabela 8. Zmodyfikowane kryteria narządowego uszkodzenia związanego ze szpiczakiem plazmocytowym (SLiM CRAB) wg IMWG [94]

C (<i>Calcium</i> – wapń)	<ul style="list-style-type: none"> Skorygowane stężenie wapnia w surowicy >0,25mmol/l (>1mg/dl) powyżej górnej granicy wartości referencyjnej lub >2,75mmol/l (>11mg/dl)
R (<i>Renal Insufficiency</i> – niewydolność nerek)	<ul style="list-style-type: none"> Stężenie kreatyniny w surowicy >177µmol/l (>2mg/dl) lub klirens kreatyniny <40 ml/min (mierzony lub wyliczony)
A (<i>Anemia</i> – niedokrwistość)	<ul style="list-style-type: none"> Stężenie hemoglobiny 2g/dl poniżej dolnej wartości referencyjnej lub <10g/dl
B (<i>Bones</i> – kości)	<ul style="list-style-type: none"> Jedno lub więcej ognisko osteolityczne w klasycznym badaniu radiologicznym, tomografii komputerowej (CT) lub badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej (PET-CT)
S (<i>Sixty</i> – 60)	<ul style="list-style-type: none"> Odsetek klonalnych plazmocytów w szpiku lub biopsji tkankowej co najmniej 60%
Li (<i>Light Chains</i> – łańcuchy lekkie)	<ul style="list-style-type: none"> Stosunek stężenia klonalnych do nieklonalnych (ang. involved/uninvolved) wolnych łańcuchów lekkich w surowicy ocenianego przy pomocy metody opartej o przeciwciała poliklonalne (Binding Site, UK) co najmniej 100, przy czym stężenie łańcucha klonalnego w surowicy (ang. involved) wynosi co najmniej 100 mg/l
M (<i>Magnetic Resonance</i> – tomografia rezonansu magnetycznego)	<ul style="list-style-type: none"> Obecność co najmniej dwóch ogniskowych nacieków w badaniu rezonansu kośćca (Whole Body STIR) o wymiarze co najmniej 5 mm każdy

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

Tabela 9. Kryteria rozpoznania gammapatii monoklonalnej o nieokreślonym znaczeniu (MGUS) i szpiczaka bezobjawowego [94]

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

Wg zaleceń Polskiej Grupy Szpiczakowej niedawno wyodrębniono grupę rzadko występujących gammapatii monoklonalnych z zajęciem nerek (ang. *monoclonal gammopathy of renal significance*, MGRS), w których klon

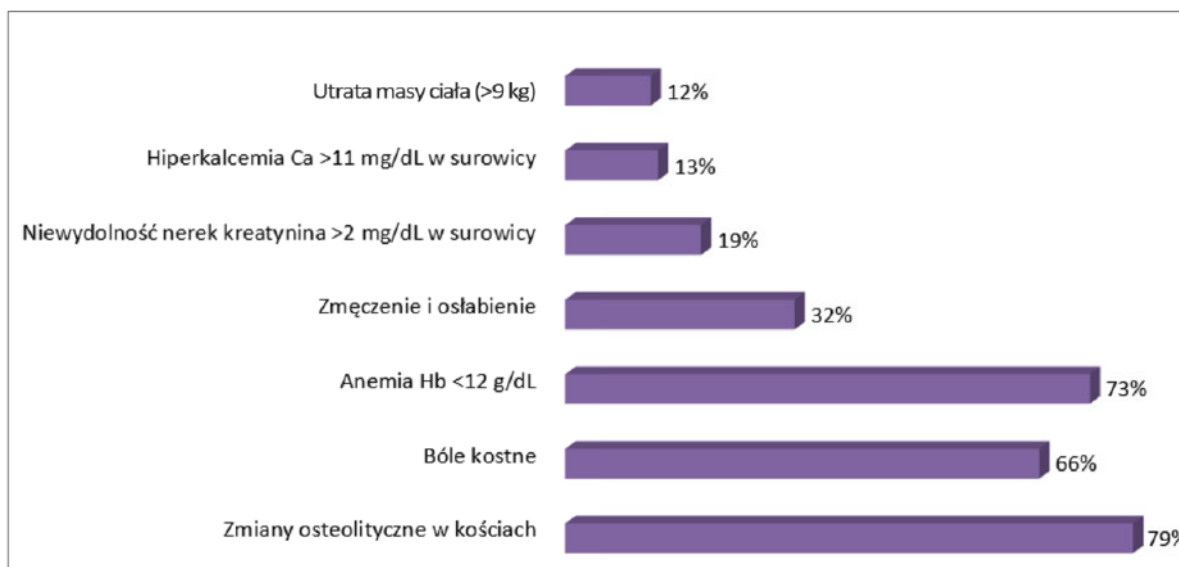
komórek B wytwarza białko monoklonalne tworzące złoże w nerkach, co manifestuje się białkoczem i niewydolnością nerek, ale nie występują inne objawy narządowe charakterystyczne dla szpiczaka plazmocytego. MGRS jest rzadką chorobą nerek, która różni się od MGUS patogenezą, manifestacją kliniczną i postępowaniem leczniczym. Rozpoznanie MGRS wymaga biopsji nerek. Wczesne rozpoznanie i wdrożenie właściwego leczenia zapobiega nieodwracalnym zmianom nerkowym i niewydolności nerek, co różni tę postać gammapatii monoklonalnej od MGUS, w której nie rozpoczyna się leczenia do czasu progresji choroby [94].

2.5.2. Obraz kliniczny

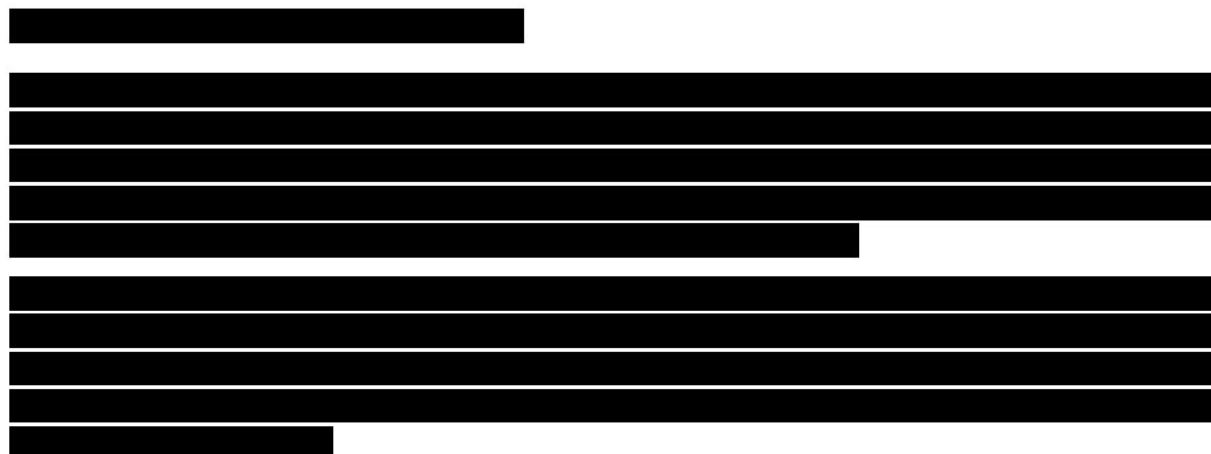
Objawy szpiczaka plazmocytego oraz innych chorób układu krwiotwórczego często, ze względu na to, że pojawiają się u osób w podeszłym wieku, można łatwo pomylić z typowymi dolegliwościami, które związane są z upływem lat i naturalnym starzeniem się organizmu. W chwili rozpoznania szpiczaka najczęstszymi objawami są bóle kostne wynikające z mechanizmu zniszczenia kości. Do najczęstszych objawów klinicznych szpiczaka plazmocytego należą: osteoliza kości, bóle kostne, zespół nadlepkości w związku z uwalnianiem białka monoklonalnego do krwi krążącej, polineuropatia obwodowa, osłabienie, zwiększona podatność na zakażenia, zakłócenie prawidłowego funkcjonowania szpiku kostnego, zazwyczaj manifestujące się niedokrwistością [66].

Na poniższym wykresie przedstawiono najczęstsze objawy kliniczne szpiczaka plazmocytego na podstawie analizy 1027 pacjentów ze szpiczakiem zdiagnozowanych w latach 1985–1998 w Mayo Clinic [66].

Wykres 1. Najczęstsze objawy kliniczne w szpiczaku plazmocytowym (na podstawie Kyle i wsp. 2003, źródło [66])



Ze względu na niespecyficzność objawów, szpiczaka plazmocytego rozpoznaje się przeważnie w bardzo zaawansowanym stadium [26, 61].



2.6. Rokowanie i przebieg kliniczny

Wg zaleceń Polskiej Grupy Szpiczakowej określenie czynników prognostycznych jest nieodzowną częścią racjonalnego postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u chorych na szpiczaka plazmocytozy. Do identyfikacji pacjentów, u których występuje ryzyko niekorzystnego przebiegu choroby i skróconego całkowitego czasu przeżycia służą markery prognostyczne. Identyfikacja określonych aberracji w plazmocytach szpiku, pozwala na stratyfikację pacjentów do trzech grup ryzyka cytogenetycznego: dużego (wysokie), pośredniego i małego (standardowe). W oparciu o wieloletnie, wielośrodkowe badania zdefiniowano najczęściej występujące, znaczące klinicznie aberracje, wykrywane w nowotworowych komórkach plazmatycznych metodą FISH.

Tabela 10. Grupy ryzyka cytogenetycznego w szpiczaku plazmocytozym wg *Intergroupe Francophone du Myélome (IFM)* i *Mayo Clinic* (Rochester) oraz według *International Myeloma Working Group (IMWG)* [94]

<i>Intergroupe Francophone du Myélome (IFM) i Mayo Clinic (Rochester)</i>	
Duże ryzyko	<ul style="list-style-type: none"> ▪ niekorzystna sygnatura w met. GEP* ▪ del(17p) ▪ t(14;16) metodą FISH ▪ t(14;20)
Pośrednie ryzyko	<ul style="list-style-type: none"> ▪ del(13q) metodą cytogenetyczną; ▪ hipodiploidia; ▪ t(4;14) metodą FISH
Standardowe ryzyko	<ul style="list-style-type: none"> ▪ t(11;14); ▪ t(6;14); ▪ hiperdiploidia
<i>Ryzyko według International Myeloma Working Group (IMWG)</i>	
Wysokie ryzyko	<ul style="list-style-type: none"> ▪ niekorzystna sygnatura w met. GEP*; ▪ FISH: t(4;14), t(14;16), t(14;20), del(17p), amp(1q) ; ▪ Cytogenetyka: del(13p); ▪ Kariotyp niehiperdiploidalny
Standardowe ryzyko	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inne zmiany, w tym t(6;14), t(11;14)

* GEP – badanie profilu ekspresji genów

Aberracje cytogenetyczne del(17p), t(4;14), t(14;16) wiążą się z gorszym rokowaniem u pacjentów chorych na szpiczaka plazmocytwego. Współobecność trisomii chromosomów nieparzystych może w pewnej mierze znosić cechy wysokiego ryzyka cytogenetycznego u pacjentów obciążonych delecją TP53, czy translokacjami t(4;16) i t(4;20). W kilku badaniach wykazano również, że bialleliczna del(17p) jest związana ze znacznie gorszym rokowaniem, podobnie jak utrata funkcji genu TP53 będąca skutkiem mutacji pogarsza rokowanie chorych z del(17p). Nie wszystkie analizy potwierdziły jednak negatywne znaczenie rokownicze t(4;14) i w erze nowych terapii chorzy mogą mieć podobne rokowanie jak grupa standardowego ryzyka [94].

W szpiczaku plazmocytowym w ocenie rokowania wykorzystuje się wiele klinicznych i laboratoryjnych wskaźników o różnej wartości prognostycznej. Przez wiele lat podstawę oceny zaawansowania choroby oraz rokowania stanowiła przedstawiona przez Durie i Salmon w 1975 roku klasyfikacja zaawansowania klinicznego, która oceniała masę nowotworu, w oparciu o badanie stężenia hemoglobiny, wapnia, białka monoklonalnego w surowicy i zmiany osteolityczne w kościach. W 2005 roku wprowadzono klasyfikację Greippa i wsp. znaną jako ISS, a obecnie zastępowaną przez R-ISS (ang. *Revised International Staging System*). Klasyfikacja R-ISS poza dotychczas stosowanymi w skali ISS parametrami: stężeniem β_2 -mikroglobuliny (β_2 -M) i albuminy w surowicy wykorzystuje ocenę ryzyka cytogenetycznego (do grupy wysokiego ryzyka zaliczono chorych z del17p, t(4;14) i t(14;16) oraz stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) [94].

Tabela 11. Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytwego (ISS) i zmodyfikowana międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytwego (R-ISS) [94]

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

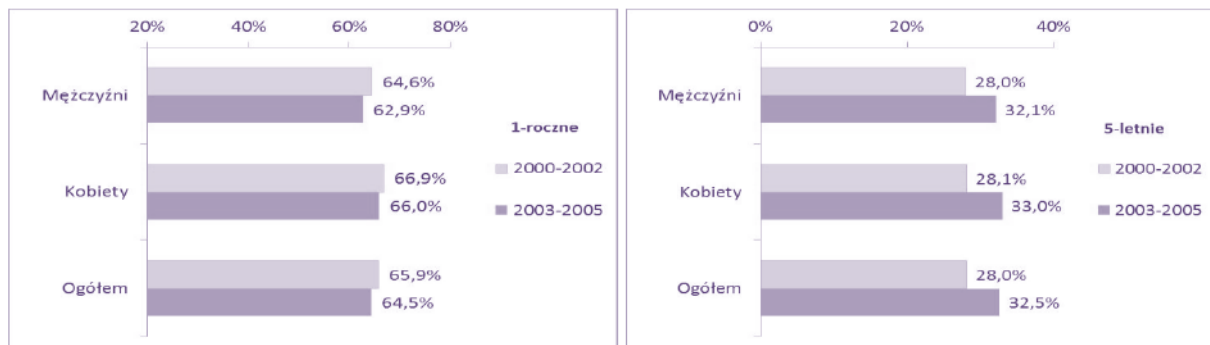
Kliniczny początek choroby jest najczęściej mało charakterystyczny, natomiast przebieg schorzenia zależy od agresywności procesu rozrostowego i jego wrażliwości na terapię. Czas przeżycia leczonych chorych wynosi średnio kilka lat, ale dzięki stałemu postępowi w medycynie jest coraz dłuższy [66].

Na świecie istnieją aktualnie skuteczne terapie pozwalające przedłużyć życie pacjentom ze szpiczakiem nawet o kilkanaście lat. W Polsce można przedłużyć życie pacjentowi zaledwie o 3 – 6 lat. Z kolei, w Stanach Zjednoczonych ten sam pacjent może przeżyć nawet 20 lat. W Polsce dostęp do leków nowej generacji w leczeniu szpiczaka jest ograniczony, ze względu m.in. na kryteria włączenia do programu lekowego. Ponadto warto podkreślić, że wskazywane przeżycie polskich pacjentów, nawet do 6 lat, nie dotyczy chorych z nawrotem choroby. W tej populacji mediana czasu przeżycia wynosi 1,5 roku [15].

Według aktualnych danych *American Cancer Society* (2010-2016), 5-letnie przeżycie chorych na szpiczaka wyniosło 53,9%. Mediana przeżycia chorych na szpiczaka w stadium (ISS) I, II i III wynosi, odpowiednio: 62, 44 i 29 miesięcy. W odniesieniu do zmodyfikowanego systemu oceny zaawansowania R-ISS 5-letnie przeżycia wynoszą odpowiednio 82% dla R-ISS I, 62% dla R-ISS II oraz 40% dla R-ISS III [94].

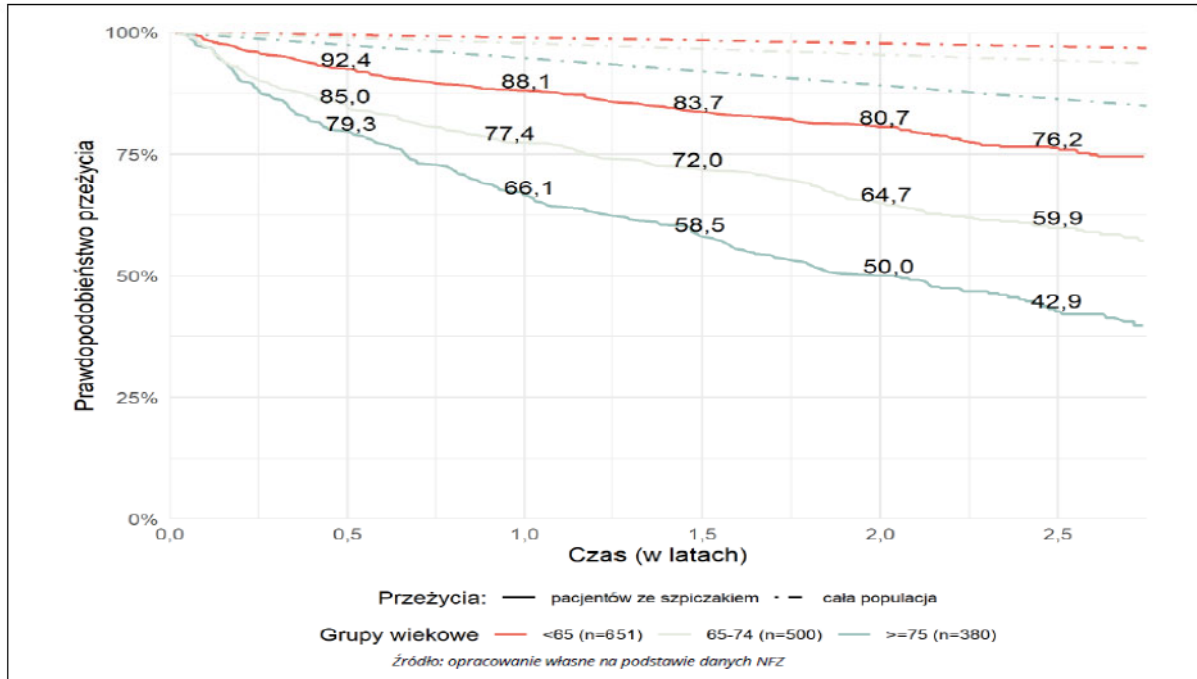
Wg Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) wśród pacjentów, u których zdiagnozowano szpiczaka mnogiego w latach 2000-2002 1-roczone wskaźniki przeżyć wynosiły 64,6% u mężczyzn i 66,9% u kobiet. Wśród mężczyzn zdiagnozowanych w latach 2003-2005 wskaźnik przeżyć 1-roczych wynosił 62,9%, wśród kobiet 66,0%. Przeżycia 5-letnie wśród pacjentów ze szpiczakiem mnogim w ciągu pierwszej dekady XXI nieznacznie wzrosły: u mężczyzn z 28,0% do 32,1%, natomiast u kobiet z 28,1% do 33,0% [73].

Wykres 2. Dane KRN: wskaźniki 1-roczych i 5-letnich przeżyć względnych u chorych na szpiczaka w Polsce [73]



Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia spośród 1,5 tys. rozpoznanych pacjentów leczonych chemioterapią dedykowaną szpiczakowi plazmocytowemu, ok. 20% zmarło w ciągu roku od daty pierwszego świadczenia udzielonego z powodu szpiczaka plazmocytowego, a okresu dwóch lat nie przeżyło 32% pacjentów [15]. Należy mieć jednak na uwadze strukturę wiekową pacjentów – 25% stanowiły osoby powyżej 75. roku życia. Na wykresie poniżej przedstawiono krzywe przeżycia w podziale na grupy wiekowe dla rozpoznanych w 2016 r. pacjentów leczonych chemioterapią dedykowaną szpiczakowi (linia ciągła) oraz krzywe dla całej populacji (linie przerywane) [79].

Wykres 3. Przeżycia pacjentów z rozpoznaniem w 2016 r. szpiczakiem, którzy byli leczeni chemioterapią dedykowaną szpiczakowi (n=1 531, linia ciągła) w porównaniu do całej populacji (linia przerywana) [79]



2.7. Epidemiologia i obciążenie chorobą

2.7.1. Dane epidemiologiczne

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi PGSz 2021 szpiczak plazmocytowy stanowi wśród wszystkich zachorowań na nowotwory 1-2% przypadków, a 18% wśród nowotworów hematologicznych. Jest drugim wraz z chłoniakiem DLBCL (rozlanym z dużych komórek B) pod względem częstości zachorowań nowotworem układu limfoidalnego po przewlekłej białaczce limfocytowej [94].

Tabela 12. Struktura zachorowań, Krajowy Rejestr Nowotworów, Polska 2018 – Nowotwory układu limfoidalnego (n=7 476) na podstawie PGSz 2021 [94]

Rozpoznanie wg ICD-10	%
C.91, Przewlekła białaczka limfocytowa	26%
C.83, Chłoniak rozlany z dużych komórek B	21%
C.90, Szpiczak plazmocytowy	21%
C.81, Chłoniak Hodgkina	9%
C.82, Chłoniak grudkowy	6%
C.84, Chłoniak z obwodowych komórek T	3%
C.85, C.88, C.96	14%

Zachorowalność w Europie według projektu *Surveillance of Rare Cancers in Europe* wynosi 4,5-6,0/100 000 populacji [94]. Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, w Polsce w roku 2018 zanotowano 1 583 nowych zachorowań, co daje mniejszą od europejskiej częstość zachorowań, ale wydaje się, że wartość ta jest niedoszacowana [94]. Analizy danych NFZ wskazują, iż w 2016 r. w systemie płatnika publicznego odnotowano blisko 2600 nowych zachorowań na szpiczaka plazmocytowego [34].

Większość przypadków (90%) występuje powyżej 50 r.ż., a mediana wieku w czasie rozpoznania wynosi ok. 70 lat. Nieco częściej chorują mężczyźni (M/K = 1,21) [94]. Szacuje się, że 1 na 3 chorych nie ma świadomości, że choruje na MM, ponieważ objawy są niecharakterystyczne, a choroba rozwija się podstępnie.

Liczby pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10: C90.0 „Szpiczak mnogi” zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia dla lat 2014-2019 zaprezentowano w tabeli poniżej (źródło: analiza weryfikacyjna AOTMiT [6]). W oparciu o powyższe dane przeprowadzono również prognozę chorobowości w kolejnych latach. Oszacowania dokonano z wykorzystaniem regresji liniowej.

Tabela 13. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C90.0 w latach 2014-2019 oraz prognoza dla lat 2020-2023.

Rok	Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C90.0
2014	8 560
2015	9 153
2016	9 546
2017	10 027
2018	10 452
2019	10 980
2020	11 434
2021	11 905
2022	12 376
2023	12 847

Dodatkowo, poniżej przeanalizowano wskazania ekspertów klinicznych przedstawione w analizach weryfikacyjnych (AWA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz raportach Agencji dla leków stosowanych w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego (mnogiego) w latach 2018-2022.

Tabela 14. Dane dotyczące chorobowości na szpiczaka plazmocytoowego (mnogiego) w Polsce przedstawione w dokumentach AOTMiT w latach 2018-2022

Numer zlecenia	Typ dokumentu	Przedstawione dane
180/2022 [14]	AWA dla leku Darzalex (s.c. oraz i.v.)	Wg opinii eksperta dr hab. n. med. Jarosława Czyż dla dorosłych pacjentów z opornym i/lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, u których zastosowano [REDAKTOWANE] <ul style="list-style-type: none"> liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce „Ok. 1 600” (dane KRN 2017); odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją: I rok „Ok. 300” (dane KRN 2017); II rok – nie wskazano.
64/2021 [13]	AWA dla leku Darzalex	„Zgodnie z opinią eksperta roczna wielkość populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytoowym, którzy kwalifikują się do refundowanego leczenia daratumumabem (w postaci dożyłnej) w ramach schematu DVd to 200 pacjentów” Przedstawiono liczbę pacjentów leczonych w ramach rozpoznania ICD-10: C90.0 według danych pochodzących z bazy NFZ (lata 2014-06.2020).
36/2021 [6]	AWA dla leku Imnovid	Przedstawiono liczbę pacjentów leczonych w ramach rozpoznania ICD-10: C90.0 według danych pochodzących z bazy NFZ (lata 2014-06.2020). [REDAKTOWANE] Dane przedstawione przez Wnioskodawcę zostały zaczerpnięte.
9/2020 [3]	Raport AOTMiT dla leku Darzalex	„Brak jest danych epidemiologicznych dla nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego.”

Numer zlecenia	Typ dokumentu	Przedstawione dane
175/2019 [7]	Raport AOTMiT dla leku Kyprolis	„Brak jest danych epidemiologicznych dla nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego.” „Zgodnie z oszacowaniem [REDAKTOWANE], liczebność populacji docelowej wynosi od 5 do 20 osób rocznie.”
166/2019 [9]	AWA dla leku Kyprolis	„Brak jest danych epidemiologicznych dla nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego.” Opinia prof. Marka Hus: Oporny lub nawrotowy szpiczak mnogi: <ul style="list-style-type: none"> obecna liczba chorych w Polsce: 10 000-12 000; odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją: 25%.
126/2019 [11]	AWA dla leku Ninlaro	„Brak jest danych epidemiologicznych dla nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego.” Opinia prof. Dominika Dytfelda: <ul style="list-style-type: none"> liczba chorych na szpiczaka mnogiego w Polsce wynosi ok. 9000, a liczba nowych zachorowań w ciągu roku 1500; zgodnie ze stanowiskiem eksperta populacja, w której oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją wynosiłaby w pierwszym roku ok. 150 pacjentów (co pokrywa się z oszacowaniami wnioskodawcy odnośnie do liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia iksazomibem w I roku – 157 pacjentów), a ogółem 350 pacjentów.
80/2018 [12]	AWA dla leku Darzalex	[REDAKTOWANE] Czterech ekspertów podało wartości liczbowe, jednak wskazanie, którego dotyczyły zostało zaczerpnięte.
20/2018 [10]	AWA dla leku Kyprolis	„Brak jest danych epidemiologicznych dla nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego.” Opinia prof. dr hab. n. med. Anny Dmoszyńskiej: <ul style="list-style-type: none"> Oporny lub nawrotowy szpiczak mnogi: ~6500 osób w Polsce.

[REDAKTOWANE] – wartości zaczerpnięte w dokumentach AOTMiT

Liczbę zachorowań na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2019 raportowaną w ramach Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [72] przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Zachorowania na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2019 na podstawie danych KRN [72]

Rok	Zachorowania – mężczyźni	Zachorowania – kobiety	Zachorowania łącznie
1999	373	456	829
2000	408	455	863
2001	409	484	893
2002	431	538	969
2003	466	540	1006
2004	529	593	1122
2005	601	604	1205
2006	533	602	1135
2007	513	607	1120
2008	559	613	1172

Rok	Zachorowania – mężczyźni	Zachorowania – kobiety	Zachorowania łącznie
2009	503	629	1132
2010	570	677	1247
2011	654	652	1306
2012	648	765	1413
2013	708	796	1504
2014	727	771	1498
2015	729	812	1541
2016	712	740	1452
2017	779	821	1600
2018	777	806	1583
2019	808	905	1713

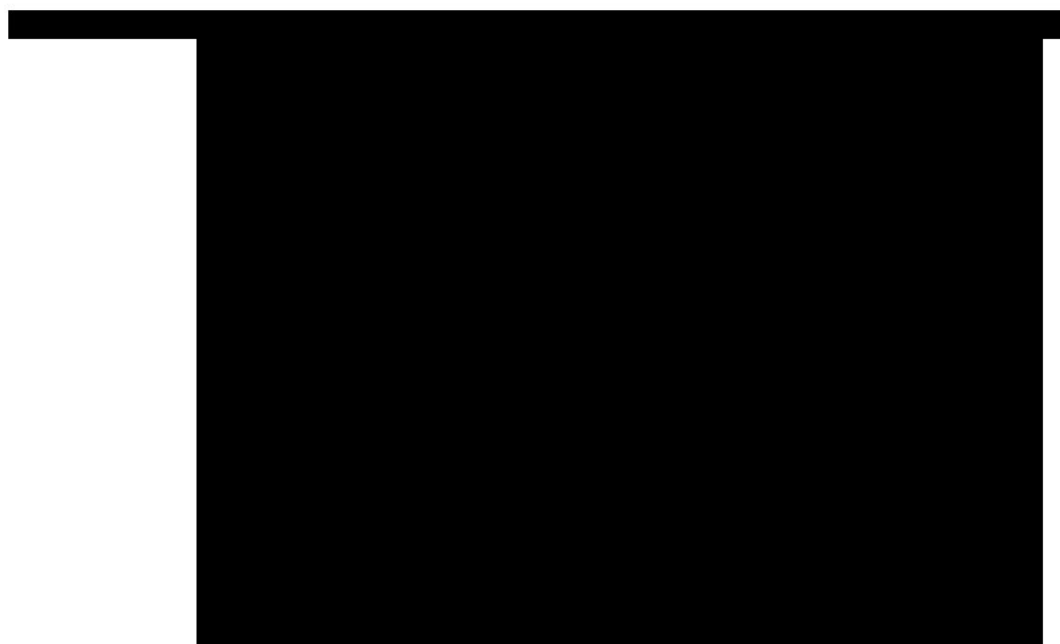
Zgodnie z raportem grupy roboczej przy NFZ (Dytfeld 2019 [34]), faktyczna liczba nowo rozpoznanych pacjentów jest istotnie wyższa, niż prezentowana w bazach KRN. Dane dla okresu 2014-2016 przedstawiono w kolejnej tabeli. Jako nowo rozpoznane zachorowania przyjęto chorych, dla których w danym roku oraz w dwóch kolejnych latach odnotowano udzielenie co najmniej dwóch świadczeń z powodu szpiczaka plazmocytozy (mnogiego) i równocześnie nie stwierdzono udzielenia takich świadczeń w latach poprzednich.

Tabela 16. Liczba nowych pacjentów z rozpoznaniem "Szpiczak plazmocytozy" w latach 2014-2016 [34]

Rok	Liczba nowo rozpoznanych pacjentów
2014	2 340
2015	2 570
2016	2 580

Ponieważ w porównaniu z przedstawionymi powyżej danymi z realizacji świadczeń NFZ dane KRN wydają się być istotnie zaniżone, do oszacowania prognozowanej liczby zachorowań w latach 2017-2026 posłużono się danymi z publikacji Dytfeld 2019 [34]. Dane te obejmują relatywnie krótki odcinek czasu, dlatego do ich ekstrapolacji zastosowano linię trendu, której współczynnik kierunkowy obliczono na podstawie danych KRN. Wynik prognozy przedstawiono w poniższej tabeli.

Rok	Liczba nowo rozpoznanych pacjentów
2017	2 600
2018	2 620
2019	2 640
2020	2 660
2021	2 680
2022	2 700
2023	2 720
2024	2 740
2025	2 760
2026	2 780



Poniżej przedstawiono dodatkowo liczebności pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytego (ICD10 C90.0)”. Dane dotyczące liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.54 w latach 2017-2021 pozyskano ze Sprawozdań z działalności NFZ [110] i przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Liczba pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi w ramach programu lekowego B.54. [110]

Produkt rozliczeniowy	Liczba pacjentów				
	2017	2018	2019	2020	2021
LENALIDOMIDUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) – 1 MG	1 448	1 633	1 950	2 032	2 126
POMALIDOMIDUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) – 1 MG	0	65	411	427	381
DARATUMUMABUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) – 1 MG	0	0	97	296	403
KARFILZOMIB - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	0	0	59	157	286
IXAZOMIBUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	0	0	0	0	30
Suma	1 448	1 698	2 517	2 912	3 226

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

2.7.2. Wielkość populacji docelowej

Zgodnie z przedłożonym wnioskiem refundacyjnym oraz proponowanymi zapisami programu lekowego [91] do programu kwalifikowani będą pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozym w wieku 18 lat

2.8. Obciążenie społeczno-ekonomiczne

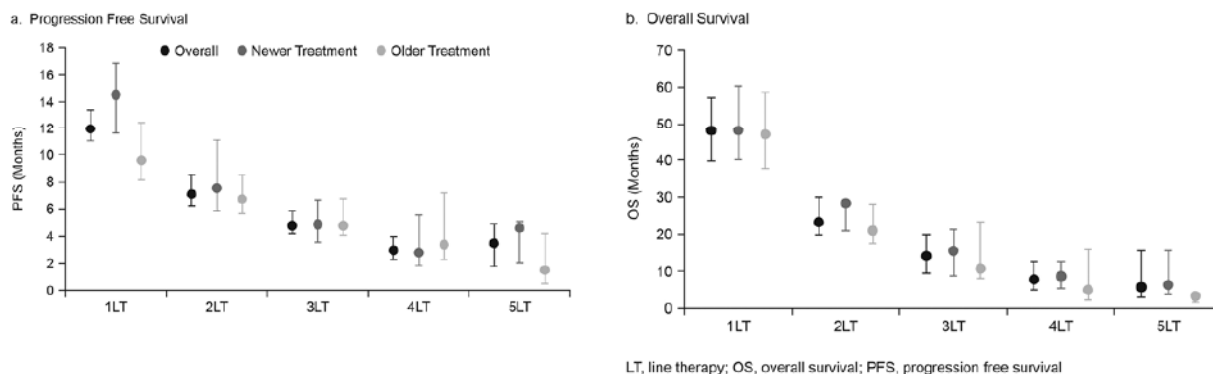
Szpiczak plazmocytowy jest nieuleczalnym nowotworem układu krwiotwórczego. Podstawowym celem terapii jest przede wszystkim zahamowanie rozwoju choroby oraz wydłużenie i poprawa jakości życia pacjenta.

Objawy choroby zwykle nie są charakterystyczne. Chorobę wywołuje rozrost zmutowanych komórek plazmatycznych obecnych w szpiku kostnym, które wypierają zdrowe komórki, powodując stopniowe niszczenie kości, co prowadzi do utraty zdolności do samodzielnej egzystencji. Ból w kościach, patologiczne złamania, zaburzenia neurologiczne, ucisk szpiku kostnego i hiperkalcemia, czyli główne objawy uszkodzenia kości, występują w 89% przypadków [69]. Obecność nowotworu w tkance kostnej zwiększa dodatkowo stężenie jonów H⁺, które są mediatorami w procesie powstawania bólu. W wyniku choroby pojawiają się zmiany osteolityczne, a w konsekwencji może dochodzić do złamań patologicznych, co nasila ból, który znacznie ogranicza aktywność chorych i nasila zaburzenia nastroju [75]. Ponadto spośród nowotworów hematologicznych szpiczak w największym stopniu powoduje niewydolność nerek, anemie oraz zaburzenia odporności, które wpływają na zwiększoną częstość infekcji. Chorzy z powodu szpiczaka plazmocytozego są 7–10-krotnie bardziej narażeni na zakażenia [67]. **Wszystkie te dolegliwości sprawiają, że szpiczak plazmocytowy mocno wpływa na jakość życia osoby chorej.**

Na jakość życia chorych ze szpiczakiem wpływają zatem zarówno kwestie wynikające z postępującego procesu chorobowego, jak również związane z dostępem do nowoczesnych terapii [114]. Wczesna diagnostyka choroby oraz dostęp do optymalnego leczenia potrafią znacznie wydłużyć czas życia pacjenta, a dzięki nowoczesnym terapiom, szpiczak plazmocytowy z choroby nieuleczalnej staje się chorobą przewlekłą [52, 62, 63].

Pomimo poprawy oczekiwanej długości życia dzięki nowym terapiom, rokowanie ulega skróceniu wraz z postępem choroby i jest szczególnie złe po drugim nawrocie [118, 119]. U prawie wszystkich pacjentów następuje progresja, a choroba nadal ewoluuje ze złośliwymi klonami komórek plazmatycznych, co powoduje nawrót choroby. We wcześniejszych stadiach MM staje się coraz bardziej oporny na leczenie, a odsetek pacjentów reagujących na leczenie oraz czas trwania odpowiedzi zmniejszają się po każdym nawrocie, tj. z każdą kolejną linią leczenia [118, 119].

Wykres 5. Przeżycie bez progresji choroby (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS) w zależności od linii leczenia (1L, 2L, 3L, 4L, 5L) oraz zastosowanych terapii (nowsze vs starsze*) na podstawie rzeczywistej praktyki klinicznej [119]



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

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

Szpiczak plazmocytowy często prowadzi do uszkodzenia innych tkanek i narządów – szczególnie układu kostno-szkieletowego, nerek, układu odpornościowego. Leczenie szpiczaka wiąże się także z licznymi działaniami niepożądanymi, takimi jak niedokrwistość, obniżenie liczby białych krwinek, zakrzepica, czy polineuropatia [52, 62, 63].

W publikacji *Mess 2018* [75] opisano wyniki oceny jakości życia chorych na szpiczaka plazmocytowego. Badanie przeprowadzono w Katedrze i Klinice Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu (wzięło w nim udział 95 chorych, 61 kobiet oraz 34 mężczyzn leczonych z powodu szpiczaka plazmocytowego). Wyniki badań zebrano w latach 2017–2018. W pracy zastosowano następujące narzędzia badawcze: kwestionariusz oceny sprawności chorych – skalę Karnofsky’ego, skalę do oceny stanu psychicznego chorych – skalę HADS, skalę do samooceny objawów depresji – skalę Zunga, oraz skalę do oceny jakości życia pacjentów – skalę MY-20. Analiza danych zebranych za pomocą skali Karnofsky’ego wykazała, że średnia liczba punktów uzyskanych przez ankietowanych wynosiła 72,66 (SD = 15,94) na 100 możliwych, co oznacza, że przeciętnie stan pacjentów można było określić jako „*stan niemożności wykonywania pracy lub prawidłowej aktywności przy zachowanej zdolności do samoobsługi*”. Stwierdzono również, że 47,87% ankietowanych miało wyraźne zaburzenia lękowe, natomiast 29,79% – wyraźne zaburzenia depresyjne wg skali HADS. Analiza danych uzyskanych na podstawie kwestionariusza Zunga wykazała, że ponad 50% badanych miało objawy depresji o różnym stopniu nasilenia. Najczęstszym miejscem występowania dolegliwości bólowych u pacjentów był kręgosłup (46,3%). Pozostałe dolegliwości bólowe zlokalizowane były w okolicach barków (26,3%) i miednicy (26,3%) oraz ból neuropatyczny stóp (27,4%). Z kolei najmniejsze dolegliwości bólowe zlokalizowane były w rejonie żuchwy (2,11%), brzucha (3,2%), twarzy (4,3%) i łopatek (5,3%). Wykazano też istnienie zależności pomiędzy nasileniem bólu, a poziomem sprawności oraz występowaniem objawów depresji wg skali Zunga – pacjenci, którzy zgłaszali większe nasilenie bólu, charakteryzowali się niższym stopniem sprawności oraz większym nasileniem objawów depresji. Stwierdzono ponadto, że im większa liczba lokalizacji bólu, tym niższy poziom sprawności pacjenta oraz większe nasilenie objawów depresji w skali Zunga. Analiza danych uzyskanych dzięki kwestionariuszowi QLQ-MY20 wykazała, że na skali symptomów pacjenci silniej odczuwali skutki uboczne terapii niż objawy choroby. Natomiast na skalach funkcjonalnych chorzy nieco lepiej postrzegali swoją przyszłość niż swoje ciało [75]. **Bazując na powyższej publikacji pacjenci ze szpiczakiem plazmocytowym prezentują szerokie spektrum objawów klinicznych, a wielu chorych cierpi z powodu dolegliwości bólowych, które mają bezpośredni wpływ na obniżenie sprawności fizycznej, a także wystąpienie zaburzeń lękowo-depresyjnych oraz obniżenie ogólnej jakości życia.**

Zgodnie z opinią otrzymaną w czasie prac nad raportem OT.422.66.2019 dla leku Kyprolis (karfilzomib) we wskazaniu szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0) do skutków choroby należą: **przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba oraz obniżenie jakości życia [7, 9].**

W publikacji *Kamal 2020* opisano wyniki oceny jakości życia chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego. Badanie przeprowadzono w *Anderson Cancer Center* w USA pomiędzy lutym 2015, a lutym 2016. Spośród 141 pacjentów z RRMM w badaniu przekrojowym (124 z nawrotem i 17 opornych na leczenie), 92% otrzymywało skojarzoną terapię lekową w czasie badania, a wszystkich 43 pacjentów z grupy kontrolnej obserwowano klinicznie. Obciążenie objawami mierzono na podstawie nasilenia objawów zgłaszanych przez

pacjentów według skali MDASI-MM. Od wszystkich pacjentów zebrano również wyniki przy użyciu wizualnej skali analogowej EQ-5D-5L i jednopunktowej HRQOL w celu pomiaru stanu zdrowia. Większość pacjentów została zidentyfikowana klinicznie jako objawowa (93%). Pacjenci z RRMM mieli tendencję do zgłaszania cięższych objawów, ze znacznie niższymi wynikami QOL i silniejszym zmęczeniem, słabym apetytem i mniejszym zadowoleniem z życia w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0,05$). U pacjentów z RRMM niższy poziom hemoglobiny i wyższy poziom mikroglobuliny B-2 istotnie korelował z większym obciążeniem zmęczeniem, bólem i osłabieniem mięśni, a także z niższymi wynikami QOL i EQ-5D ($p < 0,05$). Podczas terapii RRMM płeć żeńska, choroby współistniejące, wiek ≥ 65 lat i długość MM ≥ 5 lat, przyczyniło się do dużego nasilenia objawów i złego stanu QOL ($p < 0,05$) [68].

W raporcie z 2020 r. dotyczącym szpiczaka plazmocytoowego przygotowanym przez Fundację Carita przedstawiono zwięzłe i kompleksowe podsumowanie sytuacji chorych ze szpiczakiem w Polsce. Autorzy raportu w sposób przeglądowy przedstawili m.in. ograniczenia wynikające z braku dostępności refundacyjnej wielu cząsteczek. W raporcie wskazuje się, że dostęp do innowacyjnych terapii stosowanych w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego 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 plazmocytoowego. Dzięki nowoczesnym terapiom stosowanym w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego w Stanach Zjednoczonych pacjenci żyją nawet 20 lat od diagnozy, podczas gdy w Polsce chorzy mają szansę przeżyć zaledwie 3-6 lat. Autorzy publikacji podkreślają, że sytuacja ta wymaga pilnej poprawy. Obserwując losy pacjentów z innych krajów Europy, stwierdza się, że szpiczak jest chorobą, która pod warunkiem dobrze dobranej terapii, nie przeszkadza w prowadzeniu aktywnego, dobrej jakości życia. Autorzy raportu podkreślają, że należy dołożyć wszelkich starań, aby decyzje uwzględniające potrzeby pacjentów chorych na szpiczaka plazmocytoowego były podejmowane na bieżąco, gdyż choroba nie czeka [15].

Wyniki badania *Robinson 2017* [104] wskazują, że szpiczak plazmocytoowy jest chorobą, która generuje zarówno koszty społeczne, ekonomiczne (np. koszty terapii pacjentów), jak i koszty pośrednie związane z utratą możliwości świadczenia pracy przez chorych. Szwedzkie oraz holenderskie badania obserwacyjne wskazują, że największe koszty bezpośrednie związane z leczeniem RRMM generowane są przez hospitalizację chorych. Koszty pośrednie dotyczą natomiast trudności związanych z pracą zawodową. Choroba istotnie wpływa na życie zawodowe pacjentów RRMM: 48% chorych zrezygnowało z pracy ze względu na obecność choroby, a 32% pacjentów przeszło na wcześniejszą emeryturę z powodu choroby. Nawroty, oporny szpiczak plazmocytoowy prowadzi do ograniczenia życia zawodowego pacjenta, w tym również zmusza do przejścia na świadczenia takie jak emerytura lub renta [104].

Podsumowując, objawy szpiczaka plazmocytoowego w znacznym stopniu obniżają jakość życia pacjentów. Choroba powoduje silne bóle kostne, złamania kości, nawracające infekcje bakteryjne i wirusowe, czy poważne zaburzenia pracy nerek. Szpiczak ogranicza chorym możliwość pracy zawodowej i pełnienia dotychczasowych ról społecznych. Chorzy często wymagają pomocy w wykonywaniu codziennych czynności i ciągłej opieki [52, 62, 63]. Efekty uboczne stosowanych terapii, ból odczuwany w związku z chorobą, ciągłe zmęczenie, a także częste wizyty w szpitalu dezorganizują życie codzienne, wymuszają ograniczenie aktywności zawodowej i życia towarzyskiego, powodują zależność od pomocy innych, a także ograniczenie lub rezygnację z aktywności fizycznej. Choroba ma wpływ również na życie opiekunów pacjenta, szczególnie na ich sytuację zawodową. Zarówno pacjenci, jak i opiekunowie zwracają również uwagę na problem z dostępnością nowych terapii w Polsce. Mają świadomość, że na świecie pojawiają się nowe, skuteczne leki. Lata oczekiwania na kolejne terapie oraz ograniczenia dostępu związane z zapisami programów leków budzą gniew i frustrację [115].

Wszystko to sprawia, że właściwa opieka nad chorym na szpiczaka wymaga ścisłej współpracy między lekarzem a chorym i jego rodziną. Współpraca ta prowadzi nie tylko do wydłużenia życia, ale także poprawy jego jakości, lepszego funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego i socjalnego chorego. Podstawą tej współpracy jest zrozumienie istoty schorzenia, zasad terapii, roli leczenia wspomagającego, a także aspektów socjalnych związanych z chorobą [114].

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

2.8.1. Kwestionariusze oceny jakości życia

Do oceny jakości życia w szpiczaku plazmocytowym służą następujące kwestionariusze [100]:

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

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

2.9. Aktualne postępowanie medyczne

Obecnie w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego dostępnych jest **8 klas leków** (leki immunomodulujące, inhibitory proteaz, inhibitory deacetylazy histonowej, przeciwciała monoklonalne, selektywne inhibitory eksportu jądrowego, cytostatyki, kortykosteroidy, anty-BCMA) oraz bisfosfoniany zapobiegające dalszym uszkodzeniom kości u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym (mnogim). Tabelę z podziałem dostępnych leków na klasy zamieszczono poniżej [33, 54].

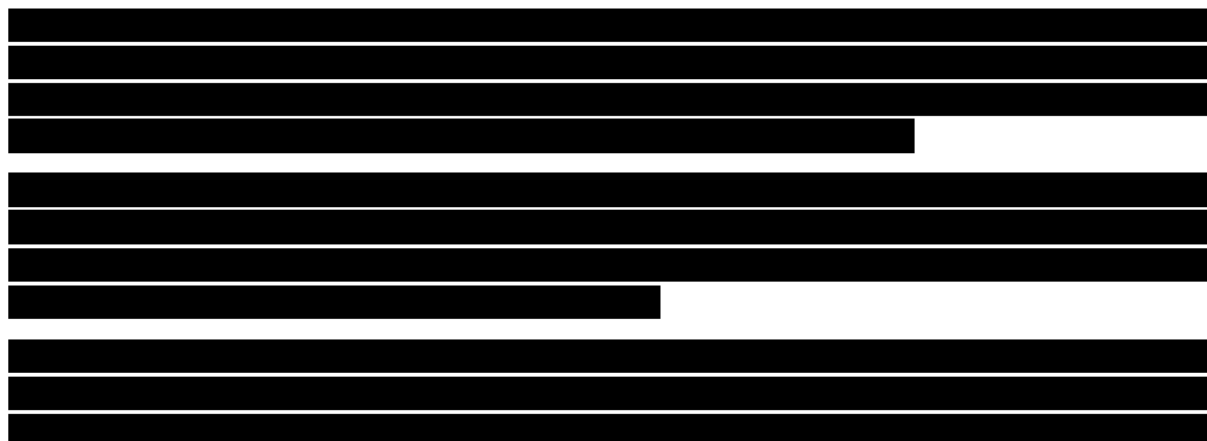
Tabela 22. Dostępne leki w terapii szpiczaka plazmocytoowego z podziałem na klasy [33, 54]

Klasa	Nazwa leku
Inhibitory proteaz	Karfilzomib, bortezomib, iksazomib
Leki immunomodulujące	Lenalidomid, talidomid, pomalidomid
Cytostatyki	Melfalan, winkrystyna, cyklofosfamid, etopozyd, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, bendamustyna
Kortykosteroidy	Deksametazon, prednizon, metyloprednizon
Inhibitory deacetylazy histonowej	Panobinostat
Przeciwciała monoklonalne	Daratumumab (s.c., i.v.), elotuzumab, izatuksymab ,
Antygeny dojrzewania komórek B (BCMA)	Idecabtagene vicleucel, belantamab mafodotinu*, ciltacabtagene autoleucel
Selektywne inhibitory eksportu jądrowego	Selineksor
Bisfosfoniany	Kwas zoledronowy, denosumab, pamidronian

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

Analizę wytycznych praktyki klinicznej (polskich i zagranicznych) wykonano w oparciu o najbardziej aktualne dokumenty opublikowane przez organizacje oraz towarzystwa naukowe. W tym celu przeszukano i przeanalizowano strony internetowe poniższych organizacji, które opracowują wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie (2020-2022):

- *European Hematology Association / European Society for Medical Oncology (EHA-ESMO)* [40, 35];
- *International Myeloma Working Group (IMWG)* [56];
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* [82];
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* [85];
- *National Cancer Institute (NCI)* [83];
- *Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz)* [93];
- *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), Polska Unia Onkologii (PUO)* [95].



2.9.1. Polskie wytyczne praktyki klinicznej

W ramach wyszukiwania przeprowadzonego w dniu 07.04.2022 r. odnaleziono dwa dokumenty stanowiące polskie wytyczne (PGSz 2021 [94], PTOK /PUO 2020 [98]) dot. terapii pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych polskich wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Polskie wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu pacjentów z opornym/nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym

Organizacja/Rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego
Polska Grupa Szpiczakowa, PGSz 2021 [94]	<p>Leczenie nawrotowych i opornych postaci szpiczaka wg PGSZ 2021:</p> <p><u>Chorzy oporni na lenalidomid stosowany w pierwszej linii:</u></p> <p>W Polsce lenalidomid nie jest niestety stosowany w pierwszej linii z powodu braku refundacji. Jest on jednak rekomendowanym, podstawowym lekiem pierwszoliniowym i stąd terapia szpiczaka opornego na lenalidomid jest jednym z podstawowych problemów klinicznych. W przypadku pierwszej wznowy/progresji u chorych opornych na lenalidomid, w tym leczonych w ramach leczenia podtrzymującego preferowane jest stosowanie terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ PVD (pomalidomid, bortezomib oraz deksametazon), ▪ DVD (daratumumab, bortezomib oraz deksametazon), ▪ KD (karfilzomib - 56 mg/m², 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 powtórzną transplantacją autologiczną. Procedura ta jest rekomendowana chorym, u których pierwsza transplantacja prowadziła do długotrwałej odpowiedzi tj. trwającej co najmniej 2 lata. <p><u>Chorzy nieoporni na lenalidomid lub u których w pierwszej linii nie stosowano lenalidomidu:</u></p> <p>W przypadku pierwszej wznowy/progresji u chorych nieleczonych wcześniej lenalidomidem lub tych którzy nie są oporni na lenalidomid należy rozważyć według poniższej kolejności:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon), ▪ KRd (karfilzomib-27mg/m², lenalidomid, deksametazon). <p>W dalszej kolejności:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ IRd (iksazomib, lenalidomid, deksametazon), ▪ EloRD (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon). <p>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).</p> <p><u>Chorzy, u których rozpoznaje się wznowę lub progresję po co najmniej dwóch liniach leczenia:</u></p> <p>U chorych ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia rekomenduje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ terapię PD (pomalidomid, deksametazon), poprawę wyników terapii PD można uzyskać przez dodanie trzeciego leku izatuksymabu lub elotuzumabu. Opcjonalnie do pomalidomidu mogą być dołączane powszechnie dostępne: cyklofosfamid (PCD) i bortezomib (PVD), ▪ KD (karfilzomib, deksametazon) bądź chemioterapię Vd (bortezomib, deksametazon), lub DVD (daratumumab, bortezomib, deksametazon) przy zasadności powtórnego leczenia bortezomibem (brak istotnej toksyczności oraz brak oporności), ▪ 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 –

Organizacja/Rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego
	<p>bendamustyna, talidomid, deksametazon/BTP – bendamustyna, talidomid, prednizon) lub bortezomibem (BBD - bendamustyna, bortezomib, deksametazon).</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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. <p><u>Zalecenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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: <ul style="list-style-type: none"> ○ 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 przeciwwskazań rekomenduje się ponowną indukcję i powtórna transplantację autologiczną. ▪ W przypadku pierwszej wznowy/progresji u chorych nieleczonych wcześniej lenalidomidem lub tych którzy nie są oporni na lenalidomid należy rozważyć: <ul style="list-style-type: none"> ○ DRd – daratumumab, lenalidomid, deksametazon, KRD – karfilzomib, lenalidomid, deksametazon, IRD – iksazomib, lenalidomid, deksametazon, EloRD – elotuzumab, lenalidomid, deksametazon, <p>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).</p> ▪ U chorych ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia rekomenduje się: <ul style="list-style-type: none"> ○ terapię PD (pomalidomid, deksametazon) optymalnie w skojarzeniu trójlekowym: IzaPD (izatuzumab, pomalidomid, deksametazon) lub EloPD (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.
<p>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Polska Unia Onkologii,</p>	<p>Zastosowanie przeciwciała monoklonalnego anty-CD38 – rekomendowany udział pacjentów w badaniu klinicznym (zalecane w każdej sytuacji).</p> <p>Nawroty szpiczaka plazmocytowego i oporność na chemioterapię (brak odpowiedzi lub odpowiedź krótsza niż 60 dni) obserwowano podczas leczenia każdym z dotychczas testowanych leków.</p>

Organizacja/Rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego
PTOK/PUO 2020 [98]	<p>Optymalne planowanie leczenia w kolejnych nawrotach ma więc kluczowe znaczenie dla osiągnięcia maksymalnego czasu przeżycia chorych i jego jakości.</p> <p>Ze względu na różnorodność sytuacji klinicznych oraz dużą liczbę nowo zarejestrowanych leków i schematów terapeutycznych, brak bezpośrednich porównań między poszczególnymi schematami chemioterapii i ostatnio również immunochemioterapii, a także różnice w kryteriach włączenia i wyłączenia do badań rejestracyjnych brakuje wystarczających podstaw naukowych, które pozwoliłyby na definitywny wybór optymalnej strategii leczenia nawrotu i/lub oporności MM. Przy podejmowaniu decyzji o wyborze terapii należy uwzględnić wiele różnych parametrów, w tym wiek i stan kliniczny chorego, wywiad dotyczący chorób współistniejących i powikłań związanych z poprzednio stosowanymi lekami, rodzaj wcześniej stosowanych leków i schematów chemioterapii, głębokość i długość odpowiedzi po każdym z wcześniej stosowanych schematów oraz aktualną dostępność nowoczesnych terapii. W wielu krajach, w tym również w Polsce, istnieją ekonomiczne ograniczenia w dostępie do ostatnio zarejestrowanych leków, takich jak pomalidomid, karfilzomib, iksazomib, elotuzumab, panobinostat i daratumumab. Ponieważ często refundacja takich leków obejmuje tylko wybrane sytuacje kliniczne (np. określone linie terapii lub terapie skojarzone), wpływa to istotnie na indywidualne decyzje terapeutyczne.</p> <p><u>Z tych względów strategia leczenia nawrotowego/opornego MM powinna być ustalana indywidualnie na podstawie następujących możliwości:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. badanie kliniczne z nowym potencjalnie aktywnym lekiem lub schematem — zalecane w każdej sytuacji; obecnie należy szczególnie rozważyć badania kliniczne oceniające immunochemioterapię z zastosowaniem przeciwciała monoklonalnego anty-CD38; 2. 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; 3. powtórzenie leczenia zgodnie z ostatnio stosowanym schematem — możliwe do rozważenia, gdy odpowiedź utrzymywała się co najmniej 6 miesięcy; 4. kolejne leczenie wysokimi dawkami melfalanu (ang. <i>high-dose melphalan</i>, HDMel) i auto-HSCT — zalecane, gdy remisja po poprzedniej takiej procedurze utrzymywała się co najmniej 12–18 miesięcy; 5. przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i>) z pełnym lub zredukowanym kondycjonowaniem — do rozważenia u młodszych chorych z grupy wysokiego ryzyka i krótkotrwałą odpowiedzią na optymalną chemioterapię; 6. 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. <p>W związku z udowodnioną większą aktywnością i akceptowalną toksycznością schematów trójlekowych, również w terapii nawrotowego MM, obecnie stosuje się bortezomib w schematach trójlekowych typu VTd, Vcd lub PAD. Następnie opracowano jeden z najbardziej skutecznych i przebadanych schematów w leczeniu MM — skojarzenie lenalidomidu z deksametazonem (Rd).</p> <p>W ostatnich kilku latach opracowano wiele przełomowych terapii nawrotowego/opornego MM, 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), EloRD (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon) i PVD (pomalidomid, bortezomib, deksametazon), powinny być rozważane jako pierwszy wybór u chorych na nawrotowego/opornego MM, jeżeli istnieje możliwość ich zastosowania.</p>

Organizacja/Rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego
	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). 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 BBD (bendamustyna, bortezomib, deksametazon) .

INTERWENCJA

Wytyczne PTOK/PUO 2020 zalecają u pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie MM indywidualne dostosowanie terapii, w szczególności rozważenie udziału w badaniu klinicznym oceniającym immunochemioterapię z zastosowaniem przeciwciała monoklonalnego anty-CD38, którym jest m.in. izatuksymab [98]. Najnowsze wytyczne **PGS 2021** zostały opublikowane w marcu 2021 r., a tym samym nie uwzględniają produktu leczniczego Sarclisa® podawanego w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem (schemat IzaKD), który został zarejestrowany i dopuszczony do obrotu w kwietniu 2021 r., tj. po dacie publikacji ww. wytycznych. Rekomendowany jest jednak izatuksymab w skojarzeniu z PD jako zalecana terapia u chorych, u których rozpoznaje się wznowę lub progresję po co najmniej dwóch liniach leczenia [94].

KOMPARATORY

Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej (**PGSz 2021**) oraz Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej / Polskiej Unii Onkologii, (**PTOK/PUO 2020**) wskazują, że wybór sposobu leczenia nawrotu lub progresji jest uwarunkowany szeregiem czynników takich jak: stan biologiczny, wiek, choroby współistniejące, rodzaj wcześniej stosowanych leków i schematów chemioterapii, w kontekście nie tylko skuteczności (głębokość i długość odpowiedzi po każdym z wcześniej stosowanych schematów), ale także toksyczności, preferencje pacjenta oraz aktualną dostępność nowoczesnych terapii [94, 98].

Autorzy ww. wytycznych podkreślają (**PGSz 2021, PTOK/PUO 2020**), że ze względu na zróżnicowanie badanych grup chorych, dużą liczbę nowo zarejestrowanych leków i schematów terapeutycznych, prezentowanie wyników badań klinicznych w różnych punktach czasowych, a przede wszystkim brak badań randomizowanych bezpośrednio porównujących najnowsze dostępne schematy leczenia, utrudniona pozostaje ocena porównawcza skuteczności poszczególnych programów leczenia [94, 98]. Obecny stan wiedzy nie pozwala zatem jednoznacznie wskazać optymalnej sekwencji terapii. **W związku z powyższym, nie można sformułować jednolitego standardu postępowania w nawrocie szpiczaka i zaleca się zindywidualizowane podejście do chorego w oparciu o ogólne wskazówki** [98].

Wg wytycznych PGSz 2021 w przypadku pierwszej wznowy/progresji u **chorych opornych na lenalidomid** (w tym leczonych w ramach leczenia podtrzymującego) **preferowane** jest stosowanie terapii: **PVD, DVD, KD** (dawkowanie zgodnie z ChPL; dwa razy w tyg.) oraz **PanoVd**, a u pacjentów, u których skuteczność transplantacji autologicznej trwała co najmniej 2 lata i u których nie ma przeciwwskazań rekomenduje się ponowną indukację i powtórna transplantację autologiczną. Natomiast u **chorych nieleczonych wcześniej lenalidomidem** lub tych, którzy **nie są oporni na lenalidomid** należy rozważyć: **DRD, KRd, IRD, EloRD** [94].

Z powodu ograniczeń refundacyjnych stosowanie tych terapii jest ograniczone. Terapia drugiej linii powinna obejmować **Rd** optymalnie w terapii trójlekowej **RVD** lub **RCD** [94].

U chorych ze wznową/progresją **po dwóch liniach leczenia** rekomenduje się: terapię **PD** optymalnie w skojarzeniu trójlekowym: **IzaPD** lub **EloPD** (opcjonalnie **PCD** lub **PVD**), **KD, VD, DVD**, daratumumab w monoterapii, belantamab mafodotin, bendamustynę, rozważenie przeszczepienia allogenicznego u chorych z wskaźnikami wysokiego ryzyka, w dobrym stanie biologicznym, DT-PACE jako krótkotrwałą kontrolę choroby

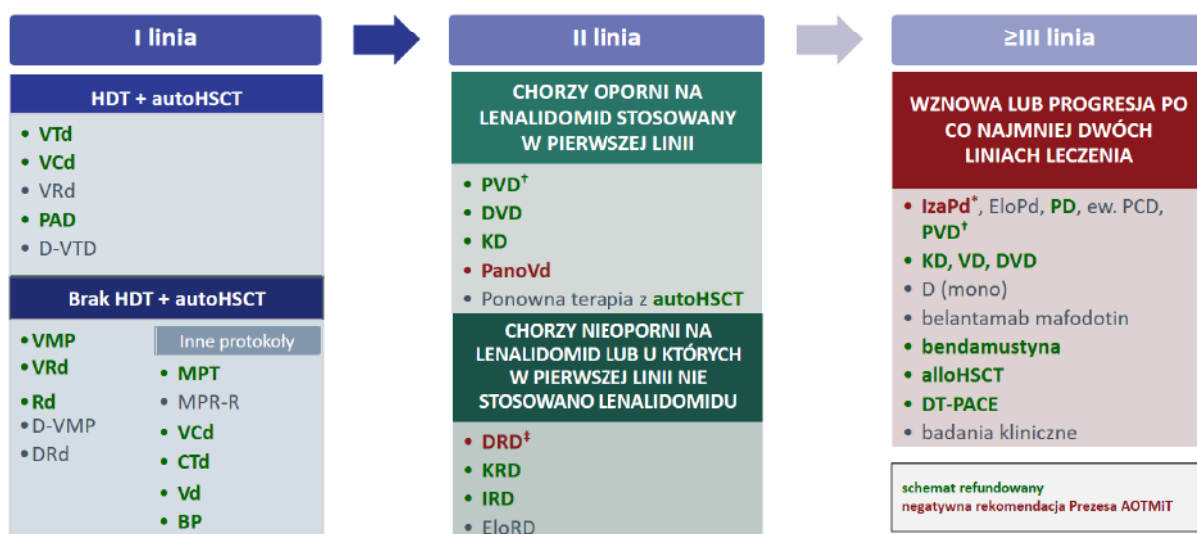
z następową konsolidacją auto lub allotransplantacją oraz udział w badaniach klinicznych, w tym szczególnie obejmujących immunoterapię [94].

Ponadto, wytyczne PTOK/PUO 2020 zalecają w każdej sytuacji włączenie chorych do badań klinicznych z nowym potencjalnie aktywnym lekiem lub schematem. W przypadku, gdy odpowiedź na poprzednio stosowany schemat trwała krócej niż 6 miesięcy, i jako opcja, gdy odpowiedź utrzymywała się dłużej, **zalecane zawsze jest 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) [98].

Schemat leczenia opornego na leczenie indukujące szpiczaka mnogiego według PGSz 2021 [98]

Przy dostępności wielu klas leków stosowanych w terapii szpiczaka plazmocytoowego 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.

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 preferencji pacjenta.



*

[†]Schemat PVD objęty refundacją w populacji pacjentów z RRMM, 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.

[‡] Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją schematu DRD w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)” na zaproponowanych warunkach. 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

2.9.2. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej

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

Tabela 25. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu pacjentów z opornym/ nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym (mnogim)

Organizacja/Rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego
<p>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2022 [81] (Version 5, March 9, 2022) wersja 5.2022</p>	<p>Terapię wcześniej leczonego szpiczaka plazmocytowego rozważa się w następujących sytuacjach klinicznych: pacjenci z nawrotem choroby po allogenicznym lub auto-HSCT; pacjenci z pierwotną progresją choroby po wstępnym autologicznym lub allogenicznym SCT; oraz pacjenci niekwalifikujący się do SCT z postępującą lub nawracającą chorobą po początkowej terapii podstawowej.</p> <p>Dostępne są różne terapie jako opcje dla wcześniej leczonego MM w zależności od wcześniejszej terapii i czasu trwania odpowiedzi. Opcje obejmują terapię ogólnoustrojową (systemową); SCT (dla kwalifikujących się pacjentów, którzy nie otrzymali SCT w ramach początkowego leczenia); lub badanie kliniczne. Dla tych, którzy mieli autologiczny SCT w ramach początkowego leczenia i mieli trwałą odpowiedź lub mieli SD, należy rozważyć drugie przeszczepienie w badaniu klinicznym lub poza nim w momencie nawrotu / progresji choroby.</p> <p>Jeżeli nawrót choroby nastąpił powyżej 6 miesięcy po zakończeniu początkowej terapii podstawowej, pacjenci mogą być leczeni ponownie według tego samego schematu podstawowego (tj. powtórzenie terapii indukcyjnej).</p> <p>Poniżej przedstawiono schematy dla pacjentów z wcześniej leczonym MM.</p> <p>Preferowane schematy leczenia wczesnych nawrotów (po 1-3 wcześniejszych terapii)*:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ VRd (bortezomib+lenalidomid+deksametazon); ▪ KRd (karfilzomib+lenalidomid+deksametazon); kategoria 1^A; ▪ DVD (daratumumab+bortezomib+deksametazon); kategoria 1); ▪ DKd (daratumumab+karfilzomib+deksametazon); kategoria 1; ▪ DRd (daratumumab+lenalidomid+deksametazon); kategoria 1; ▪ IRD (iksazomib+lenalidomid+deksametazon); kategoria 1^A; ▪ IzaKD (izatuksymab+karfilzomib +deksametazon); kategoria 1) <p>Po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w tym IMiD oraz PI, i wykazana progresja choroby w ciągu/do 60 dni od zakończenia ostatniej terapii</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ IPD (iksazomib+pomalidomid +deksametazon); ▪ PVD (pomalidomid+bortezomib+deksametazon); kategoria 1. <p>Po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w tym z udziałem lenalidomidu oraz inhibitora proteasomów</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ IzaPD (izatuksymab+pomalidomid+deksametazon); kategoria 1. ▪ DPD (daratumumab+ pomalidomid +deksametazon); kategoria 1. <p>Inne rekomendowane schematy leczenia wczesnych nawrotów (po 1-3 wcześniejszych terapii):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ BBD (bendamustyna + bortezomib + deksametazon); ▪ BRd (bendamustyna + lenalidomid + deksametazon); ▪ Bortezomib+doksorubicyna liposomalna+deksametazon; kategoria 1;

Organizacja/Rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ VCd (bortezomib+cyklofosfamid +deksametazon); ▪ KCd (karfilzomib +cyklofosfamid +deksametazon); ▪ KD (karfilzomib podawany 2 razy w tyg. + deksametazon), kategoria 1; ▪ CRD (cyklofosfamid, lenalidomid, deksametazon); ▪ DCVd (daratumumab + cyklofosfamid + bortezomib +deksametazon); ▪ EloVd (elotuzumab + bortezomib +deksametazon); ▪ EloRd (elotuzumab + lenalidomid +deksametazon); kategoria 1; ▪ ICd (ikszomib + cyklofosfamid +deksametazon); ▪ SVd (selineksor + bortezomib+ deksametazon; 1 raz w tygodniu); kategoria 1. <p>Po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w tym IMiD oraz PI, i wykazana progresja choroby w ciągu/do 60 dni od zakończenia ostatniej terapii</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ PKd (pomalidomid + karfilzomib + deksametazon); ▪ PCD (pomalidomid + cyklofosfamid + deksametazon). <p>Po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w tym z udziałem lenalidomidu oraz inhibitora proteasomów</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ EloPD (elotuzumab + pomalidomid + deksametazon). <p><u>Schematy leczenia wczesnych nawrotów użyteczne w pewnych okolicznościach (po 1-3 wcześniejszych terapii)**:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bendamustyna; ▪ Vd (bortezomib + deksametazon); kategoria 1; ▪ KCTd (karfilzomib + cyklofosfamid + talidomid + deksametazon); ▪ KD (karfilzomib raz w tygodniu + deksametazon); ▪ Wysokie dawki cyklofosfamidu lub cyklofosfamid frakcjonowany; ▪ ID (ikszomib + deksametazon); ▪ Rd (lenalidomid + deksametazon); kategoria 1^C; ▪ SDD (selineksor + daratumumab + deksametazon); ▪ VenD (wenetoklaks + deksametazon) tylko dla pacjentów z ryzykiem cytogenetycznym: t(11; 14); ▪ SKD (selineksor + karfilzomib + deksametazon); <p>Po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w tym IMiD oraz PI, i wykazana progresja choroby w ciągu/do 60 dni od zakończenia ostatniej terapii</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ PD (pomalidomid + deksametazon); kategoria 1^C; ▪ SPd (selineksor + pomalidomid + deksametazon). <p>Leczenie agresywnych postaci MM</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ DCEP (deksametazon + cyklofosfamid + etopozyd + cisplatylna); ▪ DT-PACE (talidomid + deksametazon + cisplatylna + doksorubicyna + cyklofosfamid + etopozyd) ± VTD-PACE (bortezomib + talidomid + deksametazon + cisplatylna, doksorubicyna, cyklofosfamid i etopozyd). <p>Po co najmniej 3 wcześniejszych terapiach, w tym z udziałem inhibitora proteasomów (PI) i leku immunomodulującego (IMiD) lub którzy są podwójnie oporni na PI i IMiD;</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Daratumumab. <p><u>Schematy leczenia późnych nawrotów (po >3 wcześniejszych terapiach):</u></p> <p>Po co najmniej 4 wcześniejszych terapiach, w tym z udziałem przeciwciała monoklonalnego anti-38, inhibitora proteasomów (PI) i leku immunomodulującego:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Belantamab mafodotin; ▪ Idecabtagene vicleucel; ▪ Ciltacabtagene autoleucel.

Organizacja/Rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego
<p>National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2021 [87]</p> <p>(Last update: 08 December 2021)^</p>	<p>Po co najmniej 4 wcześniejszych terapiach oraz oporności na co najmniej dwie wcześniejsze terapie PI oraz po co najmniej dwóch terapiach z udziałem IMiD oraz przeciwciała monoklonalnego anti-CD38;</p> <p>Sd (selineksor + deksametazon).</p> <hr/> <p>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii RRMM</p> <p><u>Pacjenci kwalifikujący się do przeszczepu: 2. linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Monoterapia bortezomibem (opcja terapeutyczna leczenia progresywnego szpiczaka plazmocytowego u chorych, którzy po pierwszym nawrocie otrzymali jedną wcześniejszą terapię, i którzy przeszli lub nie kwalifikują się do przeszczepu szpiku kostnego, w okolicznościach uzależnionych od odpowiedzi na leczenie); ▪ KRD (u dorosłych, którzy otrzymali jedną wcześniejszą terapię obejmującą bortezomib). <p>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 miesiące lub 12-24 miesiące po pierwszym autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych.</p> <p><u>Pacjenci niekwalifikujący się do przeszczepu: rekomendowane schematy dla 2. linii leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ KD (u dorosłych, którzy otrzymali jedną wcześniejszą terapię); ▪ KRD (u dorosłych, którzy otrzymali jedną wcześniejszą terapię obejmującą bortezomib); ▪ Rd (u dorosłych, którzy otrzymali jedną wcześniejszą terapię obejmującą bortezomib); ▪ DVD (opcja leczenia nawrotowego szpiczaka plazmocytowego u osób, które otrzymały jedną wcześniejszą terapię); ▪ Monoterapia bortezomibem (opcja terapeutyczna leczenia progresywnego szpiczaka plazmocytowego u chorych, którzy po pierwszym nawrocie otrzymali jedną wcześniejszą terapię, i którzy przeszli lub nie kwalifikują się do przeszczepu szpiku kostnego, w okolicznościach uzależnionych od odpowiedzi na leczenie). <p><u>Dalsza terapia (rekomendowane schematy w kolejnych nawrotach):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ IRD (u dorosłych z MM, którzy otrzymali dwa lub trzy wcześniejsze schematy leczenia); ▪ PanoVd (pacjenci z RRMM, którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze schematy leczenia, w tym bortezomib i lek immunomodulujący); ▪ Rd (u chorych z MM, którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze terapie); ▪ IzaPD (4 linia leczenia tj. u pacjentów z RRMM, którzy otrzymali wcześniej trzy linie leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów, i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu); ▪ Monoterapia daratumumabem (jako opcja terapeutyczna w leczeniu RRMM u osób dorosłych, u których poprzednia terapia obejmowała inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący, i u których nastąpiła progresja choroby podczas ostatniej terapii, tylko jeśli otrzymywali daratumumab po trzech wcześniejszych terapiach); <p>PD (pomalidomid, deksametazon) jako opcja terapeutyczna MM u dorosłych przy trzecim lub kolejnym nawrocie tj. po 3 poprzednich terapiach obejmujących zarówno lenalidomid, jak i bortezomib).</p> <p>IzaKD: NICE nie jest w stanie wydać rekomendacji dotyczącej stosowania w ramach NHS z powodu braku przedłożenia <i>dossier</i> do oceny.</p>

Organizacja/Rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego
<p>European Hematology Association / European Society for Medical Oncology (EHA-ESMO) 2021 [36]</p>	<p>Rekomendacje dotyczące leczenia pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem plazmocytowym:</p> <p>I. Pacjenci po pierwszym nawrocie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych drugiej linii stanowi opcję terapeutyczną dla pacjentów po przeszczepie, którzy otrzymali następnie leczenie podtrzymujące lenalidomidem, i u których początkowy okres remisji wynosił 36 miesięcy [konsensus]; 2. Pacjenci, którzy otrzymali terapię opartą na bortezomibie <u>bez lenalidomidu lub daratumumabu</u>, powinni otrzymać schemat oparty na Rd, tj. KRD (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon), DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon), IRd (iksazomib, lenalidomid, deksametazon) lub EloRD (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon) [I, A]; 3. <u>Pacjenci oporni na lenalidomid</u> mogą otrzymać PVD (pomalidomid, bortezomib, deksametazon), DKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon), IzaKD (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon) lub DVD (daratumumab, bortezomib, deksametazon), [I, A]. PVD jest terapią z najlepszymi wynikami w 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 pacjentów opornych na lenalidomid. Podobna sytuacja dotyczy schematów IzaKD i SvD (selineksor, bortezomib, deksametazon) [I, A]. 4. 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]. <p>Wskazywane schematy leczenia w zależności od terapii w 1. linii:</p> <p><u>2 linia leczenia MM po terapii VRd podawanej w 1. linii leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ KRD [I, A], DRd [I, A], EloRd [I, A], PVD [I, A], DKd [I, A], IzaKD [I, A], IRd [I, A], SvD [I, A] – dla pacjentów wrażliwych na lenalidomid; ▪ PVD [I, A], DKd [I, A], IzaKD [I, A], SvD [I, A] – dla pacjentów opornych na lenalidomid; ▪ KRD [I, A], DRd [I, A], EloRD [I, A], PVD [I, A], DKd [I, A], DVD [I, A], IzaKD [I, A], SKd [I, A], VenVd± [I, A] – dla pacjentów wrażliwych na bortezomib; ▪ DKd [I, A], IzaKD [I, A] – dla pacjentów opornych na lenalidomid i bortezomib. <p><u>2 linia leczenia MM po terapii DRd[±] podawanej w 1. linii leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ PVD, KD, EloRD, KRD, IRd, SvD, VenVd± – dla pacjentów wrażliwych na lenalidomid; ▪ PVD, KD, SvD, VenVd± – dla pacjentów opornych na lenalidomid. <p><u>2 linia leczenia MM po terapii DVMP[±] lub DVTd[±] podawanych w 1. linii leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ EloRD, KRd, IRd, VRd, SvD, KD, VenVd± – dla pacjentów wrażliwych na bortezomib; ▪ EloRD – dla pacjentów opornych na bortezomib. <p>II. Pacjenci w trzeciej i kolejnych liniach leczenia (≥3 linia leczenia):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. W przypadku pacjentów, u których obserwowano oporność na bortezomib i lenalidomid, zaleca się stosowanie DKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon) [I, A], IzaPD (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon) [I, A], IzaKD (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon) [I, A] i EloPD (elotuzumab, pomalidomid, deksametazon) [II, B]. 2. 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.

Organizacja/Rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego
	<p>3. 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. <i>T-cell engager</i>, TCE) i terapii limfocytami T posiadającymi chimeryczny receptor antygenowy (ang. <i>chimeric antigen receptor T-cell based therapy</i>, CART) u chorych opornych na trzy klasy leków.</p> <p>Szczegóły wskazywanych schematów leczenia przedstawiono poniżej:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ DKd [I, A], IzaPD [I, A], EloPD [II, B], IzaKD [I, A], DPd [II, B]† – dla pacjentów opornych na lenalidomid i bortezomib; ▪ DKd [I, A], IzaPD [I, A], EloPD [II, B], IzaKD [I, A], DPd [II, B], DVd [I, A], SVd [I, A], VenVd†† [I, A] – dla pacjentów opornych na lenalidomid oraz wrażliwych na inhibitor proteasomów; ▪ PCD [II, B], daratumumab w monoterapii [I, A] – mniej preferowane opcje leczenia (alternatywnie); ▪ Sd [II, B], belantamab mafodotin [II, B] – dla pacjentów, u których występuje oporność na inhibitor proteasomów (PI), lek immunomodulujący (IMiD) oraz przeciwciało monoklonalne anti-38 (potrójna oporność); ▪ Badanie kliniczne. <p>Objaśnienia poziomu dowodów naukowych oraz kategorii rekomendacji przedstawiono w załączniku 9.2.</p>
<p>International Myeloma Working Group (IMWG) 2021 [58]</p>	<p>Pierwszy nawrót:</p> <p>W przypadku wystąpienia pierwszego nawrotu szpiczaka plazmocytoowego należy rozważyć auto-HSCT u pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chorzy bez oporności na lenalidomid: <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Preferowane</u> opcje terapeutyczne: DRD (daratumumab, lenalidomid, deksametazon) lub KRD (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon); ○ <u>Alternatywne</u> opcje terapeutyczne: DVD (daratumumab, bortezomib, deksametazon), KD (karfilzomib, deksametazon), DKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon), IzaKD (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon), IRd (iksazomib, lenalidomid, deksametazon), EloRD (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: <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Preferowane</u> opcje terapeutyczne: PVD (pomalidomid, bortezomib, deksametazon), DKD (daratumumab, karfilzomib, deksametazon) lub IzaKD (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon); ○ <u>Alternatywne</u> opcje terapeutyczne: DVD (daratumumab, bortezomib, deksametazon), KD (karfilzomib, deksametazon); ○ <u>Inne</u> 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), lub VMP (bortezomib, melfalan, prednizon).

Organizacja/Rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego
	<p>Kolejne nawroty (drugi i kolejne):</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Preferowane</u> opcje terapeutyczne: każde opcje terapeutyczne dla pierwszego nawrotu, które nie były jeszcze stosowane; IzaPD (izatuzumab, pomalidomid, deksametazon), DKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon), DPd (daratumumab, pomalidomid, deksametazon) lub IzaKD (izatuzumab, karfilzomib, deksametazon) (na podstawie badań III fazy), lub ELoPD (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) ○ <u>Alternatywne</u> opcje terapeutyczne: selineksor, panobinostat z inhibitorem proteasomu, VdT-PACE, belantamab mafodotin (4 linia) ○ <u>Inne</u> opcje terapeutyczne (w fazie badań): melflufen, terapia ukierunkowana na BCMA, w tym terapia limfocytami T posiadającymi chimeryczny receptor antygenowy (CART) lub przeciwciałami bispecyficznymi, wenetoklaks u pacjentów z t(11; 14) lub wysokim poziomem BCL2. <p>Dostępną opcją terapeutyczną w przypadku nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego jest również przeszczep komórek macierzystych.</p>
<p>National Cancer Institute (NCI) 2021 [84]</p>	<p>Leczenie nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego wg NCI 2021:</p> <p>Celem leczenia jest unikanie objawów i negatywnych konsekwencji nawrotu choroby. Początek terapii może być opóźniony w przypadku powolnej progresji choroby lub dobrego stanu sprawności. Dostępne są następujące opcje leczenia w RRMM:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Przeciwciała monoklonalne: daratumumab (wyniki badań klinicznych dla połączeń DVD, DRd, DKd i daratumumabu w monoterapii), elotuzumab (wyniki badań klinicznych dla połączeń ELoPD, EloRD); ▪ Inhibitory proteasomu: bortezomib (wyniki badań klinicznych dla monoterapii i połączeń takich jak: VMP, VTP), karfilzomib (wyniki badań klinicznych dla połączeń KRd, KD), iksazomib (wyniki badań klinicznych dla połączenia IRd), ▪ Leki immunomodulujące: pomalidomid (wyniki badań klinicznych dla połączeń ELoPD, PVD, PD), lenalidomid (wyniki badań klinicznych dla połączenia Rd), talidomid (wyniki badań klinicznych dla połączenia MPT); ▪ Pozostałe opcje leczenia: chemioterapia (połączenia MP, VAD [winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon], CVd), komórki T CAR, selineksor (wyniki badań klinicznych dla połączenia Sd), wenetoklaks, inhibitory deacetylazy histonowej (połączenie PanoVD), terapia ukierunkowana na BCMA; kortykosteroidy (np. deksametazon). <p>W wytycznych nie podano szczegółowej ścieżki terapeutycznej chorych na nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego. Przedstawiono jedynie dowody kliniczne dla poszczególnych leków.</p>

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

* Kolejność wymienianych schematów nie wskazuje na porównywalną skuteczność;

**Jeśli jako początkową terapię indukcyjną zastosowano schemat wymieniony dla wcześniej leczonego szpiczaka mnogiego, a okres nawrotu choroby wynosi >6 miesięcy, można powtórzyć ten sam schemat;

^Zgodnie z informacjami na stronie (<https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-pathways/we-are-withdrawing-our-nice-pathways-service>) o wycofaniu się z *NICE Pathways*. W tabeli przedstawione zostały ostatnie dostępne wytyczne *NICE Pathways*.

^A Badania kliniczne z tymi schematami obejmowały głównie pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni lenalidomidem lub ze szpiczakiem plazmocytoowym (mnoгим) wrażliwym na lenalidomid. U pacjentów z chorobą oporną na lenalidomid należy rozważyć zastosowanie schematu 3-lekowego bez lenalidomidu.

^C Do rozważenia zastosowanie lenalidomidu jako pojedynczego leku lub pomalidomidu dla pacjentów nietolerujących kortykosteroidów;

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

¥Wszystkie zalecenia dla pacjentów, którzy w 1 linii leczenia otrzymują terapie opartą na DAR opierają się na konsensusie, ponieważ nie ma badań oceniających schematy leczenia 2 linii, które obejmowałyby pacjentów opornych na DAR lub otrzymujących DAR;

†Dla DPd opublikowane są tylko dane dla fazy IB; †† Dla pacjentów z t(11; 14) lub wysoki poziom BCL2.

INTERWENCJA (IzaKD):

Produkt leczniczy Sarclisa® jest nowym lekiem, który w analizowanym schemacie IzaKD został niedawno dopuszczony do obrotu (tj. 31 marca 2021 r.) w Stanach Zjednoczonych [42] oraz na terenie Unii Europejskiej (19 kwiecień 2021 r.) w zakresie rozszerzenia o wnioskowane wskazanie [39].

Najbardziej aktualne wytyczne kliniczne (NCCN 2022, EHA-ESMO 2021, IMWG 2021) wymieniają wnioskowaną terapię tj. izatuksymab w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem w leczeniu szpiczaka plazmocytozy:

- **Wytyczne NCCN 2022 [81]** wskazują na zastosowanie IzaKD jako jedną z **preferowanych opcji leczenia wczesnych nawrotów** tj. u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1-3 wcześniejszych terapii MM (jakość dowodów: kategoria 1).
- **Terapia IzaKD jest rekomendowana (zalecana) przez EHA-ESMO 2021 [36] w leczeniu drugich i kolejnych nawrotów (≥3 linii leczenia RRMM) dla pacjentów opornych na LEN i BOR [I, A] oraz opornych na LEN oraz wrażliwych na inhibitor proteasomów [I, A].** Ponadto, wytyczne EHA-ESMO wskazują, że **ocenianą interwencją IzaKD [I, A] mogą otrzymywać** pacjenci po pierwszym nawrocie (tj. 2 linia leczenia MM), którzy są oporni na LEN.
- **Podobnie wytyczne IMWG 2021 [58] wymieniają IzaKD jako preferowaną opcję terapeutyczną, zarówno w leczeniu drugich i kolejnych nawrotów (≥3 linii leczenia RRMM), jak również w leczeniu pierwszego nawrotu (2 linia leczenia) u pacjentów opornych na LEN oraz jako alternatywna opcja dla pacjentów bez oporności na LEN.**

Natomiast, aktualne wytyczne NICE 2021 nie są w stanie wydać rekomendacji dotyczącej stosowania IzaKD w leczeniu RRMM z powodu braku przedłożenia przez podmiot odpowiedzialny *dossier* do oceny.

Podsumowując, wnioskowana interwencja jest zalecana w populacji pacjentów z opornym i/lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozym, zarówno w leczeniu pierwszego, drugiego, jak i kolejnych nawrotów, szczególnie u pacjentów opornych na lenalidomid.

KOMPARATOR (TECHNOLOGIA ALTERNATYWNA):

Wszystkie opisywane wytyczne rekomendują zastosowanie schematów wielolekowych u pacjentów z opornym i/lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozym, a wybór leczenia uzależniony jest od wielu czynników, m.in.: rodzaju, skuteczności i tolerancji poprzedniego leczenia, liczby wcześniejszych linii leczenia, odstępu czasu od poprzedniego leczenia, czy rodzaju nawrotu.

Amerykańskie wytyczne **NCCN 2022 [81]** wskazują, iż preferowaną opcją leczenia wczesnych nawrotów (po 1-3 wcześniejszych terapiach) są schematy 3-lekowe oparte na: daratumumabie (**DVD, DKd, DRd**), izatuksymabie (**IzaKD**), czy schemacie Rd (**VRd, IRD**). Według najnowszych wytycznych **NCCN 2022** schemat 2–lekowy **KD** jest wymieniany jako **inna rekomendowana opcja terapeutyczna leczenia wczesnych nawrotów** (karfilzomib stosowany wg ChPL: 2 razy w tyg.).

Natomiast według wytycznych **NICE z 2021 roku [87]** schemat **KD** jest **rekomendowany u pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu, którzy otrzymali jedną wcześniejszą terapię (2 linia leczenia RRMM)**. Wśród innych schematów leczenia dedykowanych co najmniej drugiej linii leczenia RRMM wymienia się: **KRd**,

Rd, DVD oraz **monoterapie bortezomibem** (opcja terapeutyczna leczenia progresywnego MM). W przypadku wystąpienia drugiego i kolejnych nawrotów wytyczne NICE 2021 wymieniają: **PD** (po 3 poprzednich terapiach obejmujących zarówno lenalidomid, jak i bortezomib), **IRD** (jako 3 lub 4 linia terapii), **Rd** (jako ≥ 3 linia leczenia), **PVD** (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze schematy leczenia, w tym bortezomib i środek immunomodulujący) oraz **monoterapię daratumumabem** (u pacjentów u których poprzednia terapia obejmowała inhibitor proteasomu i immunomodulator, i których choroba postępowała podczas ostatniej terapii, tylko jeśli otrzymali daratumumab po 3 poprzednich terapiach).

Aktualne wytyczne europejskie **EHA-ESMO** z 2021 r. [36] u pacjentów **po pierwszym nawrocie, którzy otrzymali terapię opartą na bortezomibie** (bez lenalidomidu lub daratumumab), rekomendują 3-lekowy schemat oparty na **Rd (KRD, DRd, IRd lub EloRD)**, natomiast u chorych opornych na lenalidomid – **PVD, DKd, IzaKD lub DVD**. Z kolei w leczeniu drugich i kolejnych nawrotów (**≥ 3 linia leczenia RRMM**) dla pacjentów, którzy uprzednio stosowali lub wykazują oporność na LEN i BOR **rekomendują zastosowanie oprócz ocenianej interwencji (IzaKD)** takie schematy jak: **DKd [I, A], IzaPD [I, A], EloPD [II, B], oraz DPd [II, B]**.

Według wytycznych **IMWG** z 2021 roku [58] w przypadku **pierwszego nawrotu** u pacjentów **bez oporności na LEN** zaleca się stosowanie schematów: **DRD lub KRD** lub alternatywnie: **DVD, KD**, natomiast w przypadku chorych opornych na LEN preferowane opcje terapeutyczne to: **PVD, DKD** oraz **IzaKD**, a wśród alternatywnych schematów wymienia się **DVD** oraz **KD**. W leczeniu drugiego i następnym nawrotów **IMWG 2021** wskazuje, że preferowane jest zastosowanie każdej opcji terapeutycznej dla pierwszego nawrotu, która nie była jeszcze stosowana: **IzaPD, DKd, DPd lub IzaKD lub EloPD lub KPd** lub alternatywnie: **DVD, KD**.

Najnowsze wytyczne **NCI 2021** podkreślają, że celem leczenia jest unikanie objawów i negatywnych konsekwencji nawrotu choroby. W wytycznych nie podano szczegółowej ścieżki terapeutycznej chorych na nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego. Przedstawiono jedynie dowody kliniczne dla poszczególnych terapii, wśród których znajdują się leki z grupy: przeciwciał monoklonalnych (daratumumab: **DVD, DRd, DKd, D**; elotuzumab: **EloPD, EloRD**), inhibitorów proteasomów (bortezomib: **VMP, VTP**; karfilzomib: **KRD, KD**; iksazomib: **IRD**), leków immunomodulujących (pomalidomid: **EloPD, PVD, PD**; lenalidomid: **Rd**; talidomid: **MPT**) oraz inne (chemioterapia, komórki T-CAR, selineksor, wenetoklaks, inhibitory deacetylazy histonowej, terapia ukierunkowana na BCMA; kortykosteroidy).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
	<p>[Redacted text]</p>
	<p>[Redacted text]</p>
	<p>[Redacted text]</p>
	<p>[Redacted text]</p>
	<p>[Redacted text]</p>
	<p>[Redacted text]</p>
	<p>[Redacted text]</p>

3. INTERWENCJA [21]

3.1. Informacje o interwencji ocenianej

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Sarclisa® (substancja czynna: izatuksymab) w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem podawany we wlewie dożylnym. Na potrzeby niniejszej analizy wnioskowana terapia będzie określana skrótem: IzaKD.

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) lek należy do grupy farmakoterapeutycznej: Przeciwciała monoklonalne, izatuksymab, kod ATC: L01XC38. Produkt leczniczy Sarclisa® jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia.

Wszystkie informacje dotyczące ocenianej interwencji zostały przedstawione na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Sarclisa® (izatuksymab) (ChPL; ostatnia aktualizacja na stronie EMA: 04 luty 2022 r.) [21]. Charakterystyki leków: karfilzomib i deksametazon przedstawiono w Rozdziale 4.3.1. W tabeli poniżej zestawiono podstawowe informacje dotyczące wnioskowanego produktu leczniczego Sarclisa®.

Tabela 27. Podstawowe informacje dla produktu leczniczego Sarclisa® [21, 37]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa, postać farmaceutyczna	Sarclisa®, 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Skład jakościowy i ilościowy	1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 20 mg izatuksymabu. Każda fiołka zawiera 100 mg izatuksymabu w 5 ml koncentratu (100 mg/5ml). Każda fiołka zawiera 500 mg izatuksymabu w 25 ml koncentratu (500 mg/25ml). Izatuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym (mAb) klasy immunoglobulin G1 (IgG1), wytwarzanym z linii komórek ssaków (jajnika chomika chińskiego, ang. <i>Chinese Hamster Ovary, CHO</i>).
Wygląd produktu leczniczego	Lek Sarclisa® jest koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji. Jest to roztwór w kolorze od bezbarwnego do jasnożółtego, zasadniczo niezawierający widocznych cząstek stałych. Lek Sarclisa® jest dostarczany w pudełku tekturowym zawierającym 1 lub 3 szklane fiołki.
Kod ATC, grupa terapeutyczna	L01XC38, Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w UE	30 maja 2020 r. [21]
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w UE we wnioskowanym wskazaniu	19 kwietnia 2021 r. [39]
Numer(-y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/20/1435/001; EU/1/20/1435/002; EU/1/20/1435/003
Podmiot odpowiedzialny	Sanofi-Aventis Groupe ; 54 rue La Boétie ; 75008 Paris ; Francja
Status leku sierociego (TAK/NIE)	NIE [38]^
Status refundacyjny w Polsce	Aktualny brak finansowania w ramach wykazu leków refundowanych w Polsce

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

25 lutego 2021 r. produkt leczniczy Sarclisa® uzyskał pozytywną opinię CHMP w zakresie rozszerzenia o wskazanie do stosowania w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia [27]. Z dniem 19 kwietnia 2021 r. lek w ww.

wskazaniu został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej [39]. Z kolei, 31 marca 2021 r. wnioskowana terapia została zatwierdzona przez FDA do stosowania w Stanach Zjednoczonych we wskazaniu: izatuksymab stosowany w skojarzeniu z karfilzomibem oraz deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej od 1 do 3 linii leczenia [42].

A zatem, wskazanie rejestracyjne dla schematu IzaKD, które obowiązuje na terenie Unii Europejskiej (UE) jest szersze (≥ 2 linia leczenia szpiczaka mnogiego), niż wskazanie rejestracyjne obowiązujące na terenie Stanów Zjednoczonych (ograniczone do 2-4 linii leczenia RRMM). Populacja rejestracyjna w UE jest szersza, niż populacja pacjentów włączonych do badania IKEMA, a w Stanach Zjednoczonych zachowana została zgodność w zakresie populacji (tj. populacja rejestracyjna jest tożsama z populacją w badaniu IKEMA).

3.2. Mechanizm działania

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

W warunkach *in vitro* izatuksymab:

- działa na mechanizmy zależne od fragmentu Fc IgG, w tym na: cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał (ang. *antibody dependent cell mediated cytotoxicity*, ADCC), fagocytozę komórkową zależną od przeciwciał (ang. *antibody dependent cellular phagocytosis*, ADCP) i cytotoksyczność zależną od dopełniacza (ang. *complement dependent cytotoxicity*, CDC). Ponadto izatuksymab może spowodować śmierć komórek nowotworowych w wyniku indukcji apoptozy w mechanizmie niezależnym od fragmentu Fc;
- blokuje aktywność enzymatyczną białka CD38, które katalizuje syntezę i hydrolizę cyklicznej ADP-rybozy (cADPR), związku mobilizującego wapń. Izatuksymab hamuje produkcję cADPR z zewnątrzkomórkowego dwunukleotydu nikotynamido-adeninowego (NAD) w komórkach szpiczaka mnogiego;
- może aktywować komórki NK bez obecności docelowych komórek guza z ekspresją białka CD38;
- podawany w monoterapii – we krwi obwodowej obserwowano zmniejszenie bezwzględnych liczb komórek NK CD16+ i CD56+, limfocytów B CD19+, limfocytów T CD4+ i limfocytów T_{REG} (CD3+, CD4+, CD25+, CD127-);

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

3.3. Wskazanie do stosowania (na podstawie ChPL)

Produkt leczniczy Sarclisa® jest wskazany do stosowania w:

- skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, 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;
- skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia.

3.4. Zalecane dawkowanie i sposób podania we wnioskowanym wskazaniu

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

Premedykacja

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

- deksametazon w dawce 20 mg (dożylnie w dniach wykonywania wlewów izatuksymabu i (lub) karfilzomibu oraz doustnie w pozostałe dni): kiedy jest podawany w skojarzeniu z izatuksymabem i karfilzomibem,
- paracetamol w dawce od 650 mg do 1000 mg, doustnie (lub równoważny lek),
- difenhydramina w dawce od 25 mg do 50 mg, dożylnie lub doustnie (lub równoważny lek [np. cetyryzyna, prometazyna, dekschlorfeniramina]). Podczas co najmniej pierwszych 4 wlewów preferowana jest droga dożylna.

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

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

Postępowanie w przypadku neutropenii

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

Dawkowanie we wnioskowanym wskazaniu (IzaKD)

Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Sarclisa® wynosi 10 mg/kg masy ciała, podawane we wlewie dożylnym w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem (schemat leczenia IzaKD), zgodnie ze schematem:

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

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

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

Dostosowanie dawki

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

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

Szczególne grupy pacjentów

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

Sposób podawania

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

Przygotowanie do podania dożylnego

Przygotowanie roztworu do infuzji musi się odbywać w warunkach aseptycznych.

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

Podawanie

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

Usuwanie

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

Szybkość wlewu

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

Tabela 28. Szybkości wlewu produktu leczniczego Sarclisa®

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

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

- U pacjentów wymagających interwencji (stopień 2, umiarkowane reakcje związane z wlewem), należy rozważyć tymczasowe przerwanie wlewu i można podać dodatkowe produkty lecznicze o działaniu objawowym. Po wystąpieniu poprawy objawów do stopnia ≤ 1 (reakcja łagodna) wlew produktu leczniczego Sarclisa® można wznowić z szybkością odpowiadającą połowie szybkości początkowej, ze ścisłą obserwacją pacjenta i stosowaniem leczenia wspomagającego, odpowiednio do potrzeb. Jeżeli objawy nie nawrócą po 30 minutach, szybkość wlewu można zwiększyć do szybkości początkowej, a następnie można ją zwiększać stopniowo w sposób przedstawiony w Tabeli 28.
- Jeżeli objawy szybko nie ustąpią lub nie ulegną poprawie do stopnia ≤ 1 po przerwaniu wlewu produktu leczniczego Sarclisa®, nawrócą po początkowej poprawie po zastosowaniu odpowiednich produktów leczniczych lub będą wymagać hospitalizacji, bądź będą miały charakter zagrażający życiu (stopień ≥ 3), leczenie produktem leczniczym Sarclisa® należy przerwać na stałe i zastosować dodatkowe leczenie wspomagające, odpowiednio do potrzeb.

3.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Izatuksymab nie wpływa na farmakokinetykę pomalidomidu ani karfilzomibu i odwrotnie.

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

3.6. Przeciwwskazania

Przeciwwskazania do stosowania produktu leczniczego Sarclisa®:

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.7. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

- **Identyfikowalność:** w celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.
- **Reakcje związane z wlewem:** Reakcje związane z wlewem, w większości łagodne lub umiarkowane, obserwowano u 38,2% pacjentów leczonych produktem leczniczym Sarclisa® w badaniu ICARIA-MM oraz u 45,8% pacjentów leczonych IzaKD w badaniu IKEMA. W badaniu ICARIA-MM wszystkie reakcje związane z wlewem rozpoczęły się w trakcie pierwszego wlewu produktu leczniczego Sarclisa® i ustąpiły w tym samym dniu w przypadku 98% wlewów. Do najczęstszych objawów reakcji związanych z wlewem należały duszność, kaszel, dreszcze i nudności. Najczęstsze ciężkie objawy przedmiotowe i podmiotowe obejmowały nadciśnienie, duszność i skurcz oskrzeli. W badaniu IKEMA, reakcje na wlew wystąpiły w dniu wlewu w 99,2% przypadków. W przypadku pacjentów leczonych IzaKD, u których wystąpiły reakcje związane z wlewem, u 94,4% reakcje wystąpiły w pierwszym cyklu leczenia. Wszystkie reakcje związane z wlewem ustąpiły. Do najczęstszych objawów reakcji związanych z wlewem należał kaszel, duszność, przekrwienie błony śluzowej nosa, wymioty i nudności. Najczęstsze ciężkie objawy przedmiotowe i podmiotowe obejmowały nadciśnienie i duszność. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia i nasilenia reakcji związanych z wlewem, u pacjentów należy zastosować przed wlewem produktu leczniczego Sarclisa® premedykację z użyciem paracetamolu, difenhydraminy lub równoważnych produktów leczniczych; deksametazon należy stosować zarówno w ramach premedykacji, jak i leczenia szpiczaka. Przez cały czas podawania wlewu produktu leczniczego Sarclisa® należy często monitorować podstawowe parametry życiowe. W razie potrzeby należy przerwać wlew produktu leczniczego Sarclisa® i zapewnić odpowiednie środki medyczne i wspomagające. W przypadku, gdy objawy nie ulegną poprawie do stopnia ≤ 1 po przerwaniu wlewu produktu leczniczego Sarclisa®, utrzymują się lub pogarszają pomimo zastosowania odpowiednich produktów leczniczych lub będą

wymagać hospitalizacji, bądź będą miały charakter zagrażający życiu, leczenie produktem leczniczym Sarclisa® należy przerwać na stałe i wdrożyć właściwe leczenie.

- **Neutropenia:** W przypadku pacjentów leczonych IzaPD występowała neutropenia stwierdzona na podstawie nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych u 96,1% pacjentów i jako działanie niepożądane¹ u 46,7% pacjentów, w tym neutropenia stopnia 3-4 stwierdzona na podstawie nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych u 84,9% pacjentów i jako działanie niepożądane u 45,4% pacjentów. Powikłania neutropeniczne obserwowano u 30,3% pacjentów, w tym u 11,8% wystąpiła gorączka neutropeniczna, a u 25,0% neutropeniczne zakażenie. W przypadku pacjentów leczonych IzaKD występowała neutropenia stwierdzona na podstawie nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych u 54,8% pacjentów i jako działanie niepożądane u 4,5% pacjentów, w tym neutropenia stopnia 3- 4 stwierdzona na podstawie nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych u 19,2% pacjentów (w tym u 17,5% stopnia 3 i 1,7 stopnia 4) i jako działanie niepożądane u 4,0% pacjentów. Powikłania neutropeniczne obserwowano u 2,8% pacjentów, w tym u 1,1% wystąpiła gorączka neutropeniczna, a u 1,7% neutropeniczne zakażenie. W trakcie leczenia należy okresowo wykonywać badania morfologii krwi. Pacjentów z neutropenią należy obserwować w celu wykrycia objawów zakażenia. Nie jest zalecane zmniejszanie dawki produktu leczniczego Sarclisa®. Należy rozważyć opóźnienie podawania kolejnych dawek produktu leczniczego Sarclisa® i zastosowanie czynników stymulujących tworzenie kolonii (np. G-CSF), aby ograniczyć ryzyko rozwoju neutropenii.
- **Zakażenia:** Podczas stosowania produktu leczniczego Sarclisa® stwierdzano zwiększoną częstość występowania zakażeń, w tym stopnia ≥ 3 , głównie zapalenia płuc, zakażeń górnych dróg oddechowych i zapalenia oskrzeli. Pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Sarclisa® należy ściśle obserwować pod kątem objawów zakażenia i w razie jego wystąpienia zastosować u nich odpowiednie, standardowe leczenie. W trakcie leczenia można rozważyć zastosowanie profilaktyki antybiotykowej, przeciwwirusowej i przeciwwirusowej.
- **Wtórne nowotwory złośliwe:** W badaniu ICARIA-MM opisano wystąpienie wtórnych nowotworów złośliwych (ang. *second primary malignancies*, SPM) u 6 pacjentów (3,9%) leczonych IzaPD i u 1 pacjenta (0,7%) lezonego PD, w tym raka skóry u 4 pacjentów leczonych IzaPD i u 1 pacjenta lezonego PD. Pacjenci kontynuowali leczenie po resekcji raka skóry. W badaniu IKEMA opisano wystąpienie SPM u 13 pacjentów (7,3%) leczonych IzaKD oraz u 6 pacjentów (4,9%) leczonych KD. SPM był nowotworem skóry u 9 pacjentów (5,1%) leczonych IzaKD i u 3 pacjentów (2,5%) leczonych KD, SPM był nowotworem litym innym niż rak skóry u 5 pacjentów (2,8%) leczonych IzaKD i u 4 pacjentów (3,3%) leczonych KD. Jeden pacjent (0,6%) w grupie pacjentów leczonych IzaKD i jeden pacjent (0,8%) w grupie KD miał zarówno raka skóry, jak i nowotwory lite inne niż rak skóry. Pacjenci z rakiem skóry kontynuowali leczenie po resekcji raka skóry. Guzy lite inne niż rak skóry rozpoznano w ciągu 3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia u 3 pacjentów (1,7%) leczonych IzaKD i u 2 pacjentów (1,6%) leczonych KD. Ogólna częstość występowania SPM u wszystkich pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Sarclisa® wynosi 3,6%. Lekarze powinni dokładnie ocenić pacjentów przed leczeniem i w trakcie leczenia, zgodnie z wytycznymi Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (ang. *International Myeloma Working Group*, IMWG) dotyczącymi rozwoju SPM i rozpocząć leczenie, jak wskazano.
- **Wpływ na wyniki badań serologicznych (pośredniego testu antyglobulinowego):** Izatuksymab wiąże się z białkiem CD38 na powierzchni erytrocytów i może powodować fałszywie dodatnie wyniki

¹ Wyniki hematologicznych badań laboratoryjnych zgłaszano jako działania niepożądane tylko wtedy, gdy prowadziły do przerwania leczenia i (lub) modyfikacji dawki i (lub) spełniły kryterium ciężkich działań niepożądanych.

pośredniego testu antyglobulinowego (pośredniego odczynu Coombsa). Aby uniknąć potencjalnych problemów z przetaczaniem erytrocytów, u pacjentów leczonych produktem leczniczym Sarclisa® należy wykonać oznaczenia grupy krwi i badania przesiewowe przed pierwszym wlewem. Można rozważyć wykonanie badań fenotypu przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Sarclisa®, zgodnie z lokalnie obowiązującymi zasadami. Jeżeli leczenie produktem leczniczym Sarclisa® zostało już rozpoczęte, należy o tym poinformować bank krwi. Pacjentów należy monitorować pod kątem teoretycznego ryzyka hemolizy. W razie konieczności przetoczenia krwi w trybie pilnym, można podać bez próby krzyżowej erytrocyty zgodne w układzie ABO i Rh, zgodnie z zasadami obowiązującymi w miejscowym banku krwi. Brak jest obecnie dostępnych informacji na temat tego, jak długo po podaniu ostatniego wlewu może utrzymywać się wpływ produktu leczniczego Sarclisa®, zaburzający wyniki pośredniego odczynu Coombsa. Na podstawie okresu półtrwania izatuksymabu ocenia się, że dodatni wynik tego badania spowodowany przez izatuksymab może się utrzymywać przez około 6 miesięcy po jego ostatnim wlewie.

- **Wpływ na ocenę odpowiedzi całkowitej:** Izatuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG typu kappa, które jest wykrywalne za pomocą zarówno elektroforezy białek surowicy (ang. *serum protein electrophoresis*, SPE), jak i immunofiksacji (ang. *immunofixation electrophoresis*, IFE), stosowanym w monitorowaniu klinicznym endogennego białka M. To może wpływać na dokładność oceny odpowiedzi całkowitej u niektórych pacjentów z białkiem szpiczakowym klasy IgG typu kappa. W celu wykrycia tego wpływu oceniano 22 pacjentów w grupie leczonej IzaPD, którzy spełniali kryteria bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (ang. *Very Good Partial Response*, VGPR), z jedynie resztkowym dodatnim wynikiem w badaniu metodą immunofiksacji. Próbkę surowicy pobrane od tych pacjentów oceniano metodą spektrometrii masowej w celu oddzielenia sygnału izatuksymabu od sygnału białka M szpiczaka. W grupie pacjentów leczonych IzaKD, spośród 27 pacjentów, u których stwierdzono potencjalny wpływ leczenia i zbadanych za pomocą spektrometrii masowej na poziomie czułości testu immunofiksacji (25 mg/dl), u 15 pacjentów bez całkowitej odpowiedzi na leczenie (ang. *non-Complete Response*, non-CR) zgodnie z oceną Niezależnej Komisji (ang. *Independent Review Committee*, IRC) nie stwierdzono wykrywalnego resztkowego białka M szpiczaka. Spośród tych 15 pacjentów, 11 pacjentów miało komórki plazmatyczne w szpiku kostnym <5%. Wskazuje to, że u 11 dodatkowych z 179 pacjentów leczonych IzaKD (6,1%) może wystąpić całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *Complete Response*, CR) jako najlepsza odpowiedź, prowadząca do potencjalnego odsetka CR na poziomie 45,8%.
- **Pacjenci w podeszłym wieku:** dane dotyczące populacji pacjentów w podeszłym wieku ≥85 lat są ograniczone.

3.8. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

- **Kobiety w wieku rozrodczym** leczone izatuksymabem powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i 5 miesięcy po jego zakończeniu.
- **Ciąża:** brak dostępnych danych dotyczących stosowania izatuksymabu u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach nad toksycznym wpływem izatuksymabu na reprodukcję. Wiadomo, że przeciwciała monoklonalne będące immunoglobuliną klasy G1 przenikają przez łożysko po pierwszym trymestrze ciąży. Nie zaleca się stosowania izatuksymabu u kobiet w ciąży.
- **Karmienie piersią:** nie wiadomo, czy izatuksymab przenika do mleka kobiecego. Wiadomo, że ludzkie IgG przenikają do mleka kobiecego w trakcie pierwszych kilku dni po porodzie, jednak wkrótce ich stężenie zmniejsza się do niskiego poziomu; nie można jednak wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego

piersią w tym krótkim okresie zaraz po porodzie. W odniesieniu do tego okresu należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy zakończyć/przerwać leczenie izatuksymabem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla kobiety. Później izatuksymab można stosować w okresie karmienia piersią, jeśli jest to konieczne ze względów klinicznych.

- **Płodność:** nie są dostępne dane z badań z udziałem ludzi i na zwierzętach, które pozwoliłyby na ustalenie potencjalnego wpływu izatuksymabu na płodność u pacjentów płci męskiej i żeńskiej.

3.9. Działania niepożądane (dla schematu IzaKD)

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

Działania niepożądane zgłoszono u 177 pacjentów, którzy otrzymali IzaKD, przy medianie czasu trwania ekspozycji wynoszącej 80 tygodni w badaniu IKEMA.

Tabela 29. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych izatuksymabem w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem (IKEMA)^a [21]

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości	Częstość występowania (%) (N=177)	
			Wszystkie stopnie	Stopień ≥ 3
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc ^{bc}	Bardzo często	28,8%	20,9%
	Zakażenie górnych dróg oddechowych*	Bardzo często	36,2%	3,4%
	Zapalenie oskrzeli*	Bardzo często	22,6%	2,3%
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie*	Bardzo często	36,7%	20,3%
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone nowotwory (w tym torbiele i polipy)	Rak skóry*	Często	5,1%	0,6%
	Guzy łagodne inne niż rak skóry	Często	3,4%	1,7%
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia ^d	Często	4,5%	4,0%
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna ^e	Niezbyt często	0,3%	0,3%
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność*	Bardzo często	27,7%	5,1%
	Kaszel*	Bardzo często	19,8%	0%
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka*	Bardzo często	36,2%	2,8%
	Wymioty*	Bardzo często	15,3%	1,1%
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie*	Bardzo często	28,2%	3,4%

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości	Częstość występowania (%) (N=177)	
			Wszystkie stopnie	Stopień ≥3
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcja związana z wlewem ^{c*}	Bardzo często	45,8%	0,6%

^a W tabeli powyżej podano tylko zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE). Wyniki hematologicznych badań laboratoryjnych podano w Tabeli 30

^b „Zapalenie płuc” to określenie zbiorcze obejmujące następujące terminy: atypowe zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*, zapalenie płuc, grypowe zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Legionella*, paciorkowcowe zapalenie płuc, wirusowe zapalenie płuc i posocznica płucna; ^c Patrz „Opis wybranych działań niepożądanych”.

^d Wyniki hematologicznych badań laboratoryjnych rejestrowano jako TEAE tylko wtedy, gdy prowadziły do przerwania leczenia i (lub) modyfikacji dawki, i (lub) spełniły kryterium ciężkich działań niepożądanych.

* Na podstawie wyników z badań klinicznych dotyczących szpiczaka mnogiego; * Bez stopnia 4 lub 5

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (≥20%) są reakcje związane z wlewem (45,8%), nadciśnienie (36,7%), biegunka (36,2%), zakażenie górnych dróg oddechowych (36,2%), zapalenie płuc (28,8%), zmęczenie (28,2%), duszność (27,7%), bezsenność (23,7%), zapalenie oskrzeli (22,6%) i ból pleców (22,0%). Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 59,3% pacjentów otrzymujących IzaKD. Najczęstszym ciężkim działaniem niepożądanym jest zapalenie płuc (21,5%). Trwałe przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych zgłoszono u 8,5% pacjentów leczonych IzaKD. Działania niepożądane zakończone zgonem w czasie leczenia zgłoszono u 3,4% pacjentów leczonych IzaKD (te, które występowały u ponad 1% pacjentów to zapalenie płuc i niewydolność serca, oba występujące u 1,1% pacjentów).

Tabela 30. Odchylenia od normy w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych u pacjentów otrzymujących IzaKD w porównaniu z KD (IKEMA) [21]

Parametr laboratoryjny	IzaKD [N=177], %			KD [N=122], %		
	Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4	Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4
Niedokrwistość	99,4%	22,0%	0%	99,2%	19,7%	0%
Neutropenia	54,8%	17,5%	1,7%	43,4%	6,6%	0,8%
Limfopenia	94,4%	52,0%	16,9%	95,1%	43,4%	13,9%
Małopłytkowość	94,4%	18,6%	11,3%	87,7%	15,6%	8,2%

Mianownikiem przyjętym do obliczenia wartości procentowej jest liczba pacjentów z co najmniej 1 oceną badania laboratoryjnego w trakcie uwzględnianego okresu obserwacji.

3.10. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji

Przegląd rekomendacji finansowych przeprowadzono dla ocenianej interwencji – izatuksymab (produkt leczniczy Sarclisa®) stosowanego w skojarzeniu z karfilzomibem oraz deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym przeprowadzono na stronach Agencji:

Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak:

- AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [2],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [92],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [17],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [86],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [108],

- HAS (*Haute Autorité de Santé*) [46],
- IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) [60] oraz G-BA (*Gemeinsamer Bundesausschuss*) [43],
- SBU (*Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*) [106]
- PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*) [97].

W wyniku zastosowanego wyszukiwania przeprowadzonego do dn. 11.04.2022 r. zidentyfikowano 2 pozytywne rekomendacje refundacyjne (G-BA 2021 [44] oraz HAS 2022 [47]) w zakresie finansowania ocenianej interwencji (schematu IzaKD) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia (tj. populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym) oraz 1 pozytywną – warunkową rekomendacją refundacyjną CADTH 2022 [18].

10 stycznia 2022 r. francuski HAS wydał pozytywną decyzję dotyczącą objęcia refundacją IzaKD w populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym [47], wskazując na wyższość produktu leczniczego Sarclisa® podawanego w skojarzeniu z karfilzomibem oraz deksametazonem nad schematem KD pod względem przeżycia wolnego od progresji choroby (HR=0,531; 95% CI: 0,318; 0,889) dla mediany okresu obserwacji wynoszącego 20,7 miesiąca. Ponadto wskazuje się, że profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji jest zgodny ze znanym profilem dla przeciwciała anti-CD38, charakteryzujący się w szczególności infekcjami oraz neutropenią przebiegającą z gorączką.

Pozytywna rekomendacja dotycząca finansowania produktu leczniczego Sarclisa® (schemat IzaKD) w leczeniu MM została wydana również przez niemiecką agencję G-BA [44]. Oceniana interwencja jest rekomendowana w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia (tj. populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym).

W lutym 2022 roku, kanadyjska agencja CADTH [18] wydała pozytywną rekomendację dotyczącą oceny izatuksymabu stosowanego w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem w leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali wcześniej 1-3 linii leczenia. CADTH wydała pozytywną rekomendację dla ocenianej interwencji m.in. pod warunkiem obniżenia ceny celem uzyskania efektywności kosztowej oraz wprowadzenia do analizy wpływu na budżet wskazanych przez Agencję modyfikacji (szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej) [17].

Z kolei, na stronie NICE odnaleziono informację o przerwaniu postępowania dotyczącego oceny wniosku dla izatuksymabu podawanego w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem [TA727] w leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym [88]. Powodem wstrzymania procesu był brak złożenia *dossier* (wniosku refundacyjnego).

Ze względu na brak złożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny, schemat IzaKD w populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym nie jest również rekomendowany do stosowania w ramach szkockiego NHS [109].

Tabela 31. Wyniki wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla leku Sarclisa® (schemat IzaKD)

Organizacja	Kraj	Rekomendacja
Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)	Polska	Nie zidentyfikowano
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC/PBS)	Australia	Nie zidentyfikowano

Organizacja	Kraj	Rekomendacja
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Kanada	<p>Pozytywna-warunkowa rekomendacja (CADTH 2022 [18]):</p> <p>pERC zaleca refundację IzaKD w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej 1-3 linie leczenia, pod warunkiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uzyskania efektywności kosztowej (redukcji ceny); • Uwzględnienie w analizie wpływu na budżet propozycji przedstawionych przez CADTH w analizie <i>Adoption Feasibility</i>. <p>Ponadto decyzja precyzuje warunki refundacji w zakresie populacji oraz leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Populacja pacjentów z RRMM, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia, mają chorobą mierzalną, dobry stan sprawności (ECOG ≥ 2); • Pacjenci, którzy nie mogą posiadać: oporności na wcześniejszą terapią z użyciem przeciwciała monoklonalnego anti-CD38; wcześniejszego leczenia karfilzomibem oraz frakcji wyrzutowej lewej komory <40%; • Leczenie ma być przepisywane przez klinicystów z doświadczeniem w leczeniu MM oraz podawane przez fachowy personel medyczny, w ramach przychodni przyszpitalnych, przychodniach środowiskowych, oddziałach onkologicznych; • Przerwanie leczenie w przypadku wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Wielka Brytania	<p>Przerwany proces (NICE 2021 [88]):</p> <p>NICE nie jest w stanie wydać rekomendacji dotyczącej stosowania w ramach NHS izatuksymabu w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego. Wynika to z faktu, iż podmiot odpowiedzialny odstąpił od przedłożenia <i>dossier</i> (wniosku refundacyjnego).</p>
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Szkocja	<p>Brak złożenia wniosku do SMC [109]:</p> <p>Ze względu na brak złożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny, schemat IzaKD w populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym nie jest zalecany do stosowania w obrębie <i>NHS Scotland</i>.</p>
Haute Autorité de Santé (HAS)	Francja	<p>Pozytywna rekomendacja (HAS 2022 [47]):</p> <p>HAS rekomenduje objęcie refundacją IzaKD w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia.</p>
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), G-BA	Niemcy	<p>Pozytywna rekomendacja (G-BA 2021 [44]):</p>

Organizacja	Kraj	Rekomendacja
		IzaKD jest rekomendowany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia.
<i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)</i>	Szwecja	Nie zidentyfikowano
<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)</i>	Nowa Zelandia	Nie zidentyfikowano

Data ostatniego wyszukiwania: 11.04.2022 r.

4. INTERWENCJE OPCJONALNE

4.1. Wybór interwencji opcjonalnych – wstęp

Wyboru komparatorów na rzecz analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [105, 116] oraz opracowane przez AOTMiT Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [1].

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

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

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

Podjmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [2]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych [105].

Oceniana interwencja – produkt leczniczy Sarclisa® (izatuksymab) jest przeciwciałem monoklonalnym IgG1, wiążącym się ze swoistym zewnątrzkomórkowym epitopem receptora CD38. Przyłączając się do białka CD38 na komórkach szpiczaka mnogiego, izatuksymab aktywuje układ odpornościowy do niszczenia komórek nowotworowych [21].

Wnioskowane jest finansowanie izatuksymabu w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem w ramach programu lekowego [91] **w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym,** [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] A zatem, rozpatrując wybór technologii alternatywnych należy skoncentrować się na schematach leczenia MM dedykowanych wskazanej populacji pacjentów.

✓ Interwencje zalecane w wytycznych klinicznych

Aktualne wytyczne postępowania terapeutycznego, omówione szerzej w rozdziałach 2.9.1 oraz 2.9.2 wskazują na wiele możliwych opcji terapeutycznych i schematów leczenia RRMM. W nawrocie szpiczaka plazmocytoowego zalecają zastosowanie zindywidualizowanego podejścia do chorego. Wybór sposobu leczenia nawrotu lub progresji uwarunkowany jest szeregiem czynników takich jak: stan biologiczny chorego, wiek, przebyte wcześniej leczenie w kontekście nie tylko skuteczności, ale także toksyczności, choroby współistniejące, wydolność nerek i szpiku oraz preferencje pacjenta. Celem leczenia nawrotu szpiczaka jest podobnie jak przy rozpoznaniu uzyskanie kontroli nad aktywnością choroby, regresja objawów i poprawa jakości życia oraz wydłużenie życia [94].

Wytyczne PGSz 2021 [94] w przypadku **pierwszej wznowy/progresji zalecają:**

- u chorych opornych na lenalidomid, w tym leczonych w ramach leczenia podtrzymującego preferowane jest stosowanie terapii:
 - **PVD, DVD, KD oraz PanoVd;**
 - u pacjentów, u których skuteczność transplantacji autologicznej trwała co najmniej 2 lata i u których nie ma przeciwwskazań rekomenduje się ponowną indukcją i powtórzną transplantację autologiczną;
- u chorych nieleczonych wcześniej lenalidomidem lub tych którzy nie są oporni na lenalidomid należy rozważyć:
 - **DRD, KRD, IRD, EloRD.**

Z powodu ograniczeń refundacyjnych stosowanie tych terapii jest ograniczone. Terapia drugiej linii powinna obejmować RD optymalnie w terapii trójlekowej RVD lub RCD.

- U chorych ze wznową/progresją po co najmniej dwóch liniach leczenia rekomenduje się:
 - terapię PD optymalnie w skojarzeniu trójlekowym: IzaPD lub EloPD, opcjonalnie PCD lub PVD;
 - KD, VD, DVD;
 - 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.

Wytyczne PTOK/PUO 2020 wskazują, że schematy 3-lekowe, w tym m.in. DVd, PVD z uwagi na przewagę na schematami 2-lekowymi, powinny być rozważane jako pierwszy wybór w chorych na RRMM, jeżeli istnieje możliwość ich zastosowania [98].



Wszystkie opisywane wytyczne rekomendują stosowanie schematów wielolekowych u pacjentów z opornym i/lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym. Według najnowszych wytycznych **NCCN 2022** [81] preferowaną opcją leczenia wczesnych nawrotów (po 1-3 wcześniejszych terapiach) są schematy oparte na daratumumabie (**DVD, DKd, DRd**), izatuksymabie (**IzaKD**), a także **VRd i IRD**. Schemat 2- lekowy **KD** jest wymieniany przez NCCN 2022 jako inna rekomendowana opcja terapeutyczna leczenia wczesnych nawrotów (karfilzomib stosowany wg ChPL: 2 razy w tyg.).

Z kolei według wytycznych **NICE z 2021** roku [87] schemat **KD** jest rekomendowany u pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu, którzy otrzymali **jedną wcześniejszą terapię**. Wśród innych schematów leczenia dedykowanych drugiej linii leczenia RRMM wymienia się: **DVD, KRd, Rd** oraz monoterapię bortezomibem (opcja terapeutyczna leczenia progresywnego MM), a w przypadku dalszego leczenia wytyczne zalecają zastosowanie: **IRD** (3 lub 4 linia terapii), **Rd** (≥3 linia leczenia), **PanoVd** (≥3 linia leczenia), **IzaPD** (4 linia leczenia), **PD** (4 linia leczenia) oraz monoterapie daratumumabem.

Wytyczne **IMWG z 2021** roku [58] w przypadku pierwszego nawrotu u pacjentów bez oporności na lenalidomid zalecają zastosowanie schematów: **DRD lub KRd** lub alternatywnie: **DVD, KD**, natomiast w przypadku chorych opornych na LEN jako preferowane opcje terapeutyczne wymieniają: **PVD, DKD** oraz **IzaKD**, a wśród alternatywnych schematów wskazują na **DVD** oraz **KD**. W leczeniu drugiego i następnych nawrotów preferowane jest zastosowanie każdej opcji terapeutycznej dla pierwszego nawrotu, która nie była jeszcze stosowana: **IzaPD, DKd, DPd** lub **IzaKD** lub **EloPD** lub **KPd** lub alternatywnie: **DVD, KD**.

Najnowsze wytyczne **EHA-ESMO 2021** [33] u pacjentów po pierwszym nawrocie, którzy otrzymali terapię opartą na bortezomibie (bez lenalidomidu lub daratumumabu), powinni otrzymać 3-lekowy schemat oparty na **Rd (KRd, DRd, IRd lub EloRD)**, natomiast chorzy oporni na lenalidomid mogą otrzymać **PVD, DKd, IzaKD** lub **DVD**. Z kolei w leczeniu drugich i kolejnych nawrotów (≥3 linia leczenia RRMM) dla pacjentów, którzy uprzednio stosowali lub wykazują oporność na LEN i BOR **rekomendują zastosowanie** oprócz ocenianej interwencji (**IzaKD**) takie schematy jak: **DKd, IzaPD, EloPD, oraz DPd**.

Ponadto, najbardziej aktualne zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej **NCCN 2022** oraz **EHA-ESMO 2021** w populacji pacjentów z RRMM oraz

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Przeanalizowano również opinie ekspertów klinicznych wypowiadających się w ramach analiz weryfikacyjnych dla takich leków jak: Darzalex® [12, 13, 14], Kyprolis® (schematy KD, KRd) [9, 10]; Imnovid® (schematy PD, PVD) [6, 5], Farydak® [4], Ninlaro® [11] ubiegających się w latach 2016-2022 o refundację w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego w ramach programu lekowego B.54. Należy jednak zauważyć, że wskazywane przez ekspertów technologie alternatywne były dedykowane **konkretnym schematom leczenia w ramach ściśle określonych populacji. Ponadto, sytuacja w zakresie leczenia RRMM jest bardzo dynamiczna, a zatem brak aktualności w większości cytowanych opinii stanowi istotne ograniczenie.** W ostatnim czasie refundacją objęte zostały takie schematy jak: DVD (postać podskórna, dożylna), KRd, KD, IRd, czy PVD – niewymieniane przez ekspertów wypowiadających się w poddanych ocenie analizach weryfikacyjnych. W analizie weryfikacyjnej dla schematu PVD z 2021 roku do dnia zakończenia prac nad AWA otrzymano opinię od jednego eksperta. Decyzją Prezesa AOTMiT opinia została niedopuszczona do wykorzystania w niniejszej AWA. Natomiast, w przypadku najbardziej aktualnych AWA dla leku Darzalex® (DVD, DRd; postaci i.v. oraz s.c.) ankietowany ekspert nie wskazał żadnych interwencji stosowanych w RRMM (str. 30-31; tabela 12 [14]).

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

Obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych [105, 116].

W związku z tym, na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r. przedstawiono technologie medyczne refundowane w Polsce [89] w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozowego, które mogłyby stanowić potencjalne komparatory dla schematu leczenia **IzaKD**. Leki refundowane w leczeniu RRMM, w obrębie:

Programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozowego (ICD10 C90.0)”:

- Lenalidomid + Deksametazon (**RD**),
- Pomalidomid + Deksametazon (**PD**),
- Daratumumab + Bortezomib + Deksametazon (**DVD**: postać dożylna oraz podskórna),
- Pomalidomid + Bortezomib + Deksametazon (**PVD**),
- Karfilzomib + Deksametazon (**KD**),

- Karfilzomib + Lenalidomid + Deksametazon (KRD),
- Iksazomib + Lenalidomid + Deksametazon (IRD).

Ponadto, u dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym do refundacji od 1 marca 2022 r. weszły dwa schematy: RD oraz RVD.

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

- Bleomycyna, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, doksorubicyna pegylowana liposomalna, epirubicyna, etopozyd, ifosfamid, melfalan, winkrystyna, bendamustyna (w drugiej i następnych liniach leczenia), pleryksafor (u pacjentów przed planowanym autoHSCT) oraz bortezomib (zgodnie z aktualnymi zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej).

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

- talidomid.

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

- prednizon, deksametazon, cyklofosfamid, melfalan.

Ponadto, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL): KRD (po wcześniejszych 3 liniach leczenia terapeutycznymi a także autologicznym i allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych) oraz Dd (pacjent przeszedł wcześniej następujące terapie: cyklofosfamid + talidomid + deksametazon, bortezomib + cyklofosfamid + deksametazon, pomalidomid + deksametazon oraz przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych).

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

Według opinii eksperta klinicznego, uwzględnionej w AWA dla produktu leczniczego Ninlaro® [11], terapia BP jest wskazywana u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do programu leczenia lenalidomidem (np. z powodu cytopenii, wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowo zatorowych, bądź leczonych w ośrodkach, w których nie ma dostępu do programów lekowych). Jest to terapia o niskiej skuteczności, którą można uznać za **terapię objawową (bez intencji długotrwałego i głębokiego ograniczenia aktywności szpiczaka)**. Z kolei, terapia VDT-PACE (bortezomib + deksametazon + adriamycyna + cisplatyna + etopozyd + talidomid) jest wskazywana dla pacjentów z bardzo agresywną chorobą po leczeniu dwiema liniami, którzy kwalifikowani są do leczenia allotransplantacją lub autotransplantacją [11].

Ponadto, badania dla schematu opartego na bendamustynie (w monoterapii lub w dowolnym schemacie) dotyczą albo pierwszej linii leczenia, albo porównań różnych dawek bendamustyny (mniejszych niż wskazane w ChPL [19]) [12]. A zatem, dostępność badań klinicznych potwierdzających skuteczność bendamustyny we wnioskowanej populacji pacjentów jest znacznie ograniczona. Trzeba również zwrócić uwagę na najnowsze doniesienia dotyczące bezpieczeństwa bendamustyny. Zgodnie z komunikatem URPL z lipca 2017 r., skierowanym do fachowych pracowników ochrony zdrowia obserwowano **zwiększoną śmiertelność w ostatnich badaniach klinicznych obejmujących bendamustynę w niezatwierdzonych schematach w leczeniu skojarzonym lub poza zatwierdzonymi wskazaniami** [12]. Wskazanie rejestracyjne dla bendamustyny stosowanej w skojarzeniu z prednizonem (schemat BP) nie pokrywa się ze wskazaniem dla leku Sarclisa®, ponieważ dotyczy

stadium II z progresją lub III wg klasyfikacji Durie-Salmona – jako **leczenia pierwszego rzutu** u pacjentów powyżej 65 roku życia, niekwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych, u których obecność klinicznie istotnej neuropatii uniemożliwia leczenie schematami zawierającymi talidomid lub bortezomib [19]. Biorąc, zatem pod uwagę odmiennie wskazanie, bendamustyny nie należy rozważać jako adekwatnego komparatora dla schematu leczenia IzaKD (szczegóły przedstawiono w Tabeli 44).

W przypadku schematu DT-PACE, zgodnie z zaleceniami PGSz 2021, można rozważyć podawanie tego schematu u chorych ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia, jako krótkotrwałą kontrolę choroby z następową konsolidacją auto lub allotransplantacją [94].



Dodatkowo, mając na uwadze zakres wskazania refundacyjnego dla ocenianej interwencji kluczowym jest przeanalizowanie poszczególnych kryteriów włączenia leków stosowanych w leczeniu pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, które są dostępne w ramach programu lekowego B.54: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD 10 C90.0)”. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32. Leki refundowane w Polsce w obrębie programu lekowego B.54 w leczeniu pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym [89]

Leczenie	Kryteria kwalifikacji
Lenalidomid + Deksametazon (RD)[^]	Co najmniej jeden z warunków: 1) stosowano co najmniej dwa poprzedzające protokoły leczenia ; 2) stosowano uprzednio co najmniej jeden protokół leczenia i wystąpiła po nim polineuropatia obwodowa co najmniej 2 stopnia, jeśli ten protokół obejmował talidomid lub co najmniej 3 stopnia, jeśli ten protokół obejmował bortezomib; 3) u chorego nie jest planowane przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i w pierwszym rzucie leczenia stosowano bortezomib.
Pomalidomid + Deksametazon (PD)	Stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib , i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby .
Pomalidomid + Bortezomib + Deksametazon (PVD)	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.
Daratumumab + Bortezomib + Deksametazon (DVD: i.v. /s.c.)^{^^}	Jedno z poniższych kryteriów: 1) Pacjenci u których zastosowano jedną linię leczenia, obejmującą bortezomib oraz przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i celowe jest ponowne leczenie bortezomibem zgodnie z zaleceniami klinicznymi pod warunkiem niewystępowania polineuropatii obwodowej lub bólu neuropatycznego ≥ 2 stopnia; 2) Pacjenci u których zastosowano 2 lub 3 poprzedzające linie leczenia, obejmujące bortezomib i lenalidomid .
Karfilzomib + Deksametazon (KD)²	Spełnione są następujące warunki: 1) Stosowano 1, ale nie więcej niż 3 wcześniejsze protokoły (linie) leczenia (terapia

² Dawkowanie zgodne z badaniem ARROW: Karfilzomib dożylnie raz w tygodniu przez okres trzech tygodni (dzień 1., 8. i 15.) + 13-dniowy okres bez leczenia (od 16. do 28. dnia). Dawka początkowa 20 mg/m² pc. w 1. dniu cyklu 1., jeżeli leczenie jest dobrze tolerowane należy zwiększyć dawkę do 70 mg/m² pc. Deksametazon doustnie lub dożylnie w dawce 40 mg w dniach 1., 8. i 15. wszystkich cykli oraz w dniu 22 cykli 1–9.

Leczenie	Kryteria kwalifikacji
	indukująca, po której nastąpi przeszczep komórek macierzystych i terapia konsolidacyjna/podtrzymująca są traktowane jako jedna linia leczenia); 2) LVEF \geq 40%; 3) Stan sprawności ECOG 0 - 2.
Karfilzomib + Lenalidomid + Deksametazonem (KRD)	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.
Iksazomib + Lenalidomid + Deksametazon (IRD)	Poniższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie: 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, 5) którzy posiadają stan sprawności ECOG 0-2.

Schematy Rd oraz RVD są również objęte refundacją w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych;
 ^^ Od 1 marca 2022 r. refundacja schematu DVD obejmuje dwie postacie daratumumabu (postać dożylna w dawce 16 mg/kg masy ciała oraz postać podskórna w dawce 1800 mg/podanie).

Wnioskodawca ubiega się o refundację schematu leczenia IzaKD w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym, [REDAKTOWANE]

Schemat **KRD jest objęty refundacją w Polsce**, jako tzw. terapia pomostowa do przeszczepu, która ma zastosowanie u pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych i ma na celu indukcję odpowiedzi. Potwierdzeniem tego są słowa Agencji w AWA dla produktu leczniczego Ninlaro®, które wskazują na ograniczenia w zakresie dostępu do ww. terapii wynikające z precyzyjnych kryteriów włączenia do programu B.54 [11]:

- „(...) karfilzomib + lenalidomid + deksametazon. Terapia ta ma zastosowanie u pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych i ma na celu indukcję odpowiedzi – karfilzomib może być stosowany do maksymalnie 8 cykli, a więc nie jest to terapia długoterminowa kontynuowana do momentu progresji” (AWA, str.25);
- Z kolei dr hab. n. med. Dominik Dytfeld w odniesieniu do schematu karfilzomib, lenalidomid, deksametazon stwierdza, że leczeniem będzie objęta „niewielka populacja młodych chorych, którzy leczeni byli bortezomibem w ramach drugiej linii leczenia i są kwalifikowani do transplantacji autologicznej, u których nie stwierdzono co najmniej remisji częściowej po 4 cyklach. Odsetek tych chorych w całej populacji nie jest duży, ale często są to chorzy z niekorzystnymi zaburzeniami cytogenetycznymi. (...)” [11].

Natomiast **schemat IRD jest refundowany** w grupie pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji dla schematu Rd oraz po co najmniej dwóch wcześniejszych liniach leczenia, braku oporności na lenalidomid oraz **obecności aberracji cytogenetycznych z grupy wysokiego ryzyka**. Zgodnie z opinią prof. Dominika Dytfelda: „Proponowany program jest adresowany do zawężonej populacji chorych o dużym ryzyku i krótkim szacowanym czasie przeżycia.

Trudno bardziej zawęzić proponowaną w programie populację” (AWA; str. 22) [11]. [REDACTED]

[REDACTED]. Iksazomib w skojarzeniu z Rd będzie dedykowany bardzo wąskiej grupie pacjentów z obecnym ryzykiem cytogenetycznym i aktualnie nie stanowi powszechnej praktyki klinicznej [REDACTED]

Ze względu na tak specyficzne pozycjonowanie ww. schematów w programie lekowym, zarówno **schemat IRD, jak i KRD nie są odpowiednimi komparatorami** dla ocenianej interwencji – obie terapie stosowane są w Polsce w bardzo wąskiej populacji pacjentów (terapia pomostowa do przeszczepu dla KRD oraz wysokie ryzyko cytogenetyczne dla IRD), innej niż wnioskowana populacja ([REDACTED]) [REDACTED]

Schemat RD refundowany jest w ramach programu lekowego B.54 u pacjentów, u których stosowano co najmniej jeden protokół leczenia lub co najmniej dwa poprzedzające protokoły leczenia. Ponadto, od 1 marca 2022 r. lenalidomid (schematy: RD, RVD) jest również objęty **refundacją w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym (1 linia leczenia)**. Jest to zgodne z rekomendacjami polskich i zagranicznych wytycznych klinicznych wskazujące na lenalidomid jako **podstawowy lek pierwszoliniowy**. Dodatkowo w związku z zakończeniem okresu ochrony patentowej dla lenalidomidu na obszarze UE należy oczekiwać pogłębienia zaistniałych zmian w praktyce klinicznej leczenia szpiczaka plazmocytoowego w Polsce (np. wytyczne PG Sz 2021 rekomendują również stosowanie *off-label* schematu VRd w populacji kwalifikującej się do autoHSCT). Od 1 maja 2022 r. w ramach programów lekowych i chemioterapii wprowadzony zostanie pierwszy odpowiednik w ramach substancji czynnej lenalidomid (*Lenalidomide Accord, Lenalidomide Mylan, Lenalidomide Teva, Lenalidomide Zentiva*) z obniżkami urzędowych ceny zbytu (aktualna oficjalna cena zbytu netto za 1 mg leku generycznego będzie wynosić 8,60 zł.).

[REDACTED]

Schemat PD refundowany jest u 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**. Refundowany jest w trzeciej i kolejnych liniach leczenia, a zatem dedykowany pacjentom **mocno przeleczonym**, u których dodatkowo w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby [REDACTED]

Od 1 maja 2021 r. w ramach programu lekowego B.54 refundowany jest schemat **KD** (karfilzomib, deksametazon) w populacji pacjentów, u których stosowano 1, ale nie więcej niż 3 wcześniejsze protokoły (linie) leczenia. Schemat KD został objęty refundacją w ramach ww. programu lekowego zgodnie z dawkowaniem określonym w badaniu *ARROW* (**odmiennym niż zalecane w ChPL**):

- Karfilzomib dożylnie raz w tygodniu przez okres trzech tygodni (dzień 1., 8. i 15.) + 13-dniowy okres bez leczenia (od 16. do 28. dnia). Dawka początkowa 20 mg/m² pc. w 1. dniu cyklu 1., jeżeli leczenie jest dobrze tolerowane należy zwiększyć dawkę do 70 mg/m² pc.;
- Deksametazon doustnie lub dożylnie w dawce 40 mg w dniach 1., 8. i 15. wszystkich cykli oraz w dniu 22. cykli 1–9.

Natomiast zalecane dawkowanie wg ChPL obejmuje zastosowanie karfilzomibu dwa razy w tygodniu:

- Karfilzomib dożylnie dwa razy w 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). Dawka początkowa 20 mg/m² pc. w 1. i 2. dniu cyklu 1, jeżeli leczenie jest dobrze tolerowane należy zwiększyć do 56 mg/m².
- Deksametazon doustnie lub dożylnie w dawce wynoszącej 20 mg w 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22., i 23. dniu cyklu leczenia trwającego 28 dni.

W nieznacznie węższym wskazaniu w wymienionym programie lekowym stosuje się **schemat DVD** (daratumumab, bortezomib, deksametazon), który jest objęty refundacją m.in. w populacji dorosłych (≥18 lat) chorych na nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytowego, u których zastosowano 2 lub 3 poprzedzające linie leczenia, obejmujące bortezomib i lenalidomid (**dostępny aktualnie w dwóch postaciach podania: infuzji dożylniej oraz iniekcji podskórnych**).

Od 1 marca 2022 r. w ramach programu lekowego B.54 refundowany jest **schemat PVD** (pomalidomid, bortezomib, deksametazon). 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 przeciwwskazań do stosowania bortezomibu.

Mając na uwadze rzeczywistą (refundowaną) praktykę kliniczną w Polsce zasadnym jest porównywanie ocenianej interwencji (IzaKD) ze wskazanymi komparatorami jedynie w zakresie populacji pacjentów objętych refundacją określoną przez kryteria włączenia do programu lekowego B.54. Spośród ww. schematów **technologie alternatywne dla IzaKD dedykowane**

✓ Analiza udziałów w rynku




Dla izatuksymabu stosowanego w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem docelową populację stanowią pacjenci z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym, [REDACTED]. W celu wyboru odpowiedniego komparatora, w poniższej tabeli (Tabela 34) przeanalizowane zostały terapie stosowane u dorosłych pacjentów z nawrotowym / opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym ([REDACTED]). W pierwszej kolejności przeprowadzono wielokryterialną analizę z uwzględnieniem następujących danych:

- Polskie oraz zagraniczne wytyczne kliniczne (PGSz 2021, NCCN 2022, NICE 2021, EHA-ESMO 2021, IMWG 2021);
- Informacje dotyczące rejestracji w URPL, FDA, EMA; [REDACTED]
- Dostępność badań *head to head* (h2h);
- Przynależność do takiej samej grupy ATC;

Następnie przygotowano tabelę (Tabela 34), w której przedstawiono uzasadnienie wybranych do raportu HTA interwencji alternatywnych. Uzasadnienie dotyczące technologii alternatywnych, które nie stanowią adekwatnego komparatora dla ocenianej interwencji (IzaKD) przedstawiono w załączniku (Tabela 43).

Tabela 34. Podsumowanie terapii stosowanych w [REDAKTOWANE] u dorosłych pacjentów z nawrotowym / opornym szpiczakiem plazmocytozym (mnogim)

Potencjalny komparator	Wytyczne polskie (PGSz 2021)	Program lekowy B.54	Wytyczne kliniczne zagraniczne				Rejestracja URPL lub EMA/FDA	Refundacja w Polsce	Dostępność badań h2h	Taka sama grupa leków	Porównywalna liczba leków w schemacie	[REDAKTOWANE]	Czy rozpatrywać jako technologie alternatywne w polskich warunkach?
			NCCN 2022	NICE 2021	EHA-ESMO 2021	IMWG 2021							
KD	TAK ^{2,2L}	TAK ^{2L, 3L lub 4L}	TAK ^{2L, 3L, 4L}	TAK ^{2L}	TAK ^{2L}	TAK ^{2L}	TAK ^{2,2L}	TAK ^{2L, 3L, 4L}	TAK	NIE	NIE	[REDAKTOWANE]	TAK
DVD	TAK ^{2,2L}	TAK ^{2L, 3L lub 4L±}	TAK ^{2L, 3L, 4L**}	TAK ^{2L}	TAK ^{2,2L}	TAK ^{2L}	TAK ^{2,2L}	TAK ^{2L, 3L, 4L}	NIE	TAK	TAK	[REDAKTOWANE]	TAK
PVD	TAK ^{2L}	TAK ^{2L, 3L lub 4L}	TAK ^{2,3L**}	NIE	TAK ^{2L}	TAK ^{2L}	TAK ^{2,2L}	TAK ^{2L, 3L lub 4L}	NIE	NIE	TAK	[REDAKTOWANE]	TAK
RD	NIE	TAK ^{1L, ≥2L}	TAK ^{2L, 3L, 4L}	TAK ^{2,2L}	NIE	TAK ^{2L}	TAK ^{2,2L}	TAK ^{1L, ≥2L}	NIE	NIE	NIE	[REDAKTOWANE]	NIE
PD	TAK ^{2,3L}	TAK ^{2,3L}	TAK ^{2,3L}	TAK ^{2,4L}	NIE	TAK ^{2,3L}	TAK ^{2,3L}	TAK ^{2,3L}	NIE	NIE	NIE	[REDAKTOWANE]	NIE
KRD	TAK ^{2L}	TAK ^{2L, 3L lub 4L}	TAK ^{2L, 3L, 4L**}	TAK ^{2L}	TAK ^{2L}	TAK ^{2L}	TAK ^{2,2L}	TAK ^{2L, 3L, 4L}	NIE	NIE	TAK	[REDAKTOWANE]	NIE
IRD	TAK ^{2L}	TAK ^{2,3L}	TAK ^{2L, 3L, 4L**}	TAK ^{3-4L}	TAK ^{2L}	TAK ^{2L}	TAK ^{2,2L}	TAK ^{2,3L}	NIE	NIE	TAK	[REDAKTOWANE]	NIE
VD	TAK ^{≥3L}	NIE	TAK ^{2L, 3L, 4L}	NIE	NIE	TAK ^{2L}	TAK ^{2,2L}	TAK ^{RRMM}	NIE	NIE	NIE	[REDAKTOWANE]	NIE
Schematy oparte na BEN	TAK ^{2,3L}	NIE	TAK ^{2L, 3L, 4L}	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK ^{RRMM}	NIE	NIE	TAK	[REDAKTOWANE]	NIE
DPd	NIE	NIE	TAK ^{2,3L**}	NIE	TAK ^{2,3L}	TAK ^{2,2L}	TAK ^{2,2L(FDA)}	TAK/NIE*	NIE	TAK	TAK	[REDAKTOWANE]	NIE
PKd	NIE	NIE	TAK ^{2,3L}	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	[REDAKTOWANE]	NIE
DRD	TAK ^{2L}	NIE	TAK ^{2L, 3L, 4L**}	NIE	TAK ^{2L}	TAK ^{2L}	TAK ^{2,2L}	NIE	NIE	TAK	TAK	[REDAKTOWANE]	NIE
DKd	NIE	NIE	TAK ^{2L, 3L, 4L**}	NIE	TAK ^{2,2L}	TAK ^{2,2L}	TAK ^{2,2L}	NIE	NIE	TAK	TAK	[REDAKTOWANE]	NIE
DAR w monoterapii	TAK ^{2,3L}	NIE	TAK ^{2,4L}	TAK ^{4L}	TAK ^{2,3L}	NIE	TAK ^{3L}	NIE	NIE	TAK	NIE	[REDAKTOWANE]	NIE
PanoVd	TAK ^{2L}	NIE	TAK ^{2L, 3L, 4L}	TAK ^{2,3L}	NIE	NIE	TAK ^{2,3L}	NIE	NIE	NIE	TAK	[REDAKTOWANE]	NIE

Potencjalny komparator	Wytyczne polskie (pGsz 2021)	Program lekowy B.54	Wytyczne kliniczne zagraniczne				Rejestracja URPL lub EMA/FDA	Refundacja w Polsce	Dostępność badań hZh	Taka sama grupa leków	Porównywa Ina liczba leków w schemacie		Czy rozpatrywać jako technologie alternatywne w polskich warunkach?
			NCCN 2022	NICE 2021	EHA-ESMO 2021	IMWG 2021							
IPD	NIE	NIE	TAK ^{23L**}	NIE	NIE	TAK ^{2L}	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK		NIE
Dd	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK/NIE ^(PDR)	NIE	TAK	NIE		NIE
EloRD	TAK ^{2L}	NIE	TAK ^{2L, 3L, 4L}	NIE	TAK ^{2L}	TAK ^{2L}	TAK ^{22L}	NIE	NIE	NIE	TAK		NIE
EloPD	TAK ^{23L}	NIE	TAK ²³	NIE	TAK ^{23L}	TAK ^{23L}	TAK ^{23L}	NIE	NIE	NIE	TAK		NIE
EloVd	NIE	NIE	TAK ^{2L, 3L, 4L}	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK		NIE
IzaPD	TAK ^{23L}	NIE	TAK ^{23L**}	TAK ^{4L}	TAK ^{23L}	TAK ^{23L}	TAK ^{23L}	NIE	NIE	TAK	TAK		NIE
VenRd	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK ^{2L}	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK		NIE
VenVd	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK ^{22L}	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK		NIE
SVd	NIE	NIE	TAK ^{2L, 3L, 4L}	NIE	TAK ^{22L}	TAK ^{2L}	TAK ^{22L (FDA)}	NIE	NIE	NIE	TAK		NIE
DT-PACE lub VDT-PACE	TAK ^{23L}	NIE	TAK ^A	NIE	NIE	TAK ^{23L}	TAK/NIE [‡]	TAK ^{RRMM}	NIE	NIE	NIE		NIE

*schemat DPd jest wymieniany jako schemat, który został zastosowany u pacjenta zgłoszonego do RDTL dla schematu KD (Dvd był schematem podanym bezpośrednio przed KD);

**Schematy wymieniane w wytycznych NCCN 2022 jako opcje preferowane; †Schemat Vd jest stosowany przede wszystkim w 1 linii leczenia (w 2 linii stosowany bardzo rzadko); ^A Schematy DT-PACE i VDT-PACE jako opcja terapeutyczna u pacjentów z agresywnym nawrotem choroby. ‡Niektóre substancje czynne wchodzące w skład schematu mają zarejestrowane wskazania w leczeniu szpiczaka plazmocytozowego np. cyklofosfamid, doksorubicyna;

Tabela 35. Podsumowanie wyboru komparatora (uzasadnienie wybranych do raportu HTA interwencji alternatywnych)

Schemat leczenia	Uzasadnienie
KD	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Schemat wymieniany w polskich wytycznych PG Sz 2021 jako preferowana opcja leczenia dla pacjentów RRMM opornych na lenalidomid stosowany w pierwszej linii (2 linia leczenia). PG Sz 2021 rekomenduje również zastosowanie schematu u chorych ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia (≥3 linia leczenia) – dotyczy dawkowania KD zgodnego z ChPL (2 razy w tyg.). ✓ Obecny we wszystkich aktualnych wytycznych zagranicznych. W wytycznych NCCN 2022 wymieniany jako inna rekomendowana opcja leczenia wczesnych nawrotów (po 1-3 wcześniejszych terapiach) – dla karfilzomibu podawanego 2 razy w tyg. oraz jako terapia leczenia użyteczna w pewnych okolicznościach – dla karfilzomibu podawanego raz w tygodniu. Wytyczne NICE 2021 oraz EHA-ESMO 2021 zalecają zastosowanie schematu KD w 2 linii leczenia RRMM. ✓ Wytyczne EHA-ESMO z 2021 r. oraz wytyczne IMWG z 2016 r. wymieniają również karfilzomib jako kolejną opcję dla pacjentów z RRMM i [REDACTED]. ✓ Wskazanie do stosowania zawarte w ChPL dla KD obejmuje dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia. Jest to populacja zgodna z populacją rejestracyjną EMA dla IzaKD oraz szersza względem populacji z badania IKEMA (IzaKD). ✓ Lek refundowany od 1 maja 2021 r. w ramach programu lekowego B.54 u pacjentów, u których stosowano 1, ale nie więcej niż 3 wcześniejsze protokoły (linie) leczenia (refundacja schematu w zmniejszonym dawkowaniu zgodnie z badaniem ARROW). ✓ Populacja pacjentów, u których w polskiej praktyce klinicznej refundowany jest schemat KD jest zgodna z populacją uwzględnioną w badaniu rejestracyjnym dla schematu IzaKD (IKEMA). ✓ Dostępne są dowody h2h na temat skuteczności klinicznej dla porównania IzaKD vs KD (dawkowanie zgodne z ChPL) w postaci badania klinicznego IKEMA (randomizowane badanie fazy III). ✓ [REDACTED].
DVD (postać dożylna oraz podskórna)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Wskazywany we wszystkich wytycznych zagranicznych (NCCN 2022, NICE 2021, EHA-ESMO 2021, IMWG 2021), najczęściej jako preferowany schemat leczenia wczesnych nawrotów tj. NCCN 2022: po 1-3 wcześniejszych terapiach MM; NICE 2021: opcja leczenia nawrotowego szpiczaka plazmocytowego u osób, które otrzymały jedną wcześniejszą terapię; EHO-ESMO 2021 oraz IMWG 2021 dla pacjentów po pierwszym nawrocie (2 linia leczenia). ✓ Wg PG Sz 2021 schemat DVD jest zalecany w przypadku pierwszej wznowy/progresji u chorych opornych na lenalidomid oraz u chorych ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia. [REDACTED]. ✓ Refundowany w ramach programu lekowego B.54 w populacji pacjentów, 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 lub u których zastosowano 2 lub 3 poprzedzające linie leczenia, obejmujące bortezomib i lenalidomid (od 1 marca dostępny w dwóch postaciach podania: infuzji dożylniej oraz iniekcji podskórnych). Wskazanie refundacyjne dla DVD obejmuje zatem populację, w której może być zastosowana oceniana interwencja. ✓ Wskazanie do stosowania zawarte w ChPL dla DVD obejmuje pacjentów z RRMM, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię – co ma przełożenie

Podsumowując analizę dostępnych leków z uwzględnieniem ich statusu refundacyjnego w Polsce, wskazań do stosowania w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego, aktualnych zaleceń polskich oraz zagranicznych wytycznych, jak i w oparciu o najnowsze dane o praktyce klinicznej w Polsce oraz [REDAKTOWANE] dla IzaKD będą:

- **Karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (KD)** – komparator główny;
- **Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVD)** – komparator dodatkowy;
- **Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (PVD)** – komparator dodatkowy;

Zasadność wyboru wskazanych powyżej opcji terapeutycznych przedstawiono w tabeli powyżej.

KD oraz **DVD** stanowią najbardziej odpowiednie komparatory dla ocenianej interwencji, co zostało potwierdzone [REDAKTOWANE]. Dodatkowym komparatorem jest również schemat PVD (dostępny w refundacji od 1 marca 2022 r.). Wybrane komparatory są aktualnie refundowane w Polsce w ramach programu lekowego B.54, obecne w aktualnych polskich oraz zagranicznych wytycznych [REDAKTOWANE] jak również mające zarejestrowane wskazanie w leczeniu nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytoowego. [REDAKTOWANE]

Zasadność wyboru karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (KD), jako komparatora głównego dla IzaKD umacnia dostępność wiarygodnych dowodów na temat skuteczności klinicznej dla takiego porównania (randomizowane badanie rejestracyjne fazy III – IKEMA). Karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem ze względu na rejestrację, refundację oraz [REDAKTOWANE] stanowi adekwatny komparator dla analizowanej populacji pacjentów. Daratumumab należy do tej samej grupy terapeutycznej (przeciwciał monoklonalnych). Natomiast DVD oraz PVD, podobnie jak oceniana interwencja są schematami 3-lekowymi.

Wybór trzech wyżej wymienionych komparatorów spełnia kryteria dotyczące porównania ujęte w aktualnym Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, które wskazują w pierwszej kolejności na porównanie wnioskowanej technologii medycznej z refundowanymi technologiami opcjonalnymi (par. 4 ust. 3 pkt 1) [105].

Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [105, 116], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [1] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi, [REDAKTOWANE].

4.3. Informacje o alternatywnych technologiach medycznych

Informacje dotyczące finansowania w Polsce technologii medycznych stosowanych w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego (mnogiego) przedstawiono w rozdziale 9.4, na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [89].

4.3.1. Komparator główny

Komparatorem dla izatuksymabu stosowanego w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem będzie terapia skojarzona karfilzomib + deksametazon (KD). Szczegółowa charakterystyka karfilzomibu na podstawie ChPL Kyprolis® oraz deksametazonu na podstawie ChPL Dexamethasone Krka® została przedstawiona w poniższych tabelach. Dodatkowo przedstawiono dawkowanie schematu KD w ramach programu lekowego B.54 [96].

Tabela 36. Charakterystyka karfilzomibu na przykładzie ChPL dla leku Kyprolis® [23]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa, postać farmaceutyczna	Kyprolis® 10 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji Kyprolis® 30 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji Kyprolis® 60 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Kod ATC, grupa terapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX45
Substancja czynna	Kyprolis 10 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji: Każdą fiolka zawiera 10 mg karfilzomibu. Kyprolis 30 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji: Każdą fiolka zawiera 30 mg karfilzomibu. Kyprolis 60 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji: Każdą fiolka zawiera 60 mg karfilzomibu. Po rekonstytucji 1 ml roztworu zawiera 2 mg karfilzomibu.
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 mnogiego. W badaniach <i>in vitro</i> wykazano niewielki toksyczny wpływ karfilzomibu na układ nerwowy oraz minimalną reakcją na proteazy inne niż proteasomalne
Wskazanie do stosowania (na podstawie ChPL)	Kyprolis w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem, z lenalidomidem i deksametazonem lub tylko z deksametazonem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia.
Zalecane dawkowanie i droga podania (na podstawie ChPL)	<u>Dawkowanie</u> 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. <u>Kyprolis w skojarzeniu z deksametazonem:</u> W przypadku użycia w skojarzeniu z deksametazonem Kyprolis 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. Kyprolis 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 produktem Kyprolis 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 produktu Kyprolis.

Informacje	Dane																																																																																																																														
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3"></th> <th colspan="12">Cykl 1.</th> </tr> <tr> <th colspan="3">Tydzień 1.</th> <th colspan="3">Tydzień 2.</th> <th colspan="3">Tydzień 3.</th> <th colspan="3">Tydzień 4.</th> </tr> <tr> <th>Dzień 1.</th> <th>Dzień 2.</th> <th>Dni 3.-7.</th> <th>Dzień 8.</th> <th>Dzień 9.</th> <th>Dni 10.-14.</th> <th>Dzień 15.</th> <th>Dzień 16.</th> <th>Dni 17.-21.</th> <th>Dzień 22.</th> <th>Dzień 23.</th> <th>Dni 24.-28.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kyprolis (mg/m² pc.)</td> <td>20</td> <td>20</td> <td>-</td> <td>56</td> <td>56</td> <td>-</td> <td>56</td> <td>56</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Deksametazon (mg)</td> <td>20</td> <td>20</td> <td>-</td> <td>20</td> <td>20</td> <td>-</td> <td>20</td> <td>20</td> <td>-</td> <td>20</td> <td>20</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3"></th> <th colspan="12">Cykl 2. i wszystkie następane</th> </tr> <tr> <th colspan="3">Tydzień 1.</th> <th colspan="3">Tydzień 2.</th> <th colspan="3">Tydzień 3.</th> <th colspan="3">Tydzień 4.</th> </tr> <tr> <th>Dzień 1.</th> <th>Dzień 2.</th> <th>Dni 3.-7.</th> <th>Dzień 8.</th> <th>Dzień 9.</th> <th>Dni 10.-14.</th> <th>Dzień 15.</th> <th>Dzień 16.</th> <th>Dni 17.-21.</th> <th>Dzień 22.</th> <th>Dzień 23.</th> <th>Dni 24.-28.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kyprolis (mg/m² pc.)</td> <td>56</td> <td>56</td> <td>-</td> <td>56</td> <td>56</td> <td>-</td> <td>56</td> <td>56</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Deksametazon (mg)</td> <td>20</td> <td>20</td> <td>-</td> <td>20</td> <td>20</td> <td>-</td> <td>20</td> <td>20</td> <td>-</td> <td>20</td> <td>20</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a Czas trwania infuzji wynosi 30 minut i pozostaje stały w trakcie leczenia.</p> <p>Szczegółowe dane dotyczące dawkowania Kyprolis® w skojarzeniu lenalidomidem i deksametazonem oraz w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem znajdują się w ChPL.</p>		Cykl 1.												Tydzień 1.			Tydzień 2.			Tydzień 3.			Tydzień 4.			Dzień 1.	Dzień 2.	Dni 3.-7.	Dzień 8.	Dzień 9.	Dni 10.-14.	Dzień 15.	Dzień 16.	Dni 17.-21.	Dzień 22.	Dzień 23.	Dni 24.-28.	Kyprolis (mg/m ² pc.)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-	Deksametazon (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-		Cykl 2. i wszystkie następane												Tydzień 1.			Tydzień 2.			Tydzień 3.			Tydzień 4.			Dzień 1.	Dzień 2.	Dni 3.-7.	Dzień 8.	Dzień 9.	Dni 10.-14.	Dzień 15.	Dzień 16.	Dni 17.-21.	Dzień 22.	Dzień 23.	Dni 24.-28.	Kyprolis (mg/m ² pc.)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-	Deksametazon (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
	Cykl 1.																																																																																																																														
	Tydzień 1.			Tydzień 2.			Tydzień 3.			Tydzień 4.																																																																																																																					
	Dzień 1.	Dzień 2.	Dni 3.-7.	Dzień 8.	Dzień 9.	Dni 10.-14.	Dzień 15.	Dzień 16.	Dni 17.-21.	Dzień 22.	Dzień 23.	Dni 24.-28.																																																																																																																			
Kyprolis (mg/m ² pc.)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-																																																																																																																			
Deksametazon (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-																																																																																																																			
	Cykl 2. i wszystkie następane																																																																																																																														
	Tydzień 1.			Tydzień 2.			Tydzień 3.			Tydzień 4.																																																																																																																					
	Dzień 1.	Dzień 2.	Dni 3.-7.	Dzień 8.	Dzień 9.	Dni 10.-14.	Dzień 15.	Dzień 16.	Dni 17.-21.	Dzień 22.	Dzień 23.	Dni 24.-28.																																																																																																																			
Kyprolis (mg/m ² pc.)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-																																																																																																																			
Deksametazon (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-																																																																																																																			
Zalecane dawkowanie w programie lekowym B.54 [96]	<p>Dawkowanie karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem (wg PL B.54):</p> <p>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/m² pc. w 1. dniu cyklu 1., a następnie jeżeli leczenie jest dobrze tolerowane należy zwiększyć dawkę do 70 mg/m² pc. w 8. i 15. dniu cyklu 1. W 2. cyklu i kolejnych cyklach lek podawany jest w dawce 70 mg/m² w dniach 1., 8. i 15. (tj. 3 podania na cykl).</p> <p>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.</p>																																																																																																																														
Sposób podawania	<p>Kyprolis® należy podawać dożylnie w postaci infuzji. Dawka 20/27 mg/m² pc. jest podawana przez 10 minut. Dawka 20/56 mg/m² pc. musi być podawana przez 30 minut. Produktu Kyprolis® nie należy podawać we wstrzyknięciu lub w bolusie.</p> <p>Linie naczyniową do podawania wlewnych należy przepłukać fizjologicznym roztworem chlorku sodu lub 5% roztworem glukozy do wstrzykiwań bezpośrednio przed i po podaniu produktu Kyprolis®.</p> <p>Nie należy mieszać produktu Kyprolis® ani nie podawać we wlewie dożylnym z innymi produktami.</p>																																																																																																																														
Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji	<p>Karfilzomib jest metabolizowany głównie przez peptydazę i hydrolazę epoksydową, dlatego mało prawdopodobne jest, by jednocześnie stosowane inhibitory oraz induktory cytochromu P-450 wpływały na profil farmakokinetyczny karfilzomibu.</p> <p>Z badań <i>in vitro</i> wynika, że karfilzomib nie indukuje aktywności ludzkich enzymów systemu CYP3A4 w hodowli ludzkich hepatocytów. Nie wiadomo, czy karfilzomib w stężeniach terapeutycznych jest induktorem aktywności CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 i 2B6. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania karfilzomibu w skojarzeniu z produktami będącymi substratami tych enzymów, takimi jak doustne środki antykoncepcyjne. Należy podjąć skuteczne działania w celu uniknięcia zajęcia w ciążę, a jeśli pacjentka przyjmuje doustne środki antykoncepcyjne, należy zastosować alternatywne metody skutecznej antykoncepcji.</p> <p>Karfilzomib nie hamuje aktywności CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 i 2D6 w warunkach <i>in vitro</i> i w związku z tym nie przypuszcza się, że wpłynie na poziom ekspozycji na produkty będące substratami tych enzymów.</p> <p>Karfilzomib jest substratem glikoproteiny P (P-gp), ale nie białka oporności wielolekowej w raku piersi (ang. Breast Cancer Resistance Protein, BCRP). Jednak ze względu na to, że Kyprolis® podawany jest dożylnie i jest w znacznym stopniu metabolizowany, wpływ inhibitorów lub induktorów P-gp albo BCRP na profil farmakokinetyczny karfilzomibu jest</p>																																																																																																																														

Informacje	Dane
	<p>mało prawdopodobny. W warunkach in vitro karfilzomib w stężeniach mniejszych (3 µM) niż przewidywane w przypadku podawania dawek terapeutycznych hamuje o 25% transport digoksyny (substratu P-gp) poza komórkę. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania karfilzomibu w skojarzeniu z substratami P-gp (np. digoksyną, kolchicyną).</p> <p><i>In vitro</i> karfilzomib hamuje wychwyt wątrobowych białek transportowych OATP1B1 o 50% przy stężeniu 2,01 µM, natomiast nie wiadomo czy karfilzomib może hamować wychwyt innych białek transportowych OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 i BSEP na poziomie ogólnoustrojowym. Karfilzomib nie hamuje ludzkiego UGT2B7, ale hamuje ludzki UGT1A1 o 50% przy stężeniu 5,5 µM. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę szybką eliminację karfilzomibu, a zwłaszcza gwałtowne zmniejszenie stężenia ogólnoustrojowego 5 minut po zakończeniu infuzji, ryzyko występowania klinicznie istotnych interakcji z substratami OATP1B1 i UGT1A1 jest prawdopodobnie niewielkie [5].</p>
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, karmienie piersią. Ponieważ Kyprolis® jest stosowany w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi należy zapoznać się z dodatkowymi przeciwwskazaniami wymienionymi w charakterystykach produktu leczniczego tych produktów.
Działania niepożądane	<p>Do ciężkich działań niepożądanych, które mogą wystąpić podczas leczenia produktem Kyprolis®, zalicza się: niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, zatrzymanie akcji serca, niedokrwienie mięśnia sercowego, chorobę śródmiąższową płuc, zapalenie płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej, ostrą niewydolność oddechową, nadciśnienie płucne, duszność, nadciśnienie w tym przełom nadciśnieniowy, ostre uszkodzenie nerek, zespół rozpadu guza, reakcję na infuzję, krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok wewnątrzczaszkowy, krwotok płuczny, małopłytkowość, niewydolność wątroby, PRES, mikroangiopatię zakrzepową i TTP/HUS.</p> <p>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.</p>
Podmiot odpowiedzialny	Amgen Europe B.V. Minervum 7061 NL-4817 ZK Breda Holandia
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/15/1060/002 EU/1/15/1060/003 EU/1/15/1060/001
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	19 listopada 2015
Status refundacyjny w Polsce	Refundowany w ramach programu lekowego B.54 (schemat KD, KR D)

Tabela 37. Charakterystyka deksametazonu na podstawie ChPL Dexamethasone Krka® [24]

Informacje	Dane
Substancja czynna/Nazwa/Skład	Deksametazon/Dexamethasone Krka®/tabletki
Grupa ATC	H02AB02 – kortykosteroidy do stosowania ogólnoustrojowego, glikokortykosteroidy
Mechanizm działania	<p>Deksametazon jest bardzo silnym glikokortykosteroidem o długim okresie działania i pomijalnym efekcie zatrzymywania sodu w organizmie, w związku z czym jest szczególnie użyteczny u pacjentów z niewydolnością serca i nadciśnieniem.</p> <p>Jego działanie przeciwzapalne jest 7 razy silniejsze niż prednizolonu, a ponadto, podobnie jak inne glikokortykosteroidy, deksametazon wykazuje działanie antyalergiczne, przeciwgorączkowe i immunosupresyjne.</p> <p>Deksametazon charakteryzuje się biologicznym okresem półtrwania wynoszącym 36–54 godzin i dlatego nadaje się do stosowania w leczeniu chorób, w przypadku których wymagane jest ciągłe działanie glikokortykosteroidu.</p>
Wskazanie	<p><u>Choroby dermatologiczne</u> Pęcherzyca zwykła.</p> <p><u>Zaburzenia autoimmunologiczne i choroby reumatyczne</u> Zapalenie mięśni.</p> <p><u>Choroby hematologiczne</u> Idiopatyczna plamica małopłytkowa u dorosłych.</p> <p><u>Choroby onkologiczne</u> Przerzutowy ucisk rdzenia kręgowego.</p> <p>Profilaktyka i leczenie wymiotów wywołanych przez cytostatyki, chemioterapię emetogenną wraz z innymi środkami przeciwwymiotnymi.</p> <p>Leczenie objawowego szpiczaka mnogiego, ostrej białaczki limfocytowej, ostrej białaczki limfoblastycznej, choroby Hodgkina i chłoniaka nieziarnicznego, w połączeniu z innymi lekami.</p>
Dawkowanie i sposób podania	<p><u>Dawkowanie</u> Deksametazon jest zwykle podawany w dawkach od 0,5 mg do 10 mg na dobę, w zależności od leczonej choroby. W poważniejszych stanach chorobowych konieczne może być stosowanie dawek powyżej 10 mg na dobę. Dawka powinna być ustalana w zależności od reakcji indywidualnych pacjentów oraz nasilenia choroby. W celu zminimalizowania skutków ubocznych należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.</p> <p>Wymienione poniżej zalecenia dotyczące dawkowania mają wyłącznie charakter informacyjny. Początkowe i dobowe dawki należy zawsze określić w oparciu o reakcję indywidualną pacjentów oraz nasilenie choroby.</p> <p>Jeżeli lekarz nie zaleci inaczej, wskazane jest stosowanie następujących dawek:</p> <p><u>Leczenie objawowego szpiczaka mnogiego w połączeniu z innymi lekami:</u> zazwyczaj stosowana dawka to 40 mg lub 20 mg raz na dobę.</p> <p>Dawka i częstość podawania różnią się w zależności od protokołu terapii i innych przyjmowanych leków. Podawanie deksametazonu powinno odbywać się zgodnie z wytycznymi dotyczącymi dawkowania deksametazonu opisanymi w charakterystyce produktu leczniczego innego przyjmowanego leku, jeżeli zostały tam umieszczone. Jeżeli nie, należy postępować zgodnie z krajowymi lub międzynarodowymi protokołami i wytycznymi dawkowania. Lekarz przepisujący lek powinien dokładnie ocenić właściwą dawkę w każdym przypadku, biorąc pod uwagę stan pacjenta i status jego choroby.</p> <p><u>Sposób podawania</u> Deksametazon należy przyjmować z posiłkiem lub po posiłku w celu zminimalizowania podrażnienia przewodu pokarmowego. Należy unikać spożywania napojów zawierających alkohol lub kofeinę.</p>

Informacje	Dane
	Dexamethasone Krka występuje w postaci tabletek 4 mg, 8 mg, 20 mg i 40 mg. Tabletki można podzielić na połowy co zapewnia dodatkową moc 2 mg i 10 mg i pozwala pacjentowi łatwiej połknąć tabletkę. Gdy schemat leczenia co drugi dzień nie jest możliwy, całą dawkę dobową glikokortykosteroidu zazwyczaj można podać rano jako dawkę pojedynczą; jednakże, niektórzy pacjenci wymagają podzielenia dobowej dawki glikokortykosteroidów.
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; ➤ Zakażenie układowe, chyba że zostanie zastosowana specyficzna terapia 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.
Profil bezpieczeństwa/ działania niepożądane	Częstość występowania przewidywanych skutków ubocznych jest skorelowana ze względną mocą substancji, dawką, porą podania i czasem trwania terapii. Podczas krótkiej kuracji, zgodnej z zalecanym dawkowaniem i połączonej z dokładną obserwacją pacjentów, ryzyko wystąpienia skutków ubocznych jest niskie. Zwykle występujące skutki uboczne krótkotrwałej kuracji deksametazonem (dni/tygodnie) obejmują przyrost masy ciała, zaburzenia psychiczne, nietolerancję glukozy oraz przejściową niedoczynność kory nadnerczy. Długotrwałe leczenie deksametazonem (miesiące/lata) zwykle powoduje otyłość brzuszną, wrażliwość skórną, atrofię mięśni, osteoporozę, zahamowanie wzrostu i długotrwałą niewydolność nadnerczy.
Status refundacyjny w Polsce	Refundowany w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym [89].

4.3.2. Komparatory dodatkowe

Komparatorami dodatkowymi dla izatuksymab stosowanego w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem będą następujące schematy leczenia: daratumumab + bortezomib + deksametazon (schematy DVD i.v. oraz DVD s.c.) oraz pomalidomid + bortezomib + deksametazon (schemat PVD). Charakterystyka deksametazonu (będącego wspólną komponentą obu schematów) została przedstawiona w poprzednim rozdziale (rozdział 4.3.1). Szczegółowa charakterystyka daratumumabu, pomalidomidu oraz bortezomibu została przedstawiona w poniższych tabelach.

Tabela 38. Charakterystyka daratumumabu na podstawie ChPL dla leku Darzalex® [22]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa, postać farmaceutyczna	Darzalex 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji Darzalex 1800 mg roztwór do wstrzykiwań
Kod ATC, grupa terapeutyczna	L01XC24, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, przeciwciała monoklonalne
Substancja czynna	Każda fiolka zawiera daratumumab (20 mg daratumumabu w 1 ml) i substancję pomocniczą w postaci sodu. Każda fiolka 15 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 1 800 mg daratumumabu (120 mg

Informacje	Dane
<p>Mechanizm działania (na podstawie ChPL)</p>	<p>daratumumabu w 1 ml) i substancję pomocniczą (735,1 mg sorbitolu)</p> <p>Daratumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1κ, które łączy się z białkiem CD38 prezentowanym w dużej ilości na powierzchni komórek nowotworowych szpiczaka mnogiego, a także na innych rodzajach komórek i tkanek w różnych poziomach. Białko CD38 ma wiele funkcji, takich jak: receptor pośredniczący w adhezji komórek, przenoszenie sygnałów i aktywność enzymatyczna.</p> <p>Daratumumab wykazał w warunkach <i>in vivo</i> silne hamowanie wzrostu komórek nowotworowych z ekspresją CD38. Na podstawie badań <i>in vitro</i> stwierdzono, że daratumumab może wykorzystywać wiele funkcji efektorowych, skutkując immunologiczną śmiercią komórek nowotworowych. Te badania wskazują, że daratumumab może indukować lizę komórek nowotworowych za pomocą cytotoksyczności zależnej od układu dopełniacza, cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał i fagocytozy komórek zależnej od przeciwciał w nowotworach z ekspresją CD38. Liza indukowana daratumumabem zmniejszała liczbę komórek supresorowych pochodzenia szpikowego (CD38+MDSCs), regulatorowych komórek T (CD38+Tregs) i komórek B (CD38+Bregs). Komórki T (CD3+, CD4+ i CD8+) także mają ekspresję CD38 zależną od etapu rozwoju i poziomu aktywacji. Podczas terapii daratumumabem stwierdzano istotne zwiększenie bezwzględnej liczby i odsetka limfocytów T CD4+ i CD8+ T w pełnej krwi obwodowej oraz szpiku kostnym. Ponadto, sekwencjonowanie DNA receptora komórek T potwierdziło, że podczas terapii daratumumabem zwiększała się klonalność komórek T, co wskazuje na właściwości immunomodulacyjne, które mogą wpływać na odpowiedź kliniczną.</p> <p>Daratumumab indukował apoptozę w warunkach <i>in vitro</i> po wiązaniu krzyżowym z udziałem receptora Fc. Ponadto, daratumumab modulował aktywność enzymatyczną CD38, hamując aktywność cyklazy i stymulując aktywność hydrolazy. Znaczenie tych działań <i>in vitro</i> nie jest do końca poznane w warunkach klinicznych ani nie wiadomo jakie są ich implikacje na rozwój komórek nowotworowych.</p>
<p>Wskazanie do stosowania (na podstawie ChPL)</p>	<p>Produkt leczniczy Darzalex[®] jest wskazany:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub z bortezomibem, melfalanem i prednizonem, w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych, ▪ w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych, ▪ w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub <u>bortezomibem i deksametazonem, w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.</u> ▪ w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej jedną linię leczenia obejmującą inhibitor proteosomu i lenalidomid i wykazali oporność na leczenie lenalidomidem, lub którzy otrzymali co najmniej dwie wcześniejsze terapie zawierające lenalidomid i inhibitor proteosomu i wykazali progresję choroby w trakcie lub po ostatniej terapii; ▪ w monoterapii u dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteosomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia; ▪ w skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich.
<p>Zalecane dawkowanie oraz sposób podawania we wnioskowanym wskazaniu</p>	<p>Szpiczak mnogi u pacjentów, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia:</p> <p>Schemat dawkowania w skojarzeniu z bortezomibem (schemat cyklu</p>

Informacje	Dane								
<p>postaci dożylniej (i.v.)</p>	<p>3-tygodniowego): zalecana dawka produktu leczniczego Darzalex® wynosi 16 mg/kg masy ciała, podawana we wlewie dożylnym.</p> <p>Daratumumab w dawce 16 mg/kg masy ciała jest podawany we wlewie dożylnym raz w tygodniu w tygodniach 1-9 (w sumie 9 dawek), co trzy tygodnie w tygodniach 10-24 (w sumie 5 dawek) oraz co 4 tygodnie od 25 tygodnia leczenia do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.</p> <p>Długość cyklu od 1 do 24 tyg. leczenia wynosi 3 tygodnie, a od 25 tyg. leczenia wynosi 4 tygodnie.</p> <p>Deksametazon należy podawać w dawce 20 mg w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11 i 12. Pierwszych 8 cykli leczenia bortezomibem lub w dawce zmniejszonej do 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku >75 lat, z niedowagą (BMI <18,5), źle kontrolowaną cukrzycą lub wcześniejszą nietolerancją terapii steroidami. W celu uzyskania informacji na temat dawek i schematów dawkowania produktów leczniczych podawanych z produktem leczniczym Darzalex®, patrz odpowiednie Charakterystyki Produktów Leczniczych.</p> <p>Sposób podania:</p> <p>Darzalex® jest przeznaczony do stosowania dożylnego. Jest podawany w dożylniej infuzji po rozcieńczeniu w 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań. Instrukcje jak rozcieńczyć produkt leczniczy przed podaniem.</p>								
<p>Zalecane dawkowanie oraz sposób podawania we wnioskowanym wskazaniu postaci podskórnej (s.c.)</p>	<p>Ważne jest, aby sprawdzić etykiety fiolek, aby upewnić się, że pacjentowi zostanie podana odpowiednia postać (dożylna lub podskórna) i właściwa, zalecana dla danej postaci dawka. W przypadku pacjentów otrzymujących obecnie daratumumab w postaci dożylniej, Darzalex®, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, może być stosowany jako alternatywa dożylniej postaci daratumumabu, począwszy od następnej zaplanowanej dawki.</p> <p>Przed i po wstrzyknięciu daratumumabu należy podać produkty lecznicze w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją (ang. <i>infusion related reactions</i>, IRR).</p> <p>Schemat dawkowania formy podskórnej w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat cyklu 3-tygodniowego):</p> <p>Zalecana dawka produktu leczniczego Darzalex®, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, wynosi 1 800 mg, podawana przez około 3–5 minut, zgodnie ze schematem dawkowania podanym w tabeli poniżej.</p> <table border="1" data-bbox="528 1384 1386 1485"> <thead> <tr> <th>Tygodnie</th> <th>Schemat</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tygodnie: 1. do 9.</td> <td>raz w tygodniu (w sumie 9 dawek)</td> </tr> <tr> <td>Tygodnie: 10. do 24.^a</td> <td>co 3 tygodnie (w sumie 5 dawek)</td> </tr> <tr> <td>Od 25. tygodnia do progresji choroby^b</td> <td>co 4 tygodnie</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 3 tygodnie podaje się w 10. tygodniu. ^b Pierwszą dawkę schematu dawkowania co 4 tygodnie podaje się w 25. tygodniu.</p> <p>Deksametazon należy podawać w dawce 20 mg w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11 i 12. pierwszych 8 cykli leczenia bortezomibem lub w dawce zmniejszonej do 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku >75 lat, z niedowagą (BMI <18,5), źle kontrolowaną cukrzycą lub wcześniejszą nietolerancją terapii steroidami.</p> <p>W celu uzyskania informacji na temat dawek i schematów dawkowania produktów leczniczych podawanych z produktem leczniczym Darzalex®, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, patrz na odpowiednie Charakterystyki Produktów Leczniczych.</p> <p>Pominięcie dawki</p> <p>W razie pominięcia zaplanowanej dawki produktu leczniczego Darzalex®, należy podać ją tak szybko jak to możliwe, a schemat dawkowania należy odpowiednio dostosować, utrzymując odstępy pomiędzy dawkami.</p> <p>Modyfikacje dawki</p> <p>Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego Darzalex®. W razie toksyczności hematologicznej (patrz punkt 4.4) może być konieczne opóźnienie podania dawki, by</p>	Tygodnie	Schemat	Tygodnie: 1. do 9.	raz w tygodniu (w sumie 9 dawek)	Tygodnie: 10. do 24. ^a	co 3 tygodnie (w sumie 5 dawek)	Od 25. tygodnia do progresji choroby ^b	co 4 tygodnie
Tygodnie	Schemat								
Tygodnie: 1. do 9.	raz w tygodniu (w sumie 9 dawek)								
Tygodnie: 10. do 24. ^a	co 3 tygodnie (w sumie 5 dawek)								
Od 25. tygodnia do progresji choroby ^b	co 4 tygodnie								

Informacje	Dane
	<p>umożliwić powrót liczby krwinek do normy. W celu uzyskania informacji na temat produktów leczniczych podawanych z produktem leczniczym Darzalex®, patrz odpowiednie Charakterystyki Produktów Leczniczych.</p> <p>W badaniach klinicznych nie była wymagana modyfikacja szybkości ani dawki produktu leczniczego Darzalex®, roztworu do wstrzykiwań podskórnych, w celu opanowania IRR.</p> <p>Sposób podawania:</p> <p>Produkt leczniczy Darzalex® roztwór do wstrzykiwań podskórnych, nie jest przeznaczony do podawania dożylnego i powinien być podawany wyłącznie we wstrzyknięciu podskórnym, w dawkach właściwych dla tej drogi podawania.</p> <p>Aby uniknąć zatkania się igły, należy umieścić igłę do iniekcji podskórnej lub zestaw do infuzji podskórnej na strzykawce bezpośrednio przed wstrzyknięciem.</p> <p>Należy wstrzykiwać 15 ml roztworu Darzalex® do wstrzykiwań podskórnych do tkanki podskórnej brzucha w odległości około 7,5 cm w prawo lub lewo od pępka przez około 3-5 minut. Nie wstrzykiwać roztworu Darzalex® do wstrzykiwań podskórnych w inne miejsca ciała, ponieważ nie ma dostępnych danych. Miejsca wstrzyknięć należy zamieniać naprzemiennie przy kolejnych wstrzyknięciach. Roztworu Darzalex® do wstrzykiwań podskórnych nigdy nie należy wstrzykiwać w miejsca, w których skóra jest zaczerwieniona, zasiniona, wrażliwa, stwardniała lub w miejsca, gdzie występują blizny.</p> <p>Należy wstrzymać lub spowolnić szybkość podawania, jeśli pacjent odczuwa ból. W przypadku, gdy ból nie zmniejsza się po spowolnieniu wstrzyknięcia, można wybrać drugie miejsce wstrzyknięcia po przeciwnej stronie brzucha, aby podać resztę dawki. Podczas terapii produktem leczniczym Darzalex®, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, nie należy podawać innych produktów leczniczych do stosowania podskórnego w to samo miejsce, co Darzalex®.</p>
<p>Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji</p>	<p><u>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.</u></p> <p>Jest mało prawdopodobne by dla daratumumabu, będącego przeciwciałem monoklonalnym IgG1κ, wydalanie nerkowe i metabolizm przy udziale enzymów wątrobowych były głównymi drogami eliminacji. W związku z tym nie oczekuje się, by zmiany aktywności enzymów metabolizujących leki mogły wpływać na eliminację daratumumabu. Ponieważ daratumumab ma duże powinowactwo do unikalnego epitopu na CD38, nie należy spodziewać się także, by wpływał on na aktywność enzymów metabolizujących leki.</p> <p>Badania farmakokinetyki klinicznej daratumumabu w skojarzeniu z lenalidomidem, pomalidomidem, talidomidem, bortezomibem i deksametazonem wykazały brak istotnych klinicznie interakcji pomiędzy daratumumabem i tymi małocząsteczkowymi produktami leczniczymi.</p> <p><u>Wpływ na wyniki pośredniego testu antyglobulinowego (pośredni test Coombs'a):</u> Daratumumab wiąże się z CD38 na erytrocytach i wpływa na wyniki testów zgodności, w tym testów przesiewowych i krzyżowych przeciwciał. Metody zmniejszające wpływ daratumumabu obejmują: użycie ditiotretolu (DTT) w badanej próbce, celem rozbicia wiązania daratumumabu lub inne lokalnie uznane metody. Ponieważ układ grupowy Kell jest także wrażliwy na DTT, jednostki krwi Kell-ujemne można przetaczać tylko po wykluczeniu lub zidentyfikowaniu alloprzeciwciał z zastosowaniem RBCs potraktowanych DTT. Alternatywnie, można także rozważyć badanie fenotypu lub genotypu.</p> <p><u>Wpływ na wyniki elektroforezy białek surowicy oraz immunofiksacji:</u> daratumumab może być wykrywany za pomocą elektroforezy białek surowicy (ang. <i>serum protein electrophoresis</i>, SPE) oraz immunofiksacji (ang. <i>immunofixation electrophoresis</i>, IFE), stosowanych w monitorowaniu chorobowych immunoglobulin monoklonalnych (białka M). Może to skutkować fałszywie dodatnimi wynikami badań SPE i IFE u pacjentów z białkiem szpiczakowym IgG kappa, wpływającym na wstępną ocenę całkowitej odpowiedzi, wg kryteriów IMWG (ang. <i>International Myeloma Working Group</i>). U pacjentów z utrzymującą się bardzo dobrą częścią odpowiedzi, gdy podejrzewa się</p>

Informacje	Dane
	zakłócający wpływ daratumumabu, należy rozważyć zastosowanie zwalidowanej, swoistej dla daratumumabu metody oznaczania IFE, w celu odróżnienia daratumumabu od innych pozostałych endogennych białek M w surowicy pacjenta, aby umożliwić ocenę całkowitej odpowiedzi.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
Działania niepożądane	Najczęstszymi działaniami niepożądanymi każdego stopnia (u $\geq 20\%$ pacjentów) podczas stosowania daratumumabu (postacie dożylna lub podskórna) w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym były: IRR, zmęczenie, nudności, biegunka, zaparcia, gorączka, kaszel, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, obrzęki obwodowe, 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, migotanie przedsionków i omdlenie. Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Darzalex® roztwór do wstrzykiwań podskórnych był podobny do profilu bezpieczeństwa postaci dożylej z wyjątkiem mniejszej częstości IRR. W badaniu fazy 3. MMY3012 neutropenia była jedynym działaniem niepożądanym zgłaszanym z częstością $\geq 5\%$ większą dla produktu leczniczego Darzalex®, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, w porównaniu do dożylnego daratumumabu (stopnia 3 lub 4: odpowiednio 13% vs 8%).
Podmiot odpowiedzialny	Janssen-Cilag International NV; Turnhoutseweg 30; B-2340 Beerse; Belgia
Numer/y pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/16/1101/001; EU/1/16/1101/002; EU/1/16/1101/003; EU/1/16/1101/004.
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	20 maja 2016 r.
Data przedłużenia pozwolenia	6 stycznia 2022
Status refundacyjny w Polsce	Refundowany w ramach programu lekowego B.54 (schemat DVD i.v. oraz DVD s.c.)

Tabela 39. Charakterystyka pomalidomidu na przykładzie ChPL dla leku Imnovid® [26]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa, postać farmaceutyczna	Imnovid 1 mg kapsułki twarde Imnovid 2 mg kapsułki twarde Imnovid 3 mg kapsułki twarde Imnovid 4 mg kapsułki twarde
Kod ATC, grupa terapeutyczna	L04AX06, leki immunomodulujące
Substancja czynna	Produkt leczniczy Imnovid 1 mg kapsułki twarde: Każda kapsułka twarda zawiera 1 mg pomalidomidu. Produkt leczniczy Imnovid 2 mg kapsułki twarde: Każda kapsułka twarda zawiera 2 mg pomalidomidu. Produkt leczniczy Imnovid 3 mg kapsułki twarde: Każda kapsułka twarda zawiera 3 mg pomalidomidu. Produkt leczniczy Imnovid 4 mg kapsułki twarde: Każda kapsułka twarda zawiera 4 mg pomalidomidu.
Mechanizm działania (na podstawie ChPL)	Pomalidomid wykazuje bezpośrednie działanie przeciwnowotworowe na szpiczaka, działanie immunomodulujące oraz hamuje wzrost szpiczaka mnogiego poprzez

Informacje	Dane
	<p>zahamowanie wzrostu guza. Pomalidomid hamuje w szczególności proliferację i indukuje apoptozę nowotworowych komórek hematopoetycznych. Ponadto, pomalidomid hamuje proliferację linii komórkowych szpiczaka mnogiego opornych na lenalidomid i wykazuje działanie synergistyczne z deksametazonem w indukowaniu apoptozy komórek guza, zarówno na linii komórkowe wrażliwe na lenalidomid, jak i na linii komórkowe odporne na lenalidomid. Pomalidomid zwiększa odporność komórkową zależną od komórek T i komórek NK (Natural Killer) oraz hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. TNF-α i IL-6) przez monocyty. Pomalidomid hamuje angiogenezę przez hamowanie migracji i adhezji komórek śródbłonna.</p>
<p>Wskazanie do stosowania (na podstawie ChPL)</p>	<p>Produkt leczniczy Imnovid w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.</p> <p>Produkt leczniczy Imnovid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia zawierający lenalidomid.</p>
<p>Zalecane dawkowanie i droga podania we wnioskowanym wskazaniu</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem: Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Imnovid to 4 mg doustnie raz na dobę w dniach od 1. do 14., w powtarzanych 21-dniowych cyklach. Zalecana dawka początkowa bortezomibu to 1,3 mg/m² powierzchni ciała raz na dobę, dożylnie lub podskórnie, w dniach 1., 4., 8. i 11. w czasie cykli 1-8 oraz w dniach 1. i 8. w cyklu 9 i kolejnych. Zalecana dawka deksametazonu to 20 mg doustnie raz na dobę, w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. w cyklach 1-8 oraz w dniach 1., 2. oraz 8. i 9. w cyklu 8 i kolejnych. Leczenie z zastosowaniem pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych objawów toksyczności. ▪ Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem: Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Imnovid to 4 mg raz na dobę, przyjmowana doustnie w dniach od 1. do 21., w powtarzanych 28-dniowych cyklach. Zalecana dawka deksametazonu to 40 mg przyjmowana doustnie raz na dobę w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego 28-dniowego cyklu leczenia. Dawkowanie kontynuuje się lub modyfikuje na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych. W przypadku progresji choroby należy zaprzestać leczenia.
<p>Sposób podawania</p>	<p>Podanie doustne.</p>
<p>Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji</p>	<p>Jeśli z pomalidomidem podawane są silne inhibitory CYP1A2 (np. cyprofloksacyna, enoksacyna i fluwoksamina), należy zmniejszyć dawkę pomalidomidu o 50%.</p> <p>W trakcie leczenia zalecane jest ściśle monitorowanie stężenia warfaryny.</p>
<p>Przeciwwskazania</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ciąża: Kobiety mogące zajść w ciążę, chyba, że spełnione są wszystkie warunki programu zapobiegania ciąży; ▪ Pacjenci płci męskiej niezdolni do przestrzegania metod antykoncepcji lub postępowania zgodnie z ich wymaganiami; ▪ Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
<p>Działania niepożądane</p>	<p>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</p>

Informacje	Dane
	dotyczące neuropatii obwodowej zgłoszono u 12,3% pacjentów, natomiast żyłnej 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 żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (1,7%).
Podmiot odpowiedzialny	Celgene Europe Ltd. 1 Longwalk Road; Stockley Park; Uxbridge; UB11 1DB Wielka Brytania
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Produkt leczniczy Imnovid 1 mg kapsułki twarde: EU/1/13/850/001; EU/1/13/850/005 Produkt leczniczy Imnovid 2 mg kapsułki twarde: EU/1/13/850/002, EU/1/13/850/006 Produkt leczniczy Imnovid 3 mg kapsułki twarde: EU/1/13/850/003, EU/1/13/850/007 Produkt leczniczy Imnovid 4 mg kapsułki twarde: EU/1/13/850/004, EU/1/13/850/008
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	05 sierpnia 2013 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia	11 lipca 2018 r.
Status refundacyjny w Polsce	Refundowany w wykazie leków dostępnych w ramach programu lekowego B.54 (PD)

Tabela 40. Charakterystyka bortezomibu na przykładzie ChPL dla leku Bortezomib Accord® [20]

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

Informacje	Dane
	szpiczaka do wzajemnego oddziaływania z mikrośrodowiskiem szpiku.
Wskazanie do stosowania (na podstawie ChPL)	<p>Bortezomib Accord jest wskazany w monoterapii lub w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną lub deksametazonem u dorosłych pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden inny program leczenia oraz u których zastosowano już przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych lub osób, które nie kwalifikują się do niego.</p> <p>Produkt leczniczy Bortezomib Accord w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych.</p> <p>Produkt leczniczy Bortezomib Accord w skojarzeniu z deksametazonem, lub deksametazonem i talidomidem wskazany jest w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych.</p> <p>Produkt leczniczy Bortezomib Accord w skojarzeniu z rytuzumabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczą, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.</p>
Zalecane dawkowanie i droga podania we wnioskowanym wskazaniu	<p><u>Dawkowanie w leczeniu postępującego szpiczaka mnogiego (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jeden inny program leczenia):</u></p> <p><u>Skojarzona terapia z deksametazonem</u></p> <p>Bortezomib Accord podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11 w 21 dniowym cyklu leczenia. Opisany trzytygodniowy okres jest uważany za jeden cykl leczenia.</p> <p>Pomiędzy podaniem kolejnych dawek produktu Bortezomib Accord powinny upłynąć co najmniej 72 godziny. Deksametazon podaje się doustnie w dawce 20 mg w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. cyklu leczenia Bortezomib Accord.</p> <p>Pacjenci uzyskujący odpowiedź lub stabilizację choroby po 4 cyklach terapii skojarzonej mogą kontynuować to samo skojarzone leczenie przez maksymalnie 4 dodatkowe cykle.</p>
Sposób podawania	<p>Bortezomib Accord jest dostępny do sporządzania roztworu do wstrzykiwań dożylnych lub podskórnych. Bortezomib Accord nie należy podawać inną drogą. Podanie dooponowe skutkowało zgonem.</p>
Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji	<p>Badanie interakcji lekowych oceniające wpływ ketokonazolu, silnego inhibitora CYP3A4 na farmakokinetykę bortezomibu (podawanego dożylnie), wykazało średnie zwiększenie pola pod krzywą AUC bortezomibu o 35% [CI90% (1,032 do 1,772)], w oparciu o dane od 12 pacjentów. Dlatego pacjenci powinni być ściśle obserwowani, gdy otrzymują bortezomib w połączeniu z silnym inhibitorem CYP3A4 (np.: ketokonazol, rytonawir).</p> <p>W badaniu interakcji lekowych oceniającym wpływ omeprazolu, będącego silnym inhibitorem CYP2C19, na farmakokinetykę bortezomibu (podawanego dożylnie), nie stwierdzono znamiennego wpływu na farmakokinetykę bortezomibu w oparciu o dane od 17 pacjentów.</p> <p>Badanie interakcji lekowych oceniające wpływ ryfampicyny, silnego induktora CYP3A4, na farmakokinetykę bortezomibu (podawanego dożylnie), wykazało na podstawie danych od 6 pacjentów średnie zmniejszenie AUC bortezomibu o 45%.</p>

Informacje	Dane
	<p>Dlatego, że skuteczność może się zmniejszyć, nie zaleca się jednoczesnego stosowania bortezomibu z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyną, karbamazepiną, fenytoiną, fenobarbitem i zielem dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>)).</p> <p>W tym samym badaniu interakcji lekowych oceniano wpływ deksametazonu, słabego induktora CYP3A4, na farmakokinetykę bortezomibu (podawanego dożylnie). Na podstawie danych od 7 pacjentów wykazano brak istotnego wpływu na właściwości farmakokinetyczne bortezomibu.</p> <p>Badania interakcji lekowych oceniające wpływ oddziaływania między melfalanem i prednizonem na farmakokinetykę bortezomibu (podawanego dożylnie) wykazały zwiększenie średniego pola powierzchni pod krzywą AUC bortezomibu o 17%, w oparciu o dane zebrane od 21 pacjentów. Wynik ten nie jest uważany za istotny klinicznie.</p> <p>Podczas badań klinicznych u pacjentów z cukrzycą przyjmujących doustne leki hipoglikemizujące niezbyt często i często obserwowano występowanie zarówno hipo-, jak i hiperglikemii. U pacjentów przyjmujących doustne leki hipoglikemizujące, otrzymujących leczenie bortezomibem może być wymagana uważna obserwacja stężenia glukozy w osoczu krwi oraz dostosowanie dawek leków przeciwcukrzycowych.</p>
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną, boron lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Działania niepożądane	<p>Ciężkie działania niepożądane zgłaszane niezbyt często podczas terapii bortezomibem obejmowały niewydolność serca, zespół rozpadu guza, nadciśnienie płucne, zespół tylnej odwracalnej encefalopatii, ostre rozlane naciekowe choroby płuc oraz rzadko neuropatię autonomiczną.</p> <p>Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas terapii bortezomibem były nudności, biegunka, zaparcia, wymioty, zmęczenie, gorączka, trombocytopenia, niedokrwistość, neutropenia, obwodowa neuropatia (w tym czuciowa), ból głowy, parestezje, zmniejszenie apetytu, duszność, wysypka, półpasiec i ból mięśni.</p>
Podmiot odpowiedzialny	Accord Healthcare Limited; Sage House 319, Pinner Road; North Harrow; Middlesex HA1 4HF; Wielka Brytania
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/15/1019/001
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	05.11.2014
Status refundacyjny w Polsce	Refundowany w ramach programu lekowego B.54 (dotyczy schematów DVD, PVD) oraz w ramach chemioterapii.

5. WYNIKI ZDROWOTNE

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

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

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

- wytycznych EMA „Guideline on the use of minimal residual disease as a clinical endpoint in multiple myeloma studies” EMA/CHMP/459559/2018 [28] oraz „Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products” EMA/CHMP/205/95 Rev.6 [90];
- wytycznych FDA z 2018 roku „Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry” [41].

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

Tabela 41. Punkty końcowe na podstawie wytycznych EMA i FDA

Rodzaj dokumentu	Informacje dotyczące punktów końcowych
Wytyczne EMA dla oceny leków przeciwnowotworowych i terapii biologicznych [90]	<p>Jako pierwszorzędowe punkty końcowe należy uwzględnić:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ czas przeżycia wolny od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS)/ przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i>, DFS), ✓ odsetek wyleczeń (ang. <i>cure rate</i>), ✓ przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS). <p>W przypadku badań jednoramiennych można również wziąć pod uwagę parametr: całkowity odsetek odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>, ORR).</p> <p>W przypadku wybrania PFS/DFS jako pierwszorzędowego punktu końcowego, OS powinien stanowić drugorzędowy punkt i <i>vice versa</i>.</p> <p>Bez względu na to czy PFS czy OS będzie stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy parametry takie jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), ▪ odsetek stabilizacji nowotworu (ang. <i>rate of tumour stabilisation</i>), ▪ ocena jakości życia zależnej od zdrowia (ang. <i>health-related quality of life</i>, HRQoL), <p>powinny być również przedstawione.</p> <p>Do pozostałych zalecanych do uwzględnienia punktów końcowych zalicza się:</p>

Rodzaj dokumentu	Informacje dotyczące punktów końcowych
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ czas trwania odpowiedzi; ▪ monitorowanie prognostycznych i predykcyjnych markerów nowotworowych, które mogą stanowić dobry miernik obciążenia organizmu.
<p>Wytyczne EMA dla oceny leków przeciwnowotworowych i terapii biologicznych [90]</p>	<p>Wybór pierwszorzędnego punktu końcowego należy rozważyć w oparciu o względną toksyczność badanego produktu leczniczego.</p> <p>Ocena toksyczności powinna być klasyfikowana zgodnie z ogólnie uznanym systemem, przykładowo z wykorzystaniem CTCAE, (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) opracowanym przez amerykański Narodowy Instytut ds. Nowotworów [80].</p> <p>Kryteria te powinny stanowić standard dla oceny zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie prowadzonego badania klinicznego.</p>
<p>Wytyczne EMA dla nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytozy [28]</p>	<p>Jako punkt końcowy należy uwzględnić:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ odpowiedź na leczenie. <p>Wytyczne EMA powołują się na dokument wydany przez <i>The International Myeloma Working Group (IMWG)</i>, gdzie zdefiniowano nowe kategorie odpowiedzi na leczenie w oparciu o wykrycie obecności małej liczby przetrwałych w organizmie komórek nowotworowych.</p> <p>Niewykrywalna minimalna choroba resztkowa (ang. <i>minimal residual disease, MRD(-)</i>) jest związana z poprawą punktów końcowych, takich jak PFS, OS i CR. Potrzeba stworzenia dodatkowych kategorii odpowiedzi na terapię, umożliwiających określenie głębszej odpowiedzi od odpowiedzi całkowitej (CR), wynika z dynamicznego rozwoju strategii leczenia, a tym samym wysokiego wskaźnika odpowiedzi na leczenie przy zastosowaniu najnowszych terapii przeciwnowotworowych. Podsumowując, wskaźnik odpowiedzi MRD może być stosowany jako pośredni punkt końcowy.</p>
<p>Wytyczne FDA z 2018 roku dla leków przeciwnowotworowych i terapii biologicznych [41]</p>	<p>Istotne punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ czas przeżycia wolnego od progresji (ang. <i>progression-free survival, PFS</i>) lub czas do progresji (ang. <i>time to progression, TTP</i>), ✓ przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival, DFS</i>) lub zdarzeń (ang. <i>event-free survival, EFS</i>), ✓ całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), ✓ odpowiedź całkowita (CR), ✓ biomarkery oznaczone w krwi lub płynach ustrojowych, ✓ punkty końcowe wiążące się z oceną objawów np. poprawa objawów, czas wystąpienia progresji objawów raka.

Najnowsze polskie wytyczne PG Sz 2021, powołując się na kryteria przyjęte przez IMWG w 2006 roku oraz aktualizowane w 2014 wskazują, że dla ułatwienia precyzyjnej oceny skuteczności prowadzonej terapii zaleca się dokonywanie oceny odpowiedzi szpiczaka plazmocytozy na leczenie w oparciu o następujące kategorie odpowiedzi: remisja całkowita (CR), rygorystyczna remisja całkowita (sCR), immunofenotypowa remisja całkowita, molekularna remisja całkowita, bardzo dobra remisja częściowa (VGPR), remisja częściowa (PR), stabilizacja choroby (SD), progresja choroby (PD) oraz nawrót (ang. relapse) z CR. Ponadto, z uwagi na niespotykane dotąd wysokie odsetki głębokich odpowiedzi z zastosowaniem nowych leków dodanie kategorii minimalnej choroby resztkowej (ang. *minimal residual disease, MRD*) do oceny ich skuteczności staje się uzasadnione [94].

Mając na uwadze fakt, iż **MRD(-) istotnie koreluje ze wskaźnikami przeżycia chorych, niezależnie od rodzaju zastosowanej chemioterapii, wieku pacjenta czy stadium choroby** [64] – można stwierdzić, że omawiany punkt końcowy jest kluczowy z perspektywy porównywanych interwencji w ramach analizowanego problemu

decyzyjnego. **W przypadku danych niedojrzałych (krótkich okresów obserwacji) parametr ten jest obecnie brany pod uwagę, jako surogat zastępujący OS** (wytyczne EMA dla RRMM [28]). Prognostyczne znaczenie występowania MRD u chorych w CR potwierdzono w wielu badaniach klinicznych, a ocena MRD stała się w ostatnim czasie rutynowym narzędziem w ocenie skuteczności najnowszych leków i schematów terapii [64]. W opinii Polskiego Konsorcjum Szpiczakowego upowszechnienie i standaryzacja oceny MRD w MM może się przyczynić do poprawy wyników leczenia chorych na ten nowotwór w Polsce [64].

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

Tabela 42. Wybrane punkty końcowe do oceny w ramach analizy efektywności klinicznej

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

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

6. TYP BADANIA

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

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

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

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

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

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

Tabela 43. Proponowane elementy schematu PICOS do pełnego raportu HTA

Kryteria włączenia			
Populacja	Pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym w wieku 18 lat i powyżej, u których: [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE]		
Interwencja	Produkt leczniczy Sarclisa® (20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) stosowany w schemacie IzaKD (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon); schemat dawkowania zgodny z ChPL [21].		
Komparatory*	<p>KOMPARATOR GŁÓWNY:</p> <ul style="list-style-type: none"> Karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (KD); schemat dawkowania oraz sposób podania zgodnie z ChPL dla Kyprolis® (10 mg, 30 mg, 60 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji) [23] i/lub zapisami programu lekowego B.54 [96]. <p>KOMPARATORY DODATKOWE:</p> <ul style="list-style-type: none"> Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DAR i.v. oraz s.c.); schemat dawkowania oraz sposób podania zgodnie z ChPL dla Darzalex® (20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji; 1800 mg roztwór do wstrzykiwań) [22] oraz zapisami programu lekowego B.54 [96]; Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (PVD); schemat dawkowania oraz sposób podania zgodnie z ChPL dla Imnovid® (kapsułki twarde) [26] oraz zapisami programu lekowego B.54 [96]. 		
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe analizy klinicznej:</p> <table border="0"> <tr> <td> <p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS); Czas przeżycia bez progresji choroby (PFS); Czas do progresji (TTP); Czas do następnego leczenia (TNT); Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) Czas trwania odpowiedzi (DOR); Odsetek odpowiedzi na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR); Odpowiedź całkowita (CR); Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR); Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR); VGPR lub lepiej (≥VGPR); Odpowiedź częściowa (PR); Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej (MRD(-)); Stabilizacja choroby; Progresja choroby. </td> <td> <p>Profil bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zgony; Utraty pacjentów z badania/ leczenia; Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, poważne, związane z leczeniem); Poszczególne hematologiczne oraz niehematologiczne zdarzenia niepożądane (w tym stopnia 3-4); Reakcje związane z infuzją leku (IRR); Inne kategorie zdarzeń niepożądanych raportowane w badaniach; Czas obserwacji; Liczbę cykli leczenia. </td> </tr> </table> <ul style="list-style-type: none"> Jakość życia (np. EORTC QLQ-C30, EORTC QOL-MY20; EQ-5D-5L). 	<p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS); Czas przeżycia bez progresji choroby (PFS); Czas do progresji (TTP); Czas do następnego leczenia (TNT); Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) Czas trwania odpowiedzi (DOR); Odsetek odpowiedzi na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR); Odpowiedź całkowita (CR); Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR); Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR); VGPR lub lepiej (≥VGPR); Odpowiedź częściowa (PR); Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej (MRD(-)); Stabilizacja choroby; Progresja choroby. 	<p>Profil bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zgony; Utraty pacjentów z badania/ leczenia; Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, poważne, związane z leczeniem); Poszczególne hematologiczne oraz niehematologiczne zdarzenia niepożądane (w tym stopnia 3-4); Reakcje związane z infuzją leku (IRR); Inne kategorie zdarzeń niepożądanych raportowane w badaniach; Czas obserwacji; Liczbę cykli leczenia.
<p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS); Czas przeżycia bez progresji choroby (PFS); Czas do progresji (TTP); Czas do następnego leczenia (TNT); Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR) Czas trwania odpowiedzi (DOR); Odsetek odpowiedzi na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR); Odpowiedź całkowita (CR); Rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR); Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR); VGPR lub lepiej (≥VGPR); Odpowiedź częściowa (PR); Negatywizacja minimalnej choroby resztkowej (MRD(-)); Stabilizacja choroby; Progresja choroby. 	<p>Profil bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zgony; Utraty pacjentów z badania/ leczenia; Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, poważne, związane z leczeniem); Poszczególne hematologiczne oraz niehematologiczne zdarzenia niepożądane (w tym stopnia 3-4); Reakcje związane z infuzją leku (IRR); Inne kategorie zdarzeń niepożądanych raportowane w badaniach; Czas obserwacji; Liczbę cykli leczenia. 		

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

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

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

8. ZAKRES I KIERUNKI ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

8.1. Analiza kliniczna

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

Biorąc po uwagę informacje przedstawione w ramach analizy problemu decyzyjnego dla leku Sarclisa®, tj. wskazanie do stosowania leku, wytyczne postępowania terapeutycznego, dostępne dowody naukowe, jak również stan finansowania terapii ze środków publicznych w Polsce, w ramach analizy efektywności klinicznej dla leku Sarclisa® zostanie przeprowadzona ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii IzaKD w porównaniu ze schematami KD, DVD (daratumumab w postaci dożylniej oraz podskórnej) oraz PVD w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym (ang. *relapsed refractory multiple myeloma, RRMM*),

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

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

Leczenie schematem IzaKD w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej ma być realizowane w ramach programu lekowego [91].

Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne Wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 8 stycznia 2021 r., jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.2 (*Higgins 2022*).

8.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Sarclisa® (izatuksymab) stosowanym w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem (IzaKD) w populacji zgodnie z wnioskowanym wskazaniem.

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

Wybór techniki analitycznej uzależniony będzie od wyników przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatora w populacji docelowej.

W przypadku wykazania istotnych klinicznie różnic pomiędzy ocenianą technologią medyczną, a komparatorami analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy użyteczności kosztów. Wynikiem analizy ekonomicznej będzie wówczas koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (QALY). Natomiast w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów, której wynikiem będzie koszt inkrementalny porównywanych opcji terapeutycznych. Z kolei, w przypadku braku możliwości opracowania analizy użyteczności kosztów lub minimalizacji kosztów zostanie przeprowadzona jedynie analiza konsekwencji kosztów (w sytuacji braku wiarygodnych danych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji ocenianej z komparatorami bądź niejednoznacznych wyników analizy klinicznej, takich jak: heterogeniczne populacje w badaniach klinicznych, sposób raportowania punktów końcowych w badaniach klinicznych wykluczający opracowanie porównania bądź wystąpienie innych powodów istotnie wpływających na wiarygodność porównania).

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

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

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

8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

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

W ramach analizy zostanie określona liczebność populacji docelowej oraz udział w rynku preparatu Sarclisa® (IzaKD) w populacji docelowej w przypadku pozytywnej decyzji o jego refundacji. Analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w minimum 2-letnim horyzoncie czasowym. Wybrany horyzont czasowy powinien pozwolić na ujęcie w analizie czasu do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej liczby leczonych pacjentów) lub obejmować co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje obecną sytuację, tj. utrzymanie aktualnego stanu finansowania terapii chorych z populacji docelowej tj. brak programu lekowego z zastosowaniem produktu leczniczego Sarclisa® [REDACTED]

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

<p>[REDACTED]</p>		<p>[REDACTED]</p>
-------------------	--	-------------------

9.2. Poziomy oraz kategorie dowodów naukowych (EHA-ESMO 2021) [36]

Poziom dowodów naukowych:

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

Kategorie rekomendacji:

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

9.3. Uzasadnienie dotyczące technologii alternatywnych, które nie stanowią adekwatnego komparatora dla IzaKD

Tabela 44. Uzasadnienie dotyczące technologii alternatywnych, które nie stanowią adekwatnego komparatora dla IzaKD

Schemat leczenia	Uzasadnienie
RD	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Wytyczne PGSz 2021 podkreślają, że lenalidomid (w tym schemat RD) jest rekomendowanym, podstawowym lekiem pierwszoliniowym. ✓ Obecny w prawie wszystkich najnowszych wytycznych zagranicznych. NCCN 2022 wskazują RD jako schemat leczenia wczesnych nawrotów (po 1-3 wcześniejszych terapiach) użyteczny w pewnych okolicznościach w leczeniu. Natomiast NICE 2021 rekomenduje go u dorosłych, którzy otrzymali jedną wcześniejszą terapię obejmującą bortezomib. IMWG 2021 zalecają zastosowanie schematu po pierwszym nawrocie u chorych bez oporności na lenalidomid, jeśli daratumumab, izatuksymab lub karfilzomib nie są dostępne. <p>Od 1 marca 2022 r. lenalidomid (schemat: RD, RVD) jest objęty refundacją w ramach programu B.54 w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym (I linia leczenia). Refundowany także u pacjentów, którzy stosowali co najmniej dwa poprzedzające protokoły leczenia lub stosowali uprzednio co najmniej jeden protokół leczenia i wystąpiła po nim polineuropatia obwodowa co najmniej 2 stopnia, jeśli ten protokół obejmował talidomid lub co najmniej 3 stopnia, jeśli ten protokół obejmował bortezomib lub u chorego nie jest planowane przeszczepienie komórek macierzystych szpiku. RD w drugiej linii leczenia jest refundowany w wąskiej grupie pacjentów pacjentów niekwalifikujący się do przeszczepienia lub z polineuropatią.</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Ponadto, w związku z zakończeniem okresu ochrony patentowej dla lenalidomidu na obszarze UE należy oczekiwać pogłębienia zmian w praktyce klinicznej leczenia szpiczaka plazmocytowego w Polsce – schematy oparte na lenalidomidzie zostaną przesunięte do 1. linii leczenia, zgodnie z rekomendacjami polskich i zagranicznych wytycznych klinicznych (PGSz 2021 rekomendują również stosowanie <i>off-label</i> schematu VRD w populacji kwalifikującej się do autoHSCT). Od 1 maja 2022 r. w ramach programów lekowych i chemioterapii wprowadzony zostanie pierwszy odpowiednik w ramach substancji czynnej lenalidomid (<i>Lenalidomide Accord, Lenalidomide Mylan, Lenalidomide Teva, Lenalidomide Zentiva</i>) z obniżkami urzędowych ceny zbytu (aktualna oficjalna cena zbytu netto za 1 mg leku generycznego będzie wynosić 8,60 zł.). ✓ Wskazanie do stosowania zgodne z ChPL obejmuje pacjentów, którzy byli leczeni już co najmniej jednym nieskutecznym klinicznie schematem leczenia.

Schemat leczenia	Uzasadnienie
PD	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Polskie wytyczne PGSz 2021 – rekomendowana opcja leczenia u chorych ze wznową/progresją po co najmniej dwóch liniach leczenia. ✓ Obecny w prawie wszystkich wytycznych zagranicznych, najczęściej jako terapia u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej dwie wcześniejsze terapie, w tym lenalidomid, jak i bortezomib i wykazali progresję choroby – a zatem dedykowany pacjentom mocno przeleczonym. ✓ Wskazanie do stosowania zawarte w ChPL dla PD obejmuje pacjentów z RRMM, którzy stosowali co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid, jak i bortezomib. A zatem populacja rejestracyjna PD jest ograniczona (węższa), względem populacji rejestracyjnej dla IzaKD. ✓ Terapia ta od 1 listopada 2018 roku jest dostępna dla polskich pacjentów. Refundowany w ramach programu lekowego B.54 u pacjentów, u których zastosowano co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby. Z tego względu terapia IzaKD nie będzie zastępować schematu PD w praktyce klinicznej, a tym samym nie stanowi dla niego odpowiedniego komparatora. ✓ [REDAKTOWANE]
KRD	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Wymieniany w polskich wytycznych PGSz 2021 – w przypadku pierwszej wznowy/progresji u chorych nieleczonych wcześniej lenalidomidem lub tych którzy nie są oporni na lenalidomid. ✓ Obecny w wytycznych zagranicznych NCCN 2022 jako preferowana opcja leczenia wczesnych nawrotów (po 1-3 wcześniejszych terapiach). Schemat wskazywany przez NICE 2021 u dorosłych, którzy otrzymali jedną wcześniejszą terapię obejmującą bortezomib. Wytyczne EHA-ESMO 2021 oraz IMWG 2021 rekomendują zastosowanie terapii po pierwszym nawrocie: u pacjentów którzy otrzymali terapię opartą na bortezomibie bez lenalidomidu lub daratumumab (EHA-ESMO 2021) lub u chorych bez oporności na lenalidomid (IMWG 2021). ✓ Wskazanie do stosowania zawarte w ChPL dla KRD obejmuje pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia – populacja zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym dla IzaKD oraz szersza niż w badaniu IKEMA. ✓ Refundowany w ramach programu lekowego B.54 u pacjentów, u których są spełnione wszystkie warunki: 1) stosowano jeden, dwa lub trzy poprzedzające protokoły leczenia; 2) w którymkolwiek z poprzedzających protokołów leczenia zastosowano bortezomib i/lub lek immunomodulujący (talidomid, lenalidomid lub pomalidomid); 3) nie uzyskano remisji częściowej po 4 cyklach wg protokołu zawierającego bortezomib lub stwierdzono progresję choroby po co najmniej 3 cyklach leczenia lenalidomidem i deksametazonem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta protokół leczenia; 4) pacjent kwalifikuje się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i przeszczepieniem komórek krwiotwórczych. A zatem, schemat ten jest stosowany jedynie w bardzo wąskiej populacji pacjentów (terapia pomostowa do przeszczepu, która ma zastosowanie u pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych i ma na celu indukcję odpowiedzi). Wskazanie refundacyjne jest mocno zawężone względem wskazania rejestracyjnego. ✓ Porównywalna liczba leków w schemacie (terapia 3-lekowa). ✓ [REDAKTOWANE]

Schemat leczenia	Uzasadnienie
IRD	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Wymieniany w polskich oraz w zagranicznych wytycznych. W polskich wytycznych PGSz 2021 jest on wymieniany jako terapia rozważana w dalszej kolejności w przypadku pierwszej wznowy/progresji u chorych nieleczonych wcześniej lenalidomidem lub tych którzy nie są oporni na lenalidomid. ✓ W wytycznych NCCN 2022 schemat jest wymieniany wśród preferowanych schematów leczenia wczesnych nawrotów MM. W wytycznych EHA-ESMO 2021 schemat jest rekomendowany [I, A] w sytuacji pierwszego nawrotu, jako 2 linia leczenia, po indukcji opartej na bortezomibie bez lenalidomidu lub daratumumabu. NICE 2021 zalecają zastosowanie terapii u dorosłych z MM, którzy otrzymali dwa lub trzy wcześniejsze schematy leczenia), a IMWG 2021 jako alternatywna opcję terapeutyczną po pierwszym nawrocie u chorych bez oporności na lenalidomid. ✓ Zgodnie z ChPL iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej jeden schemat leczenia – populacja zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym dla IzaKD oraz szersza niż w badaniu <i>IKEMA</i>. ✓ Refundowany w Polsce w populacji pacjentów, u których stosowano co najmniej dwa protokoły leczenia oraz stwierdzono brak oporności na lenalidomid i występują aberracje cytogenetyczne z grupy wysokiego ryzyka (del(17p), t(4;14), t(14;16)). A zatem, schemat ten jest stosowany jedynie w bardzo wąskiej populacji pacjentów. Jest to populacja mocno zawężona względem populacji obejmującej zarejestrowane wskazanie IzaKD (≥3 linia leczenia oraz ryzyko cytogenetyczne). ✓ Wskazanie refundacyjne jest mocno zawężone względem wskazania rejestracyjnego. ✓ [REDACTED]
Schematy oparte na BEN	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Bendamustyna – lek rekomendowany w polskich wytycznych PGSz 2021 u chorych ze wznową/progresją po co najmniej dwóch liniach leczenia. 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, BTP) lub bortezomibem (BBD). Opcja w leczeniu szpiczaka z niewydolnością nerek, która może być zastosowanie bendamustyny w połączeniu z bortezomibem i prednizonem (BPV) zarówno u chorych nowo zdiagnozowanych jak i w nawrocie. ✓ Obecna jedynie w zagranicznych wytycznych NCCN 2022 wymieniana jako inna opcja terapeutyczna (BBD, BRd). ✓ Wskazanie rejestracyjne nie pokrywa się z wnioskowanym wskazaniem dla leku Sarclisa®, ponieważ dotyczy stadium II z progresją lub stadium III według klasyfikacji Durie-Salmona – jako leczenie pierwszego rzutu, w skojarzeniu z prednizonem u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, którzy nie spełniają kryteriów do zabiegu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych oraz którzy w momencie rozpoznania mają objawy istotnej klinicznie neuropatii, uniemożliwiającej zastosowanie leczenia zawierającego talidomid lub bortezomib. Brak zarejestrowanego wskazania dla nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego. ✓ Bendamustyna jest jednak refundowana w ramach chemioterapii w drugiej i następnych liniach leczenia w MM i nowotworach złośliwych komórek plazmatycznych. ✓ Badania dla schematu opartego na bendamustynie (w monoterapii lub w dowolnym schemacie) dotyczą albo pierwszej linii leczenia, albo porównań różnych dawek bendamustyny (mniejszych niż wskazane w ChPL). A zatem, dostępność badań klinicznych potwierdzających skuteczność bendamustyny we wnioskowanej populacji pacjentów jest znacznie ograniczona. Wytyczne PGSz 2021 wskazują jedynie, że schemat BPV zastosowano u 36 chorych na RRMM, z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek oraz chorych wymagających leczenia nerkozastępczego, uzyskując 67% odpowiedzi >PR i 44% odpowiedzi nerkowych. ✓ Negatywne doniesienia dotyczące bezpieczeństwa bendamustyny – zgodnie z komunikatem URPL z lipca 2017 r., skierowanym do fachowych pracowników ochrony zdrowia obserwowano zwiększoną śmiertelność w ostatnich badaniach klinicznych obejmujących bendamustynę w niezatwierdzonych schematach w leczeniu

Schemat leczenia	Uzasadnienie
	<p>skojarzonym lub poza zatwierdzonymi wskazaniami.</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Brak możliwości przeprowadzenia porównania z IzaKD ze względu na brak danych po stronie komparatora. <p>[Redacted]</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ [Redacted]
Vd	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Najnowsze polskie wytyczne PGSz 2021 zalecają zastosowanie terapii u chorych z noworozpoznanym MM u pacjentów niekwalifikujących się do wysokodawkowej chemioterapii i transplanatacji komórek krwiotwórczych. Vd jest rekomendowany również u chorych ze wznową/progresją po co najmniej dwóch liniach leczenia, przy zasadności powtórnego leczenia bortezomibem (brak istotnej toksyczności oraz brak oporności). ✓ Rekomendowany przez zagraniczne wytyczne NCCN 2022 oraz IMWG 2021 (schemat wskazywany głównie przez starsze wytyczne). NCCN 2022 wskazują Vd jako schemat leczenia wczesnych nawrotów, użyteczny w pewnych okolicznościach. Natomiast IMWG 2021 zalecają zastosowanie schematu po pierwszym nawrocie u chorych bez oporności na lenalidomid, jeśli daratumumab, izatuksymab lub karfilzomib nie są dostępne. ✓ Zgodnie z ChPL bortezomib w monoterapii lub w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną lub deksametazonem jest wskazany do stosowania przez pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego, którzy otrzymali co najmniej jedną linię leczenia. ✓ Bortezomib jest refundowany we wskazaniu „Szpiczak plazmocytowy zgodnie z aktualnymi zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej”. ✓ [Redacted]
DT-PACE lub VDT-PACE	<ul style="list-style-type: none"> ✓ DT PACE wskazywany w polskich wytycznych PGSz 2021 u chorych ze wznową/progresją po co najmniej dwóch liniach leczenia, jako krótkotrwała kontrola choroby z następową konsolidacją auto- lub allotransplantacją. Należy pamiętać jednak o wysokiej toksyczności tej formy leczenia. ✓ Wymieniany w dwóch wytycznych zagranicznych: NCCN 2022 oraz IMWG 2021. NCCN 2022 wymienia schematy DT-PACE i VTD-PACE jako opcja terapeutyczna u pacjentów z agresywnym nawrotem choroby. Z kolei, IMWG 2021 wskazuje, że VdT-PACE stanowi alternatywną opcję terapeutyczną w leczeniu drugich i kolejnych nawrotów RRMM. ✓ Są to schematy, których celem jest przede wszystkim cytoredukcja (zmniejszenie dużej masy nowotworu) oraz przygotowanie pacjentów do leczenia biologicznego (im mniejsza masa guza tym skuteczniejsze leczenie biologiczne). Ponadto, w przypadku pacjentów z kolejną wznową szpiczaka plazmocytoowego, efekt leczenia jest krótkotrwały (niemający wpływu na PFS). ✓ Według opinii eksperta klinicznego, uwzględnionej w AWA dla produktu leczniczego Ninlaro® VDT-PACE (bortezomib + deksametazon + adriamycyna + cisplatyna + etopozyd + talidomid) jest wskazywana dla pacjentów z bardzo agresywną chorobą po leczeniu dwiema liniami, którzy kwalifikowani są do leczenia allotransplantacją lub autotransplantacją. <p>[Redacted]</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Schematy nie stanowią zatem adekwatnego komparatora dla schematu leczenia IzaKD.

9.4. Informacje dotyczące finansowania alternatywnych technologii medycznych w Polsce

Poniżej zestawiono stan finansowania w Polsce zidentyfikowanych alternatywnych technologii medycznych na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2022 r. [89]. Ponadto zgodnie z załącznikiem 4 do Zarządzenia Nr 133/2021/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia talidomid jest refundowany na drodze importu docelowego.

Tabela 45. Informacje dotyczące finansowania technologii opcjonalnej w Polsce [89]: lenalidomid, pomalidomid, daratumumab, karfilzomib, iksazomib w wykazie leków dostępnych w ramach programu lekowego B.54

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności
Carfilzomibum	Kyprolis, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol.	05909991298470	1189.0, Karfilzomib	2184,84	2294,08	2294,07	B.54.	bezpłatny
	Kyprolis, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 60 mg	1 fiol.	05909991256388		4369,68	4588,16	4588,14	B.54.	bezpłatny
Daratumumabum	Darzalex, roztwór do wstrzykiwań, 1800 mg (120 mg/ml)	1 fiol. 15 ml	05413868119596	1187.0, Daratumumab	32446,43	34068,75	34068,75	B.54.	bezpłatny
	Darzalex, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. 20 ml	05909991275235		7210,32	7570,84	7570,83	B.54.	bezpłatny
	Darzalex, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909991275228		1802,58	1892,71	1892,71	B.54.	bezpłatny
Iksazomibum	Ninlaro, kaps. twarde, 2,3 mg	3 szt.	03400930077696	1222.0, Iksazomib	17944,20	18841,41	10833,81	B.54.	bezpłatny
	Ninlaro, kaps. twarde, 3 mg	3 szt.	03400930077719		17944,20	18841,41	14131,06	B.54.	bezpłatny
	Ninlaro, kaps. twarde, 4 mg	3 szt.	03400930077726		17944,20	18841,41	18841,41	B.54.	bezpłatny
Karfilzomib	Kyprolis®, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.	05909991298463	1189.0, Karfilzomib	728,28	764,69	764,69	B.54.	bezpłatny
Lenalidomidum	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05055565770863	1120.0, Lenalidomid	1950,48	2048,00	2045,62	<1>B.54.; <2>B.84.	bezpłatny
	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05055565770870		2925,72	3072,01	3068,43	B.54.	bezpłatny
	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05055565770887		4876,20	5120,01	5114,05	B.54.	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności
	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05055565770856		975,24	1024,00	1022,81	<1>B.54.; <2>B.84.	bezpłatny
	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 10 mg	21 szt. (blister)	03838989737627		1948,21	2045,62	2045,62	<1>B.54.; <2>B.84.	bezpłatny
	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 15 mg	21 szt. (blister)	03838989737634		2922,32	3068,44	3068,43	B.54.	bezpłatny
	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 25 mg	21 szt. (blister)	03838989737641		4870,53	5114,06	5114,05	B.54.	bezpłatny
	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 5 mg	21 szt. (blister)	03838989737658		974,11	1022,82	1022,81	<1>B.54.; <2>B.84.	bezpłatny
	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05901797710910		1950,48	2048,00	2045,62	<1>B.54.; <2>B.84.	bezpłatny
	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05901797710996		2925,72	3072,01	3068,43	B.54.	bezpłatny
	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05901797710934		4876,20	5120,01	5114,05	B.54.	bezpłatny
	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05901797710903		975,24	1024,00	1022,81	<1>B.54.; <2>B.84.	bezpłatny
	Lenalidomide Sandoz, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05907626709094		1950,48	2048,00	2045,62	<1>B.54.; <2>B.84.	bezpłatny
	Lenalidomide Sandoz, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05907626709100		2925,72	3072,01	3068,43	B.54.	bezpłatny
	Lenalidomide Sandoz, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05907626709124		4876,20	5120,01	5114,05	B.54.	bezpłatny
	Lenalidomide Sandoz, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05907626709070		975,24	1024,00	1022,81	<1>B.54.; <2>B.84.	bezpłatny
	Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 10 mg	21 szt. (blister)	05909991470302		1950,48	2048,00	2045,62	<1>B.54.; <2>B.84.	bezpłatny
	Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 15 mg	21 szt. (blister)	05909991470319		2925,72	3072,01	3068,43	B.54.	bezpłatny
	Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 25 mg	21 szt. (blister)	05909991470333		4876,20	5120,01	5114,05	B.54.	bezpłatny
	Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 5 mg	21 szt. (blister)	05909991470258		975,24	1024,00	1022,81	<1>B.54.; <2>B.84.	bezpłatny
	Lenalidomide Zentiva, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991447830		1950,48	2048,00	2045,62	<1>B.54.; <2>B.84.	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności
	Lenalidomide Zentiva, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991447854		2925,72	3072,01	3068,43	B.54.	bezpłatny
	Lenalidomide Zentiva, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991447892		4876,20	5120,01	5114,05	B.54.	bezpłatny
	Lenalidomide Zentiva, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991447793		975,24	1024,00	1022,81	<1>B.54.; <2>B.84.	bezpłatny
	Revlimid, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909990086702		14276,96	14990,81	2045,62	<1>B.54.; <2>B.84.	bezpłatny
	Revlimid, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909990086764		15059,12	15812,08	3068,43	B.54.	bezpłatny
	Revlimid, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909990086771		16564,76	17393,00	5114,05	B.54.	bezpłatny
	Revlimid, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909990086696		13616,86	14297,70	1022,81	<1>B.54.; <2>B.84.	bezpłatny
Pomalidomidum	Imnovid, kaps. twarde, 1 mg	14 szt.	05909991398477	1182.0, Pomalidomid	24716,16	25951,97	25951,97	B.54.	bezpłatny
	Imnovid, kaps. twarada, 1 mg	21 szt.	05909991185589		37074,24	38927,95	38927,95	B.54.	bezpłatny
	Imnovid, kaps. twarde, 2 mg	14 szt.	05909991398484		24716,16	25951,97	25951,97	B.54.	bezpłatny
	Imnovid, kaps. twarada, 2 mg	21 szt.	05909991185596		37074,24	38927,95	38927,95	B.54.	bezpłatny
	Imnovid, kaps. twarde, 3 mg	14 szt.	05909991398491		24716,16	25951,97	25951,97	B.54.	bezpłatny
	Imnovid, kaps. twarada, 3 mg	21 szt.	05909991185602		37074,24	38927,95	38927,95	B.54.	bezpłatny
	Imnovid, kaps. twarde, 4 mg	14 szt.	05909991398507		24716,16	25951,97	25951,97	B.54.	bezpłatny
	Imnovid, kaps. twarada, 4 mg	21 szt.	05909991185619		37074,24	38927,95	38927,95	B.54.	bezpłatny

Tabela 46. Informacje dotyczące finansowania technologii opcjonalnej w Polsce [89]: deksametazon, melfalan, prednizon, cyklofosfamid w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka, zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności
Dexamethasonum	Demezol, tabl, 1mg; 40 szt.	05909991389178	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	23,22	24,38	30,86	29,99	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt
	Demezol, tabl, 4 mg; 20 szt.	05909991389208		46,44	48,76	58,57	58,57		ryczałt
	Dexamethasone Krka, tabl, 20 mg; 20 szt.	05909991397524		234,36	246,08	265,21	265,21		ryczałt
	Dexamethasone Krka, tabl, 20 mg; 20 szt.	05909991397258		241,92	254,02	273,15	273,15		ryczałt
	Dexamethasone KRKA, tabl, 20 mg; 20 szt.	05909991297763		252,72	265,36	284,49	284,49		ryczałt
	Dexamethasone Krka, tabl, 4 mg; 20 szt.	05909991393984		46,98	49,33	59,14	59,14		ryczałt
	Dexamethasone Krka, tabl, 4 mg; 20 szt.	05909991397319		48,38	50,80	60,61	59,97		ryczałt
	Dexamethasone KRKA, tabl, 4 mg; 20 szt.	05909991297480		50,54	53,07	62,88	59,97		ryczałt
	Dexamethasone KRKA, tabl, 40 mg; 20 szt.	05909991297879		502,16	527,27	553,04	553,04		ryczałt
	Dexamethasone KRKA, tabl, 8 mg; 20 szt.	05909991297633		101,09	106,14	119,95	119,95		ryczałt
	Pabi-Dexamethason, tabl, 1 mg; 20 szt.	05904374007854		16,96	17,81	21,96	14,99		ryczałt
	Pabi-Dexamethason, tabl, 20 mg; 20 szt.	05900411007351		252,66	265,29	284,42	284,42		ryczałt
	Pabi-Dexamethason, tabl, 4 mg; 20 szt.	05900411007276		50,53	53,06	62,87	59,97		ryczałt
	Pabi-Dexamethason, tabl, 500 µg; 20 szt.	05904374007861		8,48	8,90	11,39	7,50		ryczałt
Pabi-Dexamethason, tabl, 8 mg; 20 szt.	05900411007313	101,07	106,12	119,93	119,93	ryczałt			
Melphalanum	Alkeran®, tabl.powl, 2 mg, 25 szt.	05909990283514	235.0, Leki przeciwnowotworowe - leki alkilujące - melfalan	111,95	117,55	131,93	131,93	Nowotwory złośliwe	bezpłatny do limitu
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	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji ¹	ryczałt
	Predasol®, tabletki, 20 mg, 20 tabl.	05909991356712		27,00	28,35	35,10	35,10		ryczałt

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka, zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg, 20 szt.	05909991289416	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	7,45	7,82	8,20	1,18	Nowotwory złośliwe	bezpłatny do limitu
	Encorton [®] , tabl., 10 mg, 20 szt.	05909990405312		16,20	17,01	20,34	11,84		bezpłatny do limitu
	Encorton [®] , tabl., 20 mg, 20 szt.	05909990405411		21,60	22,68	27,95	23,68		bezpłatny do limitu
	Encorton [®] , tabl., 5 mg, 100 szt.	05909990641192		22,45	23,57	29,60	29,60		bezpłatny do limitu
	Encorton [®] , tabl., 5 mg, 20 szt.	05909990641185		9,72	10,21	12,09	5,92		bezpłatny do limitu
	Encorton, tabl., 1 mg, 20 szt.	05909991289416		7,45	7,82	8,20	1,18	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji ²	ryczałt
	Encorton [®] , tabl., 10 mg, 20 szt.	05909990405312		16,20	17,01	20,34	11,84		ryczałt
	Encorton [®] , tabl., 20 mg, 20 szt.	05909990405411		21,60	22,68	27,95	23,68		ryczałt
	Encorton [®] , tabl., 5 mg, 100 szt.	05909990641192		22,45	23,57	29,60	29,60		ryczałt
Encorton [®] , tabl., 5 mg, 20 szt.	05909990641185	9,72	10,21	12,09	5,92	ryczałt			
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg 50 szt.	05909990240814	117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące - cyklofosfamid	72,36	75,98	88,08	88,08	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji ³	ryczałt
	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg 50 szt.	05909990240814		72,36	75,98	88,08	88,08	Nowotwory złośliwe	bezpłatny do limitu

¹ wskazania pozarejestrycyjne: autoimmunizacyjne zapalenie wątroby u dzieci do 18 roku życia; autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18 roku życia; eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; stan po przeszczepie nerki u dzieci do 18 roku życia; ² wskazania pozarejestrycyjne: <1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia; ³ <1>choroby autoimmunizacyjne; amyloidoza; <2>zespół hemofagocytowy; zespół POEMS; małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami; anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami; <3>sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL - z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc

Tabela 47. Informacje dotyczące finansowania technologii opcjonalnej w Polsce [89] w ramach wykazu leków stosowanych w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym – kod ICD 10: C.90 (szpiczak mnogi)

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku, zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności
Bortezomibum	Bortezomib Accord®, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg, 1 fiol. 6 ml	05055565749142	1054.0, Bortezomib	249,48	261,95	194,40	C.76.	bezpłatny
	Bortezomib Accord®, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg, 1 fiol.	05055565718339		648,00	680,40	680,40	C.76.	bezpłatny
	Bortezomib Adamed®, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg, 1 fiol.	05906414000771		301,32	316,39	194,40	C.76.	bezpłatny
	Bortezomib Adamed®, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2,5 mg, 1 fiol.	05900411003193		623,70	654,89	486,00	C.76.	bezpłatny
	Bortezomib Adamed®, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg, 1 fiol.	05906414000788		1020,60	1071,63	680,40	C.76.	bezpłatny
	Bortezomib Glenmark®, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg, 1 fiol.	05902020241461		172,80	181,44	181,44	C.76.	bezpłatny
	Bortezomib Glenmark®, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg, 1 fiol.	05902020241478		604,80	635,04	635,04	C.76.	bezpłatny
	Bortezomib medac®, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg, 1 fiol.	05909991382124		172,80	181,44	181,44	C.76.	bezpłatny
	Bortezomib medac®, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg, 1 fiol.	05909991382131		270,00	283,50	283,50	C.76.	bezpłatny
	Bortezomib SUN®, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg, 1 fiol.	05909991351762		216,00	226,80	226,80	C.76.	bezpłatny
	Bortezomib Zentiva®, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg, 1 fiol. proszku	05909991250829		131,76	138,35	138,35	<1>C.76.; <2>C.76.b.	bezpłatny
	Bortezomib Zentiva®, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg, 1 fiol. proszku	05909991250812		211,68	222,26	222,26	<1>C.76.; <2>C.76.b.	bezpłatny
Bleomycini sulphas	Bleomedac®, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolke; 1 fiol.po 10 ml	05909990946983	1003.0, Bleomycinum	97,20	102,06	102,06	C.3.	bezpłatny
Carboplatinum	Carbomedac®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fiol. po 100 ml	05909990816194	1005.0, Carboplatinum	257,04	269,89	269,89	C.6.	bezpłatny
	Carbomedac®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fiol. po 15 ml	05909990816163		39,96	41,96	41,96	C.6.	bezpłatny
	Carbomedac®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fiol. po 45 ml	05909990816170		102,06	107,16	107,16	C.6.	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku, zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności
	Carbomedac®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fiol. po 5 ml	05909990816156		18,25	19,16	19,16	C.6.	bezpłatny
	Carbomedac®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fiol. po 60 ml	05909990816187		170,64	179,17	179,17	C.6.	bezpłatny
	Carboplatin - Ebewe®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fiol. 5 ml	05909990450015		24,62	25,85	25,85	C.6.	bezpłatny
	Carboplatin - Ebewe®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fiol. po 15 ml	05909990450022		45,90	48,20	48,20	C.6.	bezpłatny
	Carboplatin - Ebewe®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fiol. po 45 ml	05909990450039		139,32	146,29	146,29	C.6.	bezpłatny
	Carboplatin - Ebewe®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fiol. po 60 ml	05909990662753		186,84	196,18	196,18	C.6.	bezpłatny
	Carboplatin Accord®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fiol. a 15 ml	05909990776733		36,72	38,56	38,56	C.6.	bezpłatny
	Carboplatin Accord®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fiol. a 45 ml	05909990776740		104,76	110,00	110,00	C.6.	bezpłatny
	Carboplatin Accord®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fiol. po 5 ml	05909990776726		12,74	13,38	13,38	C.6.	bezpłatny
	Carboplatin Accord®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fiol. po 60 ml	05909990851058		131,76	138,35	138,35	C.6.	bezpłatny
	Carboplatin Pfizer®, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml; 1 fiol. po 15 ml	05909990477425		41,90	44,00	44,00	C.6.	bezpłatny
	Carboplatin Pfizer®, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml; 1 fiol. po 45 ml	05909990477432		102,06	107,16	107,16	C.6.	bezpłatny
	Carboplatin Pfizer®, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml; 1 fiol. po 5 ml	05909990477418		24,84	26,08	26,08	C.6.	bezpłatny
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml; 1 fiol. a 100 ml	05909990958535	1008.0, Cisplatinum	71,28	74,84	74,84	C.11.	bezpłatny
	Cisplatin-Ebewe®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml; 1 fiol. po 10 ml	05909990958481		9,03	9,48	9,48	C.11.	bezpłatny
	Cisplatin-Ebewe®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml; 1 fiol. po 50 ml	05909990958504		42,12	44,23	44,23	C.11.	bezpłatny
	Cisplatinum Accord®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml; 1 fiol. a 10 ml	05909990838745		6,26	6,57	6,57	C.11.	bezpłatny
	Cisplatinum Accord®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml; 1 fiol. a 100 ml	05909990894772		62,64	65,77	65,77	C.11.	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku, zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności
	Cisplatinum Accord®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml; 1 fiol. a 50 ml	05909990838769		31,32	32,89	32,89	C.11.	bezpłatny
Cyclophosphamidum	Endoxan®, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g; 1 fiol.po 75 ml	05909990241019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	54,96	57,71	57,71	C.13.	bezpłatny
	Endoxan®, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg; 1 fiol.po 10 ml	05909990240913		14,58	15,31	11,54	C.13.	bezpłatny
	Endoxan®, tabl. drażowane, 50 mg; 50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum po.	72,52	76,15	76,15	C.13.	bezpłatny
Cytarabinum	Alexan®, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml; 1 fiol.po 5 ml	05909990640188	1011.1, Cytarabinum	8,42	8,84	8,84	C.14.	bezpłatny
	Alexan®, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml; 1 fiol.po 10 ml	05909990181216		42,12	44,23	44,23	C.14.	bezpłatny
	Alexan®, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml; 1 fiol.po 20 ml	05909990181223		84,24	88,45	88,45	C.14.	bezpłatny
	Alexan®, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml; 1 fiol.po 40 ml	05909990624935		168,48	176,90	176,90	C.14.	bezpłatny
	Cytosar®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg; 1 fiol. z prosz. (+ rozp.)	05909990314515		11,03	11,58	11,58	C.14.	bezpłatny
Dacarbazinum	Detimedac® 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg; 10 fiol.po 100 mg	05909991029500	1012.0, Dacarbazinum	151,20	158,76	158,76	C.16.	bezpłatny
	Detimedac® 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg; 1 fiol.po 1000 mg	05909991029807		151,20	158,76	158,76	C.16.	bezpłatny
	Detimedac® 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg; 10 fiol.po 200 mg	05909991029609		302,40	317,52	317,52	C.16.	bezpłatny
	Detimedac® 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg; 1 fiol.po 500 mg	05909991029708		75,60	79,38	79,38	C.16.	bezpłatny
Doxorubicini hydrochloridum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml; 1 fiol.po 25 ml	05909990471027	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	C.20.	bezpłatny
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg; 1 fiol.po 5 ml	05909990429011		8,64	9,07	9,07	C.20.	bezpłatny
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg; 1 fiol.po 50 ml	05909990614837		82,08	86,18	86,18	C.20.	bezpłatny
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg; 1 fiol.po 100 ml	05909990614844		164,16	172,37	172,37	C.20.	bezpłatny
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg; 1 fiol.po 25 ml	05909990429028		41,04	43,09	43,09	C.20.	bezpłatny
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml; 1 fiol.po 5 ml	05909990851386		6,70	7,04	7,04	C.20.	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku, zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml; 1 fiol.po 50 ml	05909991141882		61,56	64,64	64,64	C.20.	bezpłatny
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml; 1 fiol.po 5 ml	05909990471010		10,93	11,48	11,48	C.20.	bezpłatny
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml; 1 fiol. a 25 ml	05909990851393	1014.1, Doxorubicinum	30,24	31,75	31,75	C.20.	bezpłatny
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml; 1 fiol.po 100 ml	05909990851409		120,96	127,01	127,01	C.20.	bezpłatny
Doxorubicinum	Myocet / Myocet liposomal, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji, 50 mg; 2 zest. po 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor)	05909990213559	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	3580,20	3759,21	3759,21	<1>C.21.a.; <2>C.21.b.	bezpłatny
Doxorubicinum	Caelyx® / Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml	05909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1 462,86	1 536,00	1 536,00	C.22.	bezpłatny
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml; 1 fiol.po 100 ml	05909991104344		540,00	567,00	567,00	C.23.	bezpłatny
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml; 1 fiol.po 25 ml	05909991104320		135,00	141,75	141,75	C.23.	bezpłatny
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml; 1 fiol.po 5 ml	05909991104313		27,00	28,35	28,35	C.23.	bezpłatny
	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	C.23.	bezpłatny
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml; 1 fiol. a 25 ml	05909990796397		124,20	130,41	130,41	C.23.	bezpłatny
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml; 1 fiol. a 5 ml	05909990796373		24,84	26,08	26,08	C.23.	bezpłatny
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml; 1 fiol.po 50 ml	05909991029869		164,16	172,37	172,37	C.23.	bezpłatny
Etoposidum	Etoposid - Ebewe®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg; 1 fiol.po 5 ml	05909990776115		20,52	21,55	21,55	C.24.	bezpłatny
	Etoposid - Ebewe®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg; 1 fiol.po 10 ml	05909990776214		41,04	43,09	43,09	C.24.	bezpłatny
	Etoposid - Ebewe®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg; 1 fiol.po 20 ml	05909990776313	1016.0, Etoposidum	82,08	86,18	86,18	C.24.	bezpłatny
	Etoposid - Ebewe®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg; 1 fiol.po 2,5 ml	05909990776016		12,31	12,93	12,93	C.24.	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku, zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności
	Etopozyd Accord®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml; 1 fiol.po 10 ml	05909991233297		30,13	31,64	31,64	C.24.	bezpłatny
	Etopozyd Accord®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml; 1 fiol.po 20 ml	05909991233303		60,37	63,39	63,39	C.24.	bezpłatny
	Etopozyd Accord®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml; 1 fiol.po 5 ml	05909991198121		11,88	12,47	12,47	C.24.	bezpłatny
Ifosfamidum	Holoxan®, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g; 1 fiol.	05909990241118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44	C.31.	bezpłatny
	Holoxan®, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g; 1 fiol.	05909990241217		217,62	228,50	228,50	C.31.	bezpłatny
Melphalanum	Alkeran®, tabl. powł., 2 mg; 25 szt.	05909990283514	1098.0, Melphalanum	111,95	117,55	117,55	C.39.	bezpłatny
Vincristini sulfas	Vincristine Teva®, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml; 1 fiol.po 1 ml	05909990669493	1041.0, Vincristinum	24,84	26,08	26,08	C.61.	bezpłatny
	Vincristine Teva®, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml; 1 fiol.po 5 ml	05909990669523		124,20	130,41	130,41	C.61.	bezpłatny
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine Accord®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml; 5 fiol.po 100 mg	05909991198183	1115.0, Bendamustyna	1566,00	1644,30	1644,30	C.67.	bezpłatny
	Bendamustine Accord®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml; 5 fiol.po 25 mg	05909991198145		391,50	411,08	411,08	C.67.	bezpłatny
	Bendamustine Glenmark®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml; 5 fiol. (100 mg)	05902020241508		2484,00	2608,20	1644,30	C.67.	bezpłatny
	Bendamustine Glenmark®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml; 5 fiol. (25 mg)	05902020241492		621,00	652,05	411,08	C.67.	bezpłatny
	Bendamustine Zentiva®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml; 5 fiol.po 100 mg	05909991267285		838,08	879,98	879,98	C.67.	bezpłatny
	Bendamustine Zentiva®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml; 5 fiol.po 25 mg	05909991267292		209,52	220,00	220,00	C.67.	bezpłatny
Plerixaforum	Mozobil®, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml; 1 fiol.po 1,2 ml	05909990728473	1126.0, Plerixafor	18 856,80	19 799,64	19 799,64	C.71.	bezpłatny

10. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016.
2. AOTMiT (Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji): <http://www.aotm.gov.pl>
3. AOTMiT, Darzalex, daratumumab w terapii skojarzonej z deksametazonem we wskazaniu: nawracający i oporny szpiczak mnogi (ICD-10: C90.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, Raport Agencji: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6528-9-2020-zlc>, data dostępu: 11.04.2022.
4. AOTMiT, Farydak, panobinostat, Wskazanie wynikające ze złożonych wniosków refundacyjnych i uzgodnionego programu lekowego "panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (mnogiego) (ICD-10 C90.0)" Analiza weryfikacyjna: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/146/AWA/146_AWA_OT_4351_24_2016_Farydak_MM_2016.08.12.pdf; data dostępu: 11.04.2022.
5. AOTMiT, Imnovid, pomalidomid (PD): w ramach programu lekowego we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego; Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4351.8.2017: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/038/AWA/038_AWA%20_OT_4351_8_Imnovid_2017.05.17.pdf, data dostępu: 11.04.2022.
6. AOTMiT, Imnovid (PVD): pomalidomidum w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0)”, Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4231.4.2021: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/036/AWA/36_AWA_OT.4231.4.2021_Imnovid_2021.04.22_BIP.pdf, data dostępu: 11.04.2022.
7. AOTMiT, Kyprolis, karfilzomib we wskazaniu: szpiczak plazmocytoowy (ICD-10: C90.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Raport Agencji: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/175/RPT/OT.422.66.2019_Kyprolis_BIP.pdf, data dostępu: 11.04.2022.
8. AOTMiT, Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: szpiczak plazmocytoowy (ICD-10: C90.0) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, Raport Agencji: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/285/RPT/OT.422.150.2020_Revlimid.pdf, data dostępu: 11.04.2022.
9. AOTMiT, Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90)” Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4331.41.2019. Warszawa, październik 2019; https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/166/AWA/166_awa_ot.4331.41.2019_kyprolis_bip.pdf data dostępu: 11.04.2022.
10. AOTMiT, Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD 10 C90.0)”, Analiza Weryfikacyjna, Nr: OT.4331.4.2018, Warszawa, 2018: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/AWA/020_AWA_OT.4331.4.2018_KYPROLIS_karfilzo_mib_szpiczak_mnogi_C90_2018.05.23.pdf, data dostępu: 11.04.2022.
11. AOTMiT, Wniosek o objęcie refundacją leku Ninlaro (iksazomib) w ramach programu lekowego „Iksazomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C.90)” Analiza weryfikacyjna, Nr: OT.4331.33.2019, Warszawa, 2019: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/126/AWA/ot.4331.33.2019_ninlaro_awa_bip.pdf, data dostępu: 11.04.2022.
12. AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) w ramach programu lekowego: „Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD 10 C90.0)” Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4331.12.2018. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/080/AWA/080_AWA_4331_12_2018_Darzalex.pdf, data dostępu 11.04.2022.
13. AOTMiT: Wniosek o objęcie refundacją leku Darzalex (daratumumab w iniekcji podskórnej) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)”. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4231.18.2021: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/064/AWA/64_AWA_OT.4231.18.2021_Darzalex_BIP_REOPTR.pdf, data dostępu: 11.04.2022.

14. AWA nr OT.4231.65.2021: Wnioseki o objęcie refundacją leku Darzalex (daratumumab) postać podskórna oraz postać dożylna w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0) daratumumabem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem”; Data ukończenia: 10 marca 2022 r.. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7617-180-2021-zlc>; (ostatni dostęp: 11.04.2022).
15. Białkowska – Cybula B., Rokicki Ł., Demczur E. Dominik Dytfeld, Karolina Stankiewicz. Dostęp do nowoczesnych terapii lekowych w szpiczaku plazmocytoowym. Polska vs Europa. Fundacja Carita im. Wiesławy Adamiec. Maj 2020.
16. Bladé et al. Pegylated Liposomal Doxorubicin plus Bortezomib in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Efficacy and Safety in Patients with Renal Function Impairment. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2008 Dec;8(6):352-5.
17. CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health): <http://www.cadth.ca/>
18. CADTH (IzaKD): <https://cadth.ca/isatuximab>; data dostępu: 11.04.2022
<https://cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0256%20Sarclisa%20-%20CADTH%20Final%20Rec%20revised.pdf>;
19. Charakterystyka produktu leczniczego (ChPL) bendamustyna (Bendamustyna medac®):<https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/34486/characteristic>; data dostępu: 11.04.2022.
20. Charakterystyka produktu leczniczego (ChPL) bortezomib (Bortezomib Accord)
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150720132334/anx_132334_pl.pdf, data dostępu: 11.04.2022.
21. Charakterystyka Produktu leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Sarclisa® 20mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information_en.pdf, data dostępu: 11.04.2022.
22. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego DARZALEX 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_pl.pdf, data dostępu: 11.04.2022.
23. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Kyprolis 10, 30, 60 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyprolis-epar-product-information_pl.pdf, data dostępu: 11.04.2022.
24. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Dexamethasone Krka
http://leki.urpl.gov.pl/files/31_DexamethasoneKrka_20_40.pdf, data dostępu: 11.04.2022.
25. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL): lenalidomid (Revlimid®)
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_pl.pdf; data dostępu: 11.04.2022.
26. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL): pomalidomid (Imnovid®)
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imnovid-epar-product-information_pl.pdf, data dostępu: 11.04.2022.
27. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) adopted a positive opinion recommending a change to the terms of the marketing authorisation for the medicinal product Sarclisa. 25 February 2021; https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-sarclisa-ii-03_en.pdf; ostatni dostęp: 11.04.2022.
28. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on the use of minimal residual disease as a clinical endpoint in multiple myeloma studies, 2018 https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/draft-guideline-use-minimal-residual-disease-clinical-endpoint-multiple-myeloma-studies_en.pdf; data dostępu: 11.04.2022.
29. Coriu D, et al., Real-world multiple myeloma management practice patterns and outcomes in six Central and Eastern European countries. *Pol Arch Intern Med*. 2018 Sep 28; 128(9):500-511. http://pamw.pl/sites/default/files/PAMW-D-18-00050_orig_0.pdf, data dostępu: 11.04.2022.
30. Dimopoulos et al. Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma patients with renal impairment: ICARIA-MM subgroup analysis. *Leukemia*. 2021 Feb; 35 (2), 562–572.
31. Dimopoulos et al. The Efficacy and Safety of Lenalidomide Plus Dexamethasone in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma Patients With Impaired Renal Function. *Cancer* 2010; 116:3807–14.
32. Dingli D. et. al. Therapy for Relapsed Multiple Myeloma: Guidelines From the Mayo Stratification for Myeloma and Risk-Adapted Therapy. *Mayo Clin Proc*. 2017; 92(4): 578–598.
33. Drug Therapy for Multiple Myeloma, <https://www.cancer.org/cancer/multiple-myeloma/treating/chemotherapy.html>; data dostępu 11.04.2022

34. Dytfeld D. et al., Szpiczak plazmocytowy (mnogi) Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego, Departament Analiz i Innowacji, Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Warszawa, grudzień 2019.
35. EHA (European Hematology Association): <https://ehaweb.org/>; data dostępu: 11.04.2022.
36. EHA-ESMO 2021 : Dimopoulos M. A., P. Moreau, E. Terpos¹, M. V. Mateos, S. Zweegman, G. Cook, M. Delforge, R. Hájek, F. Schjesvold, M. Cavo, H. Goldschmidt, T. Facon, H. Einsele, M. Boccadoro, J. San-Miguel, P. Sonneveld & U. Mey. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021 Mar; 32(3):309-322. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.014. Epub 2021 Feb 3.
37. EMA (Sarclisa): <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sarclisa>; data dostępu: 11.04.2022.
38. EMA Sarclisa - Orphan designation withdrawal assessment report: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/sarclisa-orphan-designation-withdrawal-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3141268>; data dostępu: 11.04.2022.
39. EMA: approves second indication of Sarclisa® (isatuximab) for relapsed multiple myeloma; <https://www.sanofi.com/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Global/Sanofi-COM/Home/media-room/press-releases/2021/2021-04-19-07-00-00-2212005-en.pdf> <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sarclisa> data dostępu: 11.04.2022.
40. ESMO (European Society for Medical Oncology): <https://www.esmo.org/>; data dostępu: 11.04.2022.
41. FDA, Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf>; data dostępu: 11.04.2022.
42. FDA: approval of Sarclisa (isatuximab-irfc) in combination with carfilzomib and dexamethasone for RRMM: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-disco-burst-edition-fda-approval-sarclisa-isatuximab-irfc-combination-carfilzomib-and>; <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2021/2021-03-31-23-15-00-2202919>; data dostępu: 11.04.2022.
43. G-BA (*Gemeinsamer Bundesausschuss*): <https://www.g-ba.de/>
44. G-BA (IzaKD): <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/685/>; data dostępu: 11.04.2022.
45. Grosicki S. Szpiczak plazmocytowy z niewydolnością nerek jako wyzwanie terapeutyczne. *Acta Haematologica a Polonica* 46 (2015); 80–85.
46. HAS (*Haute Autorité de Santé*): <http://www.has-sante.fr>
47. HAS dla IzaKD : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3299691/en/sarclisa-isatuximab-mylome-multiple; data dostępu: 11.04.2022
48. Ho et al. Renal Impairment at Diagnosis in Myeloma: Patient Characteristics, Treatment, and Impact on Outcomes. Results From the Australia and New Zealand Myeloma and Related Diseases Registry. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019 Aug;19(8):e415-e424.
49. Hou et al. A multicenter, open-label, phase 2 study of lenalidomide plus low-dose dexamethasone in Chinese patients with relapsed/refractory multiple myeloma: the MM-021 trial. *Journal of Hematology & Oncology* 2013, 6:41.
50. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/080/AW/080_AW_1_OT_4331_12_2018_Darzalex.pdf, data dostępu: 11.04.2022.
51. https://journals.viamedica.pl/fovia_cardiologica/article/viewFile/23576/25458; ostatni dostęp: 11.04.2022
52. <https://pulsmedycyny.pl/jak-poprawic-jakosc-zycia-chorych-na-szpiczaka-885806> data dostępu: 11.04.2022.
53. [REDACTED]
54. <https://www.myeloma.org/multiple-myeloma-drugs>, data dostępu: 11.04.2022.
55. ICD-10 Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, rewizja dziesiąta. <https://icd.who.int/browse10/2019/en>, data dostępu: 11.04.2022).
56. IMWG (International Myeloma Working Group): <https://www.myeloma.org/international-myeloma-working-group>; data dostępu: 11.04.2022.
57. IMWG 2016: Dimopoulos, M. A., Sonneveld, P., Leung, N., Merlini, G., Ludwig, H., Kastiris, E., Goldschmidt, H., Joshua, D., Orłowski, R. Z., Powles, R., Vesole, D. H., Garderet, L., Einsele, H., Palumbo, A., Cavo, M., Richardson, P. G., Moreau, P., Miguel, J. S., Vincent Rajkumar, Zweegman, S. (2016). International myeloma working group recommendations for the diagnosis and management of myeloma-related renal impairment. *Journal of Clinical Oncology*, 34(13), 1544-1557. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.0044>
58. 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, Jurczynszyn 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, doi: 10.1016/S1470-2045(20)30756-7.
59. Interna Szczeklika 2020. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2016.
60. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen): <https://www.iqwig.de/>
61. Iskierka-Jażdżewska E, Jamroziak K, Etiologia i patogenezę szpiczaka plazmocytoowego. *Hematologia* 2015, tom 6, nr 3, 245–263.
62. Jakość życia pacjenta ze szpiczakiem mnogim w Polsce, Materiały prasowe, Warszawa 2011 r. <https://docplayer.pl/5413458-Jakosc-zycia-pacjenta-ze-szpiczakiem-mnogim-w-polsce.html>; data dostępu: 11.04.2022.
63. Jakość życia pacjentów ze szpiczakiem mnogim jako chorobą przewlekłą, Warszawa 2018 r. <http://www.rynekzdrowia.pl/Serwis-Onkologia/Eksperci-lezczac-chorych-na-szpiczaka-musimy-dbac-o-jakosc-ich-zycia,181519,1013.html>, data dostępu: 11.04.2022.
64. Jamroziak K, Krzywdzińska A, Solarska I, Puła B, Czyż A, Wróbel T, Giannopoulos K, Warzocha K, Dytfeld D. Znaczenie minimalnej choroby resztkowej w szpiczaku plazmocytoowym — Stanowisko Polskiego Konsorcjum Szpiczakowego. Current role of minimal residual disease in plasma cell myeloma: Position of Polish Myeloma Consortium. *Hematologia* 2017, tom 8, nr 4, 246–254.
65. Jamroziak K. Terapia nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytoowego. *Hematologia* 2011;2(2):116-130.
66. Jurchyszyn A., Skotnicki A.B. Historia odkrycia szpiczaka mnogiego. Epidemiologia, patogenezę, przebieg, kryteria rozpoznania, czynniki prognostyczne i klasyfikacje zaawansowania choroby. 2010 http://www.szpiczak.org/wp-content/uploads/dokumenty/ksiazki/szpiczak_mnogi_2010_rozdzial_1.pdf; data dostępu: 05.04.2022.
67. Jurchyszyn, Artur; Płatek, Piotr. Szpiczak plazmocytoowy – diagnostyka i leczenie. *Państwo i Społeczeństwo* 2021, nr 1, s. 77-85.
68. Kamal, M., Wang, X. S., Shi, Q., Zyczynski, T. M., Davis, C., Williams, L. A., ... & Orłowski, R. (2021). Symptom burden and its functional impact in patients with “symptomatic” relapsed or refractory multiple myeloma. *Supportive Care in Cancer*, 29, 467-475.
69. Kh.Ya. Karimov, M.Yu. Karimov, A.A. Kayumov, O.U. Achilova, G.Z. Kuzieva, S.S. Saidov. Porównawcza ocena jakości życia chorych na szpiczaka mnogiego ze złamaniami kości: <https://www.praktyczna-ortopedia.pl/artukul/porownawcza-ocena-jakosci-zycia-chorych-na-szpiczaka-mnogiego-ze-zlamaniem-kości>; data dostępu: 11.04.2022.
71. Kordecka A, Walkiewicz-Żarek, Łapa J, Łazowska M, Maciejewska K, Kielar M, Kłaś K, Nowak K, Sadowska E, Kordecki M. Znaczenie doboru punktów końcowych w badaniach klinicznych. Aktualizacja raportu 2019. Wersja 2.0 <https://htaregistry.pl/wp-content/uploads/2019/09/Raport-HTAR-HTAA-Znaczenie-doboru-punkt%C3%B3w-ko%C5%84cowych-w-badaniach-klinicznych-w-onkologii-vol.2.pdf>, data dostępu: 11.04.2022.
72. Krajowy Rejestr Nowotworów <http://onkologia.org.pl/raporty/>; data dostępu: 11.04.2022.
73. Krajowy Rejestr Nowotworów: <http://onkologia.org.pl/szpiczak-mnogi-nowotwory-komerek-plazmatycznych/>; data dostępu: 11.04.2022.
74. Kumar S., Paiva B., Anderson KC., et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma, *Lancet Oncol* 2016; 17:e328-346.
75. Mess E., Ornat M., Kłasczyk T., Olszewska-Szopa M., Usnarska-Zubkiewicz L. Ocena jakości życia chorych na szpiczaka mnogiego – raport wstępny. *Medycyna Paliatywna* 2018; 10(4): 208–215.
76. Monge et al. Daratumumab in Patients with Multiple Myeloma and Renal Impairment - Real-World Data from a Single-Center Institution, *Blood* (2019) 134 (Supplement_1): 5563.
77. Moreau et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2021 Jun 19;397(10292):2361-2371.
78. Myeloma Euronet. Szpiczak – Niezbędny Przewodnik dla Pacjentów, Bliskich, Przyjaciół. <http://www.myelom.net/downloads/files/multiple-myeloma-pl.pdf>; data dostępu: 11.04.2022.
79. Narodowy Fundusz Zdrowia. Szpiczak plazmocytoowy (mnogi). Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego. Warszawa, grudzień 2019.

80. National Cancer Institute NIH. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) – Version 4.0. https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf; 2009; data dostępu: 05.01.2022.
81. National Comprehensive Cancer Network®, NCCN: https://www.nccn.org/guidelines/category_1; NCCN Version 5.2022 (March 9, 2022): https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf; data dostępu: 07.04.2022 r.
82. NCCN (National Comprehensive Cancer Network): <https://www.nccn.org/>; data dostępu: 07.04.2022.
83. NCI (National Cancer Institute): <https://www.cancer.gov/types>; data dostępu: 07.04.2022.
84. NCI 2021: National Cancer Institute. Plasma Cell Neoplasms (Including Multiple Myeloma) Treatment (PDQ®)–Health Professional Version. <https://www.cancer.gov/types/myeloma/hp/myeloma-treatment-pdq>; data dostępu: 07.04.2022
85. NICE (National Institute for Health and Care Excellence): <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance>; data dostępu: 07.04.2022.
86. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence): <http://www.nice.org.uk/>
87. NICE 2021: NICE Pathway last updated: 08 December 2021; <https://pathways.nice.org.uk/pathways/myeloma/managing-myeloma>; data dostępu: 02.02.2022 r.
88. NICE dla IzaKD: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta727>; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta727/resources/isatuximab-with-carfilzomib-and-dexamethasone-for-treating-relapsed-or-refractory-multiple-myeloma-terminated-appraisal-pdf-82611199077829>; data dostępu: 11.04.2022
89. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r.; DZ. URZ. Min. Zdr. 2022.41.
90. Oncology Working Party EMA. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf; data dostępu: 11.04.2022.
92. PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee): <http://www.health.gov.au>
93. PGSZ (Polska Grupa Szpiczakowa): <https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa/zalecenia>; data dostępu: 11.04.2022.
94. 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 plazmocytozowego oraz innych dyskrazji plazmocytozowych na rok 2021. <https://hematoonkologia.pl/edukacja/news/id/4420-zalecenia-polskiej-grupy-szpiczakowej-dotyczacerozpoznawania-i-leczenia-szpiczaka-plazmocytozowego-oraz-innych-dyskrazji-plazmocytozowych-na-rok-2021>.
95. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej: https://ptok.pl/strona_glowna; <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>; data dostępu: 11.04.2022.
96. Program lekowy B.54 „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozowego (ICD10 C90.0)”. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r.
97. PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee): <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC>
98. PTOK/PUO 2020: Jamroziak K. Szpiczak plazmocytozowy (publikacja w dniu 26.05.2020); http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.9.%20Szpiczak_plazmocytozowy_200520.pdf; data dostępu: 11.04.2022.
100. Quality of Life Group Website: <https://qol.eortc.org/>
101. Rajkumar SV, et al. International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 2011. 5;117(18):4691-5.

103. Renke M, Parszuto J, Rybacki M, et al. Chronic kidney disease – The relevant information for an occupational physician. *Medycyna Pracy*. 2018;69(1):67-75. doi:10.13075/mp.5893.00624.
104. Robinson D Jr, Orłowski RZ, Stokes M, He J, Huse S, Chitnis A, Kranenburg B, Lam A. Economic burden of relapsed or refractory multiple myeloma: Results from an international trial. *Eur J Haematol*. 2017 Aug;99(2):119-132. doi: 10.1111/ejh.12876.
105. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Warszawa, dnia 13 stycznia 2021 r.; <https://dziennikustaw.gov.pl/D2021000007401.pdf>; data dostępu: 11.04.2022
106. SBU (Swedish Council on Technology Assessment in Health Care): <http://www.sbu.se/en/>
107. Skwierawska K., Waszczuk-Gajda A., Basak Grzegorz W. Patogeneza niewydolności nerek w szpiczaku plazmocytowym. *Onkologia po Dyplomie*; Luty 2018 (01): str. 27-31.
108. SMC (*Scottish Medicines Consortium*): <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
109. SMC dla IzaKD: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/isatuximab-sarclisa-non-sub-smc2423/>; data dostępu: 11.04.2022
110. Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 roku, IV kwartał 2018 roku, IV kwartał 2019 roku, IV kwartał 2020, IV kwartał 2021, Warszawa 2017-2022.
[Redacted]
112. Subocz E., Hałka J. Analiza leczenia nawrotowych i opornych postaci szpiczaka plazmocytopowego wśród polskich pacjentów, *Acta Haematologica Polonica* 2015; 46:385-392.
[Redacted]
114. Szpiczak mnogi poradnik dla pacjentów, pod red. Jurchyszyn A. i A.B. Skotnicki A. B., Wydanie I, Kraków 2013, ISBN 978-83-932189-2-9.
115. Szpiczak plazmocytowy. Doświadczenia i oczekiwania w stosunku do metod leczenia. Partnerzy raportu: Polska Grupa Szpiczakowa, Fundacja Carita im. Wiesławy Adamiec, Polska Koalicja Pacjentów Onkologicznych. Raport przygotowany z inicjatywy i na zlecenie firmy Takeda, 2020.
116. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
[Redacted]
118. Willson J, Bruno A, Opalinska J, et al. Current real-world treatment patterns and outcomes in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*; 2018; 36, no. 15_suppl https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.e20038; data dostępu: 11.04.2022.
119. Willson J, Bruno A, Opalinska J, et al. Current real-world treatment patterns and outcomes in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* (2018) 132 (Supplement 1): 3290; <https://ashpublications.org/blood/article/132/Supplement%201/3290/264544/Current-Real-World-Treatment-Patterns-and-Outcomes>; data dostępu: 11.04.2022.
120. Zdrojewski Łukasz, Rutkowski Bolesław. MDRD czy CKD-EPI— rewolucja czy ewolucja? *Forum Nefrologiczne* 2014, tom 7, nr 1, 38–44 (*Via Medica* 2014; 1899–3338).
121. AOTMiT (IzaPD): https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/131/REK/2021_11_29_BP_rekomendacja_nr_131_2021_Sarclisa_egz_do_wysylki_RTm_czarna_REOPTR.pdf; <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7513-131-2021-zlc>; (data dostępu: 07.04.2022 r.)

11. SPIS TABEL

Tabela 1. Zdefiniowanie problemu zdrowotnego [55]	16
Tabela 2. Definicje nawrotu szpiczaka wg IMWG [94]	17
.....	19
Tabela 4. Definicje odpowiedzi na leczenie wg IMWG [94]	20
Tabela 5. Definicje oceny minimalnej choroby resztkowej – MRD w odpowiedzi na leczenie wg IMWG [94]	21
.....	22
Tabela 7. Czynniki zwiększające ryzyko szpiczaka plazmocytoowego [61, 78]	23
Tabela 8. Zmodyfikowane kryteria narządowego uszkodzenia związanego ze szpiczakiem plazmocytoowym (SLiM CRAB) wg IMWG [94]	26
Tabela 9. Kryteria rozpoznania gammapatii monoklonalnej o nieokreślonym znaczeniu (MGUS) i szpiczaka bezobjawowego [94]	26
Tabela 10. Grupy ryzyka cytogenetycznego w szpiczaku plazmocytoowym wg <i>Intergroupe Francophone du Myélome (IFM)</i> i <i>Mayo Clinic</i> (Rochester) oraz według <i>International Myeloma Working Group (IMWG)</i> [94]	28
Tabela 11. Międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytoowego (ISS) i zmodyfikowana międzynarodowa klasyfikacja prognostyczna szpiczaka plazmocytoowego (R-ISS) [94]	29
Tabela 12. Struktura zachorowań, Krajowy Rejestr Nowotworów, Polska 2018 – Nowotwory układu limfoidalnego (n=7 476) na podstawie PGSz 2021 [94]	32
Tabela 13. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C90.0 w latach 2014-2019 oraz prognoza dla lat 2020-2023	33
Tabela 14. Dane dotyczące chorobowości na szpiczaka plazmocytoowego (mnogiego) w Polsce przedstawione w dokumentach AOTMiT w latach 2018-2022	33
Tabela 15. Zachorowania na szpiczaka mnogiego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2019 na podstawie danych KRN [72]	34
Tabela 16. Liczba nowych pacjentów z rozpoznaniem "Szpiczak plazmocytoowy" w latach 2014-2016 [34]	35
.....	35
Tabela 18. Liczba pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi w ramach programu lekowego B.54. [110]	36
.....	37
.....	38
.....	38
Tabela 22. Dostępne leki w terapii szpiczaka plazmocytoowego z podziałem na klasy [33, 54]	43
Tabela 23. Polskie wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu pacjentów z opornym/nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym	44
.....	49
Tabela 25. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu pacjentów z opornym/ nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym (mnogim)	50
.....	58
Tabela 27. Podstawowe informacje dla produktu leczniczego Sarclisa® [21, 37]	60
Tabela 28. Szybkości wlewu produktu leczniczego Sarclisa®	64

Tabela 29. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych izatuksymabem w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem (IKEMA) ^a [21]	68
Tabela 30. Odchylenia od normy w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych u pacjentów otrzymujących IzaKD w porównaniu z KD (IKEMA) [21]	69
Tabela 31. Wyniki wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla leku Sarclisa® (schemat IzaKD)	70
Tabela 32. Leki refundowane w Polsce w obrębie programu lekowego B.54 w leczeniu pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym [89]	78
.....	82
Tabela 34. Podsumowanie terapii stosowanych w u dorosłych pacjentów z nawrotowym / opornym szpiczakiem plazmocytowym (mnogim)	84
Tabela 35. Podsumowanie wyboru komparatora (uzasadnienie wybranych do raportu HTA interwencji alternatywnych).....	86
Tabela 36. Charakterystyka karfilzomibu na przykładzie ChPL dla leku Kyprolis® [23]	89
Tabela 37. Charakterystyka deksametazonu na podstawie ChPL Dexamethasone Krka® [24]	92
Tabela 38. Charakterystyka daratumumabu na podstawie ChPL dla leku Darzalex® [22]	93
Tabela 39. Charakterystyka pomalidomidu na przykładzie ChPL dla leku Imnovid® [26]	97
Tabela 40. Charakterystyka bortezomibu na przykładzie ChPL dla leku Bortezomib Accord® [20].....	99
Tabela 41. Punkty końcowe na podstawie wytycznych EMA i FDA	102
Tabela 42. Wybrane punkty końcowe do oceny w ramach analizy efektywności klinicznej	104
Tabela 43. Proponowane elementy schematu PICOS do pełnego raportu HTA	106
Tabela 44. Uzasadnienie dotyczące technologii alternatywnych, które nie stanowią adekwatnego komparatora dla IzaKD	114
Tabela 45. Informacje dotyczące finansowania technologii opcjonalnej w Polsce [89]: lenalidomid, pomalidomid, daratumumab, karfilzomib, iksazomib w wykazie leków dostępnych w ramach programu lekowego B.54.....	118
Tabela 46. Informacje dotyczące finansowania technologii opcjonalnej w Polsce [89]: deksametazon, melfalan, prednizon, cyklofosfamid w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym	121
Tabela 47. Informacje dotyczące finansowania technologii opcjonalnej w Polsce [89] w ramach wykazu leków stosowanych w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym – kod ICD 10: C.90 (szpiczak mnogi)	123

12. SPIS SCHEMATÓW I WYKRESÓW

Schemat 1. Poszczególne elementy istotne w etiopatogenezie MM [61]	24
.....	25
Wykres 1. Najczęstsze objawy kliniczne w szpiczaku plazmocytowym (na podstawie Kyle i wsp. 2003, źródło [66])	27
Wykres 2. Dane KRN: wskaźniki 1-roczyń i 5-letnich przeżyć względnych u chorych na szpiczaka w Polsce [73]	30
Wykres 3. Przeżycia pacjentów z rozpoznaniem w 2016 r. szpiczakiem, którzy byli leczeni chemioterapią dedykowaną szpiczakowi (n=1 531, linia ciągła) w porównaniu do całej populacji (linia przerywana) [79]	31
.....	36
Wykres 5. Przeżycie bez progresji choroby (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS) w zależności od linii leczenia (1L, 2L, 3L, 4L, 5L) oraz zastosowanych terapii (nowsze vs starsze*) na podstawie rzeczywistej praktyki klinicznej [119]	39