

Elranatamab (Elrexfio<sup>®</sup>)  
w nawrotowym  
lub opornym na leczenie  
szpiczaku mnogim

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2024

**Autorzy****Dane kontaktowe**

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

**Konflikt interesów**

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Pfizer Polska Sp. z o.o.

**Zamawiający**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
ul. Postępu 17B  
02-676 Warszawa  
tel. +48 (22) 335 61 00  
fax +48 (22) 335 61 11

# Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów .....	6
Streszczenie .....	9
<b>1 Cel analizy.....</b>	<b>15</b>
<b>2 Problem zdrowotny .....</b>	<b>16</b>
2.1 Definicja problemu zdrowotnego .....	16
2.1.1 Etiologia i patogenezą .....	16
2.1.2 Klasyfikacja .....	17
2.1.3 Rozpoznawanie .....	19
2.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie .....	22
2.1.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	30
2.1.6 Aktualne postępowanie medyczne .....	46
2.1.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	59
2.2 Wybór i liczebność populacji docelowej .....	81
<b>3 Interwencja .....</b>	<b>82</b>
3.1 Dane produktu .....	84
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	85
3.1.2 Przeciwwskazania .....	86
3.1.3 Przedawkowanie.....	86
3.1.4 Działania niepożądane .....	87
3.2 Status refundacyjny w Polsce .....	90
3.2.1 Warunki refundacji dla ELR .....	90
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla ELR .....	93
3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT .....	95
3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach .....	112
3.2.5 Refundowane technologie medyczne .....	114
<b>4 Komparatory .....</b>	<b>121</b>
4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów.....	121
4.2 Charakterystyka komparatorów.....	126
4.2.1 Elotuzumab.....	126
4.2.1.1 Status rejestracyjny komparatora .....	128
4.2.1.2 Przeciwwskazania.....	129
4.2.1.3 Przedawkowanie .....	129
4.2.1.4 Działania niepożądane .....	129
4.2.2 Pomalidomid .....	130
4.2.2.1 Status rejestracyjny komparatora .....	131

4.2.2.2	Przeciwwskazania.....	132
4.2.2.3	Przedawkowanie .....	132
4.2.2.4	Działania niepożądane .....	133
4.2.3	Karfilzomib .....	135
4.2.3.1	Status rejestracyjny komparatora .....	137
4.2.3.2	Przeciwwskazania.....	138
4.2.3.3	Przedawkowanie .....	138
4.2.3.4	Działania niepożądane .....	138
4.2.4	Daratumumab .....	141
4.2.4.1	Status rejestracyjny komparatora .....	143
4.2.4.2	Przeciwwskazania.....	144
4.2.4.3	Przedawkowanie .....	144
4.2.4.4	Działania niepożądane .....	144
4.2.5	Isatuksymab .....	147
4.2.5.1	Status rejestracyjny komparatora .....	148
4.2.5.2	Przeciwwskazania.....	149
4.2.5.3	Przedawkowanie .....	149
4.2.5.4	Działania niepożądane .....	149
4.2.6	Iksazomib .....	150
4.2.6.1	Status rejestracyjny komparatora .....	151
4.2.6.2	Przeciwwskazania.....	152
4.2.6.3	Przedawkowanie .....	152
4.2.6.4	Działania niepożądane .....	152
<b>5</b>	<b>Efekty zdrowotne.....</b>	<b>154</b>
5.1	Rodzaj i jakość dowodów .....	156
<b>6</b>	<b>Podsumowanie .....</b>	<b>157</b>
<b>7</b>	<b>Aneks .....</b>	<b>159</b>
7.1	Program lekowy B.54.: LECZENIE CHORYCH NA SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO (ICD10 C90.0) 159	
7.2	Refundowane technologie medyczne .....	169
7.3	Charakterystyka komparatorów .....	182
7.3.1	Lenalidomid .....	182
7.3.1.1	Status rejestracyjny komparatora .....	183
7.3.1.2	Przeciwwskazania.....	184
7.3.1.3	Przedawkowanie .....	184
7.3.1.4	Działania niepożądane .....	184
7.3.2	Bortezomib .....	187
7.3.2.1	Status rejestracyjny komparatora .....	189
7.3.2.2	Przeciwwskazania.....	190

7.3.2.3	Przedawkowanie .....	190
7.3.2.4	Działania niepożądane .....	190
7.3.3	Deksametazon .....	191
7.3.3.1	Status rejestracyjny komparatora .....	193
7.3.3.2	Przeciwwskazania.....	194
7.3.3.3	Przedawkowanie .....	194
7.3.3.4	Działania niepożądane .....	194
7.3.4	Bendamustyna .....	196
7.3.4.1	Status rejestracyjny komparatora .....	197
7.3.4.2	Przeciwwskazania.....	198
7.3.4.3	Przedawkowanie .....	198
7.3.4.4	Działania niepożądane .....	198
7.3.5	Cyklofosfamid .....	199
7.3.5.1	Status rejestracyjny komparatora .....	200
7.3.5.2	Przeciwwskazania.....	201
7.3.5.3	Przedawkowanie .....	201
7.3.5.4	Działania niepożądane .....	201
7.3.6	Talidomid.....	202
7.3.6.1	Status rejestracyjny komparatora .....	202
7.3.6.2	Przeciwwskazania.....	203
7.3.6.3	Przedawkowanie .....	203
7.3.6.4	Działania niepożądane .....	203
7.3.7	Melfalan .....	205
7.3.7.1	Status rejestracyjny komparatora .....	205
7.3.7.2	Przeciwwskazania.....	206
7.3.7.3	Przedawkowanie .....	206
7.3.7.4	Działania niepożądane .....	206
7.3.8	Prednizon.....	207
7.3.8.1	Status rejestracyjny komparatora .....	208
7.3.8.2	Przeciwwskazania.....	208
7.3.8.3	Przedawkowanie .....	208
7.3.8.4	Działania niepożądane .....	208
7.3.9	Cisplatyna .....	209
7.3.9.1	Status rejestracyjny komparatora .....	210
7.3.9.2	Przeciwwskazania.....	211
7.3.9.3	Przedawkowanie .....	211
7.3.9.4	Działania niepożądane .....	211
7.3.10	Doksorubicyna.....	212
7.3.10.1	Status rejestracyjny komparatora .....	213

7.3.10.2	Przeciwwskazania.....	213
7.3.10.3	Przedawkowanie .....	213
7.3.10.4	Działania niepożądane .....	214
7.3.11	Etopozyd.....	214
7.3.11.1	Status rejestracyjny komparatora .....	215
7.3.11.2	Przeciwwskazania.....	215
7.3.11.3	Przedawkowanie .....	215
7.3.11.4	Działania niepożądane .....	216
<b>Spis rysunków.....</b>		<b>217</b>
<b>Spis tabel .....</b>		<b>218</b>
<b>Bibliografia .....</b>		<b>222</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

ADC	koniugat przeciwciało-lek (ang. <i>antibody drug conjugate</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
auto/allo-HSCT	autologiczne/allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>autologic/allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i> )
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BCMA	antygen dojrzewania limfocytów B (ang. <i>B-cell maturation antigen</i> )
BOR	bortezomib
BP	bendamustyna/prednizon
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CAR-T	terapia oparta o limfocyty T z chimerycznym receptorem antygenowym (ang. <i>chimeric antigen receptor T cell therapy</i> )
CD38Moab	przeciwciało anti-CD38 (ang. <i>anti CD38 monoclonal antibody</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
cilte-cel	ciltacabtagene autoleucel
CR	całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete response</i> )
CRS	zespół uwalniania cytokin (ang. <i>cytokine release syndrome</i> )
DEX	deksametazon
DOR	czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i> )
DRd	daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem
DVd	daratumumab/bortezomib/deksametazon
DVTd	daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem
ELR	elranatamab
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
EloPd/EPd	elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i> )
G-BA	niem. <i>Germeinsamer Bundesausschuss</i>
HAS	fr. <i>Haute Autorité De Santé</i>
HSCT	przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i> )
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
ICANS	zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. <i>immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i> )
ICD	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
ida-cel	idecabtagene vicleucel
Ig	immunoglobulina
IMiD	lek immunomodulujący (ang. <i>immunomodulatory drug</i> )
IRd	iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem
IRR	reakcje związane z infuzją (ang. <i>Infusion-related reactions</i> )
IsaPd	izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem
ISS	ang. <i>International Staging System</i>

Kd	karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem
KRd	karfilzomib/lenalidomid/deksametazon
LEN	lenalidomid
LoT	linia terapii (ang. <i>line of therapy</i> )
MGUS	gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (ang. <i>Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance</i> )
MM	szpiczak mnogi (ang. <i>multiple myeloma</i> )
mOS	mediana OS
mPFS	mediana PFS
MPR	melfalan/prednizon/lenalidomid
MPT	melfalan/prednizon/talidomid
MSAG	ang. <i>Medical Scientific Advisory Group</i>
MZ	Minister Zdrowia
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	ang. <i>National Cancer Institute</i>
NCPE	ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHCI	ang. <i>National Health Care Institute</i>
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PCM	szpiczak plazmocytowy (ang. <i>plasma cell myeloma</i> )
Pd	schemat obejmujący leczeniem pomalidomidem i deksametazonem
PFS	przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i> )
PGSz	Polska Grupa Szpiczakowa
PI	inhibitor proteasomu (ang. <i>proteasome inhibitor</i> )
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i> )
PL	program lekowy
POM	pomalidomid
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PVd	pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem
Rd	lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem
RRMM	oporny lub/i nawrotowy szpiczak mnogi (ang. <i>refractory or/and relapsed multiple myeloma</i> )
sCR	rygorystyczna odpowiedź całkowita (ang. <i>stringent complete response</i> )
SCT	przeszczepienie komórek macierzystych (ang. <i>stem cell transplantation</i> )
SD	stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i> )
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>
SMM	bezobjawowy/tłący szpiczak mnogi (ang. <i>smouldering multiple myeloma</i> )
TCE	z ekspozycją na trzy klasy leków (ang. <i>triple-class exposed</i> )
TCR	z chorobą oporną na trzy klasy leków (ang. <i>triple-class refractory</i> )
TNT	czas do następnego leczenia (ang. <i>time to next treatment</i> )
TTP	czas do progresji choroby (ang. <i>time to progression</i> )
Vd	bortezomib/deksametazon



**VGPR**

bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *very good partial response*)

**VMP**

melfalan/prednizon/bortezomib

## Streszczenie

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania elranatamabu (Elrexio®, Pfizer; ELR) w monoterapii w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytoowego (PCM/MM) u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący (IMiD) i inhibitor proteasomu (PI) oraz przeciwciało anti-CD38 (CD38Moab), z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia.

Szpiczak plazmocytoowy (ICD-10 C.90.0) to przebiegająca wieloetapowo choroba nowotworowa charakteryzująca się niekontrolowaną, wieloogniskową proliferacją i gromadzeniem monoklonalnych plazmocytoów w szpiku, wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę lub same monoklonalne łańcuchy lekkie immunoglobulin (tzw. białko M) i powodujących uszkodzenia narządowe (TLI teklistamab, MP Szpiczak).

Szpiczak plazmocytoowy stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych i ok. 14% nowotworów układu krwiotwórczego (Szczeklik 2022). Zgony z powodu szpiczaka mnogiego stanowią 1,5% wszystkich zgonów nowotworowych (KRN raporty). Zgodnie z prognozą KRN w 2024 będzie 2074 zachorowań i 1752 zgonów (KRN raporty).

Etiopatogeneza szpiczaka plazmocytoowego nie została w pełni poznana. Pewną rolę przypisuje się czynnikom genetycznym i długotrwałej stymulacji antygenowej w przebiegu zakażeń bakteryjnych lub wirusowych. Znaczenie może mieć długotrwała ekspozycja na promieniowanie jonizujące, benzen, azbest, środki ochrony roślin i inne substancje toksyczne stosowane w przemyśle chemicznym (Szczeklik 2022).

Warunkiem rozpoznania szpiczaka plazmocytoowego jest wykazanie obecności klonalnych plazmocytoów za pomocą badania immunofenotypowego szpiku lub badania immunohistochemicznego trepanobiopsji, bądź biopsji tkankowej pozaszpikowego guza plazmocytoowego. Szpiczaka plazmocytoowego rozpoznaje się w przypadku stwierdzenia obecności co najmniej jednego z objawów SLiM CRAB, który jest skutkiem klonalnego rozrostu plazmocytoów i tym samym nie może być tłumaczony innym zaburzeniem lub chorobą towarzyszącą (PGSz 2022/23).

Do najczęstszych objawów szpiczaka plazmocytoowego należą: bóle kostne (u ok. 70% chorych w okresie rozpoznania) i niedokrwistość (u ok. 60% chorych), a następnie niewydolność nerek, hiperkalcemia oraz nawrotowe zakażenia bakteryjne i wirusowe. Niespecyficzność najczęstszych objawów jest przyczyną częstego rozpoznawania szpiczaka plazmocytoowego w bardzo zaawansowanym stadium (PTOK 2020).

Rozwój szpiczaka jest kilkuetapowy (Szczeklik 2022). Chorzy ze szpiczakiem bezobjawowym (~10-15%) mają łagodny przebieg choroby i często nie wymaga leczenia (MP szpiczak). Ryzyko przemiany postaci bezobjawowej do postaci objawowej szpiczaka wynosi 10% rocznie w ciągu pierwszych 5 lat od rozpoznania, następnie ulega zmniejszeniu. Średnia wieku chorych wynosi w momencie diagnozy 60-65 lat, a około 2% pacjentów to chorzy poniżej 40. roku życia (KRN - szpiczak). Chorzy z objawowym szpiczakiem plazmocytoowym bez leczenia żyją krócej niż 1 rok (Szpiczak 2022). Leczenie umożliwia uzyskanie remisji i wydłużenie przeżycia wolnego od choroby oraz przeżycia całkowitego. Szacuje się, że mediana przeżycia chorych, u których obecnie rozpoznaje się szpiczaka plazmocytoowego, wyniesie dzięki nowym lekom 10 lat (Szczeklik 2022).

U większości pacjentów choroba postępuje lub nawraca po kolejnych liniach leczenia (MP szpiczak). Przebyta terapia usuwając kłony lekowrażliwe, zwalnia zasoby niszy szpikowej dla klonów agresywnych, czemu towarzyszy kumulacja aberracji wywołana niestabilnością genomu, co implikuje konieczność sekwencyjnego stosowania wielolekowych terapii o możliwie najwyższej skuteczności wobec różnorodnych klonów szpiczaka (PGSz 2022/2023). Wyniki leczenia każdego kolejnego nawrotu są gorsze (Szczeklik 2022) i coraz mniej chorych dochodzi do kolejnych linii leczenia (Yong 2016, Coriu 2018, Hajek 2018, Bruno 2020). Szpiczak mnogi leczony trzema klasami leków (TCE MM) stanowi niewielki podzbiór całej populacji MM (IQWiG 2022). Mediana przeżycia całkowitego u pacjentów opornych na więcej niż trzy klasy leków może być nawet ponad dwukrotnie niższa niż u pacjentów opornych tylko na jedną klasę leków (Goel 2023), podczas gdy różnice w medianie przeżycia wolnego od progresji choroby mogą być jeszcze większe (Costa 2023). **Ekspozycja lub oporność na wcześniejsze klasy terapii jest kluczowym wyznacznikiem wyników pacjentów i kluczowym czynnikiem niezaspokojonej potrzeby w MM.**

Szpiczak plazmocytowy przyczynił się w Polsce w 2019 roku do utraty 88,3 lat życia w pełnym zdrowiu (tj. 1,26% spośród nowotworów; IHME GBD) Jakość życia znaczenie spada z każdą kolejną linią leczenia (Despiégel 2019). Pacjenci wcześniej intensywnie leczeni mają zwykle większe obciążenie chorobami współistniejącymi niż pacjenci nowo zdiagnozowani lub ci, którzy otrzymali  $\leq 2$  linie terapii, w wyniku postępującej choroby i skumulowanych skutków wielu schematów skojarzonych (Jordan 2014, Song 2016). Wraz z kolejnymi liniami leczenia wzrasta liczba hospitalizacji (Gonzalez-McQuire 2018).

Szpiczak plazmocytowy mimo stosowania nowoczesnych terapii pozostaje chorobą nieuleczalną i nawrotową (PGSz 2022/2023).

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 selektywnego inhibitora eksportu jądrowego (selineksor), terapii komórkowych CAR-T (ide-cel i cilta-cel) oraz przeciwciał bispecyficznych (teklistamab) wybór optymalnej terapii nawrotu lub progresji choroby pozostaje dużym wyzwaniem (PGSz 2022/23).

**Nie ma jednego standardowego schematu postępowania (MSAG 2022).** 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 (PGSz 2022/23, PTOK 2020, ASCO/CCO 2019).

U pacjentów ze szpiczakiem leczonym więcej niż trzema liniami leczenia (choroba zaawansowana) rekomenduje się głównie (PGSz 2022/23): **belantamab mafodotin** (dla chorych leczonych wcześniej co najmniej czterema liniami obejmującymi inhibitor proteasomów, lek immunomodulujący oraz przeciwciało anti-CD38), **terapię CAR-T** (dla chorych leczonych wcześniej co najmniej trzema liniami leczenia obejmującymi inhibitor proteasomów, lek immunomodulujący i przeciwciało anti-CD38; **ide-cel** [idecabtagene vicleucel] lub **cilta-cel** [ciltacabtagene autoleucel]), bispecyficzne przeciwciało **teklistamab** (dla chorych leczonych co najmniej trzema liniami leczenia); ponadto wymienia się również **selineksor** (inhibitor eksportyny; zarejestrowany do stosowania z deksametazonem u

chorych leczonych wcześniej czterema liniami terapii, aczkolwiek jego stosowanie wiąże z częstymi i uciążliwymi działaniami niepożądanymi ze strony przewodu pokarmowego) oraz udział w **badaniach klinicznych** (w tym szczególnie obejmujących **immunoterapię**). Ponadto w późnym nawrocie wymieniany są również (z leków ocenianych przez AOTMiT, patrz rozdz. 3.2.3): **flufenamid melfalanu** (ASCO 2021) i **wentoklaks** (u chorych z t(11;14); ASCO 2021, NCCN 2024, Mayo 2023).

Większość pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym doświadcza nawrotu lub oporności choroby na leczenie, często w obliczu zwiększonego nasilenia objawów i zmniejszania szans na dłuższe przeżycie przy każdej kolejnej próbie leczenia. Oferując trwałą odpowiedź kliniczną z ustalonym profilem bezpieczeństwa i wygodą podawania podskórnego, elranatamab zapewnia bardzo potrzebną nową opcję dla leczonych wcześniej pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, którzy zmagają się z nawrotem choroby (Hematoonkologia ELR).

Elranatamab został niedawno zarejestrowany w leczeniu szpiczaka, stąd wymieniany jest jedynie w najnowszych wytycznych leczenia opornego i/lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (NCCN 2024). Obecnie trwa praca nad rekomendacjami *National Institute for Health and Care Excellence* dla elranatamabu w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego po 3 terapiach (przewidywana data publikacji: 5 czerwca 2024 r.; NICE leki). Elranatamab jest również wymieniany jako jedna z wiodących terapii w rozwoju klinicznym (MSAG 2022).

Dostęp do innowacyjnych terapii stosowanych w leczeniu szpiczaka plazmocytowego jest w Polsce suboptymalny (Carita 2020). Żadna z wymienionych powyżej terapii dedykowana chorym mocno zaawansowanym nie jest refundowana w Polsce, pomimo oceny części terapii przez AOTMiT w ramach listy technologii lekowych zakwalifikowanych do oceny pod kątem przyznania statusu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI) – żaden z tych leków nie trafił do wykazu TLI (AOTMiT BIP, MZ Fundusz). Średni czas od momentu rejestracji danego leku na terenie Unii Europejskiej (a tym samym w Polsce) do momentu uzyskania statusu refundacyjnego w Polsce wynosi 24-36 miesięcy. Oznacza to 3-letnie opóźnienie i okres 3 lat bez możliwości stosowania wysoko efektywnych terapii (NIK 2018), co przy krótkich przeżyciach u zaawansowanych chorych ma szczególne znaczenie.

Elranatamab nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce. Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań programu lekowego B.54 (Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego) o nowe wskazanie refundacyjne: elranatamab w monoterapii w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytowego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anty-CD38, z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia.

Elranatamab otrzymał status terapii przełomowej (ang. *Breakthrough Therapy Designation*) od FDA w listopadzie 2022 r. do leczenia RRMM na podstawie tymczasowych danych z badania fazy 2 MagnetisMM-3, obejmującego populację, która wcześniej otrzymywała co najmniej trzy klasy terapii, w tym inhibitor proteasomu, lek immunomodulujący i przeciwciało monoklonalne anty-CD. Otrzymał również status leku sierocego od FDA i EMA, a także status przyspieszonej ścieżki (ang. *Fast Track Designation*) od FDA i został wymieniony jako lek priorytetowy w ramach programu PRIME (EMA) do leczenia pacjentów z RRMM (Pfizer 2022).

W leczeniu szpiczaka stosuje się schematy wielolekowe oparte o leki immunomodulujące i/lub inhibitory proteasomu i/lub przeciwciała monoklonalne (od 2 do 4 leków w terapii skojarzonej) w kilku liniach leczenia. Lepiej rokujący pacjenci są poddawani procedurze ASCT.

W Polsce w ramach programu lekowego w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy finansowane są: PVd (pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem), DVd (daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem), DRd (daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem), Kd (karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem), KRd (karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem), IRd (iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem), Pd (pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem), EloPd (elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem), IsaPd (izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem). Lenalidomid w związku z wejściem do refundacji preparatów generycznych obecnie nie jest refundowany w programie lekowym, ale w ramach katalogu chemioterapii. W katalogu tym finansowane są również bortezomib, chlorowodorek bandamustyny i inne leki cytotoksyczne, a w ramach refundacji aptecznej deksametazon, melfalan, prednizon, prednizolon i cyklofosfamid (Obwieszczenie MZ).

Brak jest w Polsce nowych terapii wskazywanych przez wytyczne w leczeniu chorych na późnym etapie RRMM, po ekspozycji na 3 klasy leków (IMiD, PI i CD38Moab). Leki dostępne w programie lekowym są albo dedykowane chorym po 1-3 liniach leczenia, albo do stosowania po co najmniej 1 lub 2 bez ograniczenia maksymalnej liczby wcześniejszych linii (Obwieszczenie MZ). Jednakże leki zalecane do stosowania po 1-3 wcześniejszych terapiach można również stosować na późniejszym etapie, ale należy starać się stosować leki/klassy leków, których wcześniej nie stosowali lub stosowali je więcej niż 1 linię (NCCN 2024). Co więcej, jeśli nawrót wystąpi po upływie ponad 6 miesięcy od zakończenia terapii, pacjentów można ponownie leczyć tym samym schematem leczenia (NCCN 2024, PTOK 2020). Należy zauważyć, że leki dostępne w programie nie mają zapisu w odniesieniu do stosowania w przypadku oporności na którąś z klas leków – co najwyżej zapisy odnoszą się do konieczności wcześniejszego leczenia lenalidomidem ± inhibitorem proteasomu. Dla części schematów wskazano wręcz konieczność braku oporności na lenalidomid, bortezomib czy pomalidomid (Obwieszczenie MZ).

W związku z powyższym komparator dla elranatamabu we wnioskowanym wskazaniu stanowi koszyk standardowych terapii stosowanych w leczeniu szpiczaka ustalony w oparciu o badanie ankietowe.

Wielkość populacji wskazanej we wniosku została określona na podstawie Uchwał Rady NFZ, założeń przyjętych w oparciu o dane historyczne z raportu NFZ dotyczącego szpiczaka oraz badania RWE (Yong 2016, Coriu 2018, Hajek 2018, Despiegel 2018, Englhard 2020 i Bruno 2020)

[REDACTED]

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania elranatamabu (Elrexio®, Pfizer; ELR) w monoterapii w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytozy u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anty-CD38, z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia.

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

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

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38, z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia
Interwencja (I)	elranatamab (Elrexio®, Pfizer) w monoterapii (ELR)
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> <li>koszyk terapii (SoC)</li> </ul>
Efekty zdrowotne (O)	<p>ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite (OS),</li> <li>przeżycie bez progresji choroby (PFS),</li> <li>ORR (odpowiedź częściowa lub większa) oraz inne typy odpowiedzi na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> <li>rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR),</li> <li>odpowiedź całkowita (CR),</li> <li>bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR),</li> <li>odpowiedź częściowa (PR),</li> </ul> </li> <li>czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR),</li> <li>czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR),</li> <li>odsetek ujemnego wyniku w zakresie minimalnej choroby resztkowej (MRD),</li> <li>wyniki zgłaszane przez pacjenta (PROs), dotyczące jakości życia i objawów choroby;</li> </ul> <p>ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zgony,</li> <li>zdarzenia niepożądane łącznie (w tym stopnia 3./4.),</li> <li>hematologiczne zdarzenia niepożądane (w tym stopnia 3./4.),</li> <li>niehematologiczne zdarzenia niepożądane (w tym stopnia 3./4.),</li> <li>zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI; w tym stopnia 3./4.) jak zakażenia, CRS i ICANS.</li> </ul>
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> <li>efektywność kliniczna - badania randomizowane z grupą kontrolną a w przypadku ich braku badania interwencyjne nierandomizowane dla ELR (niezależnie od rodzaju i obecności grupy kontrolnej) i badania obserwacyjne* dla komparatora (koszyka terapii),</li> <li>opracowania wtórne dla ELR - przeglądy systematyczne i raporty HTA,</li> <li>badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej dla ELR</li> </ul>

AESI - zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (ang. *adverse events of special interest*); CR - odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); CRS - zespół uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*); DOR - czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*); ICANS - zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu immunologicznego (ang. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*); MRD - minimalna choroba resztkowa (ang. *minimal residual disease*); ORR - odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *overall response rate*) w badaniu MagnetisMM-3 / ogólna odpowiedź na leczenie (ang. *objective response rate*) w badaniu LocoMMotion; PR - odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); PROs - punkty końcowe oceniane przez pacjenta (ang. *patient reported outcomes*); sCR - rygorystyczna odpowiedź całkowita (ang. *stringent complete response*); SOC - opieka standardowa (ang. *standard of care*); TTR - czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (ang. *time to response*); VGPR - bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. *very good partial response*); \* chyba że w badaniach interwencyjnych nie zawężano koszyka do wybranych kilku terapii.

# 1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych elranatamabu (Elrexfio®, Pfizer; ELR) w monoterapii w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytoowego (ang. *plasma cell myeloma*, PCM, *multiple myeloma*, MM) u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący (ang. *immunomodulatory drug*, IMiD) i inhibitor proteasomu (ang. *proteasome inhibitor*, PI) oraz przeciwciało anty-CD38 (ang. *anti CD38 monoclonal antibody*, CD38Moab), z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia.

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

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

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

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



## 2 Problem zdrowotny

### 2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Szpiczak plazmocytowy/ mnogi (łac. *myeloma plasmocyticum*, *myeloma multiplex*; ang. *plasma cell myeloma*, PCM, *multiple myeloma*, MM) to przebiegająca wieloetapowo choroba nowotworowa charakteryzująca się niekontrolowaną, wielogniskową proliferacją i gromadzeniem monoklonalnych plazmocytów w szpiku, wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę lub same monoklonalne łańcuchy lekkie immunoglobulin (tzw. białko M) i powodujących uszkodzenia narządowe (TLI teklistamab, MP Szpiczak).

#### 2.1.1 Etiologia i patogeneza

Etiopatogeneza MM pozostaje nie została w pełni poznana. Czynniki zwiększające ryzyko szpiczaka plazmocytoowego zebrano w poniższej tabeli. Pewną rolę przypisuje się czynnikom genetycznym<sup>1</sup> i długotrwałej stymulacji antygenowej w przebiegu zakażeń bakteryjnych lub wirusowych. Znaczenie może mieć długotrwała ekspozycja na promieniowanie jonizujące, benzen, azbest, środki ochrony roślin i inne substancje toksyczne stosowane w przemyśle chemicznym (Szczeklik 2022).

Tab. 2. Czynniki zwiększające ryzyko szpiczaka plazmocytoowego (Iskierka-Jażdżewska 2015, Szpiczak przewodnik, APD Sarclisa – Zlecenie nr 87/2022).

<b>Czynniki zwiększające ryzyko szpiczaka plazmocytoowego</b>	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 PCM jest kilkietapowy. Typowo nowotwór ten stopniowo ewoluuje od wczesnego i bezobjawowego stadium gammopatii monoklonalnej o nieokreślonym znaczeniu (ang. *Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance*, MGUS; prawdopodobnie MGUS poprzedza wystąpienie szpiczaka plazmocytoowego u wszystkich chorych, jednak ze względu na brak objawów klinicznych najczęściej pozostaje nierozpoznana), przez objawowego szpiczaka plazmocytoowego, do końcowej fazy białaczki plazmocytoowej, która występuje tylko u części chorych (PTOK 2020).

Wstępny etap patogenezy jest prawdopodobnie konsekwencją przewlekłej stymulacji antygenowej związanej z infekcjami, chorobami przewlekłymi lub narażeniem na karcynogeny chemiczne oraz promieniowanie i polega na powstaniu licznych łagodnych klonów plazmocytów. Następnie, przy udziale translokacji obejmujących różne onkogeny i sekwencje wzmacniające ekspresję w obrębie genów łańcucha ciężkiego immunoglobulin (IgH), rozwija się MGUS. Drugą, alternatywną do translokacji z udziałem genów IgH drogą

<sup>1</sup> Ryzyko zachorowania na szpiczaka plazmocytoowego u krewnych pierwszego stopnia pacjentów z tym rozpoznaniem jest prawie 4-krotnie wyższe (PTOK 2020).

transformacji nowotworowej, bez poznanego mechanizmu transformacji, jest wytworzenie kariotypu hyperdiploidalnego (PTOK 2020).

Już w bardzo wczesnym stadium rozwoju nowotworu plazmocytoowego obserwuje się zróżnicowanie na poziomie subklonalnym, któremu odpowiadają różnice w profilu mutacji somatycznych w poszczególnych populacjach komórek nowotworowych. Analiza mutacji somatycznych występujących w różnych układach i z odmienną częstością u pacjentów z MGUS, postacią bezobjawową/tłącą MM (ang. *smouldering multiple myeloma*, SMM) i szpiczakiem plazmocytoowym wskazuje, że w procesie rozwoju i progresji szpiczaka plazmocytoowego dochodzi do zaburzeń na różnych poziomach. Powodują one deregulację wspólnych szlaków sygnałowych w komórce nowotworowej, np. stwierdzanie częstych mutacji w obrębie genów uczestniczących w regulacji szlaku ERK (gen NRAS u 24% chorych, KRAS u 27% i BRAF u 4%). Poszczególne subklony różnią się agresywnością i podlegają konkurencji i selekcji w odpowiedzi na bodźce środowiskowe (PTOK 2020).

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

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

## 2.1.2 Klasyfikacja

Zgodnie z Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*, ICD) szpiczak plazmocytoowy ma kod C.90.0, Szpiczak plazmocytoowy (wg dziesiątej wersji ICD, ICD-10). Zgodnie z wersją 11-tą ICD, która jeszcze nie obowiązuje w Polsce, kod PCM to 2A83.1.

Zgodnie z klasyfikacją WHO nowotworów wywodzących się z komórki plazmatycznej wykorzystywaną klinicznie do szpiczaka plazmatyczno-komórkowego należą: szpiczak bezobjawowy (tłący), szpiczak niewydzielający i białaczka plazmatyczno-komórkowa (PGSz 2022/23).

Do oceny stadium zaawansowania klinicznego szpiczaka plazmocytoowego opracowano (PGSz 2022/23):

- klasyfikację Duriego i Salmona z 1975 r. oceniającą masę nowotworu w oparciu o badanie stężenia hemoglobiny, wapnia, białka monoklonalnego w surowicy i zmiany osteolityczne w kościach;

- Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (ISS, *International Staging System*, tj. wprowadzona w 2005 r. klasyfikacja Greippa i wsp.), oparty na stężeniach w surowicy B<sub>2</sub>-mikroglobuliny (B2-M) i albuminy
- oraz nowszy Zmodyfikowany Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (R-ISS, *Revised International Staging System*), który poza dotychczas stosowanymi w skali ISS parametrami (stężeniem B2-mikroglobuliny 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) powyżej normy)
- i najnowszą drugą rewizję ISS - R2-ISS, która dodaje amp1q i usuwa t(14;16), ze względu na brak istotności w analizie wielowariantowej wykonanej na grupie ponad 7000 chorych na szpiczaka plazmocytoowego.

We współczesnej praktyce powinna być stosowana przede wszystkim klasyfikacja R-ISS (a obecnie R2-ISS). W sytuacji gdy u pacjenta nie określono cytogenetycznych czynników ryzyka, do oceny zaawansowania należy używać klasyfikacji ISS. Klasyfikacja Duriego i Salmona ma obecnie głównie znaczenie historyczne (PTOK 2020). Podział kategorii rokowniczych szpiczaka plazmocytoowego w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego wg ISS oraz jego rewizji przedstawiono w rozdz. 2.1.4 w Tab. 6.

Do wariantów szpiczaka plazmocytoowego według WHO 2016 należą (Szczeklik 2022):

1. **Szpiczak bezobjawowy (tłący)** (ang. *smouldering/ asymptomatic multiple myeloma*, SMM/ AMM) – jest 10 razy rzadszy od szpiczaka plazmocytoowego i cechuje go na ogół bezobjawowy lub skąpoobjawowy przebieg. Według IMWG jest odrębną jednostką chorobową a nie wariantem objawowego szpiczaka plazmocytoowego. Ryzyko progresji do postaci objawowej wynosi ok. 10%/rok w ciągu pierwszych 5 lat, 3%/rok w następnych 5 latach, a w kolejnych 1,5%/rok. Obecnie nie zaleca się leczenia chorych na tę odmianę szpiczaka. Należy ich jedynie ściśle monitorować pod kątem progresji choroby co 3-6 mies. Próby wczesnej interwencji terapeutycznej (w ramach badań klinicznych) mogą być uzasadnione w grupie chorych o dużym ryzyku progresji.
2. **Szpiczak niewydzielający** (ang. *non-secretory myeloma*, NSMM) – stanowi 1-3% przypadków szpiczaka plazmocytoowego. Nie stwierdza się obecności białka monoklonalnego w immunofiksacji surowicy i moczu. W 2/3 przypadków występuje jednak zwiększone stężenie monoklonalnych sFLC i/lub nieprawidłowy stosunek sFLC κ/λ, co umożliwia monitorowanie choroby (tj. szpiczak plazmocytoowym minimalnie lub skąpo wydzielający). Klinicznie nie różni się znacząco od szpiczaka wydzielającego. Tylko 15% szpiczaka niewydzielającego jest jednocześnie niewytwarzająca (tj. nie stwierdza się obecności białka monoklonalnego w cytoplazmie plazmocytoów w badaniu immunohistochemicznym).
3. **Białaczka plazmocytoowa** (ang. *plasma cell leukemia*, PCL) – stanowi najbardziej zaawansowane stadium szpiczaka, rozpoznawana, gdy liczba nowotworowych plazmocytoów we krwi przekracza 2000/μl lub ≥5% krążących leukocytów u chorego spełniającego kryteria rozpoznania PCM. Wyróżnia się białaczkę plazmocytoową pierwotną (*de novo*, 2% PCM) i wtórną, która występuje jako schyłkowe stadium szpiczaka plazmocytoowego (1%). Obie postaci przebiegają agresywnie i w obu obserwuje się inaktywację *TP53* przez jego mutację lub delecję 17p, co się wiąże ze

złym rokowaniem i krótkim czasem przeżycia, zwłaszcza w postaci wtórnej. Mediana czasu przeżycia wynosi w dużych retrospektywnych badaniach obserwacyjnych ok. 33 mies. w postaciach pierwotnych i <6 mies. w postaciach wtórnych.

### 2.1.3 Rozpoznawanie

Warunkiem rozpoznania szpiczaka plazmocytozowego jest wykazanie obecności klonalnych plazmocytozów za pomocą badania immunofenotypowego szpiku lub badania immunohistochemicznego trepanobiopsji, bądź biopsji tkankowej pozaszpiczowego guza plazmocytozowego. Ocena klonalności polega na wykazaniu zaburzonej proporcji plazmocytozów kappa dodatnich do plazmocytozów lambda dodatnich na podstawie badania immunohistochemicznego trepanobiopsji. Cytometria nie jest preferowaną metodą określania odsetka plazmocytozów, a jedynie oceny ich klonalności poprzez określenie stosunku kappa/lambda oraz aberrantnego fenotypu plazmocytozów szpiczakowych. Biopsja aspiracyjna z oceną cytologiczną jest badaniem pomocniczym i nie może stanowić podstawy rozpoznania szpiczaka. W przypadku dysproporcji w ocenie odsetka plazmocytozów między trepanobiopsją a rozmazem szpiku, za wartość wiążącą uznaje się wartość wyższą. Obecność białka monoklonalnego nie jest niezbędna do rozpoznania szpiczaka plazmocytozowego (PGSz 2022/23).

Szpiczaka plazmocytozowego rozpoznaje się w przypadku stwierdzenia obecności co najmniej jednego z objawów SLiM CRAB, który jest skutkiem klonalnego rozrostu plazmocytozów i tym samym nie może być tłumaczony innym zaburzeniem lub chorobą towarzyszącą – patrz tabela poniżej (PGSz 2022/23).

Tab. 3. Zmodyfikowane kryteria narządowego uszkodzenia związanego ze szpiczakiem plazmocytozowym (SLiM CRAB; PGSz 2022/23).

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

Szpiczaka odosobnionego (*plasmocytoma*) rozpoznaje się poprzez stwierdzenie klonalnego nacieku plazmocytoz w biopsji tkankowej pojedynczego guza (kości lub tkanki miękkiej), przy braku innych zmian naciekowych stwierdzanych w badaniach obrazowych oraz narządowego uszkodzenia wynikającego z klonalnego rozrostu plazmocytoz (SLiM CRAB) – patrz tabela wyżej (PGSz 2022/23).

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

Poza MGUS w rozpoznaniu różnicowym należy uwzględnić (Szczeklik 2022):

- reaktywną plazmocytozę poliklonalną (odczyn plazmocytowy) w przebiegu zakażeń – odsetek plazmocytoz w szpiku <10%, nie występuje białko M;
- hipergammaglobulinemię poliklonalną;
- nowotwory dające przerzuty do kości (np. rak nerki, rak piersi, niedrobnokomórkowy rak płuca, rak gruczołu krokowego);
- niewydolność nerek o innej etiologii u chorego z MGUS lub SSM – w przypadku choroby nerek (w tym zespołu nerczycowego) u chorego ze stężeniem sFLC <500 mg/l należy rozważyć biopsję nerki w celu ustalenia związku gammopatii z obserwowanym uszkodzeniem nerek.

Tab. 4. Kryteria rozpoznania gammopatii monoklonalnej o nieokreślonym znaczeniu (MGUS) i szpiczaka bezobjawowego (PGSz 2022/23).

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

MGUS (nie-IgM)	MGUS (IgM)	MGUS (kappa lub lambda)	Szpiczak bezobjawowy
	wynikających z obecności choroby limfoproliferacyjnej		

Do badań pomocniczych zgodnie z Interną Szczeklika należą: morfologia krwi obwodowej, badania białek surowicy i moczu, badani cytologiczne (biopsja aspiracyjna) i histologiczne (trepanobiopsja) szpiku, badania cytogenetyczne i molekularne (analiza prążkowa klasyczna lub techniką FISH; ponieważ w przebiegu choroby mogą się pojawiać wtórne aberracje chromosomowe, badania cytogenetyczne w kierunku tych zaburzeń należy powtarzać przy każdym nawrocie choroby przed rozpoczęciem kolejnej linii leczenia) oraz inne badania laboratoryjne (jak OB. >40 mm po 1 h, krioglobulinemia, hiperkalcemia, zwiększone stężenie w surowicy kwasu moczowego i kreatyniny, zwiększone stężenie B2-mikroglobuliny w surowicy, zwiększone stężenie białka C-reaktywnego i IL-6 oraz zwiększona aktywność LDH w surowicy) jak również badania obrazowe (RTG kości lub TK, MR i PET-TK) (Szczekliki 2022).

W celu racjonalnego postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u chorych na szpiczaka plazmocytozy należy określić czynniki prognostyczne – patrz tabela poniżej. Markery prognostyczne służą do identyfikacji pacjentów, u których występuje ryzyko niekorzystnego przebiegu choroby i skróconego całkowitego czasu przeżycia (PGSz 2022/23).

Tab. 5. Grupy ryzyka cytogenetycznego (PGSz 2022/23).

	Wysokie ryzyko	Standardowe ryzyko
wg MayoClinic (mSMART 3.0)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• t (4;14)</li> <li>• t (14 ;16)</li> <li>• t (14;2 0)</li> <li>• Del 17p</li> <li>• Mutacje TP53</li> <li>• Amp 1q</li> <li>• RISS-3</li> <li>• wysoki indeks proliferacyjny - komórki plazmatyczne w fazie S</li> <li>• niekorzystna sygnatura w met. GEP</li> <li>• „double hit”: dowolne 2 anomalie genetyczne wysokiego ryzyka</li> <li>• „triple hit”: dowolne 3 lub więcej anomalie genetyczne wysokiego ryzyka</li> </ul>	<p>Wszystkie inne, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trisomie</li> <li>• t(1 1;1 4)</li> <li>• t(6 ;14)</li> </ul>
wg <i>International Myeloma Working Group (IMWG)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• niekorzystna sygnatura w met. GEP*</li> <li>• cytogenetyka: del(13p)</li> <li>• kariotyp niehiperdiploidalny</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• inne zmiany, w tym t(6;14), t(11;14)</li> </ul>

GEP - badanie profilu ekspresji genów.

## 2.1.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

### Obraz kliniczny

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

Do objawów szpiczaka należą (MP szpiczak, Szczeklik 2022):

- 1) objawy ogólne – osłabienie (32%) i utrata masy ciała (24%);
- 2) ból kostny (najczęstszy objaw, u 60-70% chorych) – zlokalizowany w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, miednicy, żebrach, rzadziej czaszce i kościach długich, wywołany przez zmiany osteolityczne i patologiczne złamania kości (np. złamania kompresyjne kręgow);
- 3) objawy neurologiczne – wskutek ucisku lub uszkodzenia rdzenia kręgowego, korzeni nerwów rdzeniowych lub nerwów czaszkowych przez złamania patologiczne (np. kręgow) lub bezpośrednio przez guz nowotworowy: najczęściej radikulopatia, czasem niedowłady, porażenia kończyn, nietrzymanie moczu lub stolca; polineuropatia obwodowa czuciowa lub czuciowo-ruchowa, symetryczna i dystalna, rzadka przy rozpoznaniu (<10%), częstsza u chorych ze współistniejącą amyloidozą łańcuchów lekkich immunoglobulin i w zespole POEMS oraz u chorych leczonych lekami neurotoksycznymi (talidomid, bortezomib; do 75%)
- 4) objawy niedokrwistości (~70%);
- 5) objawy hiperkalcemii i jej następstw (10-20%);
- 6) nawracające zakażenia bakteryjne układu oddechowego i moczowego oraz wirusowe (grypa, półpasiec) – wskutek zmniejszonego stężenia prawidłowych (poliklonalnych) immunoglobulin, a także zaburzeń komórek dendrytycznych i subpopulacji limfocytów T oraz stosowanego leczenia i powikłań narządowych;
- 7) objawy niewydolności nerek – u ~30% chorych w chwili rozpoznania PCM, później do 50%; najczęściej jest to tzw. nefropatia wateczkowa przebiegająca klinicznie jako ostre uszkodzenie nerek (cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek spowodowane wewnątrzcewkowymi wateczkami powstałymi z łańcuchów lekkich w moczu);
- 8) objawy zespołu nadmiernej lepkości (u <10% chorych): najczęściej skaza krwotoczna (krwawienia z nosa i dziąseł, plamica), pogorszenie ostrości wzroku, objawy ze strony OUN (ból głowy, nagła głuchota, zawroty głowy, ataksja, oczopląs, zaburzenia świadomości), zaostrenie niewydolności serca; największe ryzyko występuje w szpiczaku IgA (ok. 25%), gdyż immunoglobulina ta łatwo polimeryzuje i zamyka naczynia mikrokrążenia, co powoduje upośledzenia czynności różnych narządów;
- 9) rzadziej: guzy plazmocytowe pozaszpikowe (7-13%), objawy współistniejącej amyloidozy AL (u ok. 10%), powiększenie wątroby (4%), obwodowych węzłów chłonnych i śledziony (1%), zespół Fanconiego.

Niespecyficzność najczęstszych objawów jest przyczyną częstego rozpoznawania szpiczaka plazmocytowego w bardzo zaawansowanym stadium (PTOK 2020).

### Przebieg naturalny i rokowanie

Szpiczak plazmocytowy stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych i ok. 14% nowotworów układu krwiotwórczego. Rozwój szpiczaka jest kilkietapowy (Szczeklik 2022). Czas między pojawieniem się pierwszych zmian genetycznych i unieśmiertelnieniem komórki B centrum rozrodczego grudki chłonnej a wystąpieniem pełnoobjawowej choroby wynosi 20-30 lat, a nawet dłużej (Szczeklik 2026). Choroba rozwija się zwykle z bezobjawowej gammapatii monoklonalnej o nieokreślonym znaczeniu (MGUS - „wczesna” postać szpiczaka), którą rozpoznaje się u ponad 3% osób powyżej 50. roku życia, z prawdopodobieństwem zamiany w szpiczaka wynoszącym 1% rocznie. U części pacjentów rozpoznajemy tak zwanego tłącego się szpiczaka, który jest stanem przejściowym między MGUS a pełnoobjawowym szpiczakiem. Ryzyko przemiany postaci bezobjawowej do postaci objawowej szpiczaka wynosi 10% rocznie w ciągu pierwszych 5 lat od rozpoznania, następnie ulega zmniejszeniu. Średnia wieku chorych wynosi w momencie diagnozy 60-65 lat, a około 2% pacjentów to chorzy poniżej 40. roku życia (KRN - szpiczak).

Chorzy ze szpiczakiem bezobjawowym (~10-15%) mają łagodny przebieg choroby i często nie wymagają leczenia (MP szpiczak). Z kolei chorzy z objawowym szpiczakiem plazmocytowym bez leczenia żyją krócej niż 1 rok. Leczenie umożliwia uzyskanie remisji i wydłużenie przeżycia wolnego od choroby oraz przeżycia całkowitego (Szczeklik 2022). Szpiczak plazmocytowy mimo stosowania nowoczesnych terapii pozostaje chorobą nieuleczalną i nawrotową (PGSz 2022/2023). U większości pacjentów choroba postępuje lub nawraca po kolejnych liniach leczenia (MP szpiczak). Przebyta terapia usuwając kłony lekowrażliwe, zwalnia zasoby niszy szpiczkowej dla klonów agresywnych, czemu towarzyszy kumulacja aberracji wywołana niestabilnością genomu, co implikuje konieczność sekwencyjnego stosowania wielolekowych terapii o możliwie najwyższej skuteczności wobec różnorodnych klonów szpiczaka (PGSz 2022/2023). Wyniki leczenia każdego kolejnego nawrotu są gorsze (Szczeklik 2022). O ile odpowiedź na leczenie pierwszoliniowe u większości chorych zwykle przekracza 3 lata, to czas jej trwania skraca się po każdym kolejnym nawrocie lub progresji (PGSz 2022/2023). Najczęstszą przyczyną zgonu są zakażenia. Mediana czasu przeżycia chorych z objawową postępującą postacią choroby nie przekraczała dawniej 3-4 lat, ale ostatnio dzięki wprowadzeniu nowych leków wydłużyła się do 5-7 lat, zwłaszcza w grupie młodszych chorych. Szacuje się, że mediana przeżycia chorych, u których obecnie rozpoznaje się szpiczaka plazmocytowego, wyniesie dzięki nowym lekom 10 lat (Szczeklik 2022).

W 2005 r. opublikowano prosty system klasyfikacji stadiów zaawansowania MM oparty na stężeniach w surowicy  $\beta_2$ -mikroglobuliny i albuminy – system ISS. U pacjentów w I stadium choroby ( $\beta_2$ -mikroglobulina  $<3,5$  mg/l i albumina  $>35$  g/l) mediana przeżycia wynosi 62 miesiące, podczas gdy w przypadku grupy w III stadium ( $\beta_2$ -mikroglobulina  $>5,5$  mg/l), o najgorszym rokowaniu, mediana przeżycia wynosi jedynie 29 miesięcy. W odniesieniu do zmodyfikowanego systemu oceny zaawansowania ISS (R-ISS) 5-letnie przeżycia wynoszą odpowiednio 82% dla R-ISS I, 62% dla R-ISS II oraz 40% dla R-ISS III. Według propozycji klasyfikacji R2-ISS do każdej cechy ryzyka przypisano wartość zgodnie z jej wpływem na OS (ISS-III - 1,5 pkt., ISS-II, del(17p), podwyższone stężenie LDH - po 1 pkt. i amp1q - 0,5 pkt.). Pacjentów podzielono na cztery grupy ryzyka grupy według łącznej punktacji addytywnej: niska (R2-ISS-I, 19,2%, 0 pkt), pośrednio-niska (II, 30,8%, 0,5-1 pkt), pośrednio-wysoka (III, 41,2%, 1,5-2,5 pkt), wysoka (IV, 8,8%, 3-5 punktów). Mediana OS nie została osiągnięta w grupie niskiego ryzyka w porównaniu z 109,2 miesiący w grupie pośrednio-niskiego ryzyka. W grupie pośrednio-wysokiego wynosiła 68,5 miesiąca w porównaniu z 37,9 miesiąca w grupie



wysokiego ryzyka. Mediany PFS wynosiły odpowiednio 68 vs. 45,5 vs. 30,2 vs. 19,9 miesięcy (PGSz 2022/23).

Przeżycie całkowite zmniejsza się w miarę gdy pacjent progresuje do kolejnych linii leczenia – u pacjentów po dwóch lub więcej liniach leczenia mediana przeżycia całkowitego wynosi od 15,6 mies. do 20,5 mies. (NICE TA658).

**Tab. 6. Stopnie zaawansowania szpiczaka plazmocytozowego wg ISS/ R-ISS i R2-ISS oraz przeżycie w poszczególnych stadiach (PGSz 2022/23).**

Stadium	Parametr	Przeżycie
Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (ISS)		Mediana czasu przeżycia
1	$\beta_2$ -M < 3,5 mg/l albumina > 3,5 g/dl	62 mies.
2	$\beta_2$ -M < 3,5 mg/l albumina < 3,5 g/dl lub $\beta_2$ -M 3,5-5,5 mg/l	44 mies.
3	$\beta_2$ -M > 5,5 mg/l	29 mies.
Zmodyfikowany Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (R-ISS)		Odsetek przeżycia 5-letniego
R-ISS 1	$\beta_2$ -M < 3,5 mg/l albumina > 3,5 g/dl brak aberracji wysokiego ryzyka (patrz R-ISS 3) stężenie LDH w normie	82%
R-ISS 2	niespełniający kryteriów R-ISS 1 lub R-ISS 3	62%
R-ISS 3	$\beta_2$ -M > 5,5 mg/l i del(17p) i/lub t(4;14) i/lub t(14;16) lub/i LDH powyżej normy	40%
Druga rewizja ISS - R2-ISS		Mediana OS/PFS
R2-ISS-I	niska grupa ryzyka (0 pkt*)	nie osiągnięto/68 mies.
R2-ISS-II	pośrednio-niska (0,5-1 pkt)	109,2 mies./45,5 mies.
R2-ISS-III	pośrednio-wysoka (1,5-2,5 pkt)	68,5 mies./30,2 mies.
R2-ISS-IV	wysoka (3-5 punktów)	37,9 mies./19,9 mies.

$\beta_2$ -M -  $\beta_2$ -mikroglobulina; \* opis w tekście nad tabelą.

Na podstawie wieloletnich, wielośrodkowych badań, zostały zdefiniowane najczęściej występujące, znaczące klinicznie aberracje, wykrywane w nowotworowych komórkach plazmatycznych metodą FISH. Obecnie różne grupy ekspertów podkreślają wagę aberracji dodatkowych, występujących niezależnie bądź wspólnie z innymi zaburzeniami – patrz tabela poniżej. Ponadto w ostatnich latach pojawiły się dane, wskazujące na związek powielenia fragmentu krótkiego ramienia chromosomu 1 (1p21) lub/i delecji fragmentu jego długiego ramienia (1q21) z pogorszeniem rokowania, co znalazło odbicie w wytycznych ESMO (*European Society for Medical Oncology*) i IMGW (*International Myeloma Working Group*) (PGSz 2022/2023).

Tab. 7. Znaczenie kliniczne i częstość występowania aberracji cytogenetycznych w szpiczaku plazmocytowym (PGSz 2022/23).

Aberracja	Częstość występowania	Przebieg choroby i rokowanie	Częstotliwość wykonywania oznaczenia
17p13 (delecja TP53)	w chwili diagnozy < 10%, w chorobie zaawansowanej > 30%	niekorzystne rokowanie, bardziej agresywny przebieg, krótki okres trwania odpowiedzi na wysokodawkową chemioterapię możliwe zajęcie OUN	Powtarzać w razie potrzeby*
14q32 (rearanżacja IGH) z CCND1 (11q13) t(11;14) z CCND2 (12p13) t(12;14) z CCND3 (6p21) t(6;14)	ok. 15% < 1% 2-4%	standardowe rokowanie	Jednorazowo
14q32 (rearanżacja IGH) z FGFR3/MMSET (4p16) t(4;14)	15-20%	pośrednie rokowanie przy terapii bortezomibem niekorzystne rokowanie, krótki okres remisji po wysokodawkowej chemioterapii	Jednorazowo
14q32 (rearanżacja IGH) z MAFC (16q23) t(14;16)	5-7%	niekorzystne rokowanie	Jednorazowo
14q32 (rearanżacja IGH) z MAFB (20q11) t(14;20)	ok. 2%	niekorzystne rokowanie	Jednorazowo
8q24 (aberracje MYC) fuzja IGH-MYC inne aberracje	1-3% 10-20%	występuje w bardziej zaawansowanych stadiach niekorzystne rokowanie?	Powtarzać w razie potrzeby*
Aberracje 1q/1p (powielenie 1q21 delecja 1p21)	w chwili diagnozy 30-40%, w chorobie zaawansowanej > 70%	niekorzystne rokowanie? wyższe ryzyko progresji może współwystępować z innymi czynnikami niekorzystnie rokującymi, jak t(4;14)	Powtarzać w razie potrzeby*
Delecja/monosomia 13 (delecja DLEU1)	40-50%	niekorzystne rokowanie, jeśli utrata jest widoczna w obrazie kariotypowym	Jednorazowo
Hipodiploidia (< 44 chr/kom) Hipotetraploidia (< 88 chr/kom)	13-20%	niekorzystne rokowanie, wysokie ryzyko progresji	Powtarzać w razie potrzeby*
Hiperdiploidia (trisomie 3, 5, 7, 9, 11, 15, 21 – obecne co najmniej dwie)	40-50%	tendencja do łagodniejszego przebiegu	Jednorazowo

\* zmiana obrazu klinicznego, progresja.

Ponadto na prognozy pacjentów z RRMM może również negatywnie wpływać liczba wcześniejszych linii terapii, agresywność nawrotu, pozostałości toksyczności z wcześniejszego leczenia, skumulowane uszkodzenie narządów, i inne choroby współistniejące (Palumbo 2015a).

Sam nawrót lub oporność wiąże się ze złym rokowaniem. Ponieważ pacjenci stają się oporni na więcej niż jedną klasę leków, wskaźniki odpowiedzi i przeżycie zmniejszają się (Costa 2023, Goel 2023). Retrospektywna analiza oporności na leki i przeżycia pacjentów z RRMM wykazała, że mediana przeżycia całkowitego (ang. *median overall survival*, mOS) i mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *median progression-free survival*, mPFS) zmniejszały się wraz ze wzrostem oporności na schematy leczenia – mOS i mPFS u pacjentów opornych na więcej niż trzy klasy leków były ponad dwukrotnie niższe niż u pacjentów opornych tylko na jedną klasę leków (odpowiednio 28,7 miesiąca vs 63,1 miesiąca i 6,0 miesiąca vs 21,9 miesiąca) (Goel 2023). Ponadto wieloczynnikowe analizy charakterystyki choroby i leczenia wskazują na silny związek między opornością na lek a odsetkiem obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR) i mPFS ( $p < 0,001$  dla obu porównań; patrz tabela poniżej; Costa 2023).

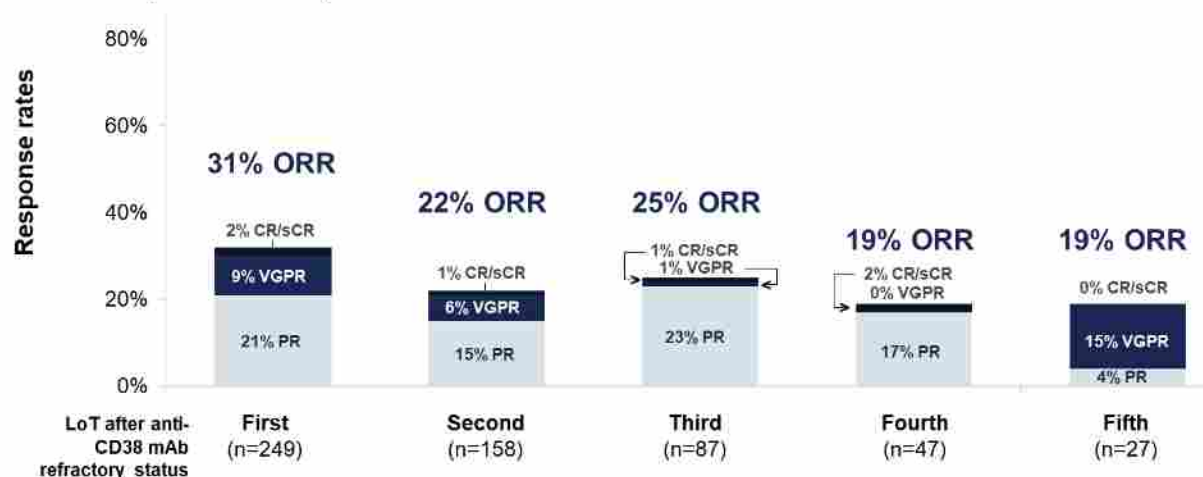
Tab. 8. Wskaźniki odpowiedzi i PFS wraz ze wzrostem oporności na klasy leków (Costa 2023).

	Brak oporności lub oporność na 1 klasę	Oporność na dwie klasy leków	Oporność na trzy klasy leków
ORR, %	74%	53%	23%
mPFS, miesiące	17,8	7,2	3,0

Odkrycia te podkreślają, że ekspozycja lub oporność na wcześniejsze klasy terapii jest kluczowym wyznacznikiem wyników pacjentów i kluczowym czynnikiem niezaspokojonej potrzeby w MM.

W badaniu MAMMOTH z udziałem pacjentów opornych na jedno mAb anty-CD38 oraz PI i/lub IMiD (N=275), mOS wyniosła mniej niż rok – 11,2 miesiąca (95 CI: 5,4; 17,1). Długość przeżycia skracała się wraz ze wzrostem poziomu oporności, z mOS wynoszącą 9,2 miesiąca (95%CI: 7,1; 11,2) dla pacjentów z potrójną lub poczwórną opornością i 5,6 miesiąca (95%CI: 3,5; 7,8) dla pacjentów z pentaopornością na leczenie. Wśród pacjentów otrzymujących leczenie po uzyskaniu oporności na mAb anty-CD38 ( $T_0$ ), mOS wyniosła 9,3 miesiąca (95%CI: 8,1; 10,6), a mediana PFS – 3,4 miesiąca (95%CI: 2,8; 4,0). Odsetek odpowiedzi na leczenie (ang. *overall response rate*, ORR) wyniósł 47% we wszystkich liniach leczenia w całej populacji. Zarówno ORR, jak i głębokość odpowiedzi zmniejszały się z każdym kolejnym schematem po  $T_0$ , od 31% w pierwszej linii do 19% w piątej linii (Gandhi 2019a). Chorzy z TCR z badania MAMMOTH mieli mOS wynoszącą 10,3 miesiąca (95%CI: 6,3; 14,2), przy czym 48% pacjentów było opornych na pomalidomid, a 24% na karfilzomib; osoby z pentaopornością miały mOS 6,9 miesiąca (95%CI: 4,9; 8,9 miesiąca), przy czym wszyscy pacjenci byli oporni na pomalidomid i karfilzomib (Bal 2021).

Rys. 1. Zmniejszający się ORR w kolejnych liniach terapii u pacjentów opornych na mAb w badaniu MAMMOTH (Gandhi 2019a).



CR - odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); mAb - przeciwciało monoklonalne (ang. *monoclonal antibody*); ORR - odsetek odpowiedzi na leczenie (ang. *overall response rate*); PR - odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); sCR - rygorystyczna odpowiedź całkowita (ang. *stringent complete response*); VGPR - bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. *very good partial response*).

W amerykańskiej analizie retrospektywnej elektronicznej dokumentacji medycznej z bazy danych COTA, pacjenci z chorobą oporną na dwie klasy leków (ang. *double-class refractory*, DCR) mieli mOS 22,3 miesiąca, medianę czasu trwania leczenia (ang. *median duration of treatment*, mDoT) 3,3 miesiąca i medianę czasu do następnego leczenia (ang. *median time-to-next treatment*, mTTNT) 4,1 miesiąca (Wang 2021). W populacji pacjentów z chorobą oporną na trzy klasy leków (ang. *triple-class refractory*, TCR) wyniki były gorsze – mOS wyniosła 11,6 miesiąca, mDoT 2,8 miesiąca, a mTTNT 3,2 miesiąca. Bortezomib (75,7% TCR) i lenalidomid (83,2% TCR) były najczęstszymi lekami, na które pacjenci byli oporni (Wang 2022).

Zgodnie z retrospektywnym badaniem belgijskim pacjentów po TCE z co najmniej trzema wcześniejszymi LoT (45% opornych na 4 do 5 terapii), mOS wyniosła 9,79 miesiąca, mPFS 3,42 miesiąca, a mTTNT 3,61 miesiąca. W tych rzeczywistych warunkach wyższy status oporności, krótszy czas trwania wcześniejszych linii leczenia i krótszy czas do progresji (ang. *time-to-progression*, TTP) w poprzedniej linii zostały zidentyfikowane jako złe czynniki prognostyczne zarówno dla OS, jak i PFS (Delforge 2021).

W globalnym prospektywnym badaniu obserwacyjnym LocoMMotion u pacjentów z TCE (z co najmniej trzema wcześniejszymi LoT) lub pacjentami z DCR (opornymi na PI i IMiD) mPFS wyniosła 4,6 miesiąca (95%CI: 3,9; 5,6) i mOS 12,4 miesiąca (95%CI: 10,3; niemożliwy do oceny [ang. *not evaluable*, NE]). Większość pacjentów (73,8%) miało TCR; pomalidomid, karfilzomib i daratumumab były najczęstszym standardem opieki (SoC) z IMiD, PI i mAb anti-CD38 stosowanymi odpowiednio u 29,8%, 25,4% i 9,3% pacjentów. To badanie przedstawia wyniki obserwowane w rzeczywistej europejskiej populacji pacjentów z TCE RRMM otrzymujących obecnie dostępne terapie (Mateos 2022a).

Podobne wyniki przeżycia odnotowano u pacjentów z TCE MM z czeskiego rejestru, w którym 63,9% miało chorobę TCR, a 20,5% miało chorobę pięciooporną. Mediany PFS i OS w tej populacji pacjentów wynosiły odpowiednio 6,2 i 14,2 miesiąca (Maisnar 2022).

W amerykańskim badaniu przeprowadzonym przez *Flatiron Health EHR*, u pacjentów z TCE z RRMM (73% TCR i 21% pentaopornych) wykazano niski ORR wynoszący 18,3% (95%CI: 11,41; 25,26), krótki PFS wynoszący 3,5 miesiąca (95%CI: 2,3; 4,8) i mOS 15,8 miesiąca (95%CI: 9,9; do 26,0). W tej populacji TCE 7,3% miało TCR, przy czym pacjenci byli oporni na bortezomib (70%), karfilzomib (45,8), lenalidomid (82,5%), pomalidomid (50,8%), daratumumab (91,6%) (Kim 2021).

Na świecie istnieją już skuteczne terapie pozwalające przedłużyć życie pacjentom ze szpiczakiem nawet o kilkanaście lat. W Polsce można przedłużyć życie pacjentowi zaledwie o 3 - 6 lat. Tymczasem w Stanach Zjednoczonych ten sam pacjent może przeżyć nawet 20 lat. W Polsce dostęp do leków nowej generacji w leczeniu szpiczaka jest ograniczony, ze względu m.in. na kryteria włączenia do programu lekowego. Ponadto warto podkreślić, że wskazywane przeżycie polskich pacjentów, nawet do 6 lat, nie dotyczy chorych z nawrotem choroby. W tej populacji mediana czasu przeżycia wynosi 1,5 roku (Carita 2020).

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

Według SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*) w Stanach Zjednoczonych średnie 5-letnie przeżycie wynosiło 59,8% w latach 2013-2019. 5-letnie przeżycie w stadium miejscowym (ang. *localized*; 4% chorych) wyniosło 79,5% a w stadium z przerzutami odległymi (ang. *distant*; 96% chorych) – 59,0% (NCI SEER).

Zgodnie z publikacją Hlavecek 2023 u chorych z RRMM TCE, którzy dostali pierwsze leczenie po TCE, mediana jego trwania wyniosła 3,3 mies. Niewielu z tych chorych otrzymało leczenie kolejnej linii a 41,3% pacjentów zmarło. Nie ma standardowej opieki nad chorymi z RRMM TCE a prognozy dla nich pozostają słabe (Hlavecek 2023).

Przeżycia 5-letnie wśród pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym wzrosły z 31,9%/ 27,7% (względne/ obserwowane) w latach 2000-2005 do 42,7%/ 37,9% (względne/ obserwowane) w latach 2010-2015 – patrz tabela poniżej (KRN raporty).

**Tab. 9. Przeżycia 5-letnie pacjentów u chorych na szpiczaka w Polsce (NFZ raporty).\***

Zakres lat	Względne	Obserwowane
2000-2005	31,90%	27,70%
2005-2010	38,40%	33,50%
2010-2015	42,70%	37,90%

\* dotyczy kodu C90 - szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych.

Spośród 1,5 tys. rozpoznanych pacjentów (25% stanowiły osoby powyżej 75. roku życia) leczonych chemioterapią dedykowaną szpiczakowi plazmocytowemu w latach 2016-2018 r.

(dotyczy schematów niestosowanych w programach lekowych<sup>2</sup>) ok. 20% zmarło w ciągu roku od daty pierwszego świadczenia udzielonego z powodu szpiczaka plazmocytozy, a dwóch lat nie przeżyło 32% pacjentów – patrz tabela poniżej. U pacjentów, którzy byli leczeni chemioterapią dedykowaną szpiczakowi i mieli przeszczepienie w latach 2016-2018 (449 chorych) odsetek zgonów w ciągu roku od daty pierwszego świadczenia udzielonego z powodu szpiczaka plazmocytozy wynosił 0,4% do 4,2% w okresie 2 lat. Zgodnie z raportem NFZ w systemie monitorowania programów terapeutycznych (SMPT) terapia pacjentów objętych w latach 2016-2018 programem lekowym średnio trwała 156 dni a główną przyczyną zakończenia terapii był zgon pacjenta (NFZ szpiczak).

Tab. 10. Łączne przeżycia pacjentów ze szpiczakiem rozpoznany w 2016 r., którzy w latach 2016-2018 byli leczeni chemioterapią dedykowaną szpiczakowi (NFZ szpiczak).\*

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

\* od daty początku pierwszego świadczenia udzielonego z powodu szpiczaka.

Dostęp do innowacyjnych terapii stosowanych w leczeniu szpiczaka plazmocytozy 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 plazmocytozy. Sytuacja ta wymaga pilnej poprawy (Carita 2020).

Obecnie w badaniach klinicznych, leki zarejestrowane kilka lat temu do leczenia opornych lub nawrotowych postaci szpiczaka, przesuwają się do wcześniejszych linii leczenia, tj. do drugiej, a nawet pierwszej, bo wtedy wyniki leczenia są najlepsze (IZWOZ 2019).

Udostępnianie pacjentom kolejnych nowoczesnych i skutecznych leków w leczeniu szpiczaka plazmocytozy powoduje, iż szpiczak może stać się chorobą przewlekłą.

<sup>2</sup> VTD (Bortezomibum, Thalidomidum, Dexamethasonum), VCD (Bortezomibum, Cyclophosphamidum, Dexamethasonum), CTD (Cyclophosphamidum, Thalidomidum, Dexamethasonum), MPV (Bortezomibum, Melphalanum, Prednisolonum), VD (Bortezomibum, Dexamethasonum), MPT (Melphalanum, Thalidomidum, Prednisolonum), MP (Melphalanum, Prednisolonum), CD (Cyclophosphamidum, Dexamethasonum), TD (Thalidomidum, Dexamethasonum), PAD (Bortezomibum, Doxorubicinum, Dexamethasonum), BP (Bendamustinum hydrochloridum, Prednisolonum), BVD (Bendamustinum hydrochloridum, Bortezomibum, Dexamethasonum), BTD (Bendamustinum hydrochloridum, Thalidomidum, Dexamethasonum).

## 2.1.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

### Epidemiologia

Szpiczak plazmocytowy stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych (KRN raporty, Szczeklik 2022) i ok. 14% nowotworów układu krwiotwórczego (Szczeklik 2022).. Na świecie rocznie odnotowuje się ok. 190 tys. nowych przypadków szpiczaka i ok. 120 tys. zgonów z jego powodu - MM stanowi 21 i 17 nowotwór odpowiednio pod względem zachorowalności i umieralności (GLOBOCAN 2022). Zapadalność roczna w Europie wynosi 4,5-6/100 000 (Szczeklik 2022).

W Polsce MM stanowi 20 i 19 nowotwór pod względem zachorowalności i umieralności – patrz tabela poniżej (GLOBOCAN 2022 PL). Szczyt zachorowań i zgonów przypada na 70-74 r.ż. chorych – patrz wykresy poniżej (dane dla Polski za 2021 r., KRN raporty).

Tab. 11. Epidemiologia szpiczaka mnogiego w Polsce w 2022 r. (GLOBOCAN 2022 PL).

Zapadalność - nowe przypadki (skumulowane ryzyko)	Umieralność - liczba (skumulowane ryzyko)	5-letnia chorobowość - liczba (odsetek na 100 tys. osób)
2 433 (0,34)*	1 787 (0,23)**	7231 (1,2)

\* 1,2% wszystkich nowotworów (20. miejsce); \*\* 1,5% wszystkich nowotworów (19. miejsce).

Rys. 2. Liczba zachorowań na szpiczaka plazmocytozy i nowotwory z komórek plazmatycznych według grup wieku w Polsce w 2021 r. (KRN raporty).



Rys. 3. Liczba zgonów na szpiczaka plazmocytozy i nowotwory z komórek plazmatycznych według grup wieku w Polsce w 2021 r. (KRN raporty).



W programie lekowym leczenia szpiczaka (B54) w 2022 leczonych było: 2 chorych w grupie wiekowej  $\geq 25$  i  $< 30$  lat, 4 –  $\geq 30$  i  $< 35$  lat, 7 –  $\geq 35$  i  $< 40$ , 38 –  $\geq 40$  i  $< 45$ , 72 –  $\geq 45$  i  $< 50$ , 96 –  $\geq 50$  i  $< 55$ , 228 –  $\geq 55$  i  $< 60$ , 378 –  $\geq 60$  i  $< 65$ , 613 –  $\geq 65$  i  $< 70$ , 877 –  $\geq 70$  i  $< 75$ , 609 –  $\geq 75$  i  $< 80$ , 338 –  $\geq 80$  i  $< 85$ , 135 –  $\geq 85$  i  $< 90$  i 12 –  $\geq 90$  i  $< 95$  oraz 3 –  $\geq 95$  (łącznie 3 412 chorych; MPZ).

Rys. 4. Rozkład wieku pacjentów w programach lekowych w Polsce w 2022 r. (MPZ).



Źródło: <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/programy-lekowe/>.

W USA spośród 144 922 pacjentów ze szpiczakiem mnogim w 2020 r. 37% (n=53176) otrzymało pierwszą linię terapii (ang. *lines of therapy*, LoT), 13% (n=19407) drugą linię, 4% (n=6481) trzecią linię, 1,1% (n=1649) czwartą linię i 0,2% (n=426) piątą. Przewidywano, że liczba pacjentów inicjujących LoT będzie wzrastać każdego roku od 2020 do 2025. Jednak w ciągu każdego roku przewidywana liczba pacjentów inicjujących kolejne LoT zmniejszała się z każdym kolejnym LoT (tj. od pierwszej do piątej linii) (Kanas 2021).



Inne badanie wykazało, że pacjenci z RRMM otrzymali do sześciu schematów leczenia i – 43,5% pacjentów otrzymało trzy schematy leczenia, 18,4% otrzymało cztery, 7,8% otrzymało pięć, a 2,9% otrzymało sześć schematów leczenia (Bruno 2020).

Dowody z trwającego badania PREAMBLE przeprowadzonego w warunkach rzeczywistych (ang. *real-world*) pokazują, że znacznie więcej pacjentów ze Stanów Zjednoczonych otrzymało dwie lub więcej kolejnych LoT niż pacjentów z krajów spoza USA (63,6% vs 53,4%;  $p=0,007$ ) (Vij 2017).

W Europie ok. 60% chorych leczonych pierwszą linią dostaje drugą linię leczenia, z których ok. 60% dostaje trzecią linię leczenia a z nich ok. 40% – czwartą linię leczenia, a z chorych leczonych czwartą linią leczenia ok. 20% dostaje piątą linię (patrz tabela poniżej). Zgodnie z publikacją Hlavecek 2023, 31% z chorych z RRMM TCE otrzymało leczenie kolejnej linii po TCE (Hlavecek 2023).

Tab. 12. Dane dotyczące przechodzenia pacjentów do kolejnych linii leczenia na podstawie zagranicznych rejestrów (Darzalex BIA, AOTMiT BIP).

Etap terapii	Europa Zachodnia*	Europa Środkowo- Wschodnia**	Czechy#	USA##	Średnia ważona
1. → 2. linia	64%	59%	46%	-	55%
2. → 3. linia	62%	55%	49%	40%	57%
3. → 4. linia	39%	46%	41%	41%	41%
4. → 5. linia	7%	50%	38%	39%	20%

\* Belgia, Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania, Szwajcaria i Wielka Brytania, N=4997 (Yong 2016); \*\* Bułgaria, Chorwacja, Czechy, Polska, Rumunia i Słowacja, N=522 (Coriu 2018); # N=2446 (Hajek 2018), ## N=456 (Bruno 2020).

Szacuje się, że co roku w UK diagnozowanych jest ok. 4000 chorych z PCM i ok. 40% z nich (tj. 1600) ma PCM nawrotowego lub opornego po pierwszej linii leczenia (1500 leczonych wcześniej lenalidomidem i bortezomibem; APD Emlipiciti).

W USA oszacowano (w badaniu modelowania epidemiologicznego), że było 126 869 pacjentów z MM w 2020 r., z czego 105 701 otrzymało leczenie. Za pomocą modelu oszacowano, że około 5000 pacjentów otrzymało wcześniej pięć lub więcej linii leczenia, a 3497 pacjentów z TCE otrzymało co najmniej cztery wcześniejsze LoT, w tym PI, IMiD i mAb anty-CD38. Na podstawie modelu około 5% pacjentów z MM otrzymuje trzy lub więcej LoT (Nikolaou 2022).

Wśród pacjentów ze szpiczakiem mnogim w Europie, u których wystąpiła progresja choroby, około 41% otrzymuje co najmniej trzy linie terapii (Kantar 2021a).

Zgodnie z danymi epidemiologicznymi udostępnionymi w ramach oceny technologii medycznych (HTA) dotyczącej idekabtagenu wikleucel (ide-cel) przeprowadzonej przez Niemiecki Instytut Jakości i Efektywności w Opiece Zdrowotnej (ang. *German Institute for Quality and Efficiency in Health Care, IQWiG*), szacowana 10-letnia częstość występowania szpiczaka mnogiego i złośliwych nowotworów z komórek plazmatycznych wynosiła 32 220 pacjentów w 2021 roku. Szacuje się, że 73% z tych pacjentów miało szpiczaka mnogiego, 95% do 98% wymagało leczenia choroby, a 5% było leczonych trzema klasami leków (ang. *triple-class exposed*, TCE) po otrzymaniu trzech lub więcej wcześniejszych terapii (w tym IMiD, PI, i mAb anty-CD38). Odpowiadało to całkowitej populacji MM TCE wynoszącej 1059 pacjentów

w Niemczech, co podkreśla, że TCE MM stanowi niewielki podzbiór całej populacji MM (IQWiG 2022).

Szacunki populacji pacjentów w MM są często przedstawiane w odniesieniu do LoT zamiast statusu nawrotu lub oporności. Istnieje jednak coraz więcej dowodów wskazujących na silniejszy związek między opornością na lek a wskaźnikami odpowiedzi i przeżyciem, w przeciwieństwie do liczby wcześniejszych LoT. Zdefiniowanie populacji szpiczaka mnogiego na podstawie oporności na leczenie jest kluczem do podejmowania decyzji dotyczących leczenia (Costa 2023; Goel 2023).

Szacunkowe odsetki pacjentów ze zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim, którzy doświadczają RRMM w USA i UE pochodzące z badań rynkowych CancerMPact, opartych na ankietach lekarskich, zebrano w poniższej tabeli. Wśród pacjentów z nowo zdiagnozowanym MM (ang. *newly diagnosed MM*, NDMM), którzy otrzymują leczenie pierwszego rzutu, częstość występowania choroby odpornej lub nawrotowej (ang. *refractory or relapsed*, RR) różni się w zależności od tego, czy pacjent otrzymał przeszczep komórek macierzystych (ang. *stem cell transplant*, SCT), czy nie (Kantar 2021a, Kantar 2021b).

Tab. 13. Odsetki RRMM w USA i UE (Kantar 2021a, Kantar 2021b).

	USA po SCT (50,2%)	USA bez SCT (49,8%)	UE po SCT (42,4%)	UE bez SCT (57,6%)
Oporność	8,0%	13,0%	11,4%	15,1%
Nawrót po <1 roku	17,8%	20,9%	15,6%	21,8%
Nawrót w ciągu 1-5 lat	41,5%	41,4%	33,0%	37,1%
Nawrót w ciągu 5-10 lat	21,4%	16,6%	21,3%	16,8%
Brak nawrotu w okresie ≤10 lat	11,3%	8,1%	18,6%	9,2%

Dane na temat szpiczaka mnogiego w Polsce pochodzą z różnych źródeł i trochę mogą się od siebie różnić.

Zgodnie z raportem NFZ w 2016 r. w systemie płatnika publicznego odnotowano blisko 2,6 tys. nowych zachorowań na szpiczaka plazmocytozy (osób, w przypadku których od 2008 r. nie odnotowano udzielenia świadczeń z powodu szpiczaka plazmocytozy, a dla których w latach 2016-2018 odnotowano co najmniej dwa takie świadczenia). Była to wartość nieznacznie wyższa niż w latach 2014-2015. Liczba rozpoznanych pacjentów powyżej 40. roku życia w przeliczeniu na 100 tys. ludności wzrastała w latach 2014-2016 – patrz tabela poniżej (NFZ szpiczak).

Tab. 14. Liczba rozpoznanych osób ze szpiczakiem plazmocytozy w Polsce (NFZ szpiczak).

Rok	Liczba nowo rozpoznanych pacjentów (w tys.)	Liczba rozpoznanych osób w przeliczeniu na 100 tys. ludności – w wieku 40+ lat, kobiety/mężczyźni
2016	2,58	13,23/12,94
2015	2,57	13,26/12,98

Rok	Liczba nowo rozpoznanych pacjentów (w tys.)	Liczba rozpoznanych osób w przeliczeniu na 100 tys. ludności – w wieku 40+ lat, kobiety/mężczyźni
2014	2,34	11,89/12,36

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę pacjentów z rozpoznaniem głównym lub/i współistniejącym ICD-10: C90.0 oraz leczonych w programie lekowym B.54 wg danych NFZ. Odsetek pacjentów leczonych w programie B.54 wzrastał w ostatnich latach i wyniósł ok. 25% w 2021 r. (AWA Kyprolis; AOTMiT BIP) Gdyby założyć wzrost pacjentów z rozpoznaniem głównym lub/i współistniejącym ICD-10: C90.0 taki jak w ostatnim roku (tj. 2,4% dla 2021 vs 2020), to w latach 2024 i 2025 byłoby ok. 12 tys. chorych.

Tab. 15. Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub/i współistniejącym ICD-10: C90.0 oraz leczonych w programie lekowym B.54 wg danych NFZ (AWA Kyprolis; AOTMiT BIP).

Rok	Populacja pacjentów z rozpoznaniem głównym lub/i współistniejącym ICD-10: C90.0	Populacja pacjentów z PCM leczonych w programie B.54
2018	10 452	1 662
2019	10 980	2 213
2020	10 841	2 481
2021	11 100	2 692

Zgodnie z Mapami Potrzeb Zdrowotnych w latach 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021 i 2022 liczba pacjentów objęta programem leczenia szpiczaka plazmocytozowego wyniosła odpowiednio: 1 238, 1 456, 1 670, 2 219, 2 491, 2 710 i 3 412 – patrz tabela poniżej (MPZ).

Tab. 16. Liczba pacjentów objęta programem leczenia szpiczaka plazmocytozowego (MPZ).

Rok	Liczba chorych w programie lekowym	Liczba pacjentów otrzymujących leki w programie	Liczba chorych ze świadczeniem diagnostyka w programie lekowym
2022	3412	3401	3155
2021	2710	2692	2518
2020	2491	2481	2268
2019	2219	2213	1956
2018	1670	1662	1365
2017	1456	1450	1230
2016	1238	1231	1096

Źródło: <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/programy-lekowe/>

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN, dane za 2021 r.) szpiczak plazmocytozowy (a dokładniej szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych określone kodem C90) stanowi ok. 1,01% wszystkich zachorowań i 1,35% wszystkich zgonów

na nowotwory w Polsce. Zgodnie z prognozą KRN w 2024 będzie 2074 zachorowań i 1752 zgonów<sup>3</sup>. W oparciu o dane KRN w poniższej tabeli przedstawiono chorobowość okresową na szpiczaka plazmocytozy i nowotwory z komórek plazmatycznych (C90) w latach 2000-2020 w Polsce (KRN raporty).

Tab. 17. Chorobowość okresowa na szpiczaka plazmocytozy i nowotwory z komórek plazmatycznych (C90) w latach 2000-2020 w Polsce (KRN raporty).

Rok	1 rok	3 lata	5 lat	10 lat
2000	676	-	-	-
2001	696	1545	-	-
2002	772	1675	-	-
2003	815	1796	2336	-
2004	864	1934	2499	-
2005	961	2080	2699	-
2006	908	2130	2815	-
2007	941	2178	2928	-
2008	1085	2347	3178	4048
2009	1014	2433	3280	4256
2010	1056	2556	3425	4527
2011	1124	2613	3618	4790
2012	1178	2734	3793	5042
2013	1270	2949	4015	5427
2014	1248	3072	4174	5688
2015	1271	3105	4315	5862
2016	1252	3147	4445	6129
2017	1369	3274	4604	6386
2018	1344	3339	4675	6537
2019	1461	3535	4920	6842
2020	1108	3253	4711	6698

W poniższej tabeli zebrano szczegółowe dane KRN (na podstawie Krajowej Bazy Danych Nowotworowych prowadzonej przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie) na temat zachorowalności i umieralności szpiczaka plazmocytozy i nowotwory z komórek plazmatycznych w Polsce w latach 2000-2021.

<sup>3</sup> Bazą do sporządzenia projekcji zachorowań i zgonów były dane dotyczące zachorowań i zgonów na nowotwory złośliwe w Polsce oraz prognoza populacji Polski. Prognoza została oparta na danych z lat 1999-2019, horyzont prognozy wyniósł 5 lat. Prognozę liczby zachorowań i zgonów oraz współczynników na rok 2024 oparto na metodzie zaproponowanej przez Dyba. Obliczenia zostały przeprowadzone przy użyciu pakietu „Stata makros for short-term prediction”. Do prognozy zachorowań/zgonów dla umiejscowień o malejącym trendzie i niewielkiej liczbie przypadków wykorzystano model PREDAMAAP, a do pozostałych PREDAAAP.

W 2021 r. liczba nowych zachorowań wyniosła 1733 przypadki, współczynniki zachorowalności standaryzowane wg wieku populacji świata i Europy oraz surowy współczynnik zachorowalności wyniosły odpowiednio 2,17, 4,74 i 4,56 a ryzyko skumulowane zachorowania na PCM – 0,53. Z kolei liczba zgonów w 2021 r. wyniosła 1268 przypadków, współczynniki umieralności standaryzowane wg wieku populacji świata i Europy oraz surowy współczynnik umieralności wyniosły odpowiednio 1,35, 3,61 i 3,34 a ryzyko skumulowane zgonu na PCM – 0,48 (KRN raporty). Zgodnie z opinią polskich ekspertów klinicznych szpiczak plazmocytowy stanowi ok. 92% rozpoznań spośród wszystkich nowych rozpoznań o kodzie ICD-10 C90 (BIA Kyprolis 2018).

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

Tab. 18. Zachorowalność i umieralność na szpiczaka plazmacytowego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 2000-2021 w Polsce (KRN raporty).

Rok	Zachorowalność					Umieralność				
	Liczba zachorowań	ASW	ASE	Wsp. surowy	Ryzyko skumulowane	Liczba zgonów	ASW	ASE	Wsp. surowy	Ryzyko skumulowane
2000	965	1,68	3,65	2,52	0,40	875	1,48	3,39	2,29	0,38
2001	997	1,74	3,66	2,61	0,40	899	1,53	3,43	2,35	0,39
2002	1120	1,89	4,08	2,93	0,45	984	1,58	3,75	2,57	0,44
2003	1172	1,96	4,24	3,07	0,47	975	1,54	3,63	2,55	0,43
2004	1240	2,02	4,36	3,25	0,48	1090	1,65	3,99	2,85	0,47
2005	1347	2,19	4,64	3,53	0,51	1084	1,67	3,93	2,84	0,46
2006	1273	2,02	4,34	3,34	0,48	1130	1,67	4,01	2,96	0,48
2007	1319	2,01	4,48	3,46	0,51	1132	1,64	3,94	2,97	0,47
2008	1399	2,15	4,65	3,67	0,52	1092	1,52	3,80	2,86	0,47
2009	1363	2,07	4,50	3,57	0,51	1169	1,65	4,00	3,06	0,49
2010	1365	2,00	4,37	3,54	0,49	1123	1,51	3,81	2,92	0,48
2011	1434	2,08	4,47	3,72	0,50	1146	1,50	3,74	2,97	0,46
2012	1516	2,12	4,73	3,93	0,55	1223	1,56	3,97	3,17	0,50
2013	1607	2,25	4,94	4,17	0,56	1164	1,45	3,73	3,02	0,47
2014	1603	2,20	4,80	4,17	0,54	1282	1,56	4,02	3,33	0,52
2015	1642	2,18	4,89	4,27	0,55	1327	1,59	4,11	3,45	0,52
2016	1568	2,09	4,54	4,08	0,51	1332	1,55	4,07	3,47	0,52

	Zachorowalność					Umieralność				
2017	1703	2,19	4,85	4,43	0,55	1407	1,65	4,18	3,66	0,52
2018	1714	2,15	4,82	4,46	0,55	1434	1,62	4,19	3,73	0,53
2019	1808	2,28	5,06	4,71	0,57	1410	1,54	4,07	3,67	0,52
2020	1515	1,92	4,12	3,95	0,45	1450	1,53	4,12	3,78	0,54
2021	1733	2,17	4,74	4,56	0,53	1268	1,35	3,61	3,34	0,48

Współczynnik surowy - liczba zdarzeń (zachorowań lub zgonów) przeliczona na 100 tys. osób w badanej populacji.

Standaryzowany wg wieku współczynnik zachorowalności (umieralności) - określa, ile zachorowań (zgonów) wystąpiłoby w badanej populacji, gdyby struktura wieku tej populacji była taka sama jak struktura wieku populacji przyjętej za standard. Prezentowane dane odnoszą się do dwóch populacji standardowych: standardowej populacji świata (ASW - *Age Standardized World*) i standardowej populacji Europy (ASE - *Age Standardized Europe*)

Ryzyko zachorowania (zgonu)- przybliżone prawdopodobieństwo zachorowania (zgonu) na daną chorobę w określonym przedziale wieku, jeżeli nie zachoruje się na inną chorobę (odpowiednio: jeżeli nie nastąpi zgon z innych przyczyn).

Nie odnaleziono aktualnych danych epidemiologicznych odnoszących się bezpośrednio do wskazanej w programie lekowym subpopulacji chorych.

Udział leków stosowanych w programie lekowym przedstawia się następująco - patrz tabela poniżej.

**Tab. 19. Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.54 w latach 2017-2023 oraz leczonych bortezomibem w ramach katalogu chemioterapii (AWA TEKLI, Uchwały Rady NFZ).**

	Schematy i linie leczenia*	2018	2019	2020	2021	2022	2023
LEN	Rd 1L, RVd 1L, Rd 2L+, KRd 2L+, IRd 3L+	1633	1950	2032	2126	2613	
POM	Pd 3L+, PVd 2-4L, EPd 3L+	65	411	427	381	399	516
DARA	DVTd 1L, DVd 2L, DRd 2L ASCT 3-4L**	-	97	296	403	494	1694
KAR	KRd 2L+, Kd 2-4L	-	59	157	286	492	457
IXA	Ird 3L+	-	-	-	30	59	98
ELO	Epd 3L+	-	-	-	-	-	231
IZA	IsaPd 3L+	-	-	-	-	-	14
BOR		2761	2872	2839	1775	-	-

ASCT - autologiczne/allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych (ang. *Autologus/Allogenic Stem Cell Transplant*); BOR - bortezomib; DARA - daratumumab; DRd - daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem; DVd - daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem; DVTd - daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem; ELO - elotuzumab; EloPd - elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem; IRd - iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem; IsaPd - izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem; IXA - iksazomib; IZA - izatuksymab; KAR - karfilzomib; Kd - karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem; KRd - karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem; LEN - lenalidomid; Pd - pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem; POM - pomalidomid; PVd - pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;

\* różne w zależności od roku; \*\* od stycznia 2024 r. DRd stosowane również w linii 1 (u pacjentów niekwalifikujących się do ASCT).

W poniższej tabeli zebrano oszacowania dla leków analizowanych w zbliżonych wskazaniach (leki analizowane jako potencjalne technologie lekowe innowacyjne). Nie dotyczą one jednak sytuacji obecnej (doszły nowe leki w programie lekowym).

**Tab. 20. Liczebność populacji docelowej dla Talvey, Tecvayli, Pepaxti, Carvykti, Nexpiovo, Abecma i Blenrep (AOTMiT BiP).**

Lek	Wnioskowane wskazanie	Populacja - liczebność	Populacja - komentarz
Talvey (TLI 2024)	RRMM, po min 3 liniach (w tym PI, IMiD, CD38Moab), z progresją w trakcie ostatniej terapii	nowe przypadki rocznie/ liczba osób leczonych rocznie: 90 (80-100) szacowana docelowa populacja w skali roku: 70 (60-80) osobo-lat populacja docelowa: 35 (30-40) osobo-lat w I roku oraz 70 (60-80)	1/10 (9 leków w programie + Talvey) z 40% (brak odpowiedzi na leczenie po zastosowanie wielu linii leczenia wg Ghanem 2022) z przewidywanej liczby nowych zachorowań na MM - średnia z danych z KRN (minium) oraz Globocan (maksimum)



Lek	Wnioskowane wskazanie	Populacja - liczebność	Populacja - komentarz
		osobo-lat w drugim roku (i w okresie stabilnym)	
<b>Tecvayli (TLI 2023)</b>	RRMM, po min 3 liniach (w tym PI, IMID, CD38Moab), z progresją w trakcie ostatniej terapii	nowe przypadki rocznie/ liczba osób leczonych rocznie/ szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku: 100 (90-110)  (szacowana populacja w I roku 50 (40-60), w II roku 130 (110-140))	100 (90-110) sposób dochodzenia jak w Carvykti, zmniejszone przejście do I i II roku niewyjaśnione
<b>Pepaxti (TLI 2023)</b>	po min 3 liniach, choroba oporna na min 1 PI, 1 IMID i 1 CD38Moab	nowe przypadki rocznie/ liczba osób leczonych rocznie: 100 (90-110)  szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku w okresie stabilnym: 35 (30 - 40)  (szacowana pop w I roku 15 (10-20), w II roku 35 (30 - 40))	100 (90-110) sposób dochodzenia jak w Carvykti, dalsze przejścia niewyjaśnione
<b>Carvykti (TLI 2023)</b>	RRMM, po min 3 liniach (w tym PI, IMID, CD38Moab), z progresją w trakcie ostatniej terapii	nowe przypadki rocznie/ liczba osób leczonych rocznie/ szacowana docelowa populacja wynosi w skali roku/ szacowana pop. w I i w II roku: 100 (90-110)	zachorowania (przewidywane) z KRN (dolna granica) i GLOBOCAN (górną granica) / 9 (8 leków w RRMM w PL + wnioskowany lek)
<b>Nexpovio (TLI 2022)</b>	po min 4 liniach, choroba oporna min 2 PI, 2 IMID, CD38Moab, z progresją w trakcie ostatniej terapii	docelowa/ w I/ w II roku/ w okresie stabilnym: 13 (5 - 20)	5-20 osób rocznie wg Kyprolis RDTL - podobna populacja - po 4 schematach (w tym substancje: 1 PI, 3 IMID, 1 CD38Moab) i autoHSCT
<b>Abecma (TLI 2022)</b>	RRMM, po min 3 liniach (w tym PI, IMID, CD38Moab), z progresją w trakcie ostatniej terapii	docelowa populacja rocznie (W tym w I i w II roku): 80 (72 - 88) => wszyscy będą stosować Abecma	na tamten czas żeby Abecma była po CD38Moab, BOR i LEN to musiałaby być po schemacie DVd, który stosowany u 296 chorych wg statystyk NFZ, a zgodnie z EPAR Abecma ok. 27% w Europie Zach. leczonych III linią otrzyma IV linię,

Lek	Wnioskowane wskazanie	Populacja - liczebność	Populacja - komentarz
			tj. ok. 80 chorych (+/- arbitralnie 10%)
<b>Blenrep (TLI 2021)</b>	po min 3 liniach, choroba oporna na min 1 PI, 1 IMiD i 1 CD38Moab, z progresją po ostatniej terapii	5-20	Zlecenie nr 175/2019 (RDTL) dla karfilzomibu dla pacjentów, u których nieskuteczne było zastosowanie min 1 IMiD (lenalidomid, pomalidomid), 1 PI (bortezomib) oraz CD38Moab (daratumumab) na podstawie opinii eksperta

autoHSCT - autologiczna transplantacja komórek krwiotwórczych, inaczej hematopoetycznych (ang. *autologic hematopoietic stem cell transplantation*); BOR - bortezomib; CD38Moab - przeciwciało monoklonalne przeciwko CD38; DVd - daratumumab + bortezomib + deksametazon; EPAR - *European public assessment reports*; IMiD - lek immunomodulujący; KRN - Krajowy Rejestr Nowotworów; LEN - lenalidomid; PI - inhibitor proteasomów; PL - program lekowy; RDTL - ratunkowy dostęp do technologii medycznych; RRMM - oporny lub nawrotowy szpiczak mnogim.

### Obciążenie chorobą

Jakość życia zależna od zdrowia (ang. *health-related quality of life*, HRQoL) jest poważnie obniżona u pacjentów ze szpiczakiem mnogim z powodu znacznego nasilenia objawów i intensywnego okresu leczenia, który wiąże się z wyniszczającymi skutkami ubocznymi, w tym zmęczeniem, drętwieniem i bólem (Chari 2019a, Despiégel 2019, Kamal 2020, Kumar 2017). W interdyscyplinarnym badaniu przeprowadzonym przez Ramsenthalera i wsp. (2016) globalna jakość życia (ang. *quality of life*, QoL) i QoL w domenach funkcjonowania fizycznego, pełnienia ról i funkcjonowania społecznego były istotnie niższe u pacjentów z nawrotem choroby niż u pacjentów ze świeżo zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim ( $p=0,001$  dla wszystkich) (Ramsenthaler 2016b). Opublikowano wagi niesprawności wg GBD 2019 dla różnych stadiów szpiczaka – patrz tabela poniżej.

Tab. 21. Wagi niesprawności w szpiczaku plazmocytowym wg GBD 2019 (Lancet 2020, TLI teklistamab).

Stan	Opis stanu	Waga niepełnosprawności*
Nowotwór, diagnostyka i terapia podstawowa	Pacjent odczuwa ból, nudności, zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0,288 (0,193-0,399)
Nowotwór, przerzuty	Pacjent odczuwa silny ból, skrajne zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0,451 (0,307-0,6)
Faza terminalna, leczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Pacjent znacznie traci na wadze oraz regularnie stosuje silne leki w celu uniknięcia ciągłego bólu; Pacjent nie ma apetytu, odczuwa nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku.	0,54 (0,377-0,687)
Faza terminalna, nieleczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Pacjent znacząco stracił na wadze i odczuwa ciągły ból; chory nie ma apetytu, ma nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku.	0,569 (0,389-0,727)

Stan	Opis stanu	Waga niepełnosprawności*
Faza kontrolowana niepowikłana (ogólne zmartwienia i codzienne leki)	Pacjent ma przewlekłą chorobę, która wymaga codziennego przyjmowania leków i powoduje pewne zmartwienia, ale minimalną ingerencję w codzienne czynności.	0,049 (0,031-0,072)
Łagodna anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Łączone wagi	0,57 (0,391-0,727)
Umiarkowana anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Łączone wagi	0,591 (0,414-0,743)
Ostra anemia w fazie terminalnej, nieleczonej (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Łączone wagi	0,631 (0,456-0,782)

\* gdzie 0 oznacza pełne zdrowie, a 1 zgon.

Ponadto HRQoL znacznie spada z każdą kolejną LoT (Despiégl 2019). Rzeczywiste dane HRQoL (rejestr *US Connect-MM*) pacjentów z TCR-MM wykazują znaczny spadek użyteczności wg EQ-5D (średnia zmiana  $\pm$  SD,  $-0,08 \pm 0,17$ ), EQ-5D VAS ( $11,10 \pm 20,33$ ) i całkowitego wyniku FACT-G ( $-11,1 \pm 17,51$ ) 1 rok po rozpoznaniu TCR-MM (Tang 2021). Również w dużym, wielośrodkowym, prospektywnym, obserwacyjnym badaniu kohortowym w USA (rejestr *Connect MM*, NCT01081028) u pacjentów z MM TCR zaobserwowano znaczące klinicznie pogorszenie wyników w skali EQ-5D i całkowitego wyniku FACT-G (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy - General*) – wyniki EQ-5D-3L zmniejszyły się o 12% po 3 do 6 miesiącach obserwacji od diagnozy TCR MM, wyniki FACT-G spadły o 13% po 9 do 12 miesiącach obserwacji, wyniki FACT-MM (ang. *FACT - Multiple Myeloma*) i FACT-MM TOI (ang. *FACT-MM Trial Outcomes Index*) zmniejszyły się o 9% po 9 do 12 miesiącach obserwacji (Lee 2023). W poniższej tabeli zebrano wartości użyteczności z wielu badań odzwierciedlające spadek odpowiadający postępowi choroby i dodatkowej LoT.

Tab. 22. Wartości użyteczności według linii leczenia w MM.

Stan zdrowia specyficzny dla RRMM	Średnia (zakres) wartości użyteczności	Źródło
Pierwsza linia	0,728 (0,620 - 0,810)	Hatswell 2019, Ramsenthaler 2016, van Agthoven 2004
Leczenie podtrzymujące po 1. linii	0,833	Olry de Labry Lima 2019
Druga linia	0,704 (0,590 - 0,840)	Hatswell, 2019, Ramsenthaler 2016, Olry de Labry Lima 2019, Carlson 2018
Druga i kolejne linie	0,681 (0,590 - 0,742)	Ramsenthaler 2016, Jakubowiak 2017, Miguel 2013
Trzecia linia	0,630 (0,474 - 0,730)	Hatswell 2019, Olry de Labry Lima 2019, Carlson 2018, Miguel 2013
Czwarta linia	0,540 (0,469 - 0,610)	Hatswell 2019, Carlson 2018

Stan zdrowia specyficzny dla RRMM	Średnia (zakres) wartości użyteczności	Źródło
TCE	USA 0,83, UK 0,81, Kanada 0,84	Delforge 2020, Delforge 2022

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

Zgodnie z danymi Instytutu Pomiaru i Oceny Zdrowia (ang. *Institute for Health Metrics and Evaluation*, IHME) szpiczak plazmocytowy przyczynił się w Polsce w 2019 roku do utraty 88,3 lat życia w pełnym zdrowiu (skorygowanych niepełnosprawnością) na 100 000 osób (tj. 0,27% DALY utraconych w wyniku wszystkich chorób w Polsce a 1,26% spośród nowotworów) – patrz tabela poniżej.

Tab. 23. Szpiczak plazmocytowy - obciążenie chorobą w Polsce w 2019 r. w różnych grupach wiekowych (IHME GBD).

Wiek chorych	Utracone lata życia skorygowane niepełnosprawnością/ w pełnym zdrowiu (DALY)*	Utracone lata życia utracone z powodu niepełnosprawności dla osób żyjących z daną chorobą lub jej konsekwencjami (YLL)*	Utracone lata życia utracone z powodu przedwczesnej umieralności w populacji (YLD)*
Wszyscy chorzy	88,3 (M 95,8/ K 81,3)	86,5 (M 94,1/ K 79,5)	1,79 (M 1,75/ K 1,84)
15-49	9,51	9,36	0,16
50-69	153,56	149,84	3,73
≥70	261,54	255,92	5,62
≥80	204,72	199,7	5,01

K - kobiety; m - mężczyźni; \*na 100 000 osób.

Pacjenci ze szpiczakiem plazmocytowym stanowią spore wyzwanie w opiece zdrowotnej z powodu bardzo zmiennego przebiegu klinicznego, powtarzających się nawrotów i remisji. Chorzy na szpiczaka plazmocyтового wymagają ścisłej współpracy wielodyscyplinarnej (Graczyk 2009).

Obecne terapie szpiczaka mnogiego wiążą się z szeregiem toksyczności, które mogą negatywnie wpływać na jakość życia pacjentów (Colson 2015). Pacjenci wcześniej intensywnie leczeni mają zwykle większe obciążenie chorobami współistniejącymi niż pacjenci nowo zdiagnozowani lub ci, którzy otrzymali  $\leq 2$  LoT, w wyniku postępującej choroby i skumulowanych skutków wielu schematów skojarzonych (Jordan 2014, Song 2016).

Wykazano, że pacjenci z wcześniej leczonym szpiczakiem mnogim nie tylko doświadczają większej toksyczności związanej z leczeniem i chorób współistniejących z każdą dodatkową linią leczenia, ale także, że te stany zakłócają planowane leczenie w późniejszych liniach leczenia (Yong 2016). Ta populacja pacjentów z większym prawdopodobieństwem będzie wymagać leczenia podtrzymującego, hospitalizacji lub wakacji terapeutycznych (Yong 2016). Mogą również wymagać dodatkowej opieki wspomagającej w leczeniu niedokrwistości, żylnych incydentów zakrzepowych, bólu i neuropatii (Sonneveld 2016).

Ponadto w amerykańskim badaniu retrospektywnym pacjenci z TCE MM często doświadczali przewlekłego bólu (71%), przewlekłej choroby nerek (30%) i niedokrwistości (28%), co może wymagać dodatkowego leczenia i zmniejszyć QoL (Madduri 2021).

Oprócz znacznego obciążenia humanistycznego wynikającego ze zmniejszonej HRQoL i funkcjonowania, MM stanowi znaczne obciążenie ekonomiczne dla pacjentów, ich rodzin i płatników (Merola 2018).

Koszt leczenia stanowi znaczną część wydatków na MM. Inne czynniki generujące koszty bezpośrednie obejmują wizyty ambulatoryjne, hospitalizacje, zarządzanie zdarzeniami niepożądanymi, administrowanie leczeniem, a także opiekę paliatywną i hospicyjną. Koszty pośrednie MM obejmują zmniejszony status zatrudnienia i produktywność pracy, odszkodowanie z tytułu niepełnosprawności oraz wydatki związane z opieką (Choon-Quinones 2020).

Wzrasta liczba hospitalizacji wraz z kolejnymi LoT (w Wielkiej Brytanii i Francji; Gonzalez-McQuire 2018), w tym liczba nieplanowanych hospitalizacji wraz ze wzrostem ekspozycji na LoT po TCE (Dhanasiri 2021). Lepsze odpowiedzi na leczenie (bardzo dobra odpowiedź częściowa; VGPR) w Wielkiej Brytanii i Francji wiązały się z niższymi średnimi miesięcznymi kosztami i wskaźnikami hospitalizacji niż odpowiedzi częściowe (PR), stabilizacja choroby (SD) lub progresja choroby (PD) (Gonzalez 2018). Co więcej, we francuskim badaniu przeprowadzonym w warunkach rzeczywistych w krajowej bazie danych *Système National des Données de Santé* (SNDS), wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej (ang. *healthcare resource utilization*, HCRU) było znaczne u pacjentów z RRMM w późniejszych LoT (czwartej i piątej lub późniejszej). Całkowite HCRU na pacjenta było najwyższe w przypadku pacjentów w piątej lub późniejszej linii (Bessou 2023).

W poniższej tabeli przedstawiono obciążenia leczenia szpiczaka plazmocytozowego w Polsce w programie lekowym w B.54 w latach 2016-2022 zgodnie z Mapami Potrzeb Zdrowotnych. W 2022 r. 3 412 chorym w programie udzielono ok. 14,5 tys. wizyt ambulatoryjnych, 13,3 tys. hospitalizacji jednego dnia, 1,5 tys. hospitalizacji oraz 16,5 tys. innych świadczeń. Wydatki na leki w programie lekowym wyniosły 261,9 mln PLN, a wydatki towarzyszące realizacji programu – 23,0 mln PLN – łącznie 284,9 mln PLN. Średni wydatek na pacjenta wyniósł ok. 83,5 tys. PLN (MPZ).

Tab. 24. Program lekowy: B.54 Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (MPZ).

Rok	L. pacjentów	L. świadczeń odawców	L. wizyt amb.	L. hosp. 1 dnia	L. hosp.	L. pozostałych św.	Udział wizyt amb. [%]	Udział hosp. 1 dnia [%]	Udział hosp. [%]	Wydatki na leki w pl*	Wydatki towarzyszące realizacji pl	Łączne wydatki na pl	Śr. wydatek na pacjenta
2016	1 238	40	6 960	1 027	336	5 608	83,62	12,34	4,04	122 001 108	3 850 483	125 851 591	101 657
2017	1 456	41	7 697	1 367	365	6 654	81,63	14,5	3,87	137 978 970	4 338 644	142 317 614	97 746
2018	1 670	50	9 224	1 497	416	7 694	82,82	13,44	3,74	163 207 621	4 203 646	167 411 267	100 246
2019	2 219	51	12 894	2 634	751	11 233	79,21	16,18	4,61	217 809 269	6 891 216	224 700 485	101 262
2020	2 491	52	13 043	5 372	1 305	12 537	66,14	27,24	6,62	292 697 826	10 915 660	303 613 486	121 884
2021	2 710	53	12 077	6 713	1 426	13 000	59,74	33,21	7,05	318 624 798	12 114 416	330 739 214	122 044
2022	3 412	56	14 504	13 322	1 479	16 502	49,49	45,46	5,05	261 909 640	23 023 315	284 932 954	83 509

amb. - ambulatoryjne; hosp. - hospitalizacja; l. - liczba; pl - program lekowy; śr - średni; św. - świadczeń; \* szczegółowe kwoty sprawozdane i rozliczone za różne świadczenia, w tym w podziale na substancje czynne dostępne na stronie MPZ. Źródło: <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/programy-lekowe/>

## 2.1.6 Aktualne postępowanie medyczne

Wybór sposobu leczenia powinien uwzględniać stan sprawności ogólnej i choroby współistniejące pacjenta oraz spodziewaną toksyczność proponowanych schematów (schematy 3-lekowe vs 2-lekowe) (Szczeklik 2022).

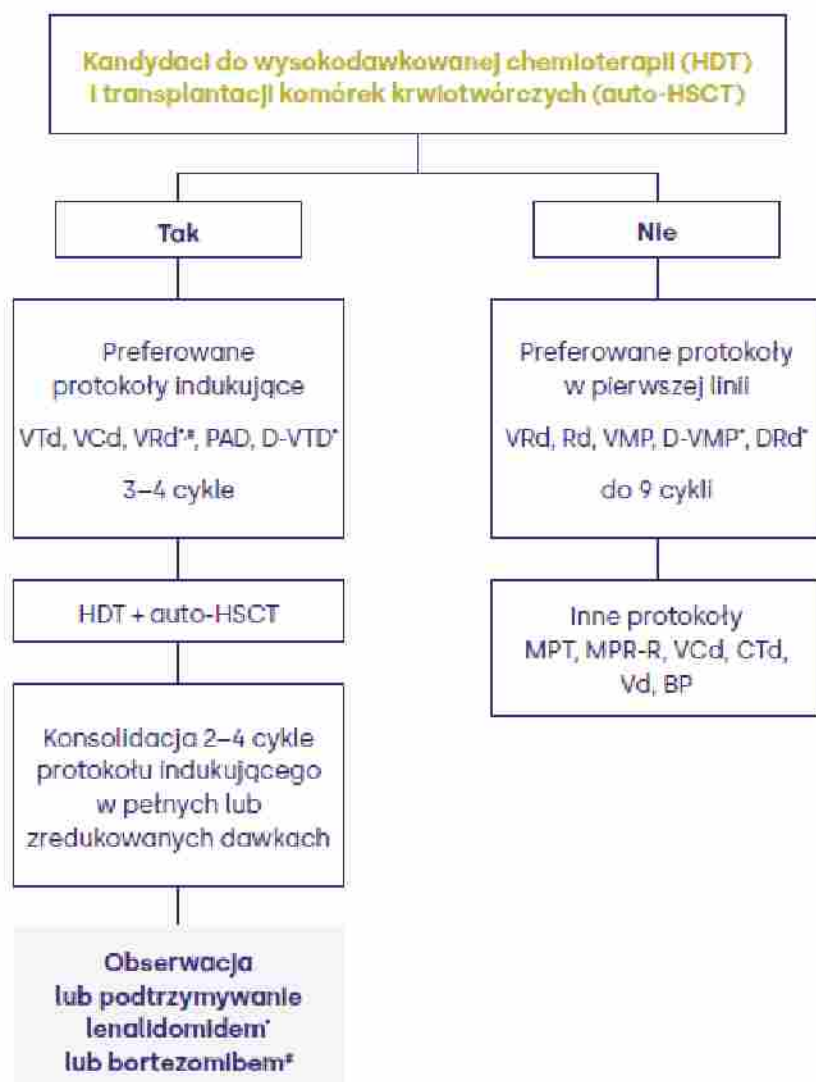
Od stycznia 2023 r. nastąpiły duże zmiany w programie leczenia szpiczaka plazmocytoowego: wielu przypadkach polscy pacjenci mają już dziś możliwość stosowania terapii zgodnie z zaleceniami ESMO i NCCN. **Jednak szpiczak plazmocytoowy nadal pozostaje chorobą nieuleczalną.** Wybór skutecznego schematu jest problemem w przypadku oporności na wcześniej stosowane terapie. Wyzwaniem jest jednak leczenie pacjentów w kolejnych liniach, zwłaszcza z opornością na lenalidomid i bortezomib (Hematoonkologia 2023).

Wciąż dochodzą nowe leki do stosowania w szpiczaku plazmocytoowym (patrz rozdz. 2.1.7) i rozszerza się program lekowy leczenia MM w Polsce (patrz rozdz. 3.2.5).

### Leczenie pierwszego rzutu

U wszystkich chorych z rozpoznaniem na podstawie kryteriów SLiM CRAB, objawowym szpiczakiem plazmocytoowym powinno się rozpocząć leczenie. W leczeniu nowo rozpoznanego szpiczaka można wyróżnić kilka etapów i zależy ono od wstępnej kwalifikacji do procedury przeszczepienia szpiku. Pierwszy etap to leczenie indukujące remisję, które kategoryzuje chorych w zależności od wieku i stanu ogólnego. Pierwsza grupa to młodszy chorzy poniżej ok. 70. roku życia bez współistniejących innych chorób, które wpływają na stan ogólny pacjenta. Tych chorych klasyfikuje się do leczenia mieloablacyjnego (ang. *High Dose Therapy*, HDT) wspomaganego przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotwórczych (ang. *auto-Hematopoietic Stem Cell Transplantation*, auto-HSCT) (PGSz 2022/23). Algorytm postępowania leczniczego u chorych z noworozpoznaniem szpiczakiem przedstawiono na poniższym wykresie.

Rys. 5. Algorytm postępowania leczniczego u chorych z noworozpoznanym szpiczakiem plazmocytowym (PGSz 2022/23).



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

Wcześniej leczenie grupy chorych niekwalifikujących się do procedury auto-HSCT bazowało na protokołach opartych na melfalanie w małych dawkach z dodatkiem nowszych leków tj.: bortezomibu, talidomidu i lenalidomidu, obecnie leczenie takie należy traktować jako drugi wybór wyłącznie w przypadkach braku możliwości rozpoczęcia terapii w oparciu o lenalidomid. Protokoły zalecane to: Rd (lenalidomid, deksametazon), RVd (lenalidomid, bortezomib, deksametazon) lub DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon). W praktyce klinicznej, w tej grupie chorych mogą być też stosowane schematy VCD lub VCD-Lite, a niekiedy VTD z redukcją dawek cyklofosfamidu, talidomidu i bortezomibu zależnie od wieku i stanu sprawności ogólnej (PGSz 2022/23).

Chorzy kwalifikujący się do auto-HSCT powinni otrzymać leczenie indukujące wg protokołów VTd (bortezomib, talidomid, deksametazon), VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon), VRd (bortezomib, lenalidomid, deksametazon) lub PAD (bortezomib,



dokсорubicyna, deksametazon). Nowością jest możliwość dodania do schematu VTD daratumumabu (D-VTD) na podstawie wyników badania CASSIOPEIA (PGSz 2022/23).

Do procedury auto-HSCT kwalifikuje się chorych w wieku < 70 r.ż. w dobrym stanie biologicznym. Obecnie uznaje się, że procedura pobierania komórek krwiotwórczych (mobilizacja), jak również przeszczepienie powinny być wykonywane wcześniej, tj. po 3-4 cyklach terapii indukującej. Stosowane schematy terapeutyczne umożliwiają uzyskanie odpowiedzi u dużego odsetka na wczesnym etapie leczenia (PGSz 2022/23).

Zgodnie z rekomendacjami europejskimi i amerykańskimi wszyscy kwalifikujący się do procedury auto-HSCT powinni po terapii indukującej otrzymać konsolidację leczenia w postaci melfalanu w dużych dawkach (HDT) i auto-HSCT, niezależnie od uzyskanej odpowiedzi po (3\*) 4-6 cyklach leczenia indukującego (\*-wskazania Mayo Clinic przy użyciu schematu RVD (lenalidomid, bortezomib, deksametazon - wskazanie *off-label*; PGSz 2022/23).

Zgodnie z zaleceniami European Myeloma Network podkreśla się, że protokół indukujący przed auto-HSCT powinien zawierać 3 leki. Schematy trójlekowe, które nadal są stosowane to: VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon) i PAD (bortezomib, dokсорubicyna, deksametazon). Preferencyjnym sposobem podawania bortezomibu jest forma podskórna ograniczająca znacznie występowanie polineuropatii. Obecnie schematy z bortezomibem są dostępne w Polsce dla tej grupy pacjentów w ramach katalogu chemioterapii. W badaniu porównującym schemat VRD i VTD w leczeniu indukującym przed przeszczepieniem obserwowano porównywaną skuteczność, ale zdecydowanie większą toksyczność schematu VTD, co wraz ze zwiększeniem dostępności do lenalidomidu wskazuje na stopniowe zastępowanie VTD przez VRD w pierwszej linii leczenia (PGSz 2022/23).

Wyniki badań wskazują na korzyść przedłużonego leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego. Wykazano zarówno korzyść leczenia konsolidującego, jak również podtrzymującego. Podejmując decyzję należy wziąć pod uwagę toksyczność leczenia oraz odległe skutki terapii. Leczenie konsolidujące polega na podaniu 2-3 cykli leczenia indukującego po auto-HSCT w pełnych lub zredukowanych dawkach (np.: po leczeniu indukującym VTD, auto-HSCT można podać VD ograniczając ekspozycję na 2 potencjalnie neurotoksyczne leki; PGSz 2022/23).

Lenalidomid stosowany w podtrzymywaniu wydłuża przeżycie TTP, PFS oraz OS u chorych po auto-HSCT, jak też i u chorych starszych. Skuteczność lenalidomidu jest niezależna od głębokości odpowiedzi na auto-HSCT czy czynników ryzyka związanych z chorobą. Lek jest dobrze tolerowany, nie wykazuje neurotoksyczności, a pewnym ograniczeniem w leczeniu podtrzymującym po auto-HSCT jest mielotoksyczność. Talidomid jest lekiem najlepiej przebadanym w podtrzymywaniu odpowiedzi u chorych na szpiczaka. Aktualne metaanalizy potwierdzają skuteczność leczenia podtrzymującego talidomidem z wydłużeniem PFS oraz tendencją do wydłużenia OS. Ostrożność należy zachować u chorych z niekorzystnymi zmianami genetycznymi, gdyż obserwowano negatywny wpływ talidomidu na przeżycie. Ze względu na istotną toksyczność neurologiczną stosowanie bortezomibu u chorych uprzednio leczonych talidomidem lub chemioterapią z bortezomibem napotyka na ograniczenia, z kolei zaletą jest możliwość stosowania u chorych z niewydolnością nerek (PGSz 2022/23).

Dla ułatwienia precyzyjnej oceny skuteczności prowadzonej terapii zaleca się dokonywanie oceny odpowiedzi szpiczaka plazmocytoowego na leczenie wg ujednoczonych kryteriów

przyjętych przez *International Myeloma Working Group* (IMWG) – patrz poniższa tabela (PGSz 2022/23).

Tab. 25. Definicje odpowiedzi na leczenie wg IMWG dla postaci wydzielających szpiczaka (PGSz 2022/23).

Stan	Opis
Remisja całkowita (ang. <i>complete remission</i> , CR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>ujemna immunofiksacja w surowicy i moczu (2×),</li> <li>&lt; 5% plazmocytów w szpiku (nie wymagane powtarzanie biopsji szpiku)</li> <li>całkowite zniknięcie guzów plazmocytoma w tkankach miękkich</li> </ul>
Rygorystyczna remisja całkowita (ang. <i>stringent CR</i> , sCR) – jak w CR oraz:	<ul style="list-style-type: none"> <li>prawidłowy współczynnik FLC</li> <li>nieobecność klonalnych komórek w szpiku badana immunofluorescencją lub immunohistochemicznie (klonalność: proporcja komórek κ[+]/λ[+] &gt; 4:1 albo &lt; 1:2, ocena min. 100 plazmocytów)</li> </ul>
Immunofenotypowa remisja całkowita – jak w CR oraz:	<ul style="list-style-type: none"> <li>nieobecność klonalnych komórek w szpiku badana metodą cytometryczną (analiza co najmniej miliona komórek oraz użycie co najmniej 4-kolorowej cytometrii)</li> </ul>
Molekularna remisja całkowita – jak w CR oraz:	<ul style="list-style-type: none"> <li>nieobecność klonalnych komórek w szpiku badana przy użyciu allelo-swoistej polimerazowej reakcji łańcuchowej (ASO-PCR) przy czułości 10<sup>-5</sup></li> </ul>
Bardzo dobra remisja częściowa (ang. <i>very good partial remission</i> , VGPR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>białko M wykrywalne w surowicy i moczu immunofiksacją, ale niewidoczne w elektroforezie</li> <li>lub ≥ 90% redukcji białka M w surowicy</li> <li>białko M w moczu &lt; 100 mg/dobę</li> </ul>
Remisja częściowa (ang. <i>partial remission</i> , PR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 50% redukcji białka M w surowicy</li> <li>≥ 90% redukcji białka M w moczu w ciągu doby, lub poniżej 200 mg/dobę</li> <li>jeżeli przy rozpoznaniu były obecne guzy plazmocytoma w tkankach miękkich, dodatkowo do ww. kryteriów wymaga się ≥ 50% redukcji ich rozmiaru</li> </ul>
Stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i> , SD)	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie spełnione kryteria CR, VGPR, PR lub progresji choroby (PD).</li> </ul>
Progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i> , PD) – wymagane przynajmniej jedno w porównaniu do najlepszej odpowiedzi:	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 25% wzrostu białka M w surowicy, pod warunkiem, że absolutny wzrost wynosi co najmniej 0,5 g/dl</li> <li>jeżeli białko M nie spadło poniżej 5 g/dl, PD definiuje wzrost o ≥ 1 g/dl</li> <li>&gt; 25% wzrostu białka M w moczu dobowym pod warunkiem, że absolutny wzrost wynosi powyżej 200 mg/dobę</li> <li>gdy brak mierzalnego białka M w surowicy i moczu: &gt; 25% wzrostu różnicy stężeń pomiędzy klonalnym łańcuchem w FLC, a łańcuchem nieklonalnym (wartość absolutna wzrostu o minimum &gt; 10 mg/dl)</li> <li>&gt; 25% wzrostu odsetka plazmocytów w szpiku (absolutny % wzrostu ≥ 10%)</li> <li>nowe zmiany kostne lub plazmocytoma w tk. miękkich albo udokumentowane powiększenie rozmiaru zmian kostnych lub w tk. miękkich</li> <li>hiperkalcemia (skorygowany Ca<sup>2+</sup> w surowicy &gt; 11,5 mg/dl lub 2,65 mmol/l)</li> </ul>

Stan	Opis
	• jednoznacznie związana z proliferacją

IMWG - *International Myeloma Working Group*; sFLC (ang. *serum free light chains*) - wolne łańcuchy lekkie w surowicy.

### Leczenie nawrotowych i opornych postaci szpiczaka

Szpiczak plazmocytowy mimo stosowania nowoczesnych terapii pozostaje chorobą nieuleczalną i nawrotową. Celem leczenia nawrotu szpiczaka jest, podobnie jak przy rozpoznaniu, uzyskanie kontroli nad aktywnością choroby, regresja objawów i poprawa jakości życia oraz wydłużenie życia (PGSz 2022/23).

Szpiczak **pierwotnie oporny** definiowany jest jako brak przynajmniej minimalnej odpowiedzi (MR) na stosowaną terapię. **Progresja** szpiczaka definiowana jest jako wzrost stężenia białka M o co najmniej 25% od najniższej uzyskanej wartości, bądź co najmniej dwudziestopięcioprocentowy wzrost różnicy między stężeniem wolnych łańcuchów lekkich w surowicy związanych ze szpiczakiem a stężeniem łańcuchów niezwiązanych. W przypadku braku tych objawów rozpoznajemy **wznowę biochemiczną**, która nie wymaga natychmiastowej terapii. Szpiczak **oporny i nawrotowy** jest definiowany jako brak odpowiedzi lub progresja w trakcie terapii lub w czasie 60 dni od jej zakończenia, u chorych u których w trakcie poprzedniej terapii rozpoznano co najmniej MR. Wskazaniem do leczenia jest pojawienie się co najmniej jednego objawu CRAB (PGSz 2022/23).

**Nawrót kliniczny** definiowany jest przy wystąpieniu co najmniej 1 z poniższych: kryterium uszkodzenia narządowego związanego z PCM (CRAB); pojawienie się nowych guzów plazmocytowych tkanek miękkich lub uszkodzeń kostnych (z wyłączeniem złamań spowodowanych osteoporozą); zwiększenie wymiaru wcześniejszych guzów plazmocytowych lub uszkodzeń kostnych o 50% i  $\geq 1$  cm; hiperkalcemia  $>11$  mg/dl; zmniejszenie stężenia hemoglobiny o  $\geq 2$  g/dl niezwiązane z leczeniem ani przyczynami innymi niż szpiczak; zespół nadmiernej lepkości spowodowany paraproteina w surowicy (Szczeklik 2022).

Przy dostępności wielu klas leków stosowanych w terapii szpiczaka plazmocyтового 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 selektywnego inhibitora eksportu jądrowego (selineksor), terapii komórkowych CAR-T (ide-cel i cilta-cel) oraz przeciwciał bispecyficznych (teklitamab, elranatamab i talkwetamab<sup>4</sup>) wybór optymalnej terapii nawrotu lub progresji choroby pozostaje dużym wyzwaniem (PGSz 2022/23).

Ocenę porównawczą skuteczności poszczególnych programów leczenia utrudnia zróżnicowanie badanych grup chorych, prezentowanie wyników badań klinicznych w różnych punktach czasowych, a przede wszystkim brak w randomizowanych badaniach bezpośrednich porównań układów leczenia opartych na nowych lekach między sobą. Tak więc obecny stan wiedzy nie pozwala jednoznacznie wskazać optymalnej sekwencji terapii. Wobec tego nie można sformułować jednolitego standardu postępowania w nawrocie szpiczaka i zaleca się zindywidualizowane podejście do chorego w oparciu o ogólne wskazówki. Wybór sposobu

<sup>4</sup> uzupełniono zapis z wytycznych PGSz 2022/23 o nowe leki, tj. elranatamab i talkwetamab

leczenia nawrotu lub progresji jest uwarunkowany szeregiem czynników takich jak stan biologiczny, wiek, choroby współistniejące, stosowane wcześniej leczenie w kontekście nie tylko skuteczności, ale także toksyczności oraz preferencje pacjenta (PGSz 2022/23).

Preferowane leczenie u chorych opornych na lenalidomid stosowany w pierwszej linii (PGSz 2022/23):

- **PVD** (pomalidomid, bortezomib oraz deksametazon);
- **DVD** (daratumumab, bortezomib oraz deksametazon);
- **KD** (karfilzomib-56 mg/m<sup>2</sup>, deksametazon) – niedawno zarejestrowano zintensyfikowane o przeciwciało anti-CD38 (izatuksymab lub daratumumab) terapie **KD: IzaKD oraz DaraKD**, które powodują redukcję ryzyko zgonu lub progresji porównaniu do KD odpowiednio o 47% i 41% na korzyść terapii trójlekowej;
- **panobinostat** w skojarzeniu z bortezomibem – skuteczność tej formy terapii jest umiarkowana, a toksyczność głównie w kontekście przewodu pokarmowego istotna; panobinostat może być rozważany u chorych, u których wcześniej nie stosowano bortezomibu lub u chorych, u których nie ma przeciwwskazań do ponownego jego stosowania;
- u pacjentów, u których wcześniej nie stosowano **bortezomibu** lub stosowanie bortezomibu jest zasadne ze względu na długotrwały efekt opcją jest rozważenie **ponownej terapii z powtórą transplantacją autologiczną**.<sup>5</sup>

Preferowane leczenie (w poniższej kolejności) u chorych nieopornych na lenalidomid lub u których w pierwszej linii nie stosowano lenalidomidu (PGSz 2022/23):

- **DRD** (daratumumab, lenalidomid, deksametazon),
- **KRD** (karfilzomib 27 mg/m<sup>2</sup>, lenalidomid, deksametazon),
- **IRD** (iksazomib, lenalidomid, deksametazon) (warty podkreślenia jest korzystny wpływ terapii IRD dla chorych wysokiego ryzyka cytogenetycznego),
- **EloRD** (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon),
- ewentualnie terapia **RD** zintensyfikowana przez dodanie bortezomibu (**RVD**) lub cyklofosfamidu (**RCD**).

U chorych ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia rekomenduje się (PGSz 2022/23):

- terapię **PD** (pomalidomid, deksametazon), która jest zarejestrowana u chorych, u których stosowano wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący; poprawę wyników terapii PD można uzyskać przez dodanie trzeciego leku izatuksymabu (**IzaPD**) lub elotuzumabu (**EloPD**); opcjonalnie do pomalidomidu mogą być dołączane powszechnie dostępne: cyklofosfamid (**PCD**) i bortezomib (**PVD**);

---

<sup>5</sup> Procedura ta jest rekomendowana chorym, u których pierwsza transplantacja prowadziła do długotrwałej odpowiedzi tj. trwającej co najmniej 2 lata. U chorych, u których stosowano leczenie podtrzymujące ten okres powinien być dłuższy (PGSz 2022/23).

- rekomenduje się stosowanie na tym etapie także wspomnianych wcześniej **terapii KD (+/-Iza/Dara)** bądź przy zasadności powtórnego leczenia bortezomibem (brak istotnej toksyczności oraz brak oporności), chemioterapii **VD lub DVD**; należy pamiętać, że daratumumab jest skuteczny także w monoterapii i od 2016 r. jest zarejestrowany dla chorych po co najmniej trzech liniach leczenia obejmującego inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący lub u chorych podwójnie opornych na inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący;
- **bendamustynę**, która jest wskazana zarówno w leczeniu chorych, u których nie można zastosować talidomidu lub bortezomibu w skojarzeniu, z powodu polineuropatii, ale także w schematach dla opornych/nawrotowych postaci w skojarzeniu z talidomidem (**BTD** - bendamustyna, talidomid, deksametazon/**BTP** - bendamustyna, talidomid, prednizon) lub bortezomibem (**BBD**- bendamustyna, bortezomib, deksametazon);
- u chorych z wskaźnikami wysokiego ryzyka cytogenetycznego lub potwierdzoną klinicznie opornością na leczenie (np. nieskuteczność wcześniejszego leczenia z wykorzystaniem autotransplantacji) i w dobrym stanie biologicznym, należy rozważyć **przeszczepienie allogeniczne**;
- krótkotrwałą stabilizację aktywnej choroby u młodych chorych z perspektywą konsolidacji odpowiedzi przy użyciu transplantacji autologicznej lub allogenicznej można uzyskać stosując terapię **DT-PACE** (należy pamiętać jednak o wysokiej toksyczności tej formy leczenia);
- wszystkim chorym należy proponować **udział w badaniach klinicznych**, w tym szczególnie obejmujących immunoterapię.

U pacjentów ze szpiczakiem leczonym więcej niż trzema liniami leczenia (choroba zaawansowana) rekomenduje się:

- **belantamab mafodotin**, zarejestrowany dla chorych, u których stosowano co najmniej cztery linie leczenia obejmujące inhibitor proteasomów, lek immunomodulujący oraz przeciwciało anti-CD38;
- **CAR-T** (ang. *Chimeric Antigen Receptor T*) oraz **przeciwciała bispecyficzne** – dla chorych leczonych wcześniej co najmniej trzema liniami leczenia obejmującymi inhibitor proteasomów, lek immunomodulujący i przeciwciało anti-CD38; terapia CAR-T jest formalnie dostępna dla chorych w Polsce, jednak z racji braku nie tylko finansowania, ale również braku akredytacji przez producenta ośrodków terapii komórkowych jest ona niemożliwa do zastosowania (oczekuje się, że pierwsze ośrodki uzyskają akredytację w 2024 roku); dwie konstrukcje CAR-T zarejestrowane przez Europejską Agencję Leków do leczenia chorych ze szpiczakiem są skierowane przeciw antygenowi BCMA – idekabtagen wikleucel (**ide-cel**) oraz ciltakabtagen autoleucel (**cilta-cel**); przeciwciało bispecyficzne (BCMA/CD3) **teklistamab** adresowane dla chorych ze szpiczakiem plazmocytowym leczonych co najmniej trzema liniami leczenia;
- **selineksor** (inhibitor eskportyny), który został zarejestrowany do stosowania z deksametazonem (SD) u chorych ze szpiczakiem leczonych wcześniej czterema liniami terapii oraz wraz z bortezomibem (SVD) u chorych leczonych wcześniej co najmniej dwiema liniami; lek zwiększa skuteczność innych leków

przeciwszpiczakowych w tym szczególnie bortezomibu aczkolwiek jego stosowanie wiąże się z częstymi i uciążliwymi działaniami niepożądanymi ze strony przewodu pokarmowego.

Dawkowanie leków w ramach schematów terapeutycznych stosowanych u chorych z nawrotowym/opornym szpiczakiem plazmocytowym w oparciu o wytyczne Polskiej Grupy Szpiczakowej przedstawiono w poniższej tabeli (PGSz 2022/23).

Tab. 26. Schematy leczenia chorych z nawrotowym/opornym szpiczakiem plazmocytowym (PGSz 2022/23).

Lek	Dawka	Droga podania	Dzień stosowania	Uwagi
<b>PVD</b>				
Pomalidomid	4 mg	p.o.	1-14	Cykl 21 dni do progresji
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	i.v. lub s.c.	1, 4, 8, 11 (1 i 8 od 9 cyklu)	
Deksametazon	20 mg (10 mg >75 r.ż.)	p.o.	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11	
<b>DVD</b>				
Daratumumab	16 mg/kg i.v. 1800 mg s.c.	i.v. lub s.c.	co tydzień przez 8 tygodni, co 2 tygodnie (tygodnie 9-24) i co 4 tygodnie (od tygodnia 25 do progresji)	Cykle 21-dniowe, od 25 tygodnia 28 dni do progresji
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	s.c.	1, 4, 8, 11 1, 8 od cyklu 9	
Deksametazon	20 mg (10 mg >75 r.ż.)	p.o.	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 1,2 oraz 8, 9 od cyklu 9	
<b>KD</b>				
Karfilzomib	20 mg/m <sup>2</sup> dzień 1 i 2 cyklu 1 56 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1, 2, 8, 9 oraz 15 i 16 dzień	Cykle 28 dni do progresji
Deksametazon	20 mg	i.v. lub p.o.	1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23	
<b>PanoVD</b>				
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	i.v. lub s.c.	1,4,8 i 11 cykli 21-dniowych (cykle 1-8) oraz 1, 8, 22 i 29 cykli 42-dniowych (cykle 9-12)	Cykle 1-8 21-dniowe, cykle 9-12 42-dniowe
Deksametazon	40 mg	p.o.	1,2,4,5,8,9 i 11,12 cykli 21-dniowych (cykle 1-8) oraz 1,2,8,9,22,23 i 29, 30 cykli 42-dniowych (cykle 9-12)	
Panobinostat	20 mg	p.o.	1,3,5,8,10 i 12 cykli 21-dniowych (cykle 1-8)	

Lek	Dawka	Droga podania	Dzień stosowania	Uwagi
			oraz 1,3,5,8,10,12,22, 24, 26, 29,31 i 33 cykli 42-dniowych (cykle 9-12)	
<b>DRD</b>				
Daratumumab	16 mg/kg i.v. lub 1800 mg s.c.	i.v. lub s.c.	co 7 dni w cyklu 1 oraz 2, co 14 dni w cyklach 3-6, następnie co 28	Cykl 28 dni do progresji
Lenalidomid	25 mg	p.o.	1-21	
Deksametazon	40 mg (20 mg >75 r.ż)	p.o.	1, 8, 15, 22	
<b>KRD</b>				
Karfilzomib	20 mg/m <sup>2</sup> dzień 1 i 2 cyklu 1 27 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1, 2, 8, 9, 15, 16 od 13 cyklu 1, 2, 15, 16	Cykl 28 dni, rekomenduje się stosowanie przez 18 cykli chociaż stosowanie do progresji jest dopuszczalne
Lenalidomid	25 mg	p.o.	1-21	
Deksametazon	40 mg	p.o.	1, 8, 15, 22	
<b>EloRD</b>				
Elotuzumab	10 mg/kg	i.v.	1, 8, 15 i 22 1 i 15 od cyklu 3	Cykl 28 dni do progresji
Lenalidomid	25 mg	p.o.	1-21	
Deksametazon	36 mg 40 mg	p.o./i.v. p.o.	28 mg doustnie, 3-24 godziny przed elotuzumabem i 8 mg i.v. 45-90 minut przed elotuzumabem 8 oraz 22 cyklu 3 oraz kolejnych	
<b>IksaRD</b>				
Iksazomib	4 mg	p.o.	1, 8, 15	Cykl 28 dni do progresji
Lenalidomid	25 mg	p.o.	1-21	
Deksametazon	40 mg	p.o.	1, 8, 15, 22	
<b>RD</b>				
Lenalidomid	25 mg	p.o.	1, 8, 15	Cykl 28 dni do progresji
Deksametazon	40 mg	p.o.	1-4, 9-12, 17-20 (1-4 od 5 cyklu)	
<b>RVD</b>				
Lenalidomid	25 mg	p.o.	1-14	Cykl 28 dni do 8 cykli
Bortezomib	1,0 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1, 4, 8, 11	
Deksametazon	20 mg 10 mg od 5 cyklu	p.o.	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	

Lek	Dawka	Droga podania	Dzień stosowania	Uwagi
<b>VD</b>				
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup> /d	i.v. lub s.c.	1, 4, 8, 11	Cykl 21 dni do 8 cykli
Deksametazon	20 mg	p.o.	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	
<b>PD</b>				
Pomalidomid	4 mg	p.o.	1-21	Cykl 28 dni do progresji
Deksametazon	40 mg 20 mg >75 r.ż.	p.o.	1, 8, 15, 22	
<b>IzaPD</b>				
Izatuksymab	10 mg/kg	i.v..	1, 8, 15, 22	Cykl 28 dni do progresji
Pomalidomid	4 mg	p.o.	1-21	
Deksametazon	40 mg 20 mg >75 r.ż.	p.o./i.v.	1, 8, 15, 22	
<b>EloPD</b>				
Elotuzumab	10 mg/kg 20 mg/kg od cyklu 3	i.v.	1, 8, 15 i 22 1 i 15 od cyklu 3	Cykl 28 dni do progresji
Pomalidomid	4 mg	p.o.	1-21	
Deksametazon	36 mg 16 mg >75 r.ż. 40 mg 20 mg >75 r.ż.	p.o./i.v.	28 mg (8 mg >75rż) po, 3-24 godziny przed Elo i 8 mg i.v. 45-90 minut przed Elo 8 oraz 22 cyklu 3 oraz kolejnych 1, 8, 15, 22	
<b>PCD</b>				
Pomalidomid	4 mg	p.o.	1-21	Cykl 28 dni do progresji
Cyklofosfamid	300 mg	p.o.	1, 8, 15, 22	
Deksametazon	40 mg	p.o.	1-4, 15-18	
<b>Belantamab</b>				
Belantamab	2,5 mg/kg	i.v.	co 3 tygodnie	Do progresji
<b>BBD</b>				
Bendamustyna	70 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1, 8	Cykl 28 dni do 4 cykli
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	i.v. lub s.c.	1, 4, 8, 11	
Deksametazon	20 mg	p.o.	1-4, 8-11	
<b>BTP</b>				
Bendamustyna	70 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1, 2	



Lek	Dawka	Droga podania	Dzień stosowania	Uwagi
Talidomid	100 mg	p.o.	stosowanie ciągłe	Cykl 28 dni do 10 cykli
Prednizon	100 mg	p.o.	1, 8, 15, 22	
<b>DT PACE</b>				
Talidomid	400 mg	p.o.	stosowanie ciągłe	Do objawów nietolerancji
Deksametazon	40 mg	i.v.	1-4	
Cisplatyna	10 mg	i.v.	1-4	
Dokсорubicyna	10 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1-4	
Cyklofosfamid	400 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1-4	
Etopozyd	40 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1-4	
<b>CAR-T</b>				
Ciltakabtagen autoleucel	3,2 × 10 <sup>6</sup> - 1,0 × 10 <sup>8</sup> komórek	i.v.		Po terapii limfodeplecyjnej
Idekabtagen wikleucel	260-500 × 10 <sup>6</sup> komórek	i.v.		
<b>Teklistamab</b>				
Teklistamab	1,5 mg/ kg po dwóch dawkach <i>step up</i> (60 µg/ kg oraz 300 µg/ kg)	s.c.	co 7 dni	Cykl 28 dni do progresji
<b>Iza/DaraKD</b>				
Izatuksymab lub		i.v.	1, 8, 15, 22 (cykl 1) 1, 15 od cyklu 2	Cykl 28 dni do progresji
Daratumumab		s.c.	1, 8, 15, 22 (cykl 1 i 2) 1, 15 (cykle 3-6), następnie raz w miesiącu	
Karfilzomib	20 mg/m <sup>2</sup> dzień 1 i 2 cyklu 1 56 mg/m <sup>2</sup>	i.v. p.o./i.v.	1, 2, 8, 9, 15 i 16	
Deksametazon	40 mg	i.v. lub p.o.	co 7 dni	

Osoby starsze wymagają odrębnego podejścia terapeutycznego, uwzględniającego kondycję chorego i choroby współistniejące. Przy wyborze metody leczenia chorych na szpiczaka plazmocytozy powyżej 65 roku życia należy wziąć pod uwagę następujące czynniki (PGSz 2022/23):

- zmniejszenie wydolności narządów
- stopień sprawności
- zdolność do wykonywania czynności życia codziennego, funkcje poznawcze
- niesprawność w zakresie funkcji podstawowych
- utrata masy ciała, niska aktywność fizyczna, wolny chód
- zwiększona częstość występowania niekorzystnych czynników rokowniczych (B2M  $\geq$  3,5 mg/L, stężenie albuminy  $<$  3,5 g/dl),
- hemoglobina (Hb)  $<$  10 g/dl, R-ISS stopień III
- choroby współistniejące (niewydolność nerek, płuc, wątroby, serca, niewydolność szpiku, polineuropatia)
- przyjmowanie wielu leków
- zmniejszona tolerancja toksyczności.

Palumbo i wsp. zaproponowali algorytm leczenia chorych na szpiczaka ze względu na kondycję uwzględniający czynniki ryzyka takie jak: wiek, niesprawność i choroby współistniejące oraz odpowiednie dawkowanie (patrz str. 62 w PGSz 2022/23). Głównym celem leczenia starszego chorego na szpiczaka jest uzyskanie długiego całkowitego czasu przeżycia i zapewnienie możliwie dobrej jakości życia (PGSz 2022/23).

Poniżej przedstawiono historyczne dane rzeczywiste na temat struktury leczenia w Polsce.

Spośród 2,6 tys. rozpoznanych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym w 2016 r. blisko 60% było leczonych w latach 2016-2018 chemioterapią dedykowaną szpiczakowi. Dodatkowo, blisko 18% nowo rozpoznanych pacjentów w 2016 r. miało przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych szpiku (autoHSCT) w latach 2016-2018. W obu przypadkach zaobserwowano wzrost w odniesieniu do wcześniejszych lat (w przypadku chorych rozpoznanych w 2014 r. 55% było leczonych chemioterapią a 15% autoHSCT). W leczeniu pacjentów najczęściej wykorzystywano schemat VTD, VCD, CTD, VD i MPV.<sup>6</sup> Wśród 1,5 tys. pacjentów leczonych chemioterapią dedykowaną szpiczakowi plazmocytowemu ponad tysiąc pacjentów (71%) było leczonych w latach 2016-2018 jednym schematem chemioterapii. Dwoma schematami chemioterapii było leczonych 314 pacjentów (21%). Pozostali pacjenci (8%) byli leczeni trzema lub więcej schematami chemioterapii<sup>7</sup> (NFZ szpiczak). Odsetki pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym otrzymujących kolejne linie leczenia w 2022 r. według opinii ekspertów klinicznych zabrano w poniższej tabeli.

<sup>6</sup> \* VTD (Bortezomibum, Thalidomidum, Dexamethasonum) 32%, VCD (Bortezomibum, Cyclophosphamidum, Dexamethasonum) 21%, CTD (Cyclophosphamidum, Thalidomidum, Dexamethasonum) 18%, VD (Bortezomibum, Dexamethasonum) 15%, MPV (Bortezomibum, Melphalanum, Prednisolonum) 14%, MPT (Melphalanum, Thalidomidum, Prednisolonum) 8%, TD (Thalidomidum, Dexamethasonum) 7%, CD (Cyclophosphamidum, Dexamethasonum) 6%, MP (Melphalanum, Prednisolonum) 6%, BP (Bendamustinum hydrochloridum, Prednisolonum) 5%, PAD (Bortezomibum, Doxorubicinum, Dexamethasonum) 4%, wielolekowa chemioterapia 3%, BVD (Bendamustinum hydrochloridum, Bortezomibum, Dexamethasonum) 2%, BTM (Bendamustinum hydrochloridum, Thalidomidum, Dexamethasonum) 2%.

<sup>7</sup> 6% trzema a 2% czterema i więcej

Tab. 27. Odsetki pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym otrzymujących kolejne linie leczenia według opinii ekspertów klinicznych (AOTMiT BIP).

Linia leczenia	Kyprolis AWA (Zlecenie nr 121/2022)	Sarclisa AWA (Zlecenie nr 87/2022)	Średnia
I	20%	30%	25,0%
II	20%	30%	25,0%
III	20%	20%	20,0%
IV	15%	10%	12,5%
V	15%	5%	10,0%
kolejne	10%	5%	7,5%

W ramach programów lekowych refundowanych przez NFZ funkcjonuje program lekowy „leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego” (Obwieszczenie MZ) – szczegóły kryteriów włączenia do programu patrz rozdz. 3.2.5. Liczbę osób objętych programem lekowym leczenia szpiczaka plazmocytoowego zgodnie ze sprawozdaniami NFZ za kolejne lata zebrano w poniższej tabeli (Uchwały Rady NFZ). Czas pomiędzy datą pierwszego świadczenia z powodu szpiczaka plazmocytoowego a datą pierwszego świadczenia sprawozdanego w ramach programu lekowego wynosił średnio 486 dni (dotyczy chorych ze szpiczakiem rozpoznanych w 2016 r. ze sprawozdanym co najmniej jednym świadczeniem w ramach programu lekowego dedykowanemu szpiczakowi w latach 2016-2018; NFZ szpiczak).

Tab. 28. Liczba osób objętych programem lekowym leczenia szpiczaka plazmocytoowego zgodnie ze sprawozdaniami NFZ w ostatnich latach (Uchwały Rady NFZ).

Rok	Lenalidomid	Pomalidomid	Daratumumab	Karfilzomib	Iksazomib	Elotuzumab
2023 <sup>^</sup>	-	362	1002	326	74	121
2022	2 613	399	494	492	59	-
2021	2 126/ 2 129 <sup>*,**</sup>	381/382 <sup>**</sup>	403	286	30	-
2020	2 032/ 2 040 <sup>*,**</sup>	427/ 429 <sup>*,**</sup>	296	157	-	-
2019	1 950/ 1 949 <sup>*,**</sup>	411/ 410 <sup>*,**</sup>	97/ 98 <sup>*,**</sup>	59	-	-
2018	1 633/ 1 634 <sup>*,**</sup>	65/ 67 <sup>*,**</sup>	-	-	-	-
2017	1 448/ 1 449 <sup>*</sup> / 1 450 <sup>**</sup>	-	-	-	-	-
2016	1 231	-	-	-	-	-

\* według statystyk NFZ (<https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms>); \*\* według MPZ (<https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/programy-lekowe/>); <sup>^</sup> I połowa.

## 2.1.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie rekomendacji i wytycznych klinicznych przeprowadzono w dniu 15 kwietnia 2024 r. Odnaleziono następujące wytyczne praktyki klinicznej, z których informacje dotyczące leczenia opornego/nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego zebrano w poniższej tabeli:<sup>8</sup>

- Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz), dostępne wytyczne na 2022/2023 r.;
- PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej), dostępne wytyczne z 2020 r.;
- *the Society for Immunotherapy of Cancer* (SITC), konsensus z 2020 r. (Shah 2020) i ich aktualizacji w 2022 r. (SITC app);
- *International Myeloma Working Group* (IMWG), dostępne wytyczne z 2021 r.;
- *the European Hematology Association, European Society for Medical Oncology* (EHA-ESMO), dostępne wytyczne z 2021 r.;
- stanowisko grupy ekspertów *European Myeloma Network* z 2019 r.;
- *American Society of Clinical Oncology* oraz *Cancer Care Ontario* (ASCO/CCO), dostępne wytyczne z 2019 r.;
- *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), dostępne wytyczne z 2024 r.;
- *National Cancer Institute* (NCI), aktualizacja zaleceń z 2023 r.;
- *Mayo Clinic*, dostępne zalecenia z 2023 r.;
- *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), zalecenia z 2021 r.;
- *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), wytyczne z 2016 r., dostępna aktualizacja wytycznych z 2018 r. oraz aktualne zalecenia dla poszczególnych schematów terapeutycznych dostępne na stronie NICE;
- *Medical Scientific Advisory Group* (aktualizacja MSAG z 2022 r.).

W leczeniu nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytoowego stosowane są **różne opcje terapeutyczne**. Do klas leków stosowanych w terapii szpiczaka plazmocytoowego należą (PGSz 2022/23):<sup>9</sup>

- leki immunomodulujące (talidomid, lenalidomid i pomalidomid),
- inhibitory proteasomów (bortezomib, karfilzomib, iksazomib),
- przeciwciała monoklonalne (elotuzumab, daratumumab, izatuksymab, belantamab),
- inhibitor deacetylazy histonowej (panobinostat),
- transplantacja autologiczna,
- selektywny inhibitor eksportu jądrowego (selineksor),

<sup>8</sup> Analizowano najnowsze wytyczne. Nie analizowano wytycznych nakierowanych na pandemię COVID-19.

<sup>9</sup> w części wytycznych również wenetoklaks, szczególnie u chorych z t(11;14) i w przypadku oporności na 3 klasy leków (NCCN 2024, Mayo 2023)

- terapii komórkowych CAR-T<sup>10</sup> (ide-cel i cilta-cel)
- przeciwciała bispecyficzne (teklistamab),
- leki alkilujące (jak bendamustyna)
- oraz glikokortykosteroidy.

Nie ma jednego standardowego schematu postępowania (MSAG 2022). 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 (PGSz 2022/23, PTOK 2020, ASCO/CCO 2019).

U pacjentów ze szpiczakiem leczonym więcej niż trzema liniami leczenia (choroba zaawansowana) rekomenduje się głównie (PGSz 2022/23): **belantamab mafodotin** (dla chorych leczonych wcześniej co najmniej czterema liniami obejmującymi inhibitor proteasomów, lek immunomodulujący oraz przeciwciało anti-CD38), **terapię CAR-T** (dla chorych leczonych wcześniej co najmniej trzema liniami leczenia obejmującymi inhibitor proteasomów, lek immunomodulujący i przeciwciało anti-CD38; **ide-cel** [idecabtagene vicleucel] lub **cilta-cel** [ciltacabtagene autoleucel]), bispecyficzne przeciwciało **teklistamab** (dla chorych leczonych co najmniej trzema liniami leczenia); ponadto wymienia się również **selineksor** (inhibitor eskportyny; zarejestrowany do stosowania z deksametazonem u chorych leczonych wcześniej czterema liniami terapii, aczkolwiek jego stosowanie wiąże z częstymi i uciążliwymi działaniami niepożądanymi ze strony przewodu pokarmowego) oraz udział w **badaniach klinicznych** (w tym szczególnie obejmujących **immunoterapię**). W wytycznych NCCN 2024 po co najmniej 4 wcześniejszych terapiach (w tym po przeciwciale monoklonalnym anti-CD38, PI i IMiD) wymieniane są również **elranatamab** i **talkwetamab**. Ponadto w późnym nawrocie wymieniany są również (z leków ocenianych przez AOTMiT, patrz rozdz. 3.2.3): **flufenamid melfalanu** (ASCO 2021) i **wentoklaks** (u chorych z t(11;14); ASCO 2021, Mayo 2023).

Ponadto leki zalecane do stosowania po 1-3 wcześniejszych terapiach można również stosować na późniejszym etapie, ale należy starać się stosować leki/klasę leków, na które pacjenci nie byli narażeni lub byli na nie narażeni na >1 linię wcześniej (NCCN 2023). Co więcej, jeśli nawrót wystąpi po upływie ponad 6 miesięcy od zakończenia terapii, pacjentów można ponownie leczyć tym samym schematem leczenia (NCCN 2023, PTOK 2020).

Elranatanab został zarejestrowany w leczeniu szpiczaka niedawno, stąd wymieniany jest jedynie w najnowszych wytycznych leczenia opornego i/lub nawrotowego szpiczaka plazmowytowego (NCCN 2024 - po co najmniej 4 wcześniejszych terapiach, w tym po przeciwciale monoklonalnym anti-CD38, PI i IMiD). Obecnie trwa praca nad rekomendacjami *National Institute for Health and Care Excellence* dla **elranatamabu** w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego po 3 terapiach (przewidywana data publikacji: 05 czerwca 2024 r.; NICE leki). Elranatamab jest również wymieniany jako jedna z wiodących terapii w rozwoju klinicznym (MSAG 2022).

---

<sup>10</sup> komórki T z chimerowym receptorem antygenowym

Tab. 29. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<b>Wytyczne polskie</b>	
<p><b>Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz 2022/23)</b></p>	<p><b><u>Leczenie nawrotowych i opornych postaci szpiczaka</u></b></p> <p>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.</p> <p>W przypadku pierwszej wznowy/progresji u chorych opornych na lenalidomid, w tym leczonych w ramach leczenia podtrzymującego preferowane jest stosowanie terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PVD, DVD, (Iza+/-)KD,</li> <li>- 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.</li> </ul> <p>W przypadku pierwszej wznowy/progresji u chorych nieleczonych wcześniej lenalidomidem lub tych którzy nie są oporni na lenalidomid należy rozważyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- DRD, KRD, IRD, EloRD.</li> </ul> <p>Z powodu ograniczeń refundacyjnych stosowanie tych terapii jest ograniczone. Terapia drugiej linii powinna obejmować RD optymalnie w terapii trójlekowej RVD lub RCD.</p> <p>U chorych ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia rekomenduje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- terapię PD optymalnie w skojarzeniu trójlekowym: IzaPD lub EloPD, opcjonalnie PCD lub PVD,</li> <li>- KD, VD, DVD,</li> <li>- daratumumab w monoterapii,</li> <li>- bendamustynę,</li> <li>- u chorych ze wskaźnikami wysokiego ryzyka, w dobrym stanie biologicznym, rozważenie przeszczepienia allogenicznego.</li> <li>- DT-PACE jako krótkotrwałą kontrolę choroby z następową konsolidacją auto lub allotransplantacją.</li> </ul> <p><b><u>U chorych z zaawansowaną chorobą (linie leczenia 4+) rekomenduje się:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- belantamab mafodotin (dla chorych leczonych wcześniej co najmniej czterema liniami),</li> <li>- terapię CAR-T(ide-cel lub cilta-cel),</li> <li>- teklistamab,</li> <li>- udział w badaniach klinicznych, w tym szczególnie obejmujących immunoterapię.</li> </ul> <p>Schematy leczenia chorych opornych/nawrotowych podsumowano w Tab. 26.</p>
<p><b>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2020)</b></p>	<p>Ze względu na różnorodność sytuacji klinicznych oraz dużą liczbę nowo zarejestrowanych leków i schematów terapeutycznych, brak bezpośrednich porównań między poszczególnymi schematami chemioterapii i ostatnio również immunochemioterapii, a także różnice w kryteriach włączenia i wyłączenia do badań rejestracyjnych brakuje wystarczających podstaw naukowych, które pozwoliłyby na definitywny wybór optymalnej strategii leczenia nawrotu i/lub oporności PCM. Przy podejmowaniu decyzji o wy-</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>borze terapii należy uwzględnić wiele różnych parametrów, w tym wiek i stan kliniczny chorego, wywiad dotyczący chorób współistniejących i powikłań związanych z poprzednio stosowanymi lekami, rodzaj wcześniej stosowanych leków i schematów chemioterapii, głębokość i długość odpowiedzi po każdym z wcześniej stosowanych schematów oraz aktualną dostępność nowoczesnych terapii. W wielu krajach, w tym również w Polsce, istnieją ekonomiczne ograniczenia w dostępie do ostatnio zarejestrowanych leków, takich jak pomalidomid, karfilzomib, iksazomib, elotuzumab, panobinostat i daratumumab. Ponieważ często refundacja takich leków obejmuje tylko wybrane sytuacje kliniczne (np. określone linie terapii lub terapie skojarzone), wpływa to istotnie na indywidualne decyzje terapeutyczne.</p> <p>Z tych względów strategia leczenia nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocytozy powinna być ustalana indywidualnie na podstawie następujących możliwości:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania kliniczne z nowym lekiem - zalecane w każdej sytuacji;</li> <li>• zastosowanie innego schematu terapeutycznego lub rozszerzenie stosowanego poprzednio schematu o dodatkowy lek/leki o innym mechanizmie działania (z założenia należy wykorzystywać najbardziej aktywne nowoczesne schematy leczenia w jak najwcześniejszych liniach terapii) – zalecane zawsze, gdy odpowiedź na poprzednio stosowany schemat trwała krócej niż 6 miesięcy, i jako opcja, gdy odpowiedź utrzymywała się dłużej;</li> <li>• powtórzenie leczenia zgodnie z ostatnio stosowanym schematem – możliwe do rozważenia, gdy odpowiedź utrzymywała się co najmniej 6 miesięcy;</li> <li>• kolejne leczenie HDMel i auto-HSCT - zalecane, gdy remisja po poprzedniej takiej procedurze utrzymywała się co najmniej 12-18 miesięcy;</li> <li>• allo-HSCT z pełnym lub zredukowanym kondycjonowaniem – do rozważenia u młodszych chorych z grupy wysokiego ryzyka i krótkotrwałą odpowiedzią na optymalną chemioterapię;</li> <li>• postępowanie paliatywne (radioterapia lub długotrwałe stosowanie małych dawek cyklofosfamidu z prednizonem) – zalecane po wyczerpaniu innych opcji leczenia i/lub u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem powikłań.</li> </ul> <p>W ostatnich kilku latach opracowano wiele przełomowych terapii nawrotowego/opornego PCM, opartych na nowych inhibitorach proteasomu (karfilzomib, iksazomib), nowym leku immunomodulującym (pomalidomid), a także lekach z całkowicie nowych grup – przeciwciałach monoklonalnych (daratumumab, elotuzumab) i inhibitorze deacetyazy histonów (panobinostat). Należy podkreślić, że wszystkie oceniane w dużych badaniach trzeciej fazy trójlekowe skojarzenia tych preparatów, oparte na podstawie Rd lub Vd, wykazały przewagę pod kątem PFS, a w części badań również OS, nad schematami Rd lub Vd. Na podstawie tych badań należy stwierdzić, że takie schematy, jak <b>DRd</b> (daratumumab, lenalidomid, deksametazon), <b>DVd</b> (daratumumab, bortezomib, deksametazon), <b>KRd</b> (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon), <b>IRd</b> (iksazomib, lenalidomid, deksametazon), <b>ERd</b> (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon) i <b>PVd</b> (pomalidomid, bortezomib, deksametazon),</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>powinny być rozważane jako pierwszy wybór u chorych na nawrotowego/opornego PCM, jeżeli istnieje możliwość ich zastosowania.</p> <p>Bardzo aktywne, w tym również u ciężko przeleczonych pacjentów, okazały się nowe kombinacje dwulekowe, takie jak skojarzenie karfilzomibu z deksametazonem (Kd) lub pomalidomidu z deksametazonem (Pd).</p> <p>W kolejnych nawrotach istnieje możliwość zastosowania leczenia opartego na starszych lekach, między innymi <b>bendamustynie</b>. Możliwe jest skojarzenie z prednizonem (schemat BP) lub schematy trójlekowe, z których najbardziej aktywny wydaje się BVD (bendamustyna, bortezomib, deksametazon).</p>
<p>Wytyczne zagraniczne - międzynarodowe (SITC i IMWG), europejskie (EHA-ESMO, EMN), amerykańskie i kanadyjskie (ASCO/CCO), amerykańskie (NCCN, NCI, Mayo, ASCO), UK (NICE), australijskie (MSAG)</p>	
<p><b>Society for Immunotherapy of Cancer (SITC app)</b></p>	<p>Leczenie opornego/nawrotowego MM:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) po 1-3 wcześniejszych terapiach: ERd, IsaKd, DKd</li> <li>2) po <math>\geq 1</math> wcześniejszej terapii: DRd, DVd</li> <li>3) z opornością na <math>\geq 1</math> IMID i BOR: DKd</li> <li>4) po <math>\geq 2</math> wcześniejszych terapiach, w tym LEN i PI: DPd, IsaPd, EPd</li> <li>5) po <math>\geq 3</math> wcześniejszych terapiach, w tym PI i IMID lub po <math>\geq 2</math> wcześniejszych terapiach, w tym PI i IMID: daratumumab w monoterapii</li> </ol> <p>Schematy zawierające elotuzumab można rozważyć u pacjentów, u których doszło do progresji leczenia schematami zawierającymi daratumumab.</p> <p>Inne opcje terapeutyczne zatwierdzone w leczeniu RRMM:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- belantamab mafodotyna po <math>\geq 4</math> wcześniejszych terapiach, w tym przeciwciało monoklonalne anty-CD38, PI i IMID</li> <li>- idekabtagen wikleucel (terapia CAR-T) po <math>\geq 4</math> wcześniejszych terapiach, w tym przeciwciało monoklonalne anty-CD38, PI i IMID</li> </ul>
<p><b>International Myeloma Working Group (IMWG 2021)</b></p>	<p><u>Pierwszy nawrót</u></p> <p>W przypadku wystąpienia pierwszego nawrotu szpiczaka plazmocytozy należy rozważyć ASCT u pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chorzy bez oporności na lenalidomid: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Preferowane opcje terapeutyczne: DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon) lub KRd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon)</li> <li>○ Alternatywne opcje terapeutyczne: DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon), Kd (karfilzomib, deksametazon), DKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon), IKd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon), IRd (iksazomib, lenalidomid, deksametazon), ERd (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon), PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon) lub SVd (selineksor, bortezomib, deksametazon)</li> </ul> </li> </ul> <p>Jeśli daratumumab, izatuksymab lub karfilzomib nie są dostępne: Rd (lenalidomid, deksametazon), Vd (bortezomib, deksametazon), VTd (bortezomib, talidomid, deksametazon), VCd (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon) lub VMP (bortezomib, melfalan, prednizon)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chorzy oporni na leczenie lenalidomidem:</li> </ul>



Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Preferowane opcje terapeutyczne: PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon), DKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon) lub Isa-Kd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon)</li> <li>○ Alternatywne opcje terapeutyczne: DVd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon), Kd (karfilzomib, deksametazon)</li> <li>○ Inne opcje terapeutyczne: KPd (karfilzomib, pomalidomid, deksametazon), DPd (daratumumab, pomalidomid, deksametazon) lub IPd (iksazomib, pomalidomid, deksametazon)</li> <li>○ Jeśli daratumumab, izatuksymab, karfilzomib lub pomalidomid nie są dostępne: VCd (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon), Vd (bortezomib, deksametazon), or VMP (bortezomib, melfalan, prednizon)</li> </ul> <p><u>Drugi i kolejny nawrót</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preferowane opcje terapeutyczne: <b>każde opcje terapeutyczne dla pierwszego nawrotu, które nie były jeszcze stosowane</b>; Isa-Pd (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon), DKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon), DPd (daratumumab, pomalidomid, deksametazon) lub Isa-Kd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon) (na podstawie badań III fazy); lub EPd (elotuzumab, pomalidomid, deksametazon) lub KPd (karfilzomib, pomalidomid, deksametazon) (na podstawie badań III fazy) Jeśli daratumumab, karfilzomib lub elotuzumab nie są dostępne: PCd (pomalidomid, cyklofosfamid, deksametazon) lub Pd (pomalidomid, deksametazon)</li> <li>• Alternatywne opcje terapeutyczne: selineksor, panobinostat z inhibitorem proteasomu, VdT-PACE, belantamab mafodotin (4 linia)</li> <li>• Inne opcje terapeutyczne (w fazie badań): melflufen, terapia ukierunkowana na BCMA, w tym terapia limfocytami T posiadającymi chimeryczny receptor antygenowy (CART) lub przeciwciałami bispecyficznymi, wetenoklaks u pacjentów z t(11; 14) lub wysokim poziomem BCL2.</li> </ul> <p>Dostępna opcją terapeutyczną w przypadku nawrotowego szpiczaka plazmocytozy jest również przeszczep komórek macierzystych.</p> <p>Zalecenia w pierwszym oraz drugim i kolejnym nawrocie szpiczaka plazmocytozy przedstawiono na Rys. 6 i Rys. 7.</p>
<p><i>the European Hematology Association, European Society for Medical Oncology (EHA-ESMO 2021*)</i></p>	<p>Zgodnie z wytycznymi <i>The European Hematology Association European Society for Medical Oncology (EHA-ESMO)</i> opublikowanymi w 2021 roku rekomendacje dotyczące leczenia nawrotowego i opornego na leczenie szpiczaka plazmocytozy obejmują:</p> <p><u>Pacjenci po pierwszym nawrocie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych drugiej linii stanowi opcję terapeutyczną dla pacjentów po przeszczepie, którzy otrzymali następnie leczenie podtrzymujące lenalidomidem i których początkowy okres remisji wynosił 36 miesięcy [konsensus].</li> <li>• Pacjenci, którzy otrzymali terapię opartą na bortezomibie bez lenalidomidu lub daratumumabu, powinni otrzymać schemat oparty na</li> </ul>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>Rd, tj. KRd (karfilzomib, lanalidomid, deksametazon), DRd (daratumumab, lanalidomid, deksametazon), IRd (iksazomib, lanalidomid, deksametazon) lub ERd (elotuzumab, lanalidomid, deksametazon) [I, A].</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci oporni na lenalidomid mogą otrzymać PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon), DKd (daratumumab, karfilzomib, deksametazon), IsaKd (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon) lub DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon), [I, A]. PVd jest terapią z najlepszymi wynikami zakresie PFS, zatwierdzoną jako leczenie drugiego rzutu u pacjentów opornych na lenalidomid. Bardzo dobre wyniki w zakresie PFS obserwowano także dla schematu DKd, jednak nie uzyskał on jeszcze rejestracji jako terapia drugiej linii w leczeniu pacjentów opornych na lenalidomid. Podobna sytuacja dotyczy schematów IsaKd i Svd (selineksor, bortezomib, deksametazon) [I, A].</li> <li>• VenVd (wenetoklaks, bortezomib, deksametazon) stanowi odpowiednią opcję terapeutyczną dla pacjentów z t(11; 14), po nieskuteczności lenalidomidu, którzy są wrażliwi na leczenie inhibitorem proteasomu [I, A].</li> </ul> <p>Schemat postępowania w II linii leczenia chorych ze szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali uprzednio lenalidomid, bortezomib, deksametazon lub terapie oparte na daratumumabie przedstawiono na Rys. 8.</p> <p><b><u>Pacjenci w trzeciej i kolejnych liniach leczenia:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku pacjentów, u których obserwowano <b>oporność na bortezomib i lenalidomid</b>, zaleca się stosowanie <b>DKd</b> (daratumumab, karfilzomib, deksametazon) [I, A], <b>IsaPd</b> (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon) [I, A], <b>IsaKd</b> (izatuksymab, karfilzomib, deksametazon) [I, A] i <b>EPd</b> (elotuzumab, pomalidomid, deksametazon) [II, B].</li> <li>• Pacjenci z t(11; 14), oporni na lenalidomid i wrażliwi na leczenie inhibitorem proteasomu, mogą być leczeni VenVd (wenetoklaks, bortezomib, deksametazon) [I, A], jeśli jest dostępny.</li> <li>• U chorych <b>opornych na trzy klasy leków</b> zaleca się <b>Sd (selineksor, deksametazon) lub monoterapię belantamabem mafodotin</b> [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.</li> </ul> <p>Schemat postępowania w III i kolejnych liniach leczenia chorych ze szpiczakiem plazmocytowym przedstawiono na Rys. 9.</p>
Grupa ekspertów <i>European Myeloma Network</i> (EMN 2019)	<p><u>Leczenie I linii =&gt; pierwszy nawrót =&gt; drugi nawrót ( i kolejne)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia oparta na bortezomibie <ul style="list-style-type: none"> <li>- daratumumab + lenalidomid + deksametazon, elotuzumab + lenalidomid + deksametazon, karfilzomib + lenalidomid + deksametazon, iksazomib + lenalidomid + deksametazon</li> <li>- karfilzomib + deksametazon, pomalidomid + deksametazon, cyklofosfamid + pomalidomid + deksametazon, iksazomib + pomalidomid + deksametazon, pomalidomid + bortezomib + deksametazon, daratumumab + pomalidomid +</li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>deksametazon, elotuzumab + pomalidomid + deksametazon, daratumumab w monoterapii, daratumumab + bortezomib + deksametazon, badanie kliniczne.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia oparta na bortezomibie o ustalonym czasie trwania</li> </ul> <p>- VMP (bortezomib, melfalan, prednizon), VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon), VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia oparta na bortezomibie + lenalidomid (terapia podtrzymująca) aż do progresji</li> </ul> <p>- daratumumab + bortezomib + deksametazon, panobinostat + bortezomib + deksametazon, elotuzumab + bortezomib + deksametazon, VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon), bortezomib + deksametazon.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lenalidomid + deksametazon o ustalonym czasie trwania</li> </ul> <p>- terapia oparta na leku immunomodulującym.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lenalidomid + deksametazon aż do progresji</li> </ul> <p>- daratumumab + bortezomib + deksametazon, karfilzomib + deksametazon, panobinostat + bortezomib + deksametazon, elotuzumab + bortezomib + deksametazon, VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon), VMP (bortezomib, melfalan, prednizon), VTD (bortezomib, talidomid, deksametazon), bortezomib + deksametazon</p> <p>- pomalidomid + deksametazon, , cyklofosfamid + pomalidomid + deksametazon, iksazomib + pomalidomid + deksametazon, pomalidomid + bortezomib + deksametazon, daratumumab + pomalidomid + deksametazon, elotuzumab + pomalidomid + deksametazon, daratumumab w monoterapii, daratumumab + lenalidomid + deksametazon, badanie kliniczne.</p>
<p><b>American Society of Clinical Oncology oraz Cancer Care Ontario (ASCO/CCO 2019)</b></p>	<p>Zalecenia ASCO w leczeniu chorych z nawrotowym szpiczakiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia powinna być dobrana indywidualnie, w zależności od np.: tolerancji pacjenta na wcześniejsze leczenie, ryzyko cytogenetyczne, obecność chorób współistniejących, preferencji pacjenta. Pacjentów z wysokim ryzykiem cytogenetycznym oraz pacjentów po wczesnym nawrocie choroby po transplantacji/leczeniu początkowym należy poddać natychmiastowemu leczeniu.</li> <li>• Przy pierwszym nawrocie należy podać terapię trójlekową, przy czym należy rozważyć tolerancję pacjenta na zwiększoną toksyczość. Terapię trójlekową definiuje się jako dwa nowe leki (lenalidomid, pomalidomid, talidomid, iksazomib, bortezomib, karfilzomib, daratumumab, elotuzumab) w połączeniu ze sterydem. Terapia dwulekowa definiowana jest jako nowy lek w połączeniu ze sterydami. Schematy trójlekowe są skuteczniejsze niż schematy dwulekowe.</li> <li>• Leczenie nawrotowego szpiczaka plazmocytozy może być kontynuowane do momentu wystąpienia progresji choroby.</li> <li>• U pacjentów kwalifikujących, można rozważyć przeszczep komórek macierzystych (brak przeszczepu po podstawowej terapii indukcyjnej). Ponowny przeszczep można rozważyć w przypadku PFS <math>\geq 18</math> miesięcy po pierwszej transplantacji.</li> </ul> <p>U pacjentów z niewydolnością nerek należy zmienić dawkowanie przyjmowanych leków (lenalidomid, pomalidomid).</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<p><b>National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2024**)</b></p>	<p>Ogólne zalecenia leczenia MM:</p> <p>Jeśli nawrót wystąpi po upływie ponad 6 miesięcy od zakończenia terapii, pacjentów można ponownie leczyć tym samym schematem leczenia.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schematy trójlekowe (2 klasy leków i steroidy) powinny być stosowane jako standardowa terapia u pacjentów z MM; jednak pacjenci w złym stanie sprawności lub osłabieni mogą rozpocząć od schematu 2-lekowego, z trzecim lekiem dodanym, gdy stan sprawności się poprawi.</li> <li>• W przypadku nawrotu choroby, jeśli nawrót trwa dłużej niż 6 miesięcy od zakończenia leczenia podstawowego, można powtórzyć schemat stosowany w leczeniu podstawowym.</li> <li>• Kolejny schemat trójlekowy powinien najlepiej zawierać leki lub klasy leków, których pacjenci wcześniej nie stosowali lub nie stosowali od co najmniej 6 miesięcy.</li> <li>• Badania kliniczne z tymi schematami trójlekowymi obejmowały głównie pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni lub byli wrażliwi na nowy lek w schemacie dwulekowym w grupie komparatora. Pacjenci z chorobą oporną na nowy lek w terapii dwulekowej powinni rozważyć terapię trójlekową, która nie zawiera tego leku.</li> </ul> <p><b>Rekomendacje dotyczące wcześniej leczonego MM:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dobór schematu zależy od kontekstu nawrotu (tj. wcześniejszego leczenia i czasu trwania odpowiedzi);</li> <li>• w przypadku terapii wymienionych do stosowania po 1-3 wcześniejszych terapiach można również stosować te terapie na późniejszym etapie, ale należy starać się stosować leki/klassy leków, na które pacjenci nie byli narażeni lub byli na nie narażeni na &gt;1 linię wcześniej;</li> <li>• autoHSCT należy rozważyć u kwalifikującego się pacjenta, który nie otrzymał wcześniej przeszczepu lub miał przedłużoną odpowiedź na pierwotny przeszczep;</li> <li>• jeśli nawrót wystąpi po upływie ponad 6 miesięcy od zakończenia terapii, pacjentów można ponownie leczyć tym samym schematem leczenia;</li> </ul> <p><u>Terapia zalecana we wczesnym nawrocie (1-3 wcześniejsze terapie):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w przypadku oporności na BOR: <ul style="list-style-type: none"> <li>• karfilzomib/lenalidomid/deksametazon (kat. 1)</li> <li>• daratumumab/karfilzomib/deksametazon (kat. 1)</li> <li>• daratumumab/lenalidomid/deksametazon (kat. 1)</li> <li>• isatuksymab-irfc/karfilzomib/deksametazon (kat. 1)</li> <li>• karfilzomib/pomalidomid/deksametazon <ul style="list-style-type: none"> <li>- po 1 wcześniejszej terapii obejmującej LEN i PI: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ daratumumab/pomalidomid/deksametazon (kat. 1)</li> </ul> </li> <li>- po 2 wcześniejszych terapiach obejmujących LEN i PI: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ isatuksymab-irfc/pomalidomid/deksametazon (kat. 1)</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> </li> <li>- w przypadku oporności na LEN: <ul style="list-style-type: none"> <li>• daratumumab/bortezomib/deksametazon (kat. 1),</li> <li>• daratumumab/karfilzomib/deksametazon (kat. 1),</li> <li>• Isatuksymab-irfc/karfilzomib/deksametazon (kat. 1),</li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pomalidomid/bortezomib/deksametazon (kat. 1),</li> <li>• selineksor/bortezomib/deksametazon (kat. 1),</li> <li>• karfilzomib/pomalidomid/deksametazon,</li> <li>• elotuzumab/pomalidomid/deksametazon;</li> <li>- po 1 wcześniejszej terapii obejmującej LEN i PI: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ daratumumab/pomalidomid/deksametazon (kat. 1)</li> </ul> </li> <li>- po 2 wcześniejszych terapiach obejmujących LEN i PI: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ isatuksymab-irfc/pomalidomid/deksametazon (kat. 1)</li> </ul> </li> <li>- po 2 wcześniejszych terapiach obejmujących IMiD i PI oraz z progresją choroby w ciągu 60 dni od zakończenia ostatniej terapii: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ iksazomib/pomalidomid/deksametazon</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Inne zalecane terapie we wczesnym nawrocie (1-3 wcześniejsze terapie):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• karfilzomib (2 razy w tygodniu)/deksametazon (kat. 1)</li> <li>• elotuzumab/lenalidomid/deksametazon (kat. 1)</li> <li>• iksazomib/lenalidomid/deksametazon (kat. 1)</li> <li>• bortezomib/cyklofosfamid/deksametazon</li> <li>• bortezomib/lenalidomid/deksametazon</li> <li>• karfilzomib/cyklofosfamid/deksametazon</li> <li>• daratumumab/cyklofosfamid/bortezomib/deksametazon</li> <li>• elotuzumab/bortezomib/deksametazon</li> <li>• iksazomib/cyklofosfamid/deksametazon</li> <li>• lenalidomid/cyklofosfamid/deksametazon</li> </ul> <p>- po 2 wcześniejszych terapiach obejmujących IMiD i PI, i z progresją choroby w trakcie lub w ciągu 60 dni od zakończenia ostatniej terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pomalidomid/cyklofosfamid/deksametazon</li> </ul> <p><u>Przydatne w określonych warunkach we wczesnym nawrocie (1-3 wcześniejsze terapie):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bortezomib/deksametazon (kat. 1)</li> <li>• bortezomib/doksorubicyna liposomalna/deksametazon (kat. 1)</li> <li>• lenalidomid/deksametazon (kat. 1),</li> <li>• karfilzomib/cyklofosfamid/talidomid/deksametazon</li> <li>• karfilzomib (co tydzień)/deksametazon</li> <li>• selineksor/karfilzomib/deksametazon</li> <li>• selineksor/daratumumab/deksametazon</li> <li>• wenetoklaks/deksametazon ± daratumumab lub PI tylko dla chorych z t(11;14)</li> </ul> <p>- po 2 wcześniejszych terapiach obejmujących IMiD i PI, i z progresją choroby w trakcie lub w ciągu 60 dni od zakończenia ostatniej terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pomalidomid/deksametazon (kat. 1)</li> <li>• iksazomib/pomalidomid/deksametazon</li> <li>• selineksor/pomalidomid/deksametazon</li> </ul> <p>- w leczeniu agresywnego MM:</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• deksametazon/cyklofosfamid/etopozyd/cisplatyna (DCEP)</li> <li>• deksametazon/talidomid/cisplatyna/doksorubicyna/cyklofosfamid/etopozyd (DT-PACE) ± bortezomib (VTD-PACE)</li> </ul> <p>- po co najmniej 3 wcześniejszych terapiach obejmujących PI i IMiD w przypadku podwójnej oporności na PI i IMiD:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• daratumumab</li> </ul> <p><b><u>Terapia dla pacjentów z późnym nawrotem (&gt; 3 wcześniejsze terapie):</u></b></p> <p>Preferowane opcje:</p> <p>- po co najmniej 4 wcześniejszych terapiach w tym po przeciwciele monoklonalnym anty-CD38, PI i IMiD:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciltakabtagen autoleucel</li> <li>• idekabtagen wikleucel,</li> <li>• elranatamab</li> <li>• talkwetamab</li> <li>• teklistamab</li> </ul> <p>Inne rekomendowane opcje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bendamustyna</li> <li>• bendamustyna/bortezomib/deksametazon</li> <li>• bendamustyna/karfilzomib/deksametazon</li> <li>• bendamustyna/lenalidomib/deksametazon</li> <li>• wysokodawkowy lub frakcjonowany cyklofosfamid</li> </ul> <p>- po co najmniej 4 wcześniejszych terapiach i w przypadku oporności na przynajmniej 2 PI, przynajmniej 2 IMiD i na przeciwciało monoklonalne anty-CD38:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• selineksor/deksametazon.</li> </ul> <p>Przydatne w określonych warunkach:</p> <p>- po co najmniej 4 wcześniejszych terapiach, w tym przeciwciało monoklonalne anty-CD38, PI i IMiD</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• belantamab mafodotin (jeśli dostępny w <i>compassionate use program</i>)</li> </ul>
<p><b>National Cancer Institute (NCI 2023)</b></p>	<p><b><u>Leczenie nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego:</u></b></p> <p>Ogólna strategia polega na sekwencyjnym stosowaniu nowych terapii. U młodszych, sprawnych pacjentów, w niektórych przypadkach terapia reindukcyjna z odpowiedzią może być skonsolidowana z autologicznym SCT lub allogenicznym SCT. Czasami, gdy nawrót następuje rok lub dłużej po początkowej terapii, te same leki można podać po raz drugi.</p> <p>Kombinacje lekowe lub środki terapeutyczne w monoterapii mogą być podawane kolejno, w razie potrzeby. Celem jest unikanie objawów i negatywnych konsekwencji nawrotu choroby. Początek terapii może być opóźniony w przypadku powolnej progresji choroby lub dobrego stanu sprawności.</p> <p>W leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego dostępne są następujące opcje leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeciwciała monoklonalne: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ daratumumab (wyniki badań klinicznych dla połączeń DVd, DRd, DKd, DPd i daratumumabu w monoterapii),</li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ elotuzumab (wyniki badań klinicznych dla połączeń EPd, ERd),</li> <li>○ isatuksymab (wyniki badań klinicznych dla połączeń IsaPd, IsaKd),</li> <li>• inhibitory proteasomu: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ bortezomib (wyniki badań klinicznych dla monoterapii i połączeń takich jak bortezomib z pegylowaną doksorubicyną liposomalną, VMP [bortezomib, melfalan, prednizon] i VTP [bortezomib, talidomid, prednizon]),</li> <li>○ karfilzomib (wyniki badań klinicznych dla połączeń KRd, Kd),</li> <li>○ iksazomib (wyniki badań klinicznych dla połączenia IRd),</li> </ul> </li> <li>• czynniki immunomodulujące: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ pomalidomid (wyniki badań klinicznych dla połączeń EPd, PVd, Pd),</li> <li>○ lenalidomid (wyniki badań klinicznych dla połączenia Rd),</li> <li>○ talidomid (wyniki badań klinicznych dla połączenia MPT [melfalan, prednizon, talidomid]),</li> </ul> </li> <li>• chemioterapia (leki cytotoksyczne; połączenia MP [melfalan, prednizon], VAD [winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon], CyBorD [cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon], zmodyfikowany VAD [pegylowana doksorubicyna liposomalna + winkrystyna + deksametazon lub + bortezomib + deksametazon],</li> <li>• komórki T CAR,</li> <li>• selineksor (wyniki badań klinicznych dla połączenia Sd oraz SVd),</li> <li>• wenetoklaks (wyniki badań klinicznych dla monoterapii oraz połączenia WenVd),</li> <li>• terapia ukierunkowana na BCMA (belantamab mafodotin),</li> <li>• kortykosteroidy (np. deksametazon, prednizon),</li> <li>• bispecyficzne przeciwciała angażujące limfocyty T (teklistamab).</li> </ul> <p>Nie podano szczegółowej ścieżki terapeutycznej chorych na nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytozowego. Przedstawiono jedynie dowody kliniczne dla poszczególnych leków.</p>
<b>Mayo Stratification (Mayo 2023)</b>	<p>Leki stosowane w pierwszym nawrocie (poza badania klinicznymi):</p> <p>1) brak oporności na LEN (należy rozważyć ratunkowe ASCT u pacjentów kwalifikujących się do ASCT, którzy nie mieli wcześniej przeszczepu)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bez oporności na przeciwciało monoklonalne anty CD-38: DRd</li> <li>- z opornością (lub nawrotem) na przeciwciało monoklonalne anty CD-38: PI + Rd</li> </ul> <p>2) z opornością na LEN (należy rozważyć ratunkowe ASCT u pacjentów kwalifikujących się do ASCT, którzy nie mieli wcześniej przeszczepu)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bez oporności na przeciwciało monoklonalne anty CD-38: moAB anty CD-38 + PI-deksametazon lub moAB anty CD-38 + Pd</li> <li>- z opornością (lub nawrotem) na przeciwciało monoklonalne anty CD-38: PI + Cd, PI + Pd</li> </ul> <p>Uwaga do powyższych zapisów: z PI preferowane są bortezomib lub karfilzomib; moAB - przeciwciało monoklonalne (daratumumab or isatuksymab).</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>Leki stosowane w drugim lub późniejszym nawrocie (poza badania klinicznymi; jeśli można wykonać to auto-SCT jest opcją; jeśli wiadomo, że chory jest oporny na daratumumab w monoterapii, zamiast tego należy zastosować elotuzumab):</p> <p>1) oporność na 3 klasy leków – oporność na: BOR, LEN, moAB anti-CD38: - KPd, KCd, terapia oparta na wenetoklaksie, jeśli t(11;14)</p> <p>2) oporność na 3 klasy leków – oporność na: BOR i karfilzomib, LEN, moAB anti-CD38: - PCd, EPd, terapia oparta na wenetoklaksie, jeśli t(11;14)</p> <p>3) oporność na 3 klasy leków – oporność na: BOR i karfilzomib, LEN i POM, moAB anti-CD38: - anti BCMA CAR-T lub przeciwciało bispecyficzne, terapia oparta na wenetoklaksie, jeśli t(11;14)</p> <p>Oporny MM na IMiD (LEN i POM), PI (BOR i karfilzomib), alkilatory, CD38 i BCMA - opcje lecznicze: kolejne podejście do leczenia anti-BCMA, immunoterapia inna niż BCMA (np. cevostamab, talquetamab w badaniu klinicznym), schemat oparty na selineksorze, VDT-PACE (CVAD lub podobny schemat można zastosować zamiast VDT-PACE u starszych pacjentów lub pacjentów w złym stanie funkcjonalnym), schematy oparte na alkilatorach lub bendamustynie.</p>
<p><i>American Society of Clinical Oncology (ASCO 2021)</i><sup>11</sup></p>	<p><u>Leczenie nawrotowego PCM</u></p> <p>Wczesny nawrót nieoporny na LEN: DRd, IRd, ERd, KRd.</p> <p>Wczesny nawrót oporny na LEN lub agresywny nawrót kliniczny: schematy oparte na POM/PI (PVd, KPd, EPd, SVd [selineksor, BOR, DEX]) lub na CD38 mAb (tj. przeciwciałach monoklonalnych, ang. <i>monoclonal antibody</i>; DVd, DPd, DKd, Isa-Kd, Isa-Pd).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Późny nawrót: belantamab mafodotin, melflufen [flufenamid melfalanu], wenetoklaks [t(11;14)], komórki T CAR, przeciwciałą bispecyficzne).</li> </ul>
<p><i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2018, NICE leki)</i></p>	<p><u>Pierwszy nawrót choroby</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Monoterapia bortezomibem jest rekomendowana jako opcja terapeutyczna leczenia progresywnego szpiczaka plazmocytozy u chorych po pierwszym nawrocie choroby po jednym wcześniejszym schemacie leczenia oraz u chorych po transplantacji szpiku lub niekwalifikujących się do niego, w okolicznościach uzależnionych od odpowiedzi na leczenie.</li> <li>• Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest rekomendowany w leczeniu szpiczaka plazmocytozy u dorosłych, którzy otrzymali uprzednio jeden schemat leczenia i zawierał on bortezomib.</li> <li>• Karfilzomib jest rekomendowany w połączeniu z deksametazonem w leczeniu szpiczaka plazmocytozy u dorosłych, którzy otrzymali uprzednio jeden schemat leczenia.</li> <li>• Karfilzomib jest rekomendowany w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem w leczeniu szpiczaka plazmocytozy u dorosłych, którzy otrzymali uprzednio jeden schemat leczenia i zawierał on bortezomib.</li> </ul>

<sup>11</sup> Pominięto zalecenia dla szpiczaka wysokiego ryzyka: Caro J, et al. How to Treat High-Risk Myeloma at Diagnosis and Relapse. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2021 Mar;41:291-309. doi: 10.1200/EDBK\_320105.



Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jest rekomendowany jako opcja leczenia nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, u osób, u których stosowano uprzednio jeden schemat leczenia, który zawierał lenalidomid i gdy lenalidomid nie nadaje się jako leczenie drugiego rzutu.</li> </ul> <p><u>Dalsza terapia (drugi i kolejne nawroty)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Iksazomib w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem jest rekomendowany w leczeniu dorosłych ze szpiczakiem plazmocytoowym, którzy otrzymali uprzednio <b>dwa lub trzy</b> schematy leczenia.</li> <li>• Panobinostat w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jest rekomendowany w ramach wskazania rejestracyjnego w leczeniu dorosłych z nawrotowym i/lub opornym szpiczakiem plazmocytoowym, którzy otrzymali <b>co najmniej dwa</b> wcześniejsze schematy leczenia, w tym bortezomib i lek immunomodulujący.</li> <li>• Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest rekomendowany, w ramach wskazania rejestracyjnego, jako opcja terapeutyczna leczenia szpiczaka plazmocytoowego jedynie u chorych, którzy otrzymali <b>dwie lub więcej</b> wcześniejszych terapii.</li> <li>• Izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna leczenia nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytoowego u dorosłych leczonych wcześniej lenalidomidem i inhibitorem proteasomu, u których nastąpiła progresja choroby podczas ostatniej terapii i którzy otrzymali <b>trzy</b> wcześniejsze terapie.</li> <li>• Monoterapia daratumumabem jest rekomendowana jako opcja terapeutyczna w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytoowego u osób dorosłych, których poprzednia terapia obejmowała leczenie inhibitorem proteasomu i lekiem immunomodulującym, u których nastąpiła progresja choroby podczas ostatniej terapii, tylko jeśli otrzymywali daratumumab <b>po trzech</b> wcześniejszych terapiach.</li> <li>• Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (w niskiej dawce) jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna leczenia szpiczaka plazmocytoowego u dorosłych przy trzecim lub kolejnym nawrocie, to jest po uprzednim stosowaniu <b>trzech</b> wcześniejszych schematów leczenia obejmujących zarówno lenalidomid, jak i bortezomib.</li> </ul> <p><u>W toku trwa praca nad rekomendacjami dla:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- elranatamab w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego po 3 terapiach (przewidywana data publikacji: 05 czerwca 2024 r.);</li> <li>- izatuksymab z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu nawrotowego i opornego na leczenie szpiczaka mnogiego (przewidywana data publikacji: 3 kwietnia 2024 r.; pod kątem zmodyfikowania istniejącego zalecenia w kierunku leczenia nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego u osób, które otrzymały co najmniej 2 wcześniejsze terapie, w tym lenalidomid i inhibitor proteasomu, i mieli progresję podczas ostatniej terapii);</li> <li>- teklistamab w leczeniu RRMM u osób, które otrzymały co najmniej 3 wcześniejsze terapie, w tym IMiD, PI i przeciwciałem przeciwciałem anti-CD38, z</li> </ul>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>progresją na ostatnie leczenie (przewidywana data publikacji: 11 września 2024 r.);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- belantamab mafodotin do leczenia nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego po 4 lub więcej terapiach (przewidywana data publikacji: do potwierdzenia);</li> <li>- belantamab mafodotin z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego po 1 lub więcej terapiach (przewidywana data publikacji: do potwierdzenia);</li> <li>- belantamab mafodotin z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego po 1 lub więcej terapiach (przewidywana data publikacji: do potwierdzenia);</li> <li>- belantamab mafodotin do leczenia nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego po 2 terapiach (przewidywana data publikacji: do potwierdzenia);</li> <li>- idekabtagen winkleucel do leczenia nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego po 2 do 4 terapiach (przewidywana data publikacji: do potwierdzenia);</li> <li>- wenetoklaks z deksametazonem w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego t(11;14)-dotadniego po lenalidomidzie i inhibitorze proteasomu (przewidywana data publikacji: do potwierdzenia);</li> <li>- talkwetamab w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego po 3 terapiach (przewidywana data publikacji: do potwierdzenia);</li> <li>- teklistamab z daratumumabem w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego po 1 lub więcej terapiach (przewidywana data publikacji: do potwierdzenia);</li> <li>- selineksor z deksametazonem w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego u osób, które otrzymały co najmniej 4 wcześniejsze terapie (przewidywana data publikacji: do potwierdzenia);</li> <li>- selineksor z bortezomibem i niską dawką deksametazonu w leczeniu nawrotowego, opornego na leczenie szpiczaka mnogiego (przewidywana data publikacji: do potwierdzenia) – nie sprecyzowano którego nawrotu dotyczy;</li> <li>- REGN5458 w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego TS ID 10443 (przewidywana data publikacji: do potwierdzenia) – nie sprecyzowano którego nawrotu dotyczy.</li> </ul>
<p><b>Medical Scientific Advisory Group (MSAG 2022)</b></p>	<p>Według <i>Medical Scientific Advisory Group (MSAG)</i> <b>nie ma jednego standardowego schematu postępowania</b> w przypadku nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytozy – wybór terapii powinien uwzględniać ogólny stan chorego (wiek i osłabienie), czynniki chorobowe (tempo postępu choroby, stratyfikacja grup ryzyka), wcześniejsze leczenie (odpowiedź lub oporność na wcześniejszy typ leczenia). Pierwsze 3 linie leczenia są prawdopodobnie najważniejsze pod względem przeżycia całkowitego danej osoby, ponieważ niewielu pacjentów osiąga 4. linię i kolejne (mniej niż 405 osób dociera do 4. linii). Dlatego należy jak najwcześniej zastosować najskuteczniejszą opcję leczenia, a nie oszczędzać ją na potrzeby rozbudowy kolejnych opcji leczenia.</p> <p>W Australii głównymi opcjami leczenia nawracającego/opornego MM są kombinacje zawierające <b>IMiD</b> (talidomid, lenalidomid i pomalidomid), <b>PI</b></p>

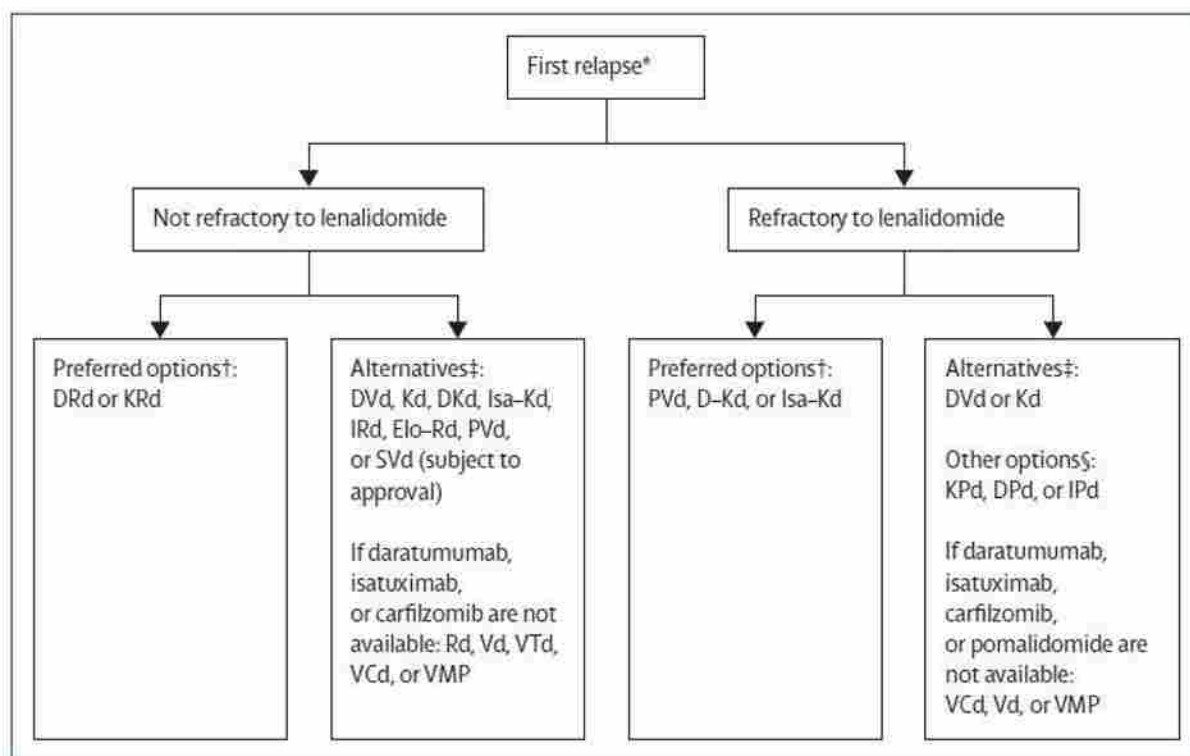
Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>(bortezomib i karfilzomib), <b>anty-CD38 mAb</b> (daratumumab), środki alkilujące, antracykliny i kortykosteroidy, a u wybranych pacjentów HDT z ASCT. <b>Nie określono najlepszej sekwencji.</b></p> <p>Zaleca się udział w badaniach klinicznych, jeśli są dostępne (pierwszy wybór). W przeciwnym razie ogólnie przyjęte zasady są następujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zmień klasę leku, zwłaszcza jeśli remisja na poprzednie leki była krótka lub pacjent miał związaną z tym toksyczność.</li> <li>- Ponowne leczenie z użyciem wcześniejszej linii leczenia jest możliwe, jeśli uzyskano długą wcześniejszą remisję (np. przerwa w leczeniu &gt;1 rok) bez niepokojącej toksyczności. Należy jednak spodziewać się gorszego czasu trwania i jakości odpowiedzi.</li> <li>- HDT i ASCT można rozważyć u pacjentów, u których wystąpiła głęboka (co najmniej PR) i trwała odpowiedź na tę metodę leczenia w przeszłości.</li> <li>- U pacjentów z szybko postępującą chorobą można rozważyć schematy łączące IMiD i/lub PI z mAb albo jedną lub więcej chemioterapią. Natomiast u pacjentów z powolnym tempem nawrotu choroby odpowiednie może być zastosowanie dubletu PI lub IMiD z deksametazonem lub ciągłej obserwacji u pacjentów, którzy nie tolerują bardziej intensywnego leczenia.</li> </ul> <p>Wreszcie, gdy wszystkie nowsze leki i różne kombinacje leczenia zostały wyczerpane, konwencjonalne dawki cyklofosfamidu, niemieloablacyjne dawki melfalanu lub niskie dawki kortykosteroidów pozostają realnymi opcjami, podobnie jak leczenie paliatywne u pacjentów którzy nie tolerują dalszej terapii. Wybór zależy również od istniejących wcześniej chorób współistniejących:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- U pacjentów z istniejącą wcześniej neuropatią bortezomib lub talidomid należy stosować ostrożnie lub unikać ich stosowania, jeśli dostępne są inne opcje.</li> <li>- W przypadku pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) lub u których występuje duże ryzyko wystąpienia ŻChZZ, profilaktyczne lub terapeutyczne leczenie przeciwzakrzepowe jest ważne w przypadku IMiD i powinno być zgodne ze wskazaniami klinicznymi. Ryzyko ŻChZZ jest największe, gdy leki immunomodulujące są stosowane z chemioterapią dużymi dawkami deksametazonu lub antracyklinami.</li> <li>- Lenalidomid (ale nie pomalidomid i talidomid) jest wydalany przez nerki i generalnie nie jest lekiem pierwszego wyboru u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, chociaż rozsądne dostosowanie dawki może rozwiązać ten problem.</li> <li>- Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (zwłaszcza stopnia 3 według CTCAE [skurczowe <math>\geq 160</math> mmHg lub rozkurczowe <math>\geq 100</math> mmHg] należy odpowiednio kontrolować przed rozpoczęciem leczenia karfilzomibem. Podczas leczenia karfilzomibem należy monitorować i kontrolować ciśnienie krwi, najlepiej do poziomu poniżej 2. stopnia według CTCAE (<math>\leq 140</math> mmHg skurczowe i rozkurczowe <math>\leq 90</math> mmHg).</li> <li>- Karfilzomib należy stosować ostrożnie u pacjentów z rozpoznaniem nadciśnieniem płucnym lub niekontrolowaną chorobą serca</li> </ul> <p><u>Leczenie pacjentów z nawracającym i/lub opornym na leczenie MM po 1 do 3 wcześniejszych liniach leczenia:</u></p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>W Australii schematy leczenia refundowane przez PBS, które są najczęściej rozważane u pacjentów z nawrotem po 1 do 3 wcześniejszych liniach leczenia, obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kd (karfilzomib i deksametazon; refundowany po co najmniej 1 linii leczenia; dostępne korzystne wyniki badań również dla KCd [karfilzomib/cyklofosamid/deksametazon] i KTd [karfilzomib/talidomid/deksametazon]);</li> <li>- PVd (pomalidomid, bortezomib i deksametazon; refundowany po co najmniej 1 linii leczenia zawierającej LEN);</li> <li>- DVd (daratumumab, bortezomib, deksametazon; refundowana tylko dla pacjentów z 1 wcześniejszą linią terapii);</li> </ul> <p>na razie nierefundowane (i słabo odzwierciedlające populację Australii w związku z wykluczeniem z badań oporności na LEN):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- EloRd (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon; w styczniu 2023 r. otrzymał pozytywną rekomendację PBAC [<i>pharmaceutical benefit advisory committee</i>], ale nie został jeszcze zrefundowany przez PBS w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem, u których wystąpiła progresja po 1 wcześniejszej linii leczenia)</li> <li>- inne: DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon), KRd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon), IRd (iksazomib, lenalidomid, deksametazon)</li> </ul> <p><b>Leczenie pacjentów z nawrotowym i/lub opornym na leczenie MM po więcej niż 3 wcześniejszych liniach leczenia:</b> W Australii możliwości leczenia pacjentów, u których doszło do nawrotu po 3 wcześniejszych liniach leczenia, są ograniczone. Kd lub PVd można stosować u pacjentów, którzy nie byli leczeni tymi odpowiednimi schematami we wcześniejszych liniach. Pomalidomid i deksametazon (Pd) są refundowane przez PBS dla pacjentów, po niepowodzeniu leczenia zarówno bortezomibem, jak i lenalidomidem.</p> <p>Leki obecnie nierefundowane przez australijskie PBS oraz inne nowe leki:</p> <p>Iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (IRd) jest zatwierdzony przez TGA do leczenia pacjentów z RRMM, leczonych wcześniej co najmniej 1 linią terapii.</p> <p>Daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (DRd) jest zatwierdzony przez TGA dla pacjentów, leczonych wcześniej co najmniej 1 linią terapii.</p> <p>Monoterapia daratumumabem jest zatwierdzona przez TGA dla pacjentów, leczonych wcześniej co najmniej trzema liniami terapii, w tym PI i IMiD lub którzy są oporni na obie klasy (PI i IMiD).</p> <p>Schamety izatuksymab w połączeniu z pomalidomidem i deksametazonem (IsaPd) lub karfilzomibem i deksametazonem (IsaKd) są zatwierdzone przez TGA do leczenia pacjentów z nawrotowym szpiczakiem.</p> <p>Elotuzumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (ERd) jest zarejestrowany w TGA do leczenia pacjentów ze szpiczakiem, leczonych wcześniej co najmniej 1 linią terapii.</p> <p>Panobinostat w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (FVd) jest zatwierdzony przez TGA do leczenia RRMM u pacjentów, którzy przeszli co najmniej 2 wcześniejsze terapie.</p> <p>Selineksor w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem wykazał korzyści kliniczne w porównaniu do komparatoru w badaniu klinicznym u pacjentów z 1 do 3 wcześniejszych linii leczenia.</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>Wentoklaks w różnych skojarzeniach jest w trakcie badań. Do stycznia 2022 r. wenetoklaks nie był zarejestrowany przez TGA do leczenia szpiczaka mnogiego, ale można go stosować w ramach <i>compassionate use</i> u pacjentów z t(11;14), którzy wyczerpali możliwości leczenia.</p> <p>Środki alkilujące: bendamustyna – w badaniach fazy I i II bendamustyna była skuteczna w monoterapii i w skojarzeniu z talidomidem, lenalidomidem lub bortezomibem.</p> <p>Wśród terapii wymieniono również inne terapie immunologiczne z doniesieniami w leczeniu MM, ale na razie niezarejestrowane przez TGA i nierefundowane przez PBS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CAR-T (chimeryczne receptory antygenowe limfocytów T, ang. <i>chimeric antigen receptor T cells</i>): idecabtagene vicleucel (ide-cel; Ide-cel jest zatwierdzony przez FDA w USA do leczenia pacjentów z RRMM TCE [tj. z wcześniejszą ekspozycją na IMiD, PI i anty-CD38 mAb] po 4 liniach terapii) i ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel badany w zbliżonej populacji do ide-cel);</li> <li>- wiodącymi w rozwoju klinicznym produktami są bispecyficzne przeciwciała angażujące limfocyty T, które obejmują przeciwciała skierowane przeciwko BCMA na komórkach szpiczaka (np. teclistamab, elranatamab i AMG 701), FcRH5 (np. cewostamab) i GPR5CD (talkwetamab);</li> <li>- koniugaty przeciwciało-lek (ang. <i>antibody drug conjugates</i>, ADC): belantamab mafodotin (zatwierdzony przez FDA w USA do leczenia pacjentów z RRMM po 4 wcześniejszych liniach leczenia; dostępny w ramach programu <i>compassionate use</i>).</li> </ul>

W opisie wytycznych sprzed 2022 r. korzystano m.ni. z APD Emplcti (AOTMiT BIP); allo-HSCT - allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*); \* EHA-ESMO 2021: Poziom dowodów: I - dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędu systematycznego) lub metaanaliz dobrze przeprowadzonych badań z randomizacją bez heterogeniczności; II - małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją, w przypadku których istnieje podejrzenie błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań o wykazanej heterogeniczności; III - prospektywne badania kohortowe; IV - retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V - badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów; Stopnie rekomendacji: A - silne dowody na skuteczność z istotnymi korzyściami klinicznymi, zdecydowanie zalecane; B - silne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane; C - niewystarczające dowody dotyczące skuteczności lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem (zdarzenia niepożądane, koszty itp.), opcjonalnie zalecane; D - umiarkowane dowody wskazujące na brak skuteczności lub działania niepożądane, generalnie nie są zalecane; E - silne dowody na brak skuteczności lub działania niepożądane, nigdy nie zalecane; \*\* objaśnienia do wytycznych NCCN: kat. 1 - kategoria 1, tj. rekomendacja na podstawie dowodu o wysokiej jakości (np. randomizowane badania kliniczne), powszechna zgoda wśród członków NCCN.

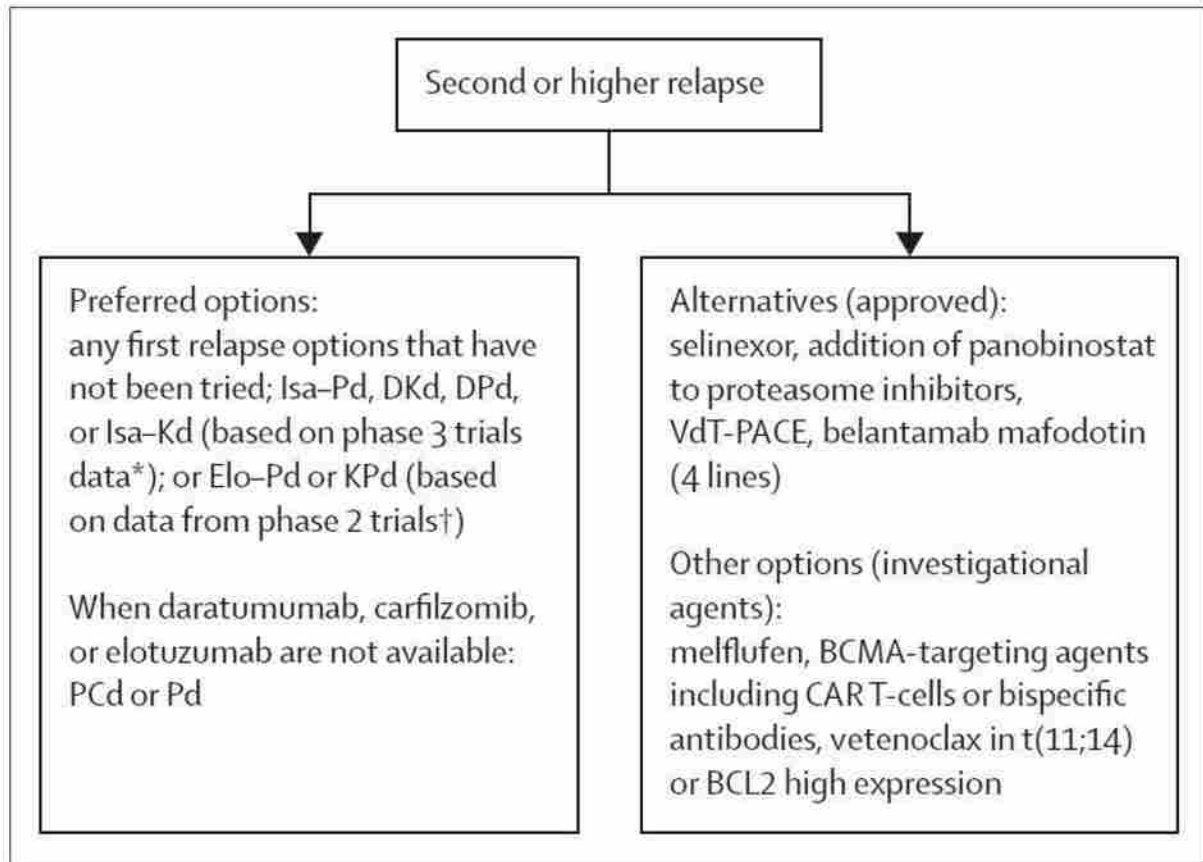
Rys. 6. Schemat leczenia chorych po pierwszym nawrocie szpiczaka plazmocytoowego (IMWG 2021).



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

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

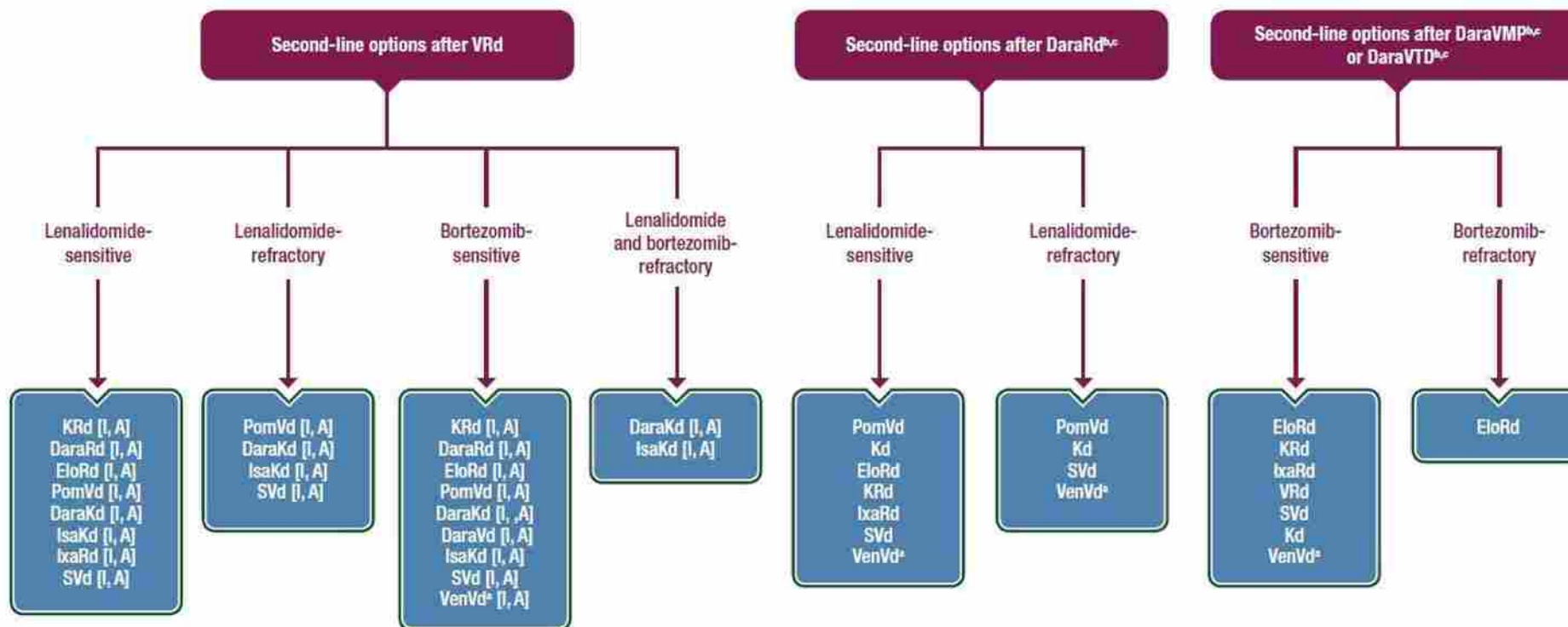
Rys. 7. Schemat leczenia chorych po drugim i kolejnym nawrocie szpiczaka plazmocytowego (IMWG 2021).



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

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

Rys. 8. II linia leczenia chorych ze szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali uprzednio lenalidomid, bortezomib, deksametazon lub terapie oparte na daratumumabie (EHA-ESMO 2021).



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

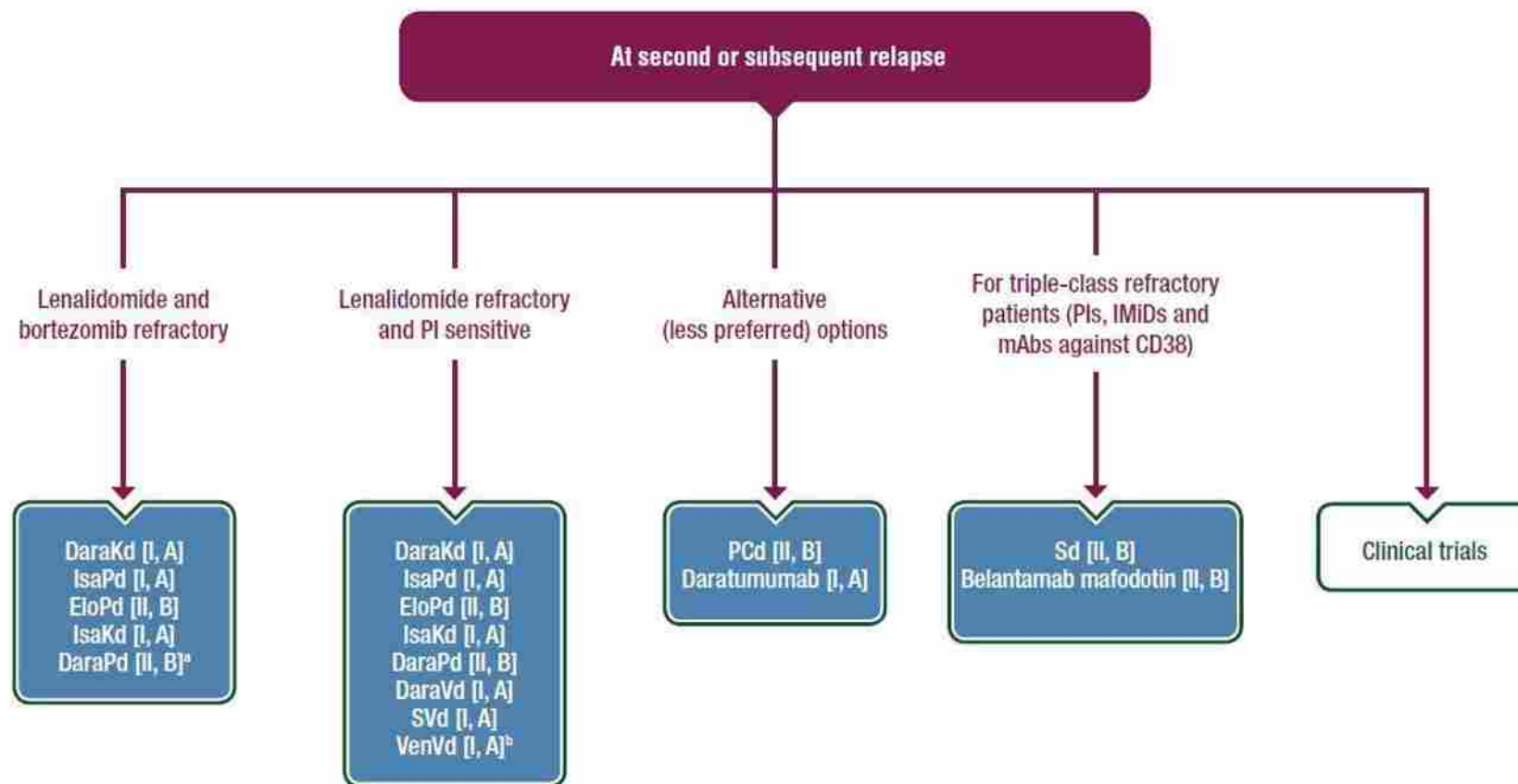
a - pacjenci z t (11; 14);

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

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



Rys. 9. III i kolejne linie leczenia chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (EHA-ESMO 2021).



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

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

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

## 2.2 Wybór i liczebność populacji docelowej

Populację docelową stanowią dorośli chorzy z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38, z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia, co odpowiada wskazaniu rejestracyjnemu dla ELR (Elrexio ChPL).

Wielkość populacji wskazanej we wniosku została określona na podstawie Uchwał Rady NFZ, założeń przyjętych w oparciu o dane historyczne z raportu NFZ (NFZ szpiczak) dotyczącego szpiczaka oraz badań RWE (Yong 2016, Coriu 2018, Hajek 2018, Despiegel 2018, Englhard 2020 i Bruno 2020) [REDACTED].

Szczegółowe informacje dotyczące oszacowania liczebności populacji docelowej przedstawiono w Analizie wpływu na budżet: [REDACTED]. Elranatamab (Elrexio®) w nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczaku mnogim. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2024.

### 3 Interwencja

MM jest chorobą nieuleczalną, w której zdecydowana większość pacjentów ma nawroty i wymaga licznych LoT w czasie, niezależnie od ich początkowego leczenia. Większość pacjentów jest narażona (TCE) i staje się oporna na trzy główne klasy leków (TCR). Nie ma opieki standardowej (ang. *standard of care*, SoC) dla TCE MM, a zarówno wskaźniki odpowiedzi, jak i czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DoR) spadają, a PFS spada do <1 roku (Dhanasiri 2021, Gandhi 2019a, Kumar 2017).

Odsetki odpowiedzi zmniejszają się z każdą kolejną LoT po ekspozycji trójklasowej na IMiD, PI i mAb anti-CD38, a odsetek pacjentów z postępującą chorobą wzrasta z każdą LoT, podobnie jak odsetek pacjentów, którzy nie otrzymują dodatkowego leczenia i pacjentów, którzy umierają przed otrzymaniem kolejnego leczenia (Bruno 2020, Gandhi 2019a).

Ponieważ większość pacjentów otrzymuje terapię trójlekową, a czasami poczwórną we wczesnych LoT, a zdecydowana większość pacjentów z MM doświadcza wielokrotnych nawrotów, pacjenci są wcześniej narażeni i oporni na wszystkie trzy główne klasy leków (Kim 2021). Co więcej, skuteczność leczenia zmniejsza się z każdym nawrotem, co prowadzi do zmniejszenia DoR w kolejnej LoT, a także zwiększonej oporności (Kumar 2016, Kumar 2017).

W związku z tym pacjenci z TCE MM odzwierciedlają populację intensywnie leczoną wcześniej, która nie doświadcza długich ani silnych odpowiedzi na obecne terapie, z medianą czasu do przerwania leczenia (ang. *median time-to-treatment discontinuation*, mTTD) około 4,4 miesiąca (Dechow 2022, Madduri 2021). Biorąc pod uwagę, że nie ma standardowego paradygmatu leczenia, pacjentom często przepisuje się schematy, na które byli wcześniej narażeni lub stali się oporni, i doświadczają oni krótszych czasów trwania terapii wraz z kolejnymi liniami leczenia po TCE (Dhanasiri 2021, Goyal 2023, Madduri 2021, Varughese 2022, Wang 2022). W związku z tym obecne podejścia do TCE obejmują konwencjonalną chemioterapię, ratunkowe ASCT i ponowne zastosowanie poprzednich schematów (Mikhael 2020). Sugeruje to, że brakuje skutecznych, dobrze tolerowanych opcji dla intensywnie leczonych wcześniej pacjentów, którzy byli narażeni na trzy główne klasy leków stosowanych w MM.

Analizowaną interwencją jest elranatamab (Elrexio®, Pfizer; ELR) w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało monoklonalne anti-CD38, i u których stwierdzono progresję choroby w trakcie ostatniej terapii. We wskazaniu tym został zarejestrowany 07.12.2023 przez EMA.<sup>12</sup>

Elranatamab jest humanizowanym BsAb (przeciwciało bispecyficzne, ang. *bispecific antibody*) ukierunkowanym na BCMA (antygen dojrzewania komórek B, ang. *B-cell maturation antigen*) i CD3. BsAbs to nowa forma immunoterapii raka, która wiąże się i angażuje jednocześnie dwa różne cele. Jedno ramię wiąże się bezpośrednio ze specyficznymi antygenami na komórkach nowotworowych, a drugie ramię wiąże się z komórkami T, łącząc

---

<sup>12</sup> Lek ten otrzymał warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Decyzję tę przyznano w interesie zdrowia publicznego, ponieważ lek zaspokaja niezaspokojoną potrzebę medyczną, a korzyść z natychmiastowej dostępności przewyższa ryzyko wynikające z mniej wyczerpujących danych niż jest to zwykle wymagane.

oba typy komórek. Powinowactwo wiązania elranatamabu z BCMA i CD3 zostało zaprojektowane tak, aby wywołać silne działanie przeciwszpiczakowe, w którym pośredniczą limfocyty T. Elranatamab podaje się podskórnie, co zapewnia większą wygodę niż podawanie dożylnie (Pfizer 2022).

Elranatamab otrzymał status terapii przełomowej (ang. *Breakthrough Therapy Designation*) od FDA w listopadzie 2022 r. do leczenia RRMM na podstawie tymczasowych danych z badania fazy 2 **MagnetisMM-3**. Otrzymał również status leku sierociego od FDA i EMA, a także status przyspieszonej ścieżki (ang. *Fast Track Designation*) od FDA i został wymieniony jako lek priorytetowy w ramach programu PRIME (EMA) do leczenia pacjentów z RRMM (Pfizer 2022).

Badanie **MagnetisMM-3** (NCT04649359) to trwające, otwarte, wielośrodkowe, jednoramienne badanie fazy 2, którego celem jest ocena bezpieczeństwa i skuteczności monoterapii elranatamabem u pacjentów z RRMM. Analizowani pacjenci reprezentują silnie przeleczoną populację, która wcześniej otrzymywała co najmniej trzy klasy terapii, w tym inhibitor proteasomu, lek immunomodulujący i przeciwciało monoklonalne anty-CD38 (Pfizer 2022, Lesokhin 2023).

Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 14,7/ 17,6 miesiąca (Lesokhin 2023/ Tomasson 2023), pacjenci, którzy otrzymali elranatamab jako pierwszą terapię ukierunkowaną na BCMA, osiągnęli wysoki odsetek obiektywnych odpowiedzi wynoszący 61% (56% miało bardzo dobry odsetek odpowiedzi częściowych lub lepszy [ang. *very good partial response rate or better*, VGPR+]), z około 70% prawdopodobieństwem utrzymania się odpowiedzi po 15/18 miesiącach. Wyniki MagnetisMM-3 sugerują również, że elranatamab ma możliwy do opanowania profil bezpieczeństwa. Schemat dwuetapowego zwiększania dawki pomógł złagodzić częstość i ciężkość zespołu uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS) i zespołu neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu immunologicznego (ang. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS) wśród 119 pacjentów w kohorcie A, którzy byli leczeni tym schematem. Wszystkie przypadki CRS były stopnia 1. lub 2., a większość wystąpiła po pierwszej (45% pacjentów) lub drugiej (20% pacjentów) dawce, przy czym tylko u 6% pacjentów wystąpił CRS po podaniu 3. dawki, a u mniej niż 1% CRS po dawce 4 (Lesokhin 2023). Zaobserwowane przypadki ICANS (3%/5%; Lesokhin 2023/ Tomasson 2023) nie były ani częste, ani ciężkie (zgłoszono tylko stopień 1/2). Nie zaobserwowano śmiertelnych przypadków neurotoksyczności (Pfizer 2022, Lesokhin 2023, Tomasson 2023).

Badanie to jest częścią programu badań klinicznych MagnetisMM, który z czasem rozszerza się na dodatkowe populacje pacjentów, z trwającymi próbami rejestracyjnymi, które badają elranatamab zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu ze standardowymi lub nowymi terapiami, obejmującymi wiele populacji pacjentów, od nowo zdiagnozowanego MM do RRMM. Obejmuje on m.in. MagnetisMM-5 (NCT05020236) w warunkach ekspozycji na dwie klasy, MagnetisMM-6 (NCT05623020) u niekwalifikujących się do przeszczepu nowo zdiagnozowanych pacjentów oraz MagnetisMM-7 (NCT05317416) w leczeniu podtrzymującym u nowo zdiagnozowanych pacjentów po przeszczepie (Pfizer 2022).

### 3.1 Dane produktu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące elranatamabu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA; Elrexio ChPL).

Tab. 30. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie</b>	Elrexio®, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/ml: - jedna fiolka zawierająca 44 mg elranatamabu w 1,1 ml - jedna fiolka zawierająca 76 mg elranatamabu w 1,9 ml
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: Przeciwciała monoklonalne i koniugaty przeciwciał z lekami, kod ATC: jeszcze nie przydzielony
<b>Substancja czynna</b>	elranatamab
<b>Wskazanie rejestracyjne</b>	Elranatamab jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało monoklonalne anty-CD38, i u których stwierdzono progresję choroby w trakcie ostatniej terapii.
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Elranatamab w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało monoklonalne anty-CD38, z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia
<b>Dawkowanie</b>	Zalecane dawki to dawki stopniowo zwiększane – 12 mg w 1. dniu i 32 mg w 4. dniu, a następnie pełna dawka terapeutyczna wynosząca 76 mg podawana raz na tydzień od 2. tygodnia do 24. tygodnia.  W przypadku pacjentów, którzy zostali poddani co najmniej 24-tygodniowemu leczeniu i u których uzyskano odpowiedź na leczenie, odstęp między dawkami należy zmieniać na co dwa tygodnie.  Elranatamab należy podawać zgodnie ze schematem stopniowego zwiększania dawki przedstawionym w tabeli poniżej w celu zmniejszenia częstości występowania i nasilenia CRS i ICANS.*  Leczenie należy kontynuować do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.  W przypadku pominięcia dawki, dawkę należy podać tak szybko, jak to możliwe, a schemat dawkowania dostosować, aby zachować odpowiedni odstęp między dawkami.
<b>Droga podania</b>	Podanie podskórne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Elranatamab jest przeciwciałem bispecyficznym aktywującym limfocyty T, które wiąże się z receptorem CD3-epsilon na powierzchni limfocytów T oraz antygenem dojrzewania limfocytów B na powierzchni komórek plazmatycznych,

	plazmoblastów i komórek szpiczaka mnogiego. Wiązanie elranatamabu z BCMA na powierzchni komórek nowotworowych oraz z receptorem CD3 na powierzchni limfocytów T jest niezależne od natywnej swoistości receptora limfocytów T lub zależności od cząsteczek głównego układu zgodności tkankowej klasy 1 (cząsteczek MHC klasy 1). Elranatamab aktywował limfocyty T, co skutkowało uwalnianiem cytokin prozapalnych i powodowało lizę komórek szpiczaka mnogiego.
--	--

\* CRS - zespół uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*); ICANS - zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*); ze względu na ryzyko CRS i ICANS pacjentów należy kontrolować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych przez 48 godzin po podaniu każdej z 2 stopniowo zwiększanych dawek i poinstruować ich, aby pozostali w pobliżu placówki opieki zdrowotnej. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać pełną morfologię krwi. Należy wykluczyć możliwość aktywnego zakażenia i (lub) upewnić się, że kobieta w wieku rozrodczym nie jest w ciąży.

Premedykacja: Następujące produkty lecznicze stosowane w premedykacji należy podać na około 1 godzinę przed podaniem pierwszych trzech dawek elranatamabu, co obejmuje pierwszą dawkę stopniowo zwiększaną, drugą dawkę stopniowo zwiększaną i pierwszą pełną dawkę terapeutyczną, jak opisano w tabeli, aby zmniejszyć ryzyko CRS: paracetamol 500 mg doustnie (lub odpowiednik), deksametazon 20 mg doustnie lub dożylnie (lub odpowiednik), difenhydramina 25 mg doustnie (lub odpowiednik). Należy rozważyć podanie leków przeciwdrobnoustrojowych oraz przeciwwirusowych zapobiegawczo, zgodnie z lokalnymi wytycznymi obowiązującymi w danej placówce medycznej.

Modyfikacje dawki w oparciu o toksyczność czy szczególne grupy pacjentów oraz wznowienie stosowania elranatamabu po opóźnieniu podania dawki opisano w ChPL.

Tab. 31. Schemat dawkowania elranatamabu.

Schemat dawkowania	Tydzień/dzień	Dawka	
Dawkowanie stopniowo zwiększane <sup>a,b</sup>	Tydzień 1: dzień 1	Pierwsza dawka stopniowo zwiększana	12 mg
	Tydzień 1: dzień 4	Druga dawka stopniowo zwiększana	32 mg
Dawkowanie raz na tydzień <sup>a,c,d</sup>	Tydzień 2-24: dzień 1	Pełna dawka terapeutyczna	76 mg raz na tydzień
Dawkowanie co 2 tygodnie <sup>d,e</sup>	Od 25. tygodnia: dzień 1	Pełna dawka terapeutyczna	76 mg raz na 2 tygodnie

a. Przed podaniem pierwszych trzech dawek elranatamabu należy podać produkty lecznicze stosowane w premedykacji.

b. Pomiędzy podaniem pierwszej dawki stopniowo zwiększanej (12 mg) a drugiej dawki stopniowo zwiększanej (32 mg) należy zachować odstęp co najmniej 2 dni.

c. Pomiędzy podaniem drugiej dawki stopniowo zwiększanej (32 mg) a pierwszej pełnej dawki terapeutycznej (76 mg) należy zachować odstęp co najmniej 3 dni.

d. Pomiędzy kolejnymi dawkami należy zachować odstęp co najmniej 6 dni.

e. Dotyczy pacjentów, u których uzyskano odpowiedź.

### 3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Lek ten otrzymał **warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu**. Decyzję tę przyznano w interesie zdrowia publicznego, ponieważ lek zaspokaja niezaspokojoną potrzebę medyczną, a korzyść z natychmiastowej dostępności przewyższa ryzyko wynikające z mniej wyczerpujących danych niż jest to zwykle wymagane.

Tab. 32. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07.12.2023 r. Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/23/1770/001 i EU/1/23/1770/002
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Elranatamab jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało monoklonalne anti-CD38, i u których stwierdzono progresję choroby w trakcie ostatniej terapii.
<b>Status leku sierocego</b>	Tak*
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. Standardowo okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania.**

\* <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/elrexio>; \*\* Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

Warunki lub ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego oraz szczególne zobowiązania do wykonania po wprowadzeniu do obrotu, gdy pozwolenie na wprowadzenie do obrotu jest udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego patrz ChPL.

## 3.1.2 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.<sup>13</sup>

## 3.1.3 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych nie odnotowano przypadków przedawkowania. Nie określono maksymalnej tolerowanej dawki elranatamabu. W badaniach klinicznych podawano dawki nieprzekraczające 76 mg raz na tydzień.

W przypadku przedawkowania pacjenta należy obserwować pod kątem objawów przedmiotowych lub podmiotowych działań niepożądanych i niezwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie wspomagające.

<sup>13</sup> Disodu edetynian, L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbata 80, sacharoza, woda do wstrzykiwań.

### 3.1.4 Działania niepożądane

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występujące działania niepożądane to: CRS (57,9%), niedokrwistość (54,1%), neutropenia (44,8%), zmęczenie (44,3%), zakażenie górnych dróg oddechowych (38,8%), reakcja w miejscu wstrzyknięcia (38,3%), biegunka (37,7%), zapalenie płuc (37,2%), małopłytkowość (36,1%), limfopenia (30,1%), zmniejszone łaknienie (26,8%), gorączka (27,3%), wysypka (26,2%), ból stawów (25,1%), hipokaliemia (23,0%), nudności (21,3%) i suchość skóry (21,3%).

Do ciężkich działań niepożądanych zalicza się: zapalenie płuc (30,6%), posocznicę (15,3%), CRS (12,6%), niedokrwistość (5,5%), zakażenie górnych dróg oddechowych (4,9%), zakażenie dróg moczowych (3,3%), gorączkę neutropeniczną (2,7%), duszność (2,2%) i gorączkę (2,2%).

#### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W poniższej tabeli podsumowano działania niepożądane zgłaszane u pacjentów, którzy otrzymywali elranatamab w zalecanym schemacie dawkowania [N=183, w tym 64 pacjentów, którzy wcześniej otrzymali terapię ukierunkowaną na BCMA z zastosowaniem koniugatu przeciwciało-lek (ADC, ang. *antibody drug conjugate*) lub terapii opartej o limfocyty T z chimerycznym receptorem antygenowym (CAR-T, ang. *chimeric antigen receptor T cell therapy*) (kohorta wspomagająca B)]. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 4,1 (zakres: od 0,03 do 20,3) miesiąca. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania elranatamabu oceniano również w całej leczonej populacji (N=265) i nie stwierdzono żadnych dodatkowych działań niepożądanych.

Reakcje te sklasyfikowano według układów narządów i według częstości. Częstości sklasyfikowano jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ); i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 33. Działania niepożądane u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym leczonych elranatamabem w zalecanej dawce w badaniu MagnetisMM-3.

Klasy układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania (wszystkie stopnie)	N=183	
			Dowolny stopień (%)	Stopień 3. lub 4. (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc <sup>a</sup>	Bardzo często	37,2	24,6
	Posocznica <sup>b</sup>	Bardzo często	18,0	12,6
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Bardzo często	38,8	5,5
	Zakażenie układu moczowego	Bardzo często	12,6	4,4
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia	Bardzo często	44,8	43,2
	Niedokrwistość	Bardzo często	54,1	42,6
	Małopłytkowość	Bardzo często	36,1	26,2



Klasy układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania (wszystkie stopnie)	N=183	
			Dowolny stopień (%)	Stopień 3. lub 4. (%)
	Limfopenia	Bardzo często	30,1	27,9
	Leukopenia	Bardzo często	17,5	12,6
	Gorączka neutropeniczna	Często	2,7	2,7
Zaburzenia układu immunologicznego	Zespół uwalniania cytokin	Bardzo często	57,9	0,5
	Hipogammaglobulinemia	Bardzo często	14,2	2,7
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszone łaknienie	Bardzo często	26,8	1,1
	Hipokaliemia	Bardzo często	23,0	8,7
	Hipofosfatemia	Często	6,6	0,5
Zaburzenia układu nerwowego	Neuropatia obwodowa <sup>c</sup>	Bardzo często	15,8	1,1
	Ból głowy	Bardzo często	19,1	0
	Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS)	Często	3,3	1,1
Zaburzenie układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Bardzo często	19,1	4,9
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często	37,7	1,1
	Nudności	Bardzo często	21,3	0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka <sup>d</sup>	Bardzo często	26,2	0
	Sucha skóra	Bardzo często	21,3	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów	Bardzo często	25,1	1,6
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	Bardzo często	38,3	0
	Gorączka	Bardzo często	27,3	3,3
	Zmęczenie	Bardzo często	44,3	6,0
Badania diagnostyczne	Zwiększona aktywność aminotransferaz	Bardzo często	16,9	5,5

a. Termin „zapalenie płuc” obejmuje: zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez chorobę COVID-19, aspergilozę oskrzelowo-płucną, bakteryjne zakażenie dolnych dróg oddechowych, wirusowe zakażenie dolnych dróg oddechowych, zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*,

adenowirusowe zapalenie płuc, bakteryjne zapalenie płuc, cytomegalowirusowe zapalenie płuc, grzybicze zapalenie płuc, grypowe zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Pseudomonas aeruginosa*, wirusowe zapalenie płuc, atypowe zapalenie płuc, koronawirusowe zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Haemophilus influenzae*, pneumokokowe zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez syncytialny wirus oddechowy.

b. Termin „posocznica” obejmuje: posocznicę, bakteriemie, bakteriemie związaną ze stosowaniem wyrobu medycznego, posocznicę związaną ze stosowaniem wyrobu medycznego, bakteriemie wywołaną przez *Escherichia coli*, posocznicę wywołaną przez *Escherichia coli*, posocznicę wywołaną przez *Klebsiella pneumoniae*, posocznicę wywołaną przez *Pseudomonas aeruginosa*, wstrząs septyczny, bakteriemie wywołaną przez gronkowce, posocznicę wywołaną przez gronkowce, posocznicę wywołaną przez paciorkowce, posocznicę moczową, bakteriemie wywołaną przez bakterie z rodzaju *Campylobacter*.

c. Termin „neuropatia obwodowa” obejmuje: obwodową neuropatię czuciową, parestezje, obwodową neuropatię czucioworuchową, dyzestezje, neuropatię obwodową, obwodową neuropatię ruchową, zespół Guillaina-Barrego, niedoczulicę, neuralgię, polineuropatię.

d. Termin „wysypka” obejmuje: złuszczone zapalenie skóry, uogólnione złuszczone zapalenie skóry, rumień, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, wysypkę, wysypkę rumieniową, wysypkę plamistą, wysypkę plamistogrudkową, wysypkę krostkową, symetryczną wyprzerniową i zgięciową osutkę wywołaną lekiem, oddzielanie się naskórka.

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Zespół uwalniania cytokin (CRS)*

CRS wystąpił u 57,9% pacjentów, którzy otrzymywali elranatamab w zalecanym schemacie dawkowania, przy czym CRS stopnia 1. wystąpił u 43,7%, stopnia 2. u 13,7%, a stopnia 3. u 0,5% pacjentów. U większości pacjentów CRS wystąpił po pierwszej stopniowo zwiększanej dawce (43,2%) lub drugiej stopniowo zwiększanej dawce (19,1%), natomiast u 7,1% pacjentów CRS wystąpił po pierwszej pełnej dawce terapeutycznej, a u 1,6% pacjentów po kolejnej dawce. Nawrót CRS wystąpił u 13,1% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia CRS wynosiła 2 (zakres: od 1 do 9) dni po podaniu ostatniej dawki, a mediana czasu trwania wynosiła 2 (zakres: od 1 do 19) dni.

Wśród pacjentów, u których rozwinął się CRS, towarzyszącymi objawami były: gorączka (99,0%), niedociśnienie tętnicze (21,0%) oraz niedotlenienie (11,4%). 33% pacjentów otrzymywało tocylizumab (lub siltuksymab), a 15,1% kortykosteroidy w leczeniu CRS.

#### *Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS)*

ICANS wystąpił u 3,3% pacjentów po zakończeniu leczenia elranatamabem w zalecanym schemacie dawkowania, przy czym ICANS stopnia 1. wystąpił u 0,5%, stopnia 2. u 1,6%, a stopnia 3. u 1,1% pacjentów. U większości pacjentów ICANS wystąpił po podaniu pierwszej stopniowo zwiększanej dawki (2,7%), u 1 (0,5%) pacjenta ICANS wystąpił po podaniu drugiej stopniowo zwiększanej dawki, a u 1 (0,5%) pacjenta ICANS wystąpił po podaniu kolejnej dawki. Nawrót ICANS wystąpił u 1,1% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia choroby wynosiła 3 dni (zakres: od 1 do 4) po podaniu ostatniej dawki, a mediana czasu trwania wynosiła 2 dni (zakres: od 1 do 18).

Pierwsze objawy ICANS mogą wystąpić jednocześnie z CRS, po ustąpieniu CRS lub przy braku CRS. Najczęściej występującymi objawami ICANS były: obniżony poziom świadomości i encefalopatia związana z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICE, ang.

*Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy*) stopnia 1. lub 2. (patrz tabela 3). Wśród pacjentów, u których rozwinął się ICANS, 66,7% otrzymywało kortykosteroidy, 33,3% tocylizumab (lub siltuksymab), 33,3% lewetyracetam, a 16,7% anakinrę w leczeniu ICANS.

## 3.2 Status refundacyjny w Polsce

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

### 3.2.1 Warunki refundacji dla ELR

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań programu lekowego B.54 (Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego) o nowe wskazanie refundacyjne: elranatamab w monoterapii w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytoowego u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38, z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia. W związku z tym, że elranatamab nie jest refundowany w żadnym wskazaniu w Polsce, wymagane będzie utworzenie nowej grupy limitowej dla elranatamabu (Obwieszczenie MZ).

Tab. 34. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	bez RSS: ██████████ ██████████ z RSS: ██████████ ██████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatny (0,00 PLN)
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa: Elranatamab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Tak

Tab. 35. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie elranatamabem w monoterapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego, zgodnie z poniższymi kryteriami kwalifikacji
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Ogólne kryteria kwalifikacji do programu leczenia szpiczaka plazmocytoowego: 1) wiek 18 lat i powyżej; 2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG; 3) rozpoznanie szpiczaka plazmocytoowego; 4) brak przeciwwskazań do stosowania leków (składowych wybranego schematu leczenia) zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego; 5) brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku (będącego składową wybranego schematu leczenia); 6) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 7) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;

	<p>8) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;</p> <p>9) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego;</p> <p>10) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.</p> <p>Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy w schemacie ELRA</p> <p>1) stosowano uprzednio co najmniej trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytozy, w tym zawierające lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anty-CD38;</p> <p>2) w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby;</p> <p>3) bezwzględna liczba neutrofilów <math>\geq 1,0 \times 10^9/l</math>; liczba płytek krwi <math>\geq 25 \times 10^9/l</math> (możliwe są mniejsze wartości, o ile wynika to z aktywności choroby).</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego - dotyczy każdej z terapii w programie.</p>
<p><b>Monitorowanie programu</b></p>	<p><b>w</b></p> <p><b>1. Badania przy kwalifikacji</b></p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi;</p> <p>3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);</p> <p>4) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;</p> <p>5) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;</p> <p>6) oznaczenie klirensu kreatyniny;</p> <p>7) oznaczenie stężenia białka M w surowicy krwi lub w moczu;</p> <p>8) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (w przypadku pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozy - badanie kośćca do decyzji lekarza);</p> <p>9) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym) o czułości min. 25mIU/ml wykonany w dniu kwalifikacji i nie wcześniej niż 7 dni przed wydaniem leku;</p> <p>12) dodatkowo w przypadku m.in. schematu Elra - badanie przesiewowe w kierunku HBV (HBsAg i HbCAb, a w razie konieczności HBV DNA);</p> <p>Badania powinny być wykonane w ciągu nie więcej niż 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia (za wyjątkiem wskazanym dla badania w pkt 9), które może być wykonane wcześniej.</p> <p>*</p> <p><b>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</b></p> <p>Badania wykonywane przed każdym cyklem leczenia:</p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym) o czułości min. 25mIU/ml, zgodnie z zaleceniami odpowiedniej, aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego;</p> <p>3) dodatkowo w przypadku m.in. schematu Elra:</p> <p>a) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi,</p> <p>b) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),</p>

- c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi,
- d) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,
- e) oznaczenie klirensu kreatyniny;
- 5) dodatkowo w przypadku schematu Elra - oznaczenie stężenia immunoglobuliny G (IgG).

\*

W przypadku podejrzenia lub wystąpienia CRS należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać badania:

- 1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);
- 2) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);
- 3) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi;
- 4) oznaczenie stężenia mocznika w surowicy krwi;
- 5) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;
- 6) oznaczenie stężenia elektrolitów;
- 7) oznaczenie stężenia CRP;
- 8) oznaczenie stężenia ferrytyny;
- 9) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH);
- 10) oznaczenie APTT;
- 11) oznaczenie czasu protrombinowego (PT);
- 12) oznaczenie stężenia fibrynogenu;
- 13) oznaczenie stężenia D-dimerów.

O częstości i rodzaju wykonywanych badań przy podejrzeniu i monitorowaniu CRS decyduje lekarz.

Leczenie CRS należy prowadzić zgodnie z rekomendacjami i zapisami ChPL.

W przypadku podejrzenia lub wystąpienia neurotoksyczności - ICANS należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać badania zgodnie z rekomendacjami i zapisami ChPL, w tym badania obrazowe, takie jak TK lub NMR głowy. Leczenie ICANS należy prowadzić zgodnie z rekomendacjami i zapisami ChPL.

### 3. Monitorowanie skuteczności leczenia

Oznaczenie stężenia białka M w surowicy krwi lub w moczu zalecane jest nie rzadziej niż co 2 cykle leczenia, a po 6 cyklu leczenia należy wykonać badania pozwalające na ocenę skuteczności prowadzonego leczenia zgodnie z aktualnymi, ujednoliconymi kryteriami przyjętymi przez International Myeloma Working Group (IMWG), w tym m.in.:

- 1) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi;
- 2) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);
- 3) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;
- 4) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;
- 5) oznaczenie klirensu kreatyniny;
- 6) oznaczenie stężenia białka M w surowicy krwi lub w moczu;
- 7) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kośćca do decyzji lekarza).

Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia.

Wykonane badania muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.

	<p><b>4. Monitorowanie programu</b></p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, spośród:</p> <p>a) rygorystyczna całkowita odpowiedź (sCR),  b) całkowita odpowiedź (CR),  c) bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR),  d) częściowa odpowiedź (PR),  e) choroba stabilna (SD),  f) brak odpowiedzi (NR),  g) progresja choroby (PD),  h) przeżycie bez progresji choroby (PFS),  i) przeżycie całkowite (OS);</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p>
<p><b>Określenie czasu leczenia w programie</b></p>	<p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia</p>
<p><b>Kryteria wyłączenia z programu</b></p>	<p><b>Kryteria wyłączenia z programu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• progresja choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia;</li> <li>• brak co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia;</li> <li>• wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</li> <li>• wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia;</li> <li>• wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;</li> <li>• okres ciąży lub karmienia piersią;</li> <li>• brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.</li> </ul> <p style="text-align: center;">*</p>

\* pominięto badania niedotyczące ELRA (tj. punkt 10, 11 i 13 w przypadku badań przy kwalifikacji oraz punkt 4 w przypadku monitorowania bezpieczeństwa leczenia) oraz ostatnie kryterium wyłączenia z programu dotyczące jedynie schematów zawierających leki podawane dożylnie - pełny program patrz Aneks (rozdz. 7.1).

### 3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla ELR

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują rozszerzenie wskazań programu lekowego B.54 (Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy) o nowe wskazanie refundacyjne: elranatamab w monoterapii w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytozy u dorosłych pacjentów, u których zastosowano

wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu oraz przeciwciało monoklonalne anty-CD38, z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia.

Elranatamab nie jest obecnie refundowany w żadnej grupie limitowej.

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

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

W Analizie klinicznej wykazano, że stosowanie elranatamabu w monoterapii daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do koszyka terapii (wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego metodą MAIC wskazują na istotne statystycznie korzyści elranatamabu w porównaniu z koszykiem terapii w odniesieniu do przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji choroby oraz odsetków odpowiedzi) – spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy zezwalających na utworzenie nowej grupy limitowej (patrz: Analiza kliniczna, Ustawa refundacyjna).

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

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto większego opakowania (zgodnie z dawkowaniem leku wg ChPL stosowana będzie głównie dawka 76 mg).

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

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

Tab. 36. Wnioskowana cena preparatu Elrexio® (bez RSS).

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto, PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN*	Cena hurtowa brutto, PLN**	Wysokość limitu finansowania, PLN	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Elrexio 76 mg	█	█	█	█	0,00
Elrexio 44 mg	█	█	█	█	0,00

\* VAT 8%; \*\* marża hurtowa 6%; \*\*\* równy cenie hurtowej brutto preparatu, który będzie stanowił podstawę limitu (Elrexio 76 mg).

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, proponuje się zawarcie umowy podziału ryzyka (ang. *risk sharing agreement*, RSA). Poniższa propozycja umowy jest zgodna z zapisem Art. 11 ust. 5 pkt. 4 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa refundacyjna).

Zgodnie z proponowanym instrumentem dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*, RSS)

█ – patrz tabela poniżej.

Tab. 37. Proponowana cena preparatu Elrexio® z RSS.

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto <sup>#</sup> , PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN*	Cena hurtowa brutto, PLN**	Wysokość limitu finansowania, PLN	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Elrexio 76 mg	█	█	█	█	0,00
Elrexio 44 mg	█	█	█	█	0,00

### 3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Elranatamab nie był wcześniej oceniany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w analizowanym wskazaniu.

W ramach listy technologii lekowych zakwalifikowanych do oceny pod kątem przyznania statusu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności (TLI) AOTMiT sporządził raporty dla następujących leków w leczeniu szpiczaka mnogiego (żaden z nich nie znalazł się



jednakże w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności - patrz Obwieszczenie MZ) :<sup>14</sup>

- w 2021 r.:

- **belantamab mafodotin** (Blenrep®) – szpiczak mnogi u pacjentów po co najmniej czterech liniach leczenia (ICD-10 C90.0);
- **izatuksymab** (Sarclisa®) – dorośli pacjenci z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa cykle leczenia, w tym z zastosowaniem lenalidomidu i inhibitora proteasomów, u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu;
- Rada Przejrzystości uznała za niezasadne uwzględnienie w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności tych leków (Opinia Rady Przejrzystości nr 35/2021 z dnia 22 lutego 2021 roku) i nie znalazły się one w pierwszym wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności AOTMiT z dnia 26 lutego 2021 r. oraz **nie zostały umieszczone na liście technologii o wysokim poziomie innowacyjności z 29.10.2021 r. (MZ Fundusz);**

- w 2022 r.:

- **idekabtagen wikleucel** (Abecma®) – nawrotowy i oporny na leczenie szpiczak mnogi, w leczeniu dorosłych pacjentów, u których stosowano wcześniej co najmniej trzy metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anty-CD38, i wykazano progresję choroby podczas ostatnio stosowanego leczenia;
- **selineksor** (Nexpovio®) – szpiczak mnogi, w skojarzeniu z deksametazonem u dorosłych, u których wcześniej zastosowano co najmniej cztery metody leczenia i u których choroba okazała się oporna na leczenie co najmniej dwoma inhibitorami proteasomu, dwoma środkami immunomodulującymi oraz przeciwciałem monoklonalnym przeciwko CD38 i którzy wykazywali progresję choroby na ostatniej terapii;
- oba leki zostały zarekomendowane przez Radę Przejrzystości (Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 roku) do uwzględnienia w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności w trzeciej kolejności (kategoria B) i oba zostały umieszczone w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności AOTMiT z dnia 25 lutego 2022 r., ale ostatecznie **nie zostały umieszczone na liście technologii o wysokim poziomie innowacyjności z 30.05.2022 r. (MZ Fundusz);**

- w 2023 r.:

- **ciltakabtagen autoleucel** (Carvykti®) do leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej trzy metody leczenia, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu

---

<sup>14</sup> Pod kątem wykazu technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej (z 2021 r.) analizowano jedynie lenalidomid we wskazaniu: noworozpoznany szpiczak mnogi po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych, u osób dorosłych w monoterapii w leczeniu podtrzymującym.

i przeciwciała anty-CD38 i u których stwierdza się progresję choroby w trakcie ostatniej metody leczenia;

- **flufenamid melfalanu (Pepaxti®)** do stosowania w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy wcześniej otrzymali co najmniej trzy linie leczenia, u których choroba jest oporna na co najmniej jeden inhibitor proteasomów, jeden lek immunomodulujący i jedno przeciwciała monoklonalne przeciwko CD38 i u których w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu wystąpiła progresja choroby. U pacjentów z wcześniejszym autologicznym przeszczepem komórek macierzystych czas między przeszczepieniem a progresją powinien wynosić co najmniej 3 lata od momentu przeszczepienia;
- **teklistamab (Tecvayli®)** do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciała anty-CD38, i u których stwierdzono progresję choroby w trakcie ostatniej terapii;
- **żaden z tych leków nie trafił do wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności AOTMiT z dnia 15 marca 2023 r.;**

- w 2024 r.:

- **talkwetamab (Talvey®)** w monoterapii do leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciała anty-CD38, i u których stwierdzono progresję choroby w trakcie ostatniej terapii.;
- **talkwetamab nie trafił do wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności AOTMiT z dnia 15 marca 2023 r.**

Ponadto AOTMiT ocenił 33 zlecenia dla leków w leczeniu szpiczaka mnogiego, w tym 3 są z zeszłego roku (2023 r.) i 4 z 2022 r. (patrz tabela poniżej; starsze zlecenia patrz Empliciti APD):

- nr 101/2023 dla teklistamabu (Tecvayli®) w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym, którzy przebyli wcześniej co najmniej trzy linie leczenia, w tym wcześniejsze leczenie inhibitorem proteasomu, lekiem immunomodulującym oraz przeciwciałem anty-CD38, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu;
- nr 58/2023 dla karfilzomibu (Kyprolis®) w skojarzeniu z deksametazonem i daratumumabem, w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocyтового, u których stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocyтового<sup>15</sup>;

---

<sup>15</sup> Brak progresji choroby w trakcie leczenia daratumumabem lub karfilzomibem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta schemat leczenia; LVEF  $\geq 40\%$ ; brak niewydolności serca w stopniu III i IV wg klasyfikacji NYHA; brak przebytego w ciągu ostatnich 4 miesięcy zawału mięśnia sercowego; brak

- nr 48/2023 dla daratumumabu (Darzalex®) skojarzonego z lenalidomidem i deksametazonem, stosowanego w leczeniu chorych na nowo rozpoznanego szpiczaka plazmocytozy, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT);
- nr 121/2022 dla karfilzomibu (Kyprolis®) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat KRd) w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozy, po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej jednej i nie więcej niż trzech poprzedzających protokołów leczenia, w dobrym stanie sprawności, rozumianym jako wynik 0-2 według skali ECOG;
- nr 87/2022 dla izatuksymabu (Sarclisa®) w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozy (szczegółowe wskazanie zaczernione<sup>16</sup>);
- nr 86/2022 dla izatuksymabu (Sarclisa®) w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozy (szczegółowe wskazanie zaczernione<sup>17</sup>);
- nr 44/2022 dla elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytozy, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie, w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.

---

zdiagnozowanej niekontrolowanej choroby niedokrwiennej serca oraz brak niekontrolowanych farmakologicznie nieprawidłowych zmian przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym.

<sup>16</sup> Na tamten czas skojarzenie to zarejestrowane było u chorych, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia.

<sup>17</sup> Na tamten czas skojarzenie to zarejestrowane było 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<sup>1</sup>, i u których nastąpiła progresja choroby po ostatnim leczeniu.

Tab. 38. Najnowsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (AOTMiT BIP).

Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Zlecenie nr 101/2023:</b>  Stanowisko Rady Przejrzystości nr 3/2024 z dnia 15 stycznia 2024 roku  Rekomendacja nr 3/2024 z dnia 16 stycznia 2024 r.</p>	<p><u>Stanowisko:</u>  Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tecvayli (teklistamab), roztwór do wstrzykiwań, 90 mg/ml, 1 fiolka 1,7 ml, kod GTIN: 05413868121582,</li> <li>• Tecvayli (teklistamab), roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiolka 3 ml, kod GTIN:05413868121575,</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD 10: C90.0)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.</p> <p>Zdaniem Rady Przejrzystości zaproponowany instrument dzielenia ryzyka jest niezadowolający i powinien być pogłębiony do poziomu zapewniającego efektywność kosztową leczenia. Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego: w projekcie programu lekowego B.54. nie został uwzględniony schemat IsaPd, który jest dostępny od 1.07.2023 r. Zasadna jest aktualizacja zapisów uwzględniająca ten schemat.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u>  (...)  Główne argumenty decyzji</p> <p>Za refundacją:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Udokumentowana aktywność kliniczna teklistamabu w omawianym wskazaniu, której miarą jest stosunkowo wysoki odsetek odpowiedzi na leczenie.</li> </ul> <p>Za pogłębieniem instrumentu dzielenia ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niezadowolająca efektywność kosztowa leczenia teklistamabem, pomimo uwzględnienia proponowanego RSS.</li> <li>• Niepewność oszacowań ekonomicznych wynikająca z ograniczeń jakościowych dostępnych danych klinicznych oraz z oszacowania liczebności pacjentów.</li> </ul>	<p><u>Rekomendacja:</u>  Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego Tecvayli (teklistamab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego (ICD 10: C90.0)” na zaproponowanych warunkach.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u>  Do analizy klinicznej włączono jednoramienne badanie oceniające skuteczność teklistamabu (TEC) u pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania była ogólna odpowiedź na leczenie, którą odnotowano u 63% pacjentów (mediana okresu obserwacji wynosiła 23 miesiące). Nie przedstawiono badań bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z komparatorem, określonym w analizach jako zbiór różnych terapii i schematów leczenia refundowanych w Polsce w populacji docelowej (ST). Jakość przedstawionych dowodów (badanie jednoramienne I/II fazy) oraz konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego wpływa na ograniczoną wiarygodność wnioskowania o skuteczności ocenianej terapii.</p> <p>Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej stosowanie teklistamabu w miejsce ST jest (...). Oszacowany współczynnik ICUR (...) próg opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.</p> <p>Pod uwagę wzięto również wnioski płynące z analizy wpływu na budżet, które wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie prowadzić do (...).</p> <p>W rekomendacji refundacyjnej wydanej przez HAS w 2023 roku pozytywnie oceniono zastosowanie TEC w</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak danych pozwalających na bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania teklistamabu; porównania pośrednie wskazują, zarazem, na korzyści kliniczne ze stosowania teklistamabu.</li> </ul> <p>Dodatkowe uwagi Rady</p> <p>Odnosząc się do prośby o ocenę, czy wymienione wskaźniki skuteczności terapii w części monitorowanie programu lekowego B.54 (z dołączoną wnioskowaną terapią) są wystarczające dla oceny skuteczności terapii refundowanych w ramach tego programu Rada uważa, że wskaźniki te są wystarczające.</p>	<p>czwartej lub wyższej linii leczenia nawrotowego i opornego na leczenie szpiczaka mnogiego. Podkreślono natomiast brak wysokiej jakości dowodów porównujących teklistamab z innymi dostępnymi opcjami terapeutycznymi.</p>
<p><b>Zlecenie nr 58/2023:</b>  Stanowisko Rady Przejrzystości nr 95/2023 z dnia 28 sierpnia 2023 roku  Rekomendacja nr 96/2023 z dnia 29 sierpnia 2023 r.</p>	<p><u>Stanowisko:</u>  Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kyprolis (karfilzomib), proszek do sporządzania r-ru do inf, 60 mg, 1 fiol., kod GTIN: 05909991256388,</li> <li>• Kyprolis (karfilzomib), proszek do sporządzania r-ru do inf, 10 mg, 1 fiol., kod GTIN: 05909991298463,</li> <li>• Kyprolis (karfilzomib), proszek do sporządzania r-ru do inf, 30 mg, 1 fiol., kod GTIN: 05909991298470,</li> </ul> <p>w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u>  (...)  Główne argumenty decyzji</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Udowodniona skuteczność kliniczna innych schematów leczenia z zastosowaniem leku Kyprolis (karfilzomib),</li> <li>2. Brak efektywności kosztowej w zaproponowanym schemacie leczenia preparatem Kyprolis w zaproponowanych schemacie leczenia.</li> <li>3. Konieczność uszczegółowienia i doprecyzowania wskaźników w programie lekowym.</li> </ol>	<p><u>Rekomendacja:</u>  Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kyprolis (karfilzomib), proszek do sporządzania r-ru do inf, 60 mg, 1 fiol., kod GTIN: 05909991256388;</li> <li>• Kyprolis (karfilzomib), proszek do sporządzania r-ru do inf, 10 mg, 1 fiol., kod GTIN: 05909991298463;</li> <li>• Kyprolis (karfilzomib), proszek do sporządzania r-ru do inf, 30 mg, 1 fiol., kod GTIN: 05909991298470,</li> </ul> <p>we wskazaniu określonym w programie lekowym „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C90.0)”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u>  Karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem (Kd) oraz w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (KRd) jest aktualnie refundowany w drugiej i kolejnej linii leczenia pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)”. Wniosek dotyczy rozszerzenia refundacji dla karfilzomibu w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem (KDd) w II-IV linii leczenia pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym.</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>W ocenie klinicznej pod uwagę wzięto wyniki randomizowanego badania III fazy CANDOR dotyczącego oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania karfilzomibu w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem (KDd) w porównaniu z karfilzomibem stosowanym w skojarzeniu z deksametazonem (Kd). Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio ocenianą interwencję z pozostałymi komparatorami (DVd, PVd) przeprowadzono porównanie pośrednie z zastosowaniem metody MAIC.</p> <p>Wyniki CANDOR wykazały istotnie statystycznie różnice na korzyść terapii KDd w porównaniu z Kd w zakresie przeżycia wolnego od progresji, natomiast w zakresie przeżycia całkowitego nie odnotowano różnic pomiędzy schematami. Należy jednak podkreślić, że projekt badania uniemożliwia ocenę skuteczności karfilzomibu, a jedynie pozwala ocenić wpływ dodania daratumumabu do schematu Kd.</p> <p>Ponadto analiza kliniczna obarczona jest ograniczeniami związanymi głównie z brakiem oceny względem innych komparatorów również stosowanych w leczeniu oraz z brakiem bezpośredniego porównania ocenianej technologii ze schematami DVd oraz PVd. Przedstawione wyniki porównań pośrednich cechują się metodologicznie niższą wiarygodnością niż porównania bezpośrednie. Nie przeprowadzono porównania z pozostałymi komparatorami, tj. schematami DRd, KRd, IRd, EloPD, Pd, Vd, Rd i IsaPD, stanowiącymi aktualnie refundowane opcje terapeutyczne w omawianym wskazaniu, przez co nie przedstawia pełnego potencjału klinicznego oraz ogranicza wiarygodność wnioskowania o efektywności klinicznej (a następnie efektywności kosztowej oraz wpływu na budżet) ocenianej technologii względem wszystkich dostępnych terapii.</p> <p>Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej stosowanie KDd w miejsce komparatorów jest (...). Oszacowany ICUR</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>dla porównania ze schematem Kd wyniósł (...) dla porównania ze schematem DVd (...) a dla porównania ze schematem PVD (...).</p> <p>Należy mieć również na uwadze, że analiza wpływu na budżet wskazuje na znaczne obciążenie budżetu płatnika. Wnioskowanie na podstawie analizy obciążone jest niepewnością wynikającą z wątpliwości dotyczących liczebności populacji włączanej do terapii, a także sposobu określenia i udziału technologii opcjonalnych, co nie pozwala w pełni wnioskować o wielkości efektu zdrowotnego, ekonomicznego oraz dodatkowych wydatków we wnioskowanej populacji.</p>
<p><b>Zlecenie nr 48/2023:</b>  Stanowisko Rady Przejrzystości nr 87/2023 z dnia 14 sierpnia 2023 roku  Rekomendacja nr 88/2023 z dnia 16 sierpnia 2023 r.</p>	<p><u>Stanowisko:</u>  Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Darzalex (daratumumab), roztwór do wstrzykiwań, 1 800 mg (120 mg/ml), 1 fiol.15 ml, GTIN: 05413868119596, w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka zapewniającego efektywność kosztową terapii oraz ograniczenie poziomu wydatków płatnika publicznego.</p> <p>Rada jest zdania, że w ośrodkach, które mogą oznaczać wolne łańcuchy lekkie surowicy, nie ma konieczności oznaczania białka Bence-Jonesa.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u>  (...)  Główne argumenty decyzji</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stosowanie daratumumabu jest obecnie jednym z preferowanych schematów I linii leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego, którzy nie kwalifikują się do ASCT.</li> <li>• Leczenie będzie generowało znaczne dodatkowe koszty.</li> </ul>	<p><u>Rekomendacja:</u>  Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)” na zaproponowanych warunkach.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u>  W analizie klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania daratumumabu z lenalidomidem i deksametazonem (schemat DRd) względem schematu Rd u dorosłych chorych z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytoowym, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT).</p> <p>Wnioskowanie opiera się na trwającym badaniu MAIA, w którym wyniki dotyczące przeżycia całkowitego chorych nie były jeszcze dojrzałe. Przewagę ocenianego schematu leczenia względem komparatora wykazano w zakresie niższego ryzyka wystąpienia progresji choroby (HR = 0,55 [95%CI: 0,45; 0,67], p &lt;0,0001) oraz szansy uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (OR = 3,00 [95%CI: 1,85; 4,86]).</p> <p>Porównanie wnioskowanej technologii ze schematem: bortezomib, lenalidomid i deksametazon (VRd)</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>przeprowadzono na podstawie porównania pośredniego. Nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy interwencjami zarówno w odniesieniu do czasu przeżycia/czasu do progresji jak i odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że oceniana technologia (...).</p> <p>Wzięto również pod uwagę, że prognozowany (...)wydatków związany z finansowaniem produktu Darzalex (daratumumab), z perspektywy NFZ, (...).</p> <p>Odnalezione wytyczne (PGSz 2021, ESMO 2021, NCCN 2022) wymieniają wnioskowany schemat leczenia: daratumumab + lenalidomid + deksametazon (DRd) wśród preferowanych opcji terapeutycznych szpiczaka plazmocytoowego, u chorych którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych. Wskazują jednak również na inne opcje leczenia takie jak: bortezomib + melfalan + prednizon (VMP), bortezomib + lenalidomid + deksametazon (VRd), lenalidomid + deksametazon (Rd); daratumumab + bortezomib + melfalan + prednizon (D VMP).</p> <p>Odnalezione rekomendacje refundacyjne pozytywnie (HAS, IQWiG) lub pozytywnie warunkowo opiniowały kwestie finansowania daratumumabu w analizowanym wskazaniu, podkreślono jednak konieczność zagwarantowania opłacalności kosztowej leczenia (CADTH).</p> <p>Mając na względzie stanowisko Rady Przejrzystości, a także wyniki przeprowadzonych analiz Prezes Agencji rekomenduje jak we wstępie.</p>
<p><b>Zlecenie nr 121/2022:</b> Stanowisko Rady Przejrzystości (SRP) nr 14/2023 z dnia 6 lutego 2023 r.</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib) w programie lekowym B.54. Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0), w istniejącej grupie</p>



Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Rekomendacja Prezesa nr 14/2023 z dnia 21 lutego 2023 r.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kyprolis (carfilzomibum), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg, 1 fiol. proszku, GTIN: 05909991298463,</li> <li>• Kyprolis (carfilzomibum), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg, 1 fiol. proszku, GTIN: 05909991298470,</li> <li>• Kyprolis (carfilzomibum), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 60 mg, 1 fiol. proszku, GTIN: 05909991256388,</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD-10: C90.0)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.</p> <p>Rada Przejrzystości zgłasza uwagę do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z uwagi na znaczny wpływ na budżet wprowadzenia we wnioskowanym wskazaniu refundacji leku Kyprolis (karfilzomib) konieczne wydaje się dodatkowe obniżenie ceny leku.</li> </ul> <p>Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>(...)</p> <p>Główne argumenty decyzji</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• udowodniona skuteczność kliniczna schematów leczenia z zastosowaniem leku Kyprolis (karfilzomib),</li> <li>• efektywność kosztowa.</li> </ul>	<p>limitowej i wydawanie go bezpłatnie pod warunkiem pogłębienia [...].</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Ocena dotyczy rozszerzenia refundacji dla karfilzomibu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (KRd) w II-IV linii leczenia pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozy (RRMM).</p> <p>Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii opiera się na porównaniu bezpośrednim z lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem (Rd) oraz porównaniu pośrednim z karfilzomibem w skojarzeniu z deksametazonem (Kd) i daratumumabem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DVd),</p> <p>Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej można stwierdzić, że stosowanie schematu KRd u pacjentów z RRMM jest skuteczniejsze niż stosowanie schematu Rd, w zakresie m.in. przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego, czasu do kolejnej terapii, odpowiedzi na leczenie oraz ogólnej jakości życia. Nie wykazano jednak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami w zakresie ryzyka progresji choroby i przeżycia całkowitego (vs Kd). [...].</p> <p>Analiza kliniczna nie dostarcza dowodów umożliwiających bezpośrednie porównanie ocenianej technologii z częścią komparatorów, tj. ze schematem DVd. Ponadto nie przeprowadzono porównania z pozostałymi komparatorami, tj. schematami PVD i Pd, stanowiącymi aktualnie refundowane opcje terapeutyczne w omawianym wskazaniu, przez co nie przedstawia pełnego potencjału klinicznego oraz ogranicza wiarygodność wnioskowania o efektywności klinicznej ocenianej technologii względem wszystkich dostępnych komparatorów. Wskazać należy, że dotychczas opublikowano wiele porównań przeprowadzonych metodą sieciową dla schematów</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>stosowanych w leczeniu szpiczaka mnogiego. W publikacjach naukowych dokonywane są porównania sieciowe wielu dostępnych schematów wielolekowych w leczeniu MM.</p> <p>Według oszacowań analizy ekonomicznej inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ znajduje się [...] progu opłacalności [...]. Wnioskowany lek jest [...]. W pozostałych wykonanych porównaniach terapia schematem KRd jest [...], niemniej brak porównania względem innych dostępnych komparatorów oraz przyjęte założenia nie dają pełnego obrazu opłacalności terapii i ograniczają wiarygodność analizy ekonomicznej.</p> <p>Różnice w efektywności klinicznej są niewielkie lub niejednoznaczne, co wskazuje na konieczność pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka. Ponadto, zgodnie z ocenami przeprowadzonymi przez inne Agencje HTA liczba możliwych do zastosowania schematów obejmuje kilka do kilkunastu możliwych schematów.</p> <p>Uwzględniono również, że zgodnie z oszacowaniami analizy wpływu na budżet, rozszerzenie refundacji dla leku Kyprolis, spowoduje [...] wydatków płatnika publicznego, w wariancie [...] o ok. [...] w I roku oraz o ok. [...] w II roku refundacji. Niepewność powyższych wyników jest związana z przyjętymi założeniami dotyczącymi liczebności populacji pacjentów oraz przyszłych udziałów schematu KRd w rozpatrywanym rynku leków. Wynik analizy jest wysoce niepewny także z uwagi na niezachowanie spójności względem doboru komparatorów pomiędzy analizą kliniczną a ekonomiczną i analizą wpływu na budżet.</p> <p>Wg danych NFZ w latach 2019-2021 kwota refundacji leku Kyprolis wyniosła 26,7 mln zł, więc [...] na tym etapie oceny.</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>Wnioskowany schemat KRd jest wymieniany przez wytyczne polskie oraz międzynarodowe jako opcja u pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym w leczeniu pierwszej wznowy/progresji (PGSz 2023, PTOK 2020, NCCN 2023, NICE 2022, EHA-ESMO 2021, IMWG 2021, NCI 2022), co potwierdza, że może być opcją terapeutyczną.</p> <p>Ewentualna refundacja w programie lekowym B.54. Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0) w zaproponowanym wskazaniu w istniejącej grupie limitowej, wydawany bezpłatnie byłaby uzasadniona pod warunkiem pogłębienia [...].</p>
<p><b>Zlecenie nr 87/2022:</b>  Stanowisko Rady Przejrzystości (SRP) nr 134/2023 z dnia 27 grudnia 2022 r.  Rekomendacja Prezesa nr 135/2023 z dnia 27 grudnia 2022 r.</p>	<p><u>Stanowisko:</u>  Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sarclisa (izatuksymab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 5 ml, GTIN: 05909991427818</li> <li>• Sarclisa (izatuksymab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 25 ml, GTIN: 05909991427832,</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD- 10:C90.0)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u>  (...)  Główne argumenty decyzji  Izatuksymab jest opcją terapeutyczną do stosowania w leczeniu opornego i nawrotowego szpiczaka. Rekomendacje kliniczne wskazują na zasadność stosowania leku w terapii złożonej z wykorzystaniem karfilzomibem i deksametazonem. Niemniej, należy zwrócić uwagę, że badanie IKEMA stanowiące podstawę oceny skuteczności nie jest badaniem zakończonym, część wyników jest niedojrzałych a ponadto w samym badaniu nie stratyfikowano pacjentów ze względu na stan wydolności</p>	<p><u>Rekomendacja:</u>  Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leku Sarclisa (izatuksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD 10: C90.0)” na zaproponowanych warunkach.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u>  Ocena dotyczy włączenia izatuksymabu stosowanego w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem (IzaKd) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym (RRMM) [...]. Aktualnie pacjenci chorzy na szpiczaka plazmocytoowego otrzymują leczenie w programie lekowym B.54.  Analiza wyników pochodzących z randomizowanego badania (IKEMA) oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo izatuksymabu (w ww. schemacie - IzaKd) nie dostarcza informacji dotyczących różnic pomiędzy terapiami w zakresie [...].  Analiza kliniczna nie dostarcza dowodów umożliwiających bezpośrednio lub pośrednio porównanie ocenianej technologii z pozostałymi komparatorami, tj. schematami daratumumab, bortezomib i deksametazon (DVD) oraz pomalidomid, bortezomib i deksametazon (PVD) stanowiącymi</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>nerek. Proponowana cena leku, nawet przy uwzględnieniu RSS nadal istotnie przekracza ustawowy próg efektywności kosztowej a potencjalne obciążenia budżetowe są wysokie. W związku z powyższym Rada uznaje finansowanie wnioskowanej technologii za niezasadne.</p>	<p>aktualnie refundowane opcje terapeutyczne w omawianym wskazaniu. Wiarygodne wnioskowanie o skuteczności ocenianej technologii względem ww. komparatorów na podstawie przedstawionego zestawienia wyników nie jest możliwe.</p> <p>Według oszacowań analizy ekonomicznej, [...] inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ wyniósł [...]. Oszacowany ICUR znajduje się [...] progu opłacalności, [...].</p> <p>Ponadto z zestawienia kosztów względem pozostałych komparatorów wynika, że koszt stosowania u pacjentów schematu IzaKd w miejsce DVd i PVd jest [...].</p> <p>Uwzględniono również, że zgodnie z oszacowaniami analizy wpływu na budżet, refundacja leku Sarclisa, spowoduje [...] wydatków płatnika publicznego, w wariacie z RSS, o ok. [...] w I roku, [...] w II roku i [...] w III roku refundacji. Niepewność powyższych wyników jest związana z przyjętymi założeniami dotyczącymi liczebności populacji pacjentów oraz przyszłych udziałów IzaKd w rozpatrywanym rynku leków.</p> <p>Wnioskowany schemat IzaKd jest wymieniany przez wytyczne polskie oraz międzynarodowe jako opcja u pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem plazmocytowym w określonych przypadkach. Natomiast we wnioskowanym wskazaniu [...].</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, jak również ograniczenia przeprowadzonych analiz, objęcie refundacją ocenianej technologii na proponowanych warunkach uznaje się za niezasadne.</p>
<p><b>Zlecenie nr 86/2022:</b> Stanowisko Rady Przejrzystości (SRP) nr 130/2022 z dnia 19 grudnia 2022 r.</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sarclisa (isatuximabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 5 ml, GTIN: 05909991427818,</li> </ul>	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leku Sarclisa (izatuksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD 10: C90.0)” na zaproponowanych warunkach.</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Rekomendacja Prezesa nr 132/2023 z dnia 20 grudnia 2022 r.</p>	<p>• Sarclisa (isatuximabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. 25 ml, GTIN: 05909991427832,</p> <p>w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>(...)</p> <p>Główne argumenty decyzji</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego pomiędzy grupą pacjentów leczoną schematem IzaPD (izatuksymab + pomalidomid + deksametazon) a grupą leczoną schematem PD (pomalidomid + deksametazon) w badaniu ICARIA-MM przy medianie obserwacji 35,3 mies.,</li> <li>• nieefektywność kosztowa stosowania izatuksymabu w Polsce, pomimo uwzględnienia w analizie ekonomicznej proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,</li> <li>• brak badań umożliwiających wiarygodne porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania technologii wnioskowanej z obranymi komparatorami,</li> <li>• porównując warunki kosztowe roku leczenia pacjenta w zakresie szpiczaka plazmocytoowego schemat IsoPd jest najdroższą z terapii spośród aktualnie refundowanych oraz aktualnie procedowanych. Należy podkreślić, iż ten schemat jest terapią skojarzoną z trzech składników, gdzie dwa z nich stanowią leki oryginalne, co przy wspólnym koszcie stanowiłoby nieprzekraczalną barierę w obszarze szpiczaka dla płatnika publicznego przy aktualnych kosztach izatuksymabu do momentu generyzacji pomalidomidu.</li> </ul>	<p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W analizie klinicznej (AKL) oceniono skuteczność i bezpieczeństwo izatuksymabu stosowanego w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (IzaPD) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytoowym [...]. Analiza wyników pochodzących z randomizowanego badania (ICARIA-MM) oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo izatuksymabu (w ww.schemacie - IzaPD) [...].</p> <p>Analiza kliniczna nie dostarcza dowodów umożliwiających bezpośrednio lub pośrednio porównanie ocenianej technologii z pozostałymi komparatorami, tj. schematami: karfilzomib i deksametazon (KD), daratumumab, bortezomib i deksametazon (DVD) oraz pomalidomid, bortezomib i deksametazon (PVD) stanowiącymi aktualnie refundowane opcje terapeutyczne w omawianym wskazaniu. Na podstawie przedstawionego zestawienia wyników, z uwagi na heterogeniczność badań, nie można w wiarygodny sposób wnioskować o skuteczności ocenianej technologii względem ww. komparatorów.</p> <p>Według oszacowań analizy ekonomicznej [...] stosowanie IzaPD w miejsce PD jest [...].</p> <p>Ponadto prognozowany [...] wydatków związany z finansowaniem produktu Sarclisa (izatuksymab) w populacji docelowej, z perspektywy NFZ, [...] oszacowano na: [...] refundacji.</p> <p>Wnioskowany schemat IzaPd wymieniany jest przez wytyczne polskie oraz międzynarodowe jako zalecana opcja terapii, u pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem plazmocytoowym po dwóch wcześniejszych liniach leczenia. [...].</p> <p>Podsumowując, stosowanie IzaPD w porównaniu do terapii PD nie wpływa znamienne na przeżycie całkowite pacjentów w analizowanej subpopulacji. Ponadto brakuje dowodów umożliwiających wiarygodne</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>porównanie z pozostałymi komparatorami stanowiącymi aktualną praktykę w omawianym wskazaniu. Według oszacowań analizy ekonomicznej stosowanie leku Sarclisa [...]. Jednocześnie koszt rocznej terapii nowym schematem jest [...] niż koszt stosowania komparatorów (DVD, KD, PVD). Oszacowano również, że refundacja produktu Sarclisa we wnioskowanym programie lekowym będzie wiązała się ze [...] wydatków płatnika publicznego. [...].</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe argumenty jak również ograniczenia przeprowadzonych analiz, finansowanie ocenianej technologii uznaje się za niezasadne na zaproponowanych warunkach. Ewentualne finansowanie wnioskowanego produktu leczniczego wymaga pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka celem obniżenia kosztów terapii oraz wprowadzenia RSS zabezpieczającego maksymalny poziom wydatków z budżetu płatnika.</p>
<p><b>Zlecenie nr 44/2022:</b>  Stanowisko Rady Przejrzystości (SRP) nr 76/2022 z dnia 16 sierpnia 2022 r.  Rekomendacja Prezesa nr 79/2022 z dnia 16 sierpnia 2022 r.</p>	<p><u>Stanowisko:</u>  Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Empliciti, elotuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 400 mg, 1 fiol. proszku, kod GTIN: 08027950032198,</li> <li>• Empliciti, elotuzumab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol. proszku, kod GTIN: 08027950032181</li> </ul> <p>w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD-10: C90.0)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie pod warunkiem obniżenia ceny leku lub [...].</p> <p>Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u>  Główne argumenty decyzji</p>	<p><u>Rekomendacja:</u>  Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Empliciti (elotuzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD-10: C90.0)” na zaproponowanych warunkach.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u>  Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej można stwierdzić, że stosowanie elotuzumabu (w schemacie z pomalidomidem i deksametazonem, EPd) nie wpływa na przeżycie całkowite, istotnie statystycznie (IS) wpływa na przeżycie bez progresji choroby (PFS) pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozy w porównaniu do stosowania terapii schematem pomalidomid + deksametazon (Pd) w minimalnym okresie obserwacji. Ponadto, nie stwierdzono IS różnic między grupami EPd vs Pd w ocenie jakości życia (czas do wystąpienia</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>Wyniki badań wskazują na korzyści zdrowotne schematu EPd w porównaniu ze schematem Pd, m.in. w zakresie mediany przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby, a zestawienie wyników z komparatorami pozwala pośrednio wnioskować, że oceniana technologia nie jest od nich gorsza. Należy jednak obniżyć cenę leku [...].</p>	<p>pierwszego pogorszenia stanu zdrowia, ryzyko pogorszenia nasilenia objawów choroby).  Doniesienia o IS różnicy przeżycia całkowitego w 45-miesięcznym okresie obserwacji pochodzą z abstraktu konferencyjnego. Nie przedstawiono wyników dla PFS dla tego okresu czasu.</p> <p>Analiza kliniczna nie dostarcza dowodów umożliwiających porównanie wnioskowanej technologii z pozostałymi komparatorami, tj. schematami: karfilzomib + deksametazon (Kd), daratumumab + bortezomib + deksametazon (DVd) oraz nieuwzględniony przez wnioskodawcę schemat: pomalidomid + bortezomib + deksametazon (PVd) stanowiącymi aktualnie refundowane komparatory. Na podstawie zestawienia wyników dostępnych badań wnioskodawca przyjął założenie o braku różnic ww. schematów (Kd i DVd) względem terapii ocenianej, jednak z uwagi na brak przeprowadzenia porównania pośredniego, założenie o jednakowej skuteczności schematów EPd, Kd oraz DVd jest niezasadne.</p> <p>Według oszacowań analizy ekonomicznej stosowanie EPd w miejsce Pd [...]. Ponadto analiza minimalizacji kosztów dla tych porównań wykazała, że koszt stosowania schematu EPd w miejsce obecnie refundowanych schematów Kd/DVd jest [...].</p> <p>Uwzględniono również, że zgodnie z oszacowaniami analizy wpływu na budżet, refundacja produktu Empliciti, we wnioskowanym programie lekowym, spowoduje [...]. Niepewność powyższych wyników jest związana ze sposobem określenia wielkości populacji, którą skalkulowano na podstawie opinii eksperckich. Wydatki płatnika publicznego mogą okazać się inne niż oszacowane w analizach z uwagi na brak szczegółowych danych epidemiologicznych umożliwiających określenie wielkości populacji docelowej.</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, w tym niepewność oszacowań przeprowadzonych analiz, finansowanie ocenianej technologii uznaje się za niezasadne na zaproponowanych warunkach.</p> <p>Ewentualne finansowanie wnioskowanego produktu leczniczego wymaga [...].</p>

(...) - oznaczenie pominiętych fragmentów uzasadnienia; [...] - oznaczenie zażółconego fragmentu.



### 3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla elranatamabu w analizowanym wskazaniu. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (dostęp 15.04.2024 r.):

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

Elranatamab został niedawno zarejestrowany w leczeniu szpiczaka (07.12.2023 r. przez EMA), stąd brak jest rekomendacji refundacyjnych dla elranatanabu w leczeniu opornego i/lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego poza agencją francuską (HAS), która zezwoliła na jego wczesny dostęp. Trwa praca nad rekomendacjami NICE, NCPE, NHCI, G-BA i CADTH dla elranatamabu w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego po 3 terapiach.

Tab. 39. Rekomendacje refundacyjne dla ELR.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE ELR	w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego po 3 terapiach	w toku (przewidywana data publikacji: 05 czerwca 2024 r.)
SMC	w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMM, którzy otrzymali wcześniej co najmniej trzy terapie (w tym IMiD, PI i CD38Moab), z progresją na ostatnią linię terapii	w toku (na razie nie wyznaczono przewidywanej daty publikacji)
AWMSG	-	Nie odnaleziono rekomendacji
NCPE ELR	w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMM, którzy otrzymali wcześniej co najmniej trzy terapie (w tym IMiD, PI i CD38Moab) i u których	Zaleca się przeprowadzenie pełnej HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności elranatamabu w porównaniu z obecnym standardem leczenia, na

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	stwierdzono progresję podczas ostatniej terapii	podstawie proponowanej ceny w stosunku do obecnie dostępnych terapii.
HAS ELR	w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z EEMMim, po przebyciu co najmniej trzech wcześniejszych terapii (obejmujących IMiD, PI i CD38Moab) i u których choroba uległa progresji podczas ostatniego leczenia, po wyczerpaniu wszystkich możliwości terapeutycznych (z wyłączeniem terapii komórkowych), po konsultacji z zespołem multidyscyplinarnym	zezwoleń na wczesny dostęp (odnowione)
NHCI ELR	w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMM, którzy otrzymali wcześniej co najmniej trzy terapie (w tym IMiD, PI i CD38Moab) i u których stwierdzono progresję podczas ostatniej terapii	na liście czasowego wyłączenia nowych leków z podstawowego pakietu ubezpieczenia zdrowotnego ze względu na ich wysoką cenę w celu oceny, czy lek powinien być objęty refundacją z pakietu podstawowego
G-BA ELR	w RRMM, po co najmniej 3 wcześniejszych terapiach	w toku (przewidywana data publikacji: (lipiec 2024 r.))
IQWiG	w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMM, którzy otrzymali wcześniej co najmniej trzy terapie (w tym IMiD, PI i CD38Moab), z progresją na ostatnią linię terapii	nie wykazano dodatkowych korzyści
<i>Australian Government Department of Health</i>	-	Nie odnaleziono rekomendacji
PBAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji
PHARMAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji
CADTH ELR	w leczeniu dorosłych pacjentów z RRMM, którzy otrzymali wcześniej co najmniej trzy terapie (w tym IMiD, PI i CD38Moab) i u których stwierdzono progresję podczas ostatniej terapii	w toku
SBU	-	Nie odnaleziono rekomendacji
FHI	-	Nie odnaleziono rekomendacji

### 3.2.5 Refundowane technologie medyczne

Elranatamab nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.

Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ) obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu B. (Leki dostępne w ramach programu lekowego) w rozpoznaniu C90.0 są następujące substancje czynne (kryteria włączenia i wykluczenia z programu patrz tabela poniżej):

- u pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym w I linii leczenia:
  - DVTd - daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem;
  - DRd - daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;
- u pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym:
  - PVd - pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;
  - DVd - daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;
  - DRd - daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;
  - Kd - karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem
  - KRd - karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;
  - IRd - iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;
  - Pd - pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem;
  - EloPd - elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;
  - IsaPd - izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem.

Tab. 40. Kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.54: Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego.

Schemat terapeutyczny	Szczegółowe kryteria kwalifikacji*	Uwagi
<b>U pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytoowym w I linii leczenia</b>		
Daratumumab + bortezomib + talidomid + deksametazon (DVTd)	Szczegółowe kryteria kwalifikacji do I linii leczenia: 1) brak wcześniejszego leczenia szpiczaka plazmocytoowego; 2) obecność wskazań do leczenia wg aktualnych zaleceń International Myeloma Working Group (IMWG); 3) kwalifikowanie się pacjenta do leczenia chemioterapią wysokodawkową z przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; 4) bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1 \times 10^9/l$ ; liczba płytek krwi $\geq 30 \times 10^9/l$ (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi $< 75 \times 10^9/l$ decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z aktualną ChPL)	
Daratumumab + lenalidomid + deksametazon (DRd)	1) brak wcześniejszego leczenia szpiczaka plazmocytoowego; 2) obecność wskazań do leczenia wg aktualnych zaleceń IMWG; 3) niekwalifikowanie się pacjenta do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; 4) bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 0,5 \times 10^9/l$ ; liczba płytek krwi $\geq 30 \times 10^9/l$ (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi $< 75 \times 10^9/l$ decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z aktualną ChPL).	Refundowany w tym wskazaniu od stycznia 2024 r. (wcześniej refundowany tylko w RRMM)
<b>U pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym</b>		
Pomalidomid + bortezomib + deksametazon (PVd)	1) stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym schemat zawierający lenalidomid, i w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby; 2) bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1 \times 10^9/l$ ; liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ , (możliwe są mniejsze wartości, o ile wynika to z aktywności choroby).	

Schemat terapeutyczny	Szczegółowe kryteria kwalifikacji*	Uwagi
Daratumumab + bortezomib + deksametazon (DVd)	1) stosowano <b>uprzednio jedną, dwie albo trzy</b> linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego; 2) <b>nie stwierdzono oporności na leczenie bortezomibem</b>	Kryteria włączenia inne niż wcześniej w programie lekowym**
Daratumumab + lenalidomid + deksametazon (DRd)	1) stosowano <b>uprzednio jedną, dwie albo trzy</b> linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego; 2) bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 0,5 \times 10^9/l$ ; liczba płytek krwi $\geq 30 \times 10^9/l$ (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi $< 75 \times 10^9/l$ decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z aktualną ChPL)	
Karfilzomib + deksametazon (Kd)	1) stosowano <b>uprzednio jedną, dwie albo trzy</b> linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego; 2) bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ; liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ lub $\geq 30 \times 10^9/l$ , w zależności od nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne; 3) <b>LVEF <math>\geq 40\%</math></b> ; 4) <b>brak niewydolności serca</b> w stopniu III i IV wg klasyfikacji NYHA; 5) <b>brak przebytego w ciągu ostatnich 4 miesięcy zawału mięśnia sercowego</b> ; 6) <b>brak zdiagnozowanej niekontrolowanej choroby niedokrwiennej serca oraz brak niekontrolowanych farmakologicznie nieprawidłowych zmian przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym</b>	
Karfilzomib + lenalidomid + deksametazon (KRd)	1) stosowano <b>uprzednio jedną, dwie albo trzy</b> linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego; 2) bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 0,5 \times 10^9/l$ ; liczba płytek krwi $\geq 30 \times 10^9/l$ (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi $< 75 \times 10^9/l$ decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z aktualną ChPL dla lenalidomidu); 3) <b>brak niewydolności serca</b> w stopniu III i IV wg klasyfikacji NYHA; 4) <b>brak przebytego w ciągu ostatnich 4 miesięcy zawału mięśnia sercowego</b> ; 5) <b>brak zdiagnozowanej niekontrolowanej choroby niedokrwiennej serca oraz brak niekontrolowanych farmakologicznie nieprawidłowych zmian przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym.</b>	Kryteria włączenia inne niż wcześniej w programie lekowym***
Iksazomib + lenalidomid + deksametazon (IRd)	1) stosowano <b>uprzednio co najmniej jedną</b> linię leczenia szpiczaka plazmocytoowego;	Kryteria włączenia inne niż wcześniej w programie lekowym#

Schemat terapeutyczny	Szczegółowe kryteria kwalifikacji*	Uwagi
	<p>2) obecność <b>aberracji cytogenetycznych z grupy wysokiego ryzyka</b>, tj.: delecji w chromosomie 17 - del(17p), lub translokacji t(4;14), lub translokacji t(14;16);</p> <p>3) <b>brak oporności na leczenie lenalidomidem</b>;</p> <p>4) bezwzględna liczba neutrofilii <math>\geq 1,0 \times 10^9/l</math>; liczba płytek krwi <math>\geq 75 \times 10^9/l</math> lub <math>\geq 30 \times 10^9/l</math>, w zależności od nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne.</p>	
Pomalidomid + deksametazon (Pd)	<p>1) stosowano <b>uprzednio co najmniej dwie</b> linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym zawierające <b>lenalidomid i inhibitor proteasomu</b>;</p> <p>2) w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła <b>progresja choroby</b>;</p> <p>3) bezwzględna liczba neutrofilii <math>\geq 1 \times 10^9/l</math>; liczba płytek krwi <math>\geq 50 \times 10^9/l</math> (możliwe są mniejsze wartości, o ile wynika to z aktywności choroby).</p>	
Elotuzumab + pomalidomid + deksametazon (EloPd)	<p>1) stosowano uprzednio <b>co najmniej dwie</b> linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym zawierające <b>lenalidomid i inhibitor proteasomu</b>;</p> <p>2) w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła <b>progresja choroby</b>;</p> <p>3) bezwzględna liczba neutrofilii <math>\geq 1 \times 10^9/l</math>; liczba płytek krwi <math>\geq 50 \times 10^9/l</math> (możliwe są mniejsze wartości dla cytopenii wynikających z choroby podstawowej).</p>	
Izatuksymab + pomalidomid + deksametazon (IsaPd)	<p>1) stosowano <b>uprzednio co najmniej dwie</b> linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym zawierające <b>lenalidomid i inhibitor proteasomu</b>;</p> <p>2) w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła <b>progresja choroby</b>;</p> <p>3) <b>brak oporności na leczenie pomalidomidem</b>;</p> <p>4) bezpośrednio przed pierwszym podaniem izatuksymabu <b>szacunkowy wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) &lt;60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pow. ciała</b>;</p> <p>5) bezwzględna liczba neutrofilii <math>\geq 1 \times 10^9/l</math>; liczba płytek krwi <math>\geq 50 \times 10^9/l</math> (możliwe są mniejsze wartości dla cytopenii wynikających z choroby podstawowej).</p>	

Uwaga: terapia indukująca, po której nastąpi przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych i terapia konsolidująca/ podtrzymująca są traktowane jako jedna linia leczenia.

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia, jednak z zastrzeżeniem, iż w przypadku terapii schematem: 1) DVTd - leczenie trwa do maksymalnie 4 cykli (16 tygodni) w leczeniu indukcyjnym, oraz do maksymalnie 2 cykli (8 tygodni) w leczeniu konsolidującym; 2) KRd - leczenie karfilzomibem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem trwa maksymalnie do 18 cykli, następnie kontynuowane jest leczenie lenalidomidem i deksametazonem.

ChPL - Charakterystyka Produktu Leczniczego; eGFR - szacunkowy wskaźnik przesączania kłębuszkowego; IMWG - Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka Mnogiego (ang. *International Myeloma Working Group*); LVEF - frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*); NYHA - klasyfikacja niewydolności serca wg *New York Heart Association*.

\* Do ogólnych kryteriów kwalifikacji należy m.in. wiek 18+ lat oraz stan sprawności 0-2 wg ECOG. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego - dotyczy każdej z terapii w programie.

\*\* 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  $\geq 2$  stopnia; 2. Pacjenci u których zastosowano 2 lub 3 poprzedzające linie leczenia, obejmujące bortezomib i lenalidomid.

\*\*\* 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.

# 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, oraz 4) u których stwierdzono brak oporności na lenalidomid, oraz 5) którzy posiadają stan sprawności ECOG 0-2.

Do końca 2022 r. w ramach wspomnianego programu lekowego finansowany były również schematy lenalidomidu

- lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Rd) – dorośli chorzy z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym<sup>18</sup> oraz pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym;<sup>19</sup>
- lenalidomid + bortezomib + deksametazon (RVd) – dorośli chorzy z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym<sup>20</sup>.

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

- lenalidomid, m.in. w szpiczaku plazmocytowym (C.90.0) w przypadku:
  - leczenia w skojarzeniu z deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem lub melfalanem i prednizonem dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT),  
albo
  - leczenia w skojarzeniu z deksametazonem dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia,  
albo
  - monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym po przeszczepieniu autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT) stosowanym po pierwszej linii leczenia,
- bortezomib, m. in. w szpiczaku plazmocytowym (C.90.0) zgodnie z aktualnymi zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej,
- chlorowoderek bendamustyny, m. in. w szpiczaku plazmocytowym (C.90.0) w drugiej i następnym liniach leczenia

---

<sup>18</sup> Dokładniej dorośli pacjenci z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.

<sup>19</sup> Dokładniej dorośli pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, u których spełniony jest co najmniej jeden z warunków: 1) stosowano co najmniej dwa poprzedzające protokoły leczenia; 2) stosowano uprzednio co najmniej jeden protokół leczenia i wystąpiła po nim polineuropatia obwodowa co najmniej 2 stopnia, jeśli ten protokół obejmował talidomid lub co najmniej 3 stopnia, jeśli ten protokół obejmował bortezomib; 3) u chorego nie jest planowane przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i w pierwszym rzucie leczenia stosowano bortezomib.

<sup>20</sup> Dokładniej dorośli pacjenci z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.



oraz:

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

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

- deksametazon we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniach pozarejestrowanych objętych refundacją, tj. w nowotworach złośliwych w ramach leczenia wspomagającego i premedykacji,
- melfalan, prednizon i cyklofosfamid w nowotworach złośliwych,
- prednizolon<sup>21</sup> we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.

Talidomid jest finansowany w ramach chemioterapii (katalog świadczeń dodatkowych), jako substancja czynna sprowadzana z zagranicy w trybie importu docelowego dla ratowania życia lub zdrowia pacjentów (Rekomendacja nr 106/2012) – znajduje się w katalogu substancji czynnych zawartych w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP w załączniku Nr 1t do zarządzenia Nr 10/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 stycznia 2024 r. (Zarządzenia Prezesa NFZ).

---

<sup>21</sup> Predasol refundowany m.in. w szpiczaku mnogim (ChPL URPL).

## 4 Komparatory

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

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

### 4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Przy wyborze komparatorów dla elranatamabu w monoterapii w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytozy u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu oraz przeciwciało monoklonalne anti-CD38, z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia, uwzględniono przede wszystkim istniejącą praktykę kliniczną, dostępność leczenia, a także wytyczne i standardy postępowania. Uwzględniono schematy farmakologiczne, które potencjalnie mogą być zastępowane przez ELR.

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

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

Przy dostępności wielu klas leków stosowanych w terapii szpiczaka plazmocytozy 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 selektywnego inhibitora eksportu jądrowego (selineksor), terapii komórkowych CAR-T (ide-cel i cilta-cel) oraz przeciwciał bispecyficznych (teklistamab) wybór optymalnej terapii nawrotu lub progresji choroby pozostaje dużym wyzwaniem (PGSz 2022/23).

**Nie ma jednego standardowego schematu postępowania** (MSAG 2022). 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 (PGSz 2022/23, PTOK 2020, ASCO/CCO 2019).

U pacjentów ze szpiczakiem leczonym więcej niż trzema liniami leczenia (choroba zaawansowana) rekomenduje się głównie (PGSz 2022/23): **belantamab mafodotin** (dla chorych leczonych wcześniej co najmniej czterema liniami obejmującymi inhibitor proteasomów, lek immunomodulujący oraz przeciwciało anti-CD38), **terapię CAR-T** (dla

chorych leczonych wcześniej co najmniej trzema liniami leczenia obejmującymi inhibitor proteasomów, lek immunomodulujący i przeciwciało anti-CD38; **ide-cel** [idecabtagene vicleucel] lub **cilta-cel** [ciltacabtagene autoleucel]), bispecyficzne przeciwciało **teklitamab** (dla chorych leczonych co najmniej trzema liniami leczenia); ponadto wymienia się również **selineksor** (inhibitor eskportyny; zarejestrowany do stosowania z deksametazonem u chorych leczonych wcześniej czterema liniami terapii, aczkolwiek jego stosowanie wiąże z częstymi i uciążliwymi działaniami niepożądanymi ze strony przewodu pokarmowego) oraz udział w **badaniach klinicznych** (w tym szczególnie obejmujących **immunoterapię**). Ponadto w późnym nawrocie wymieniany są również (z leków ocenianych przez AOTMiT, patrz rozdz. 3.2.3): **flufenamid melfalanu** (ASCO 2021) i **wenetoklaks** (u chorych z t(11;14); ASCO 2021, NCCN 2023, Mayo 2023).

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ) w rozpoznaniu C90.0 (szpiczak plazmocytowy) refundowane są:

- u pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym w I linii leczenia:
  - DVTd - daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem;<sup>22</sup>
  - DRd - daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;<sup>23</sup>
- u pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym:
  - PVd - pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;
  - DVd - daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;
  - DRd - daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;
  - Kd - karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem
  - KRd - karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;
  - IRd - iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;
  - Pd - pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem;
  - EloPd - elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;
  - IsaPd - izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem.

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.54 patrz Tab. 40 w rozdz. 3.2.5.

W ramach katalogu C. (Leki do stosowania w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu objętym określonym stanem klinicznym) refundowany jest m.in. lenalidomid, bortezomib i bendamustyna<sup>24</sup>, a w ramach katalogu A1. (Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie

<sup>22</sup> Od stycznia 2023 r.

<sup>23</sup> Od stycznia 2024 r.

<sup>24</sup> a także bendamustyna, cyklofosfamid, melfalan, cisplatyna, doksorubicyna i etopozyd

zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym) - deksametazon<sup>25</sup>.

W poniższej tabeli podsumowano miejsce terapii refundowanych w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego.

Tab. 41. Podsumowanie miejsca terapii refundowanych w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (Obwieszczenie MZ).

Schemat	Po I linii	Po II linii	Po III linii	Po IV linii	Konieczność leczenia LEN	Konieczność leczenia PI	Inne
PVd	tak	tak	tak	nie	tak	nie	
DVd	tak	tak	tak	nie	nie	nie stwierdzono oporności na BOR	wcześniej inne kryteria: 1) po I linii (obejmującej BOR+HSCT i celowe ponowne leczenie BOR pod warunkami niewystępowania polineuropatii obwodowej lub bólu neuropatycznego $\geq 2$ stopnia; 2) po II lub III liniach (obejmujące BOR i LEN)
DRd	tak	tak	tak	nie	nie	nie	
Kd	tak	tak	tak	nie	nie	nie	brak różnych ciężkich zaburzeń kardiologicznych
KRd	tak	tak	tak	nie	nie wcześniej po BOR lub IMID (TAL, LEN lub POM)* - <b>OBECNIE BEZ TEGO ZAPISU</b>		brak różnych ciężkich zaburzeń kardiologicznych; wcześniej inne kryteria: kwalifikowanie się pacjenta do leczenia chemioterapią wysokodawkową i do przeszczepienia komórek krwiotwórczych - <b>OBECNIE BEZ TEGO ZAPISU</b>
IRd	tak	tak	tak	tak	brak oporności	nie	obecność aberracji cytogenetycznych z grupy wysokiego ryzyka;

<sup>25</sup> i prednizon oraz cyklofosfamid i melfalan

Schemat	Po I linii	Po II linii	Po III linii	Po IV linii	Konieczność leczenia LEN	Konieczność leczenia PI	Inne
							wcześniej inne kryteria:, m.in. stosowanie uprzednio min 2 protokołów leczenia i spełnianie kryteriów do leczenia Rd
Pd	nie	tak	tak	tak	tak	tak	progresja choroby podczas/po ostatnim leczeniu
EloPd	nie	tak	tak	tak	tak	tak	progresja choroby podczas/po ostatnim leczeniu
IsaPd	nie	tak	tak	tak	tak + brak oporności na POM	tak	progresja choroby podczas/po ostatnim leczeniu; eGFR <60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> pow. ciała przed I podaniem Isa
DVTd	nie dotyczy – dedykowany pacjentom z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym w I linii leczenia						
<b>SPOZA PROGRAMU LEKOWEGO</b>							
Rd	po co najmniej 1 schemacie leczenia (wcześniej w ramach programu lekowego trochę inne warunki**)						
LEN w monoterapii	nie dotyczy – leczenie podtrzymujące pacjentów po autoHSCT stosowanym po pierwszej linii leczenia						
Rd***, RVd***, LEN + melfalan + prednizon	nie dotyczy – dedykowany pacjentom z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do autoHSCT						
Vd	zgodnie z aktualnymi zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej						
Chemioterapia (np. bendamustyna, cyklofosfamid)	brak ograniczeń za wyjątkiem bendamustyny refundowanej w drugiej i następnych liniach leczenia						

Auto-HSCT - przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych; BOR - bortezomib; IMiD - lek immunomodulujący; LEN - lenalidomid; PI - inhibitor proteasome; POM - pomalidomide; TAL - talidomid; eGFR - szacunkowy wskaźnik przesączania kłębuszkowego; \* w tym 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; \*\* pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym, u których spełniony jest co najmniej jeden z warunków: 1) stosowano co najmniej dwa poprzedzające protokoły leczenia; 2) stosowano uprzednio co najmniej jeden protokół leczenia i wystąpiła po nim polineuropatia obwodowa co najmniej 2 stopnia, jeśli ten protokół obejmował talidomid lub co najmniej 3 stopnia, jeśli ten protokół obejmował bortezomib; 3) u chorego nie jest planowane przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i w pierwszym rzucie leczenia stosowano bortezomib; \*\*\* wcześniej w ramach programu lekowego pacjenci z uprzednio nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym,

którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami melfalanu z przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.

Brak jest w Polsce nowych terapii wskazywanych przez wytyczne w leczeniu chorych na późnym etapie RRMM, po ekspozycji na 3 klasy leków (IMiD, PI i CD38Moab). Leki dostępne w programie lekowym są albo dedykowane chorym po 1-3 liniach leczenia, albo do stosowania po co najmniej 1 lub 2 bez ograniczenia maksymalnej liczby wcześniejszych linii (Obwieszczenie MZ). Jednakże leki zalecane do stosowania po 1-3 wcześniejszych terapiach można również stosować na późniejszym etapie, ale należy starać się stosować leki/klassy leków, na które pacjenci nie byli narażeni lub byli na nie narażeni na >1 linię wcześniej (NCCN 2023). Co więcej, jeśli nawrót wystąpi po upływie ponad 6 miesięcy od zakończenia terapii, pacjentów można ponownie leczyć tym samym schematem leczenia (NCCN 2024, PTOK 2020). Należy zauważyć, że leki dostępne w programie nie mają zapisu w odniesieniu do stosowania w przypadku oporności na którąś z klas leków – co najwyżej zapisy odnoszą się do konieczności wcześniejszego leczenia lenalidomidem ± inhibitorem proteasomu. Dla części schematów wskazano wręcz konieczność braku oporności na lenalidomid, bortezomib czy pomalidomid (Obwieszczenie MZ).

Podsumowując, dla elrantamabu (ELR) w monoterapii w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytozy u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anty-CD38, z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia, komparator stanowi koszyk standardowych terapii stosowanych w leczeniu szpiczaka. Skład koszyka terapii stosowanych w populacji docelowej w Polsce określono w oparciu o badanie ankietowe (przeprowadzone w marcu 2024 r. wśród 3 ekspertów klinicznych zajmujących się na co dzień leczeniem szpiczaka mnogiego) – patrz tabela poniżej (patrz Badanie ankietowe w Analizie wpływu na budżet).

Tab. 42. Struktura leczenia w populacji chorych z TCE RRMM w oparciu o badanie ankietowe.

Schemat terapeutyczny	Odsetek chorych*
<b>Schematy z programu lekowego:</b>	
PVd, %	■
DVd, %	■
DRd, %	■
Kd, %	■
KRd, %	■
IRd, %	■
Pd, %	■
EloPd, %	■
IsaPd, %	■
<b>Inne:</b>	
Rd, %	■
Vd, %	■
schematy oparte na bendamustynie - BEN lub BP	■
schematy oparte na bendamustynie - CD, CTD, VCD	■
DT-PACE	■
MP	■
badanie kliniczne	■
<b>Łącznie, %</b>	<b>100%</b>

\* dotyczy terapii, które byłyby zastępowane przez ELR w przypadku jego refundacji; BEN - bendamustyna w monoterapii; BP - bendamustyna/ prednizon; CD - cyklofosfamid/ deksametazon; CTD - cyklofosfamid/ talidomid/ deksametazon; DRd - daratumumab/ lenalidomid/ deksametazon; DT-PACE - deksametazon, talidomid, cisplatina, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd, DVd - daratumumab/ bortezomib/ deksametazon; EloPd - elotuzumab/ pomalidomid/ deksametazon; ELR - elranatamab; IRd - iksazomib/ lenalidomid/ deksametazon; IsaPd - izatuksymab/ pomalidomid/ deksametazon; Kd - karfilzomib/ deksametazon; KRd - karfilzomib/ lenalidomid/ deksametazon; MP (melfalan, prednizon); Pd - pomalidomid/ deksametazon; PVd - pomalidomid/ bortezomib/ deksametazon; Rd - lenalidomid/ deksametazon; VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon); Vd - bortezomib/ deksametazon.

## 4.2 Charakterystyka komparatorów

Charakterystykę leków wchodzących w skład schematów będących składową „koszyka” terapii stosowanych we wnioskowanej populacji dla ELR przedstawiono w poniższych rozdziałach.

### 4.2.1 Elotuzumab

W skład „koszyka” terapii stosowanych we wnioskowanej populacji dla ELR wchodzi schemat elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące elotuzumabu na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków dla preparatu Empliciti® (Empliciti ChPL). Dane dotyczące pomalidomidu przedstawiono w rozdz. 4.2.2, a deksametazonu przedstawiono w aneksie: rozdz. 7.3.3.

Tab. 43. Charakterystyka substancji wchodzącej w skład komparatora (EPd) - elotuzumab.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie	Empliciti® proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu): 300 mg, 400 mg.
Kod ATC i nazwa grupy	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, inne przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami. Kod ATC: L01FX08
Substancja czynna	elotuzumab
Wskazanie rejestracyjne	Elotuzumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem jest wskazany w leczeniu szpiczaka plazmocytozy u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej jedną terapię. Elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem jest wskazany w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytozy u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.
Dawkowanie dla terapii skojarzonej z deksametazonem i bortezomibem	Według programu lekowego Každy cykl trwa 28dni (4 tygodnie). Elotuzumab: zalecana dawka: 10 mg/kg mc. podawana dożylnie w dniach 1., 8., 15. i 22. cyklu 1. i 2., a następnie w dawce 20 mg/kg mc. w 1. dniu każdego kolejnego cyklu.

	<p>Pomalidomid: zalecana dawka początkowa: 4 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu, podawana co najmniej 2 godziny po zakończeniu wlewu elotuzumabu, gdy podawane są w tym samym dniu.</p> <p>Liczba dni podawania pomalidomidu w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka leku w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 84 mg.</p> <p>Deksametazon w dniach, w których podawany jest elotuzumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u pacjentów w wieku <math>\leq 75</math> lat: zalecana dawka deksametazonu: 28 mg doustnie od 3 do 24 godzin przed podaniem wlewu elotuzumabu oraz dawka 8 mg dożylnie, od 45 do 90 minut przed podaniem wlewu elotuzumabu,</li> <li>• u pacjentów w wieku <math>&gt;75</math> lat: zalecana dawka deksametazonu to 8 mg doustnie od 3 do 24 godzin przed podaniem wlewu elotuzumabu oraz dawka 8 mg dożylnie, od 45 do 90 minut przed podaniem wlewu elotuzumabu.</li> </ul> <p>Deksametazon w dniach, w których nie jest podawany elotuzumab, a w których zaplanowane jest podanie dawki deksametazonu, tj. w dniach 8., 15. i 22. każdego cyklu od 3. cyklu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u pacjentów w wieku <math>\leq 75</math> lat: w dawce 40 mg doustnie,</li> <li>• u pacjentów w wieku <math>&gt; 75</math> lat: w dawce 20 mg doustnie.</li> </ul>
<b>Droga podania</b>	Podanie dożylnie (prędkość wlewu patrz Emliciti ChPL)
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Elotuzumab jest immunostymulującym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, którego działanie jest specyficznie ukierunkowane na białko SLAMF7 (należące do rodziny cząsteczek sygnalizujących aktywację limfocytów T). Ekspresja białka SLAMF7 jest bardzo wysoka w komórkach szpiczaka plazmocytozowego, niezależnie od nieprawidłowości cytogenetycznych. Ekspresja białka SLAMF7 jest obserwowana również w komórkach NK (ang. <i>natural killer</i>, NK), prawidłowych komórkach plazmatycznych i innych komórkach układu odpornościowego, w tym w niektórych podgrupach limfocytów T, monocytach, limfocytach B, makrofagach i pDC (plazmocytoidalne komórki dendrytyczne), lecz nie jest wykrywana w prawidłowych tkankach mięszsowych ani krwiotwórczych komórkach macierzystych.</p> <p>Elotuzumab bezpośrednio aktywuje komórki NK zarówno poprzez szlak SLAMF7, jak i receptory Fc, wzmacniając działanie przeciwszpiczakowe w warunkach <i>in vitro</i>. Działanie elotuzumabu jest również skierowane na białko SLAMF7 w komórkach szpiczakowych i przez interakcję z receptorami Fc na specyficznych komórkach układu immunologicznego przyczynia się do zabijania komórek szpiczakowych na drodze cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. <i>antibody-dependent cellular cytotoxicity</i>, ADCC), w której pośredniczą komórki NK i na drodze fagocytozy komórkowej zależnej od przeciwciał (ang. <i>macrophage mediated antibody dependant cellular phagocytosis</i>, ADCP), w której uczestniczą</p>



	makrofagi. W modelach nieklinicznych elotuzumab wykazywał działanie synergiczne, gdy był stosowany w połączeniu z lenalidomidem, pomalidomidem lub bortezomibem.
--	--

Tab. 44. Zalecany schemat dawkowania elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem.

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

#### 4.2.1.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny elotuzumabu.

Tab. 45. Status rejestracyjny elotuzumabu.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 maja 2016 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 grudnia 2020. Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/16/1088/001-002
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Elotuzumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem jest wskazany w leczeniu szpiczaka plazmocytozy u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej jedną terapię. Elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem jest wskazany w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytozy u dorosłych pacjentów, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.
Status leku sierociego	Brak*
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. Standardowo okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania.**

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

#### 4.2.1.2 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

#### 4.2.1.3 Przedawkowanie

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

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

#### 4.2.1.4 Działania niepożądane

Dane dotyczące bezpieczeństwa elotuzumabu zostały oszacowane na podstawie danych uzyskanych od łącznie 682 pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, leczonych elotuzumabem w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem (451 pacjentów), bortezomibem i deksametazonem (103 pacjentów) lub pomalidomidem i deksametazonem (128 pacjentów), uczestniczących w 8 badaniach klinicznych. Większość działań niepożądanych wykazywała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.).

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

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

W poniższej tabeli przedstawiono bardzo częste ( $\geq 1/10$ ) i częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) działania niepożądane zgłaszane u 682 pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, których leczono elotuzumabem w 8 badaniach klinicznych.

Tab. 46. Działania niepożądane u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym leczonych elotuzumabem.

Stopień	Bardzo często	Często
Wszystkie	zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych, limfopenia, ból głowy, kaszel, biegunka, zmęczenie, gorączka, zmniejszenie masy ciała	półpasiec, leukopenia, nadwrażliwość, zmiany nastroju, niedoczulica, zakrzepica żył głębokich, ból w jamie ustno-gardłowej, nocne poty, ból w klatce piersiowej, reakcja na wlew

Stopień	Bardzo często	Często
3./4.	-	zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, limfopenia, leukopenia, zakrzepica żył głębokich, biegunka, ból w klatce piersiowej, zmęczenie, gorączka

## 4.2.2 Pomalidomid

W skład „koszyka” terapii stosowanych we wnioskowanej populacji dla ELR wchodzi schematy pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem oraz pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące pomalidomidu na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków dla preparatu Imnovid® (Imnovid ChPL). Dane dotyczące deksametazonu przedstawiono w aneksie: rozdz. 7.3.3. a bortezomibu - w aneksie 7.3.1.

Tab. 47. Charakterystyka substancji wchodzącej w skład komparatora (Pd, PVd) - pomalidomid.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie	Imnovid® kapsułka twarda: 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg - opakowania zawierające po 14 lub 21 kapsulek.
Kod ATC i nazwa grupy	Leki immunosupresyjne, inne leki immunosupresyjne, Kod ATC: L04AX06
Substancja czynna	pomalidomid
Wskazania rejestracyjne	Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat zawierający lenalidomid. Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.
Dawkowanie	<u>Według programu lekowego</u> <b>PVd</b> Każdy cykl trwa 21 dni (3 tygodnie). Pomalidomid: zalecana dawka początkowa: 4 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-14 każdego cyklu. Bortezomib: zalecana dawka początkowa: 1,3 mg/m <sup>2</sup> pc. raz na dobę, dożylnie lub podskórnym w dniach 1., 4., 8. i 11. każdego cyklu w cyklach 1-8, a następnie w dniach 1. i 8. każdego kolejnego cyklu. Deksametazon: zalecana dawka: 20 mg (10 mg u chorych >75 lat) doustnie raz na dobę w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. w cyklach 1-8, a następnie w dniach 1., 2., 8. i 9. każdego kolejnego cyklu.

	<p><b>Pd</b></p> <p>Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).</p> <p>Pomalidomid: zalecana dawka początkowa: 4 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu.</p> <p>Liczba dni podawania pomalidomidu w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka leku w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 84 mg.</p> <p>Deksametazon: zalecana dawka: 40 mg (20 mg u chorych &gt;75 lat) doustnie raz na dobę w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu.</p>
<b>Droga podania</b>	Podanie doustne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Pomalidomid wykazuje bezpośrednie działanie przeciwnowotworowe na szpiczaka, działanie immunomodulujące oraz hamuje wzrost szpiczaka plazmocytoowego poprzez zahamowanie wzrostu guza. Pomalidomid hamuje w szczególności proliferację i indukuje apoptozę nowotworowych komórek hematopoetycznych. Ponadto, pomalidomid hamuje proliferację linii komórkowych szpiczaka plazmocytoowego opornych na lenalidomid i wykazuje działanie synergistyczne z deksametazonem w indukowaniu apoptozy komórek guza, zarówno na linie komórkowe wrażliwe na lenalidomid, jak i na linie komórkowe odporne na lenalidomid. Pomalidomid zwiększa odporność komórkową zależną od komórek T i komórek NK (<i>Natural Killer</i>) oraz hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. TNF-<math>\alpha</math> i IL-6) przez monocyty. Pomalidomid hamuje angiogenezę przez hamowanie migracji i adhezji komórek śródbłonna.</p> <p>Pomalidomid wiąże się bezpośrednio z białkiem o nazwie cereblon (CRBN), stanowiącym część kompleksu ligazy E3, w skład którego wchodzi białko wiążące uszkodzony kwas dezoksyrybonukleinowy (DNA) 1 (ang. DDB1 – <i>Deoxyribonucleic acid Damage-Binding protein 1</i>), kulina 4 (ang. CUL4 – <i>Cullin 4</i>) oraz regulator kulin-1 (Roc1), i może hamować autoubikwitynację białka CRBN w kompleksie. Ligazy ubikwitynowe E3 odpowiadają za poliubikwitynację różnorodnych białek substratowych, co może częściowo wyjaśniać plejotropowe efekty komórkowe obserwowane w przypadku leczenia pomalidomidem.</p> <p>W obecności pomalidomidu w warunkach <i>in vitro</i> białka substratowe Aiolos i Ikaros są przeznaczane do ubikwitynacji i w konsekwencji degradacji, co prowadzi do bezpośrednich działań cytotoksycznych i immunomodulacyjnych. W warunkach <i>in vivo</i> leczenie pomalidomidem prowadziło do zmniejszenia stężenia białka Ikaros u pacjentów z nawrotowym, opornym na lenalidomid szpiczakiem plazmocytoowym.</p>

#### 4.2.2.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny pomalidomidu.

Tab. 48. Status rejestracyjny pomalidomidu.

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05 sierpnia 2013 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 kwietnia 2023 r. Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/13/850/001-008
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat zawierający lenalidomid. Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.
<b>Status leku sierocego</b>	Brak*
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. Standardowo okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania.**

\* Przyznany przez Komisję Europejską 8 października 2009 r. w szpiczaku plazmocytowym. Obecnie wygaś w związku z zakończeniem 10-letniego okresu wyłączności rynkowej (EU/3/09/672); \*\* Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

#### 4.2.2.2 Przeciwwskazania

- Cięża.
- Kobiety mogące zajść w ciążę, chyba że spełnione są wszystkie warunki programu zapobiegania ciąży.
- Pacjenci płci męskiej niezdolni do przestrzegania metod antykoncepcji lub postępowania zgodnie z ich wymaganiami.
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

#### 4.2.2.3 Przedawkowanie

W badaniach, w których pomalidomid podawano w dawce pojedynczej 50 mg zdrowym ochotnikom nie zgłaszano ciężkich działań niepożądanych w związku z przedawkowaniem. W badaniach, w których podawano dawki do 10 mg w dawce wielokrotnej raz na dobę pacjentom ze szpiczakiem mnogim, nie zgłaszano ciężkich działań niepożądanych w związku z przedawkowaniem.

Toksycznością ograniczającą dawkę była mielosupresja. Badania wykazały, że pomalidomid był usuwany przez hemodializę.

W przypadku przedawkowania zaleca się leczenie podtrzymujące.

#### 4.2.2.4 Działania niepożądane

##### Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem

Najczęściej zgłaszanymi zaburzeniami krwi i układu chłonnego były neutropenia (54,0%), trombocytopenia (39,9%) i niedokrwistość (32,0%). Do innych najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały: neuropatia obwodowa czuciowa (48,2%), zmęczenie (38,8%), biegunka (38,1%), zaparcia (38,1%) i obrzęk obwodowy (36,3%). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożadanymi 3. lub 4. stopnia były zaburzenia krwi i układu chłonnego, w tym neutropenia (47,1%), trombocytopenia (28,1%) i niedokrwistość (15,1%). Najczęściej zgłaszanym ciężkim działaniem niepożadanym było zapalenie płuc (12,2%). Do innych zgłaszanych ciężkich działań niepożądanych należały: gorączka (4,3%), zakażenie dolnych dróg oddechowych (3,6%), grypa (3,6%), zatorowość płucna (3,2%), migotanie przedsionków (3,2%) i ostra niewydolność nerek (2,9%).

##### Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem

Najczęściej zgłaszanymi w badaniach klinicznych działaniami niepożadanymi były zaburzenia krwi oraz układu chłonnego, w tym niedokrwistość (45,7%), neutropenia (45,3%) oraz trombocytopenia (27%); zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, w tym zmęczenie (28,3%), gorączka (21%), obrzęk obwodowy (13%); zakażenia i zarażenia pasożytnicze, w tym zapalenie płuc (10,7%). Działania niepożądane dotyczące neuropatii obwodowej zgłoszono u 12,3% pacjentów, natomiast żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej - u 3,3% pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożadanymi 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 niepożadanym było zapalenie płuc (9,3%). Inne zgłaszane ciężkie działania niepożądane obejmowały gorączkę neutropeniczną (4%), neutropenię (2,0%), trombocytopenię (1,7%) oraz zdarzenia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (1,7%).

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

##### **Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych**

W poniższej tabeli przedstawiono bardzo częste ( $\geq 1/10$ ) i częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych pomalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem oraz na podstawie obserwacji po wprowadzeniu do obrotu.

Tab. 49. Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych pomalidomidem po wprowadzeniu go do obrotu.

Stopień	Bardzo często	Często
PVd		
Wszystkie	zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, grypa, zakażenie dróg moczowych,	posocznica, wstrząs septyczny, zapalenie jelita grubego wywołane przez <i>Clostridium difficile</i> , zakażenie dróg oddechowych, zakażenie dolnych dróg oddechowych, zakażenie płuc, zapalenie

Stopień	Bardzo często	Często
	trombocytopenia, leukopenia, niedokrwistość, hipokaliemia, hiperglikemia, bezsenność, depresja, neuropatia obwodowa czuciowa, zawroty głowy, drżenie, migotanie przedsionków, duszność, kaszel, biegunka, wymioty, nudności, zaparcia, ból brzucha, wysypka, osłabienie mięśni, ból pleców, kurczenie mięśni, zmęczenie, gorączka, obrzęk obwodowy	oskrzelików, rak podstawnokomórkowy, gorączka neutropeniczna, limfopenia, hipomagnezemia, hipokalcemia, hipofosfatemia, hiperkaliemia, hiperkalcemia, omdlenie, neuropatia obwodowa czuciowo-ruchowa, parestezje, zaburzenia smaku, zaćma, zakrzepica żył głębokich, niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, zatorowość płucna, ból nadbrzusza, Zapalenie jamy ustnej, suchość w jamie ustnej, rozdęcie jamy brzusznej, ostre uszkodzenie nerek, przewlekłe uszkodzenie nerek, zatrzymanie moczu, ból w klatce piersiowej pochodzenia pozasercowego, obrzęk, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zmniejszenie masy ciała, wywracanie się
3./4.	zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość	zakażenie górnych dróg oddechowych, posocznica, wstrząs septyczny, zapalenie jelita grubego wywołane przez <i>Clostridium difficile</i> , zakażenie dróg oddechowych, zakażenie dolnych dróg oddechowych, grypa, zapalenie oskrzelików, zakażenie dróg moczowych, leukopenia, gorączka neutropeniczna, limfopenia, hipokaliemia, hiperglikemia, hipomagnezemia, hipokalcemia, hipofosfatemia, hiperkaliemia, hiperkalcemia, bezsenność, depresja, neuropatia obwodowa czuciowa, omdlenie, neuropatia obwodowa czuciowo-ruchowa, zaćma, migotanie przedsionków, niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, duszność, zatorowość płucna, biegunka, wymioty, zaparcia, ból brzucha, wysypka, osłabienie mięśni, ból pleców, ostre uszkodzenie nerek, przewlekłe uszkodzenie nerek, zatrzymanie moczu, zmęczenie, gorączka, obrzęk obwodowy, ból w klatce piersiowej pochodzenia pozasercowego, obrzęk, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zmniejszenie masy ciała, wywracanie się
Pd		
Wszystkie	zapalenie płuc (zakażenia bakteryjne, wirusowe oraz grzybicze, w tym zakażenia oportunistyczne), neutropenia, trombocytopenia, leukopenia,	zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych, posocznica neutropeniczna, bronchopneumonia, zakażenie dróg oddechowych, zapalenie

Stopień	Bardzo często	Często
	niedokrwistość, splątanie, duszność, kaszel, biegunka, nudności, zaparcia, kurcze mięśni, zmęczenie, gorączka, obrzęk obwodowy	nosogardzieli, pólpasiec, gorączka neutropeniczna, pancytopenia, obrzęk naczyńioruchowy, pokrzywka, hiperkaliemia, hiponatremia, hiperurykemia, neuropatia obwodowa czuciowa, zawroty głowy, drżenie, zmniejszony poziom świadomości, krwotok wewnątrzczaszkowy, zawroty głowy, migotanie przedsionków, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna, krwawienie z nosa, śródmiąższowa choroba płuc, wymioty, krwawienie z przewodu pokarmowego, wysypka, świąd, zatrzymanie moczu, zaburzenia czynności nerek, ból w obrębie miednicy, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zmniejszona liczba neutrofilii, zmniejszona liczba białych krwinek, zmniejszona liczba płytek krwi, zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi
3./4.	neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość	zapalenie płuc (zakażenia bakteryjne, wirusowe oraz grzybicze, w tym zakażenia oportunistyczne), zakażenie górnych dróg oddechowych, posocznica neutropeniczna, bronchopneumonia, zakażenie dróg oddechowych, leukopenia, gorączka neutropeniczna, pancytopenia, hiperkaliemia, hiponatremia, hiperurykemia, splątanie, zmniejszony poziom świadomości, zawroty głowy, migotanie przedsionków, niewydolność serca, duszność, biegunka, wymioty, zaparcia, wysypka, zaburzenia czynności nerek, ból w obrębie miednicy, zmęczenie, gorączka, obrzęk obwodowy, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zmniejszona liczba neutrofilii, zmniejszona liczba białych krwinek, zmniejszona liczba płytek krwi

### 4.2.3 Karfilzomib

W skład „koszyka” terapii stosowanych we wnioskowanej populacji dla ELR wchodzi schematy karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem oraz karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane



dotyczące karfilzomibu na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków dla preparatu Kyprolis® (Kyprolis ChPL). Dane dotyczące deksametazonu przedstawiono w rozdz. 7.3.3. a dane dotyczące lenalidomidu - w 7.3.1.

Tab. 50. Charakterystyka substancji wchodzącej w skład komparatora (Kd, KRd) - karfilzomib.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie	Kyprolis®, proszek do sporządzania roztworu do infuzji: 10 mg (10 mg/5 ml), 30 mg (30 mg/ 15 ml) i 60 mg (60 mg/ 30 ml).
Kod ATC i nazwa grupy	Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XG02
Substancja czynna	Karfilzomib
Wskazania rejestracyjne	Karfilzomib w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem, z lenalidomidem i deksametazonem lub tylko z deksametazonem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia.
Dawkowanie	<p><u>Według programu lekowego</u></p> <p><b>Kd</b></p> <p>Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).</p> <p>Karfilzomib podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 30 minut w dniach 1., 8. i 15. każdego cyklu w dawce:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• początkowej 20 mg/m<sup>2</sup> pc. (maksymalna dawka wynosi 44 mg) w dniu 1. cyklu 1., a następnie, jeżeli lek jest dobrze tolerowany należy zwiększyć dawkę do:</li> <li>• 70 mg/m<sup>2</sup> pc. w dniu 8. i 15. cyklu 1., a następnie:</li> <li>• w dawce 70 mg/m<sup>2</sup> pc. w dniach 1., 8. i 15. każdego kolejnego cyklu.</li> </ul> <p>Dawkowanie karfilzomibu może być przerywane lub zmniejszane w przypadku wystąpienia toksyczności związanej z leczeniem.</p> <p>Deksametazon: w dawce 40 mg doustnie lub dożylnie w dniach 1., 8., 15. i 22. w cyklach 1-9, a następnie w dniach 1., 8. i 15. każdego kolejnego cyklu. Deksametazon należy podać od 30 minut do 4 godzin przed podaniem karfilzomibu.</p> <p><b>KRd</b></p> <p>Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).</p> <p>Karfilzomib podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 10 minut w dawce:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• początkowej 20 mg/m<sup>2</sup> pc. (maksymalna dawka wynosi 44 mg) w dniu 1. i 2. cyklu 1., a następnie, jeżeli lek jest dobrze tolerowany należy zwiększyć dawkę do:</li> <li>• 27 mg/m<sup>2</sup> pc. (maksymalna dawka wynosi 60 mg) w dniu 8., 9., 15. i 16. cyklu 1., a następnie:</li> <li>• w dawce 27 mg/m<sup>2</sup> pc. (maksymalna dawka wynosi 60 mg) w dniach 1., 2., 8., 9., 15. i 16. każdego kolejnego cyklu.</li> </ul> <p>Pacjenci, u których pc. jest większa niż 2,2 m<sup>2</sup> powinni otrzymywać dawkę karfilzomibu obliczoną dla pc. wynoszącej</p>

	<p>2,2 m<sup>2</sup> a zmiany masy ciała nie większe niż 20% nie wymagają modyfikacji dawki. Przed podaniem karfilzomibu w cyklu 1. konieczne jest odpowiednie nawodnienie pacjenta, które należy kontynuować w następnych cyklach stosownie do potrzeb (zgodnie z informacją zawartą w Charakterystyce Produktu Leczniczego). Nie należy podawać karfilzomibu w bolusie ani mieszać i podawać we wlewie dożylnym z innymi produktami. Dawka 20/27 mg/m<sup>2</sup> pc. jest podawana przez 10 minut.</p> <p>Lenalidomid: zalecana dawka początkowa: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu.</p> <p>U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa lenalidomidu powinna być zgodna z zaleceniami aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p>Liczba dni podawania leku w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka lenalidomidu w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 525 mg.</p> <p>Deksametazon: zalecana dawka 40 mg (20 mg u chorych &gt;75 lat) doustnie lub dożylnie w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu. Deksametazon należy podać od 30 minut do 4 godzin przed podaniem karfilzomibu.</p>
<b>Droga podania</b>	Dożylnie w postaci infuzji.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	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 plazmocytozy. W badaniach in vitro wykazano niewielki toksyczny wpływ karfilzomibu na układ nerwowy oraz minimalną reakcję na proteazy inne niż proteasomalne.

#### 4.2.3.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny karfilzomibu.

Tab. 51. Status rejestracyjny karfilzomibu.

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia: 19 listopada 2015 r.</p> <p>Data przedłużenia pozwolenia: 25 czerwca 2020 r.</p> <p>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/15/1060/001-3.</p>
---	---

<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Karfilzomib w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem, z lenalidomidem i deksametazonem lub tylko z deksametazonem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia.
<b>Status leku sierocego</b>	Przyznany przez Komisję Europejską 3 czerwca 2008 r. w szpiczaku plazmocytowym i wciąż obowiązujący (EU/3/08/548).
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. Standardowo okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania.*

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

#### 4.2.3.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą oraz karmienie piersią.

#### 4.2.3.3 Przedawkowanie

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

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

#### 4.2.3.4 Działania niepożądane

Do ciężkich działań niepożądanych, które mogą wystąpić podczas leczenia karfilzomibem, zalicza się: niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, zatrzymanie akcji serca, niedokrwienie mięśnia sercowego, chorobę śródmiąższową płuc, zapalenie płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej, ostrą niewydolność oddechową, nadciśnienie płucne, duszność, nadciśnienie w tym przelom nadciśnieniowy, ostre uszkodzenie nerek, zespół rozpadu guza, reakcję na infuzję, krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok wewnątrzczaszkowy, krwotok płucny, małopłytkowość, niewydolność wątroby, reaktywację zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, PRES, mikroangiopatię zakrzepową i TTP/HUS. W badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem produktu Kyprolis działania kardi toksyczne i duszność występowały zazwyczaj we wczesnej fazie leczenia. Najczęściej występujące działania niepożądane (odnotowane u > 20% osób) to: niedokrwistość, zmęczenie, małopłytkowość, nudności, biegunka, gorączka, duszność, zakażenie dróg oddechowych, kaszel i neutropenia.

Po dawce początkowej karfilzomibu wynoszącej 20 mg/m<sup>2</sup> pc., dawka ta została zwiększona do 27 mg/m<sup>2</sup> pc. w badaniu PX-171-009 i do 56 mg/m<sup>2</sup> pc. w badaniu 2011-003. Porównanie krzyżowe działań niepożądanych mających miejsce w ramieniu z karfilzomibem i deksametazonem (Kd) badania 2011-003 z działaniami niepożądanymi z ramienia z karfilzomibem, lenalidomidem i deksametazonem (KRd) badania PX-171-009 sugeruje

potencjalny związek z wielkością dawki następujących działań niepożądanych: niewydolność serca (Kd 8,2%; KRd 6,4%), duszność (Kd 30,9%; KRd 22,7%), nadciśnienie tętnicze krwi (Kd 25,9%; KRd 15,8%) oraz nadciśnienie płucne (Kd 1,3%; KRd 0,8%).

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

W poniższej tabeli przedstawiono bardzo częste ( $\geq 1/10$ ) i częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych schematami karfilzomibu (w badaniach klinicznych, n = 3 878).

Tab. 52. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych dla karfilzomibu.

Bardzo często	Często
Zapalenie płuc	Posocznica
Zakażenie dróg oddechowych	Zakażenie płuc
Małopłytkowość	Grypa
Neutropenia	Wirus półpaśca*
Niedokrwistość	Zakażenie dróg moczowych
Limfopenia	Zapalenie oskrzeli
Leukopenia	Zapalenie żołądka i jelit
Hipokaliemia	Zakażenie wirusowe
Zmniejszenie łaknienia	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła
Bezsennaść	Zapalenie błony śluzowej nosa
Zawroty głowy	Gorączka neutropeniczna
Neuropatia obwodowa	Odwodnienie
Bóle głowy	Hiperkaliemia
Nadciśnienie	Hipomagnezemia
Duszność	Hiponatremia
Kaszel	Hiperkalcemia
Wymioty	Hipokalcemia
Biegunka	Hipofosfatemia
Zaparcie	Hiperurykemia
Ból brzucha	Hipoalbuminemia
Nudności	Hiperglikemia
Ból pleców	Zaburzenia lękowe

Bardzo często	Często
Bóle stawów	Splątanie
Ból kończyny	Parestezje
Skurcze mięśni	Niedoczulica
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Zaćma
Gorączka	Niewyraźne widzenie
Obrzęk obwodowy	Szumy uszne
Oslabienie	Niewydolność serca
Zmęczenie	Zawał mięśnia sercowego
Dreszcze	Migotanie przedsionków
	Tachykardia
	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej
	Kotatanie serca
	Zakrzepica żył głębokich
	Niedociśnienie
	Zaczerwienienie twarzy
	Zatorowość płucna
	Obrzęk płuc
	Krwawienie z nosa
	Ból jamy ustnej i gardła
	Dysfonia
	Świszczący oddech
	Nadciśnienie płucne
	Krwotok z przewodu pokarmowego
	Niestrawność
	Ból zęba
	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej
	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej
	Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy
	Hiperbilirubinemia
	Wysypka
	Świąd
	Rumień
	Nadmierna potliwość
	Ból kostno-mięśniowy
	Ból kostno-mięśniowy w obrębie klatki piersiowej
	Ból kości
	Ból mięśni
	Oslabienie siły mięśni
	Ostre uszkodzenie nerek
	Niewydolność nerek

Bardzo często	Często
	Zaburzenia czynności nerek Zmniejszenie klirensu nerkowego kreatyniny Ból w klatce piersiowej Ból Odczyny w miejscu podania infuzji Objawy grypopodobne Złe samopoczucie Zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi Reakcja na infuzję

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

#### 4.2.4 Daratumumab

W skład „koszyka” terapii stosowanych we wnioskowanej populacji dla ELR wchodzi schematy daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oraz daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące daratumumabu na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków dla preparatu Darzalex® (Darzalex ChPL). Dane dotyczące lenalidomidu, bortezomibu i deksametazonu przedstawiono w aneksie: rozdz. 7.3.1, 7.3.1 i 7.3.3.

Tab. 53. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu (DVd, DRd) - daratumumab.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie	Darzalex® - 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji <ul style="list-style-type: none"> <li>• fiolka 5 ml zawierająca 100 mg DARA</li> <li>• fiolka 20 ml zawierająca 400 mg DARA)</li> </ul> - roztwór do wstrzykiwań, 1800 mg (120 mg/ml)
Kod ATC i nazwa grupy	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, inhibitory CD38 (Klaster różnicowania 38), kod ATC: L01FC01
Substancja czynna	Daratumumab
Wskazania rejestracyjne	Daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem, melfalanem i prednizonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych.  Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytowym, którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych.

	<p>Daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.</p> <p>Daratumumab w monoterapii u dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.</p>
<b>Dawkowanie</b>	<p><u>Według programu lekowego</u></p> <p><b>DVd</b></p> <p>Od 1. tygodnia do 24. tygodnia każdy cykl trwa 21 dni (3 tygodnie) = pierwsze 8 cykli.</p> <p>Od 25. tygodnia każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).</p> <p>Daratumumab i.v. w dawce 16 mg/kg mc. podawany dożylnie albo Daratumumab s.c. w dawce 1800 mg/podanie podawany podskórnie: raz w tygodniu w tygodniach 1-9, co trzy tygodnie w tygodniach 10-24 oraz od 25 tygodnia leczenia co 4 tygodnie.</p> <p>Bortezomib: w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup> pc. dożylnie lub podskórnie w dniach 1., 4., 8. i 11. każdego cyklu przez pierwsze 8 cykli.</p> <p>Deksametazon: w dawce 20 mg doustnie w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. każdego cyklu przez pierwsze 8 cykli (tj. w dawce 80 mg/tydzień przez dwa z trzech tygodni cyklu lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku &gt; 75 lat, BMI &lt; 18,5, ze źle kontrolowaną cukrzycą lub wcześniejszą nietolerancją terapii steroidami).</p> <p><b>DRd</b></p> <p>Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).</p> <p>Daratumumab i.v. w dawce 16 mg/kg mc. podawany dożylnie albo Daratumumab s.c. w dawce 1800 mg/podanie podawany podskórnie: raz w tygodniu w tygodniach 1-8, co dwa tygodnie w tygodniach 9-24 oraz od 25 tygodnia leczenia co 4 tygodnie.</p> <p>Lenalidomid: zalecana dawka początkowa: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu.</p> <p>U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa lenalidomidu powinna być zgodna z zaleceniami aktualnej na dzień wydania decyzji Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p>Liczba dni podawania leku w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka lenalidomidu w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 525 mg.</p> <p>Deksametazon: zalecana dawka: 40 mg/tydzień (lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku &gt; 75 lat).</p>
<b>Droga podania</b>	<p>Produkt Darzalex® jest przeznaczony do stosowania dożylnego (preparaty zawierające 100 i 400 mg DARA) lub podskórnego (wstrzyknięcia; preparat zawierający 1800 mg DARA).</p>

<p><b>Mechanizm działania na podstawie CHPL</b></p>	<p>Daratumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1κ, które łączy się z białkiem CD38 prezentowanym w dużej ilości na powierzchni komórek nowotworowych szpiczaka plazmocytozy, a także na innych rodzajach komórek i tkanek w różnych poziomach. Białko CD38 ma wiele funkcji, takich jak: receptor pośredniczący w adhezji komórek, przenoszenie sygnałów i aktywność enzymatyczna. Daratumumab wykazał w warunkach in vivo silne hamowanie wzrostu komórek nowotworowych z ekspresją CD38. Na podstawie badań in vitro stwierdzono, że daratumumab może wykorzystywać wiele funkcji efektorowych, skutkując immunologiczną śmiercią komórek nowotworowych. Te badania wskazują, że daratumumab może indukować lizę komórek nowotworowych za pomocą cytotoksyczności zależnej od układu dopełniacza, cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał i fagocytozy komórek zależnej od przeciwciał w nowotworach z ekspresją CD38. Liza indukowana daratumumabem zmniejszała liczbę komórek supresorowych pochodzenia szpikowego (CD38+MDSCs), regulatorowych komórek T (CD38+Tregs) i komórek B (CD38+Bregs). Komórki T (CD3+, CD4+ i CD8+) także mają ekspresję CD38 zależną od etapu rozwoju i poziomu aktywacji. Podczas terapii daratumumabem stwierdzano istotne zwiększenie bezwzględnej liczby i odsetka limfocytów T CD4+ i CD8+ T w pełnej krwi obwodowej oraz szpiku kostnym. Ponadto sekwencjonowanie DNA receptora komórek T potwierdziło, że podczas terapii daratumumabem zwiększała się klonalność komórek T, co wskazuje na właściwości immunomodulacyjne, które mogą wpływać na odpowiedź kliniczną.</p> <p>Daratumumab indukował apoptozę w warunkach in vitro po wiązaniu krzyżowym z udziałem receptora Fc. Ponadto daratumumab modulował aktywność enzymatyczną CD38, hamując aktywność cyklazy i stymulując aktywność hydrolazy. Znaczenie tych działań in vitro nie jest do końca poznane 12 w warunkach klinicznych ani nie wiadomo jakie są ich implikacje na rozwój komórek nowotworowych.</p>
---	---

\* pominięto opak. niedostępne w Polsce - koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, opakowanie rozpoczynające: 11 fiolek (6 fiolek po 5 ml + 5 fiolek po 20 ml).

#### 4.2.4.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny daratumumabu.

Tab. 54. Status rejestracyjny daratumumabu.

<p><b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b></p>	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia: 20 maj 2016 r. Data przedłużenia pozwolenia: 6 stycznia 2022 r. Numery pozwoleń na doszczelnienie do obrotu: EU/1/16/1101/001-4.</p>
--	---



<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p>Daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem, melfalanem i prednizonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych.</p> <p>Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytowym, którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych.</p> <p>Daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.</p> <p>Daratumumab w monoterapii u dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.</p>
<b>Status leku sierocego</b>	Przyznany przez Komisję Europejską 17 lipca 2013 w szpiczaku plazmocytowym (mnogim) (EU/3/13/1153).
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. Standardowo okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania.**

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

#### 4.2.4.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

#### 4.2.4.3 Przedawkowanie

##### Objawy przedmiotowe i podmiotowe

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

##### Leczenie

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

#### 4.2.4.4 Działania niepożądane

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi każdego stopnia ( $\geq 20\%$  pacjentów) podczas stosowania daratumumabu (postacie dożylna lub podskórna) w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym były: reakcje związane z infuzją (IRR), zmęczenie, nudności, biegunka, zaparcia, gorączka, duszność, kaszel, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, obrzęki obwodowe, astenia, czuciowa neuropatia obwodowa i zakażenie górnych dróg

oddechowych. Ciężkimi działaniami niepożądanymi były: zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych, posocznica, obrzęk płuc, grypa, gorączka, odwodnienie, biegunka i migotanie przedsionków.

Profil bezpieczeństwa daratumumabu roztworu do wstrzykiwań podskórnych był podobny do profilu bezpieczeństwa postaci dożyłej z wyjątkiem mniejszej częstości IRR. W badaniu fazy 3. MMY3012 neutropenia była jedynym działaniem niepożądanym zgłaszanym z częstością  $\geq 5\%$  większą dla daratumumabu roztworu do wstrzykiwań podskórnych, w porównaniu do dożylnego daratumumabu (stopnia 3 lub 4: odpowiednio 13% vs 8%).

W poniższej tabeli przedstawiono bardzo częste ( $\geq 1/10$ ) i częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) działania niepożądane które wystąpiły u pacjentów otrzymujących daratumumab.

**Tab. 55. Działania niepożądane u pacjentów leczonych daratumumabem.**

Bardzo często	Często
Działania niepożądane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, leczonych produktem daratumumabem 16 mg/kg mc*	
Zakażenie górnych dróg oddechowych Zapalenie oskrzeli Zapalenie płuc Neuropenia Trombocytopenia Niedokrwistość Limfopenia Leukopenia Zmniejszony apetyt Obwodowa czuciowa neuropatia Ból głowy Parestezje Nadciśnienie tętnicze Kaszel Duszność Zaparcia Biegunka Nudności Wymioty Ból pleców Skurcze mięśni Zmęczenie Obrzęki obwodowe Gorączka Astenia Reakcje związane z infuzją	Zakażenie dróg moczowych Grypa Posocznica Zakażenie cytomegalowirusem COVID-19 Hipogammaglobulinemia Hiperglikemia Hipokalcemia Odwodnienie Omdlenie Migotanie przedsionków Obrzęk płuc Zapalenie trzustki Dreszcze
Działania niepożądane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim i amyloidozą AL, leczonych daratumumabem w postaci dożylniej lub podskórnej**	

Bardzo często	Często
Zakażenie górnych dróg oddechowych	Zakażenie dróg moczowych
Zapalenie płuc	Grypa
Zapalenie oskrzeli	Posocznica
Neupenia	COVID-19
Trombocytopenia	Hipogammaglobulinemia
Niedokrwistość	Hiperglikemia
Limfopenia	Hipokalcemia
Leukopenia	Odwodnienie
Zmniejszony apetyt	Zawroty głowy
Bezsenność	Parestezje
Obwodowa czuciowa neuropatia	Omdlenie
Parestezje	Migotanie przedsionków
Ból głowy	Nadciśnienie tętnicze
Kaszel	Obrzęk płuc
Duszność	Zapalenie trzustki
Biegunka	Świąd
Zaparcia	Mięśniowo-szkieletowy ból klatki piersiowej
Nudności	Dreszcze
Wymioty	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia
Wysypka	Reakcje związane z infuzją - daratumumab podawany podskórnie
Ból pleców	
Skurcze mięśni	
Ból stawów	
Zmęczenie	
Obrzęki obwodowe	
Gorączka	
Astenia	
Reakcje związane z infuzją - daratumumab podawany dożylnie	

\* Dane odzwierciedlają ekspozycję na daratumumab (16 mg/kg mc.) u 2 066 pacjentów ze szpiczakiem mnogim, w tym u 1 910 pacjentów, którzy otrzymywali daratumumab w skojarzeniu ze schematami podstawowymi i 156 pacjentów, którzy otrzymywali daratumumab w monoterapii. Uwzględniono także działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu produktu do obrotu.

\*\* Dane odzwierciedlają ekspozycję na daratumumab postać podskórną (1800 mg) u 639 pacjentów ze szpiczakiem mnogim (MM). Dane obejmują 260 pacjentów z aktywnie kontrolowanego badania fazy 3. (badanie MMY3012), którzy otrzymali daratumumab, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, w monoterapii i 149 pacjentów z aktywnie kontrolowanego badania 3. Fazy (MMY3013), którzy otrzymywali podskórną postać daratumumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (D-Pd). Dane obejmują także trzy otwarte badania kliniczne, w których pacjenci otrzymywali daratumumab, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, w monoterapii (N=31, MMY1004 i MMY1008) i MMY2040, w których pacjenci otrzymywali daratumumab, roztwór do wstrzykiwań podskórnych, w połączeniu z bortezomibem, melfalanem i prednizonem (D-VMP, n=67), lenalidomid i deksametazon (D-Rd, n=65) lub bortezomib, lenalidomid i deksametazon (D-VRd, n=67). Dodatkowo, dane odzwierciedlają ekspozycję na leczenie 193 pacjentów z nowo rozpoznaną amyloidozą AL w badaniu 3. fazy z aktywną kontrolą (badanie AMY3001), w którym pacjenci otrzymywali podskórną postać daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem, cyklofosfamidem i deksametazonem (D-VCd). Dane dotyczące bezpieczeństwa odzwierciedlają także ekspozycję na daratumumab podawany dożylnie (16 mg/kg mc.) u 2 324 pacjentów ze szpiczakiem mnogim, w tym u 1 910 pacjentów, którzy otrzymywali dożylny daratumumab w skojarzeniu ze schematami podstawowymi i 414

pacjentów, którzy otrzymywali dożylny daratumumab w monoterapii. Uwzględniono także działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu produktu do obrotu.

## 4.2.5 Isatuksymab

W skład „koszyka” terapii stosowanych we wnioskowanej populacji dla ELR wchodzi schemat isatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące isatuksymabu na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków dla preparatu Sarclisa® (Sarclisa ChPL). Dane dotyczące pomalidomidu przedstawiono w rozdz. 4.2.2, a deksametazonu przedstawiono w aneksie: rozdz. 7.3.3.

Tab. 56. Charakterystyka substancji wchodzącej w skład komparatora (IsaPd) - isatuksymab.

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie</b>	Sarclisa® koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml: 1 fiol.a 5 ml, 1 fiol.a 25 ml*.
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne. Kod ATC: L01FC02.
<b>Substancja czynna</b>	isatuksymab
<b>Wskazanie rejestracyjne</b>	Isatuksymab 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. Isatuksymab w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia.
<b>Dawkowanie dla terapii skojarzonej z deksametazonem i bortezomibem</b>	<u>Według programu lekowego</u> Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie). Isatuksymab: zalecana dawka: 10 mg/kg mc. podawana dożylnie w dniach 1., 8., 15. i 22. cyklu 1., a następnie w dniach 1. i 15. każdego kolejnego cyklu. Pomalidomid: zalecana dawka: 4 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu. Liczba dni podawania pomalidomidu w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka leku w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 84 mg. Deksametazon: zalecana dawka: 40 mg (20 mg u chorych >75 lat) doustnie lub dożylnie raz na dobę w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu.
<b>Droga podania</b>	Podanie dożylnie
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Isatuksymab 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.

	<p>W warunkach <i>in vitro</i> izatuksymab działa na mechanizmy zależne od fragmentu Fc IgG, w tym na: cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał (ang. <i>antibody dependent cell mediated cytotoxicity</i>, ADCC), fagocytozę komórkową zależną od przeciwciał (ang. <i>antibody dependent cellular phagocytosis</i>, ADCP) i cytotoksyczność zależną od dopełniacza (ang. <i>complement dependent cytotoxicity</i>, CDC). Ponadto izatuksymab może spowodować śmierć komórek nowotworowych w wyniku indukcji apoptozy w mechanizmie niezależnym od fragmentu Fc.</p> <p>W warunkach <i>in vitro</i> izatuksymab 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.</p> <p>W warunkach <i>in vitro</i> izatuksymab może aktywować komórki NK bez obecności docelowych komórek guza z ekspresją białka CD38. W warunkach <i>in vivo</i> we krwi obwodowej pacjentów leczonych izatuksymabem w monoterapii obserwowano zmniejszenie bezwzględnych liczb komórek NK CD16+ i CD56+, limfocytów B CD19+, limfocytów T CD4+ i limfocytów TREG (CD3+, CD4+, CD25+, CD127-).</p> <p>U pacjentów ze szpiczakiem mnogim stosowanie izatuksymabu w monoterapii prowadziło do indukcji klonalności w obrębie receptora limfocytów T, co wskazuje na rozwój adaptacyjnej reakcji immunologicznej.</p> <p>W warunkach <i>in vitro</i> zastosowanie izatuksymabu w skojarzeniu z pomalidomidem powoduje zwiększenie lizy komórek szpiczaka mnogiego z ekspresją białka CD38 przez komórki efektorowe (ADCC) oraz w wyniku bezpośredniego uśmiercania komórek nowotworowych, w porównaniu z zastosowaniem samego izatuksymabu. W warunkach <i>in vivo</i> w doświadczeniach na zwierzętach z użyciem modelu ksenoprzeszczepu ludzkiego szpiczaka mnogiego u myszy wykazano, że skojarzenie izatuksymabu z pomalidomidem powoduje zwiększenie aktywności przeciwnowotworowej w porównaniu z aktywnością izatuksymabu lub pomalidomidu w monoterapii.</p>
--	---

\* pominięto niedostępny w Polsce preparat koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml: 3 fiole a 5 ml.

#### 4.2.5.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny isatuksymabu.

Tab. 57. Status rejestracyjny isatuksymabu.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 maja 2020.
--------------------------------------	---

	Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/20/1435/001-003
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Isatuksymab 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. Isatuksymab w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię leczenia.
<b>Status leku sierocego</b>	Brak*
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. Standardowo okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania.**

\* Otrzymał status leku sierocego w dniu 29 kwietnia 2014 r., który został wycofany w kwietniu 2020 r. na prośbę podmiotu odpowiedzialnego w momencie przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu; \*\* Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

#### 4.2.5.2 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

#### 4.2.5.3 Przedawkowanie

##### Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Nie stwierdzono przypadku przedawkowania izatuksymabu w badaniach klinicznych. W badaniu klinicznym podawano dożylnie izatuksymab w dawce do 20 mg/kg mc.

##### Sposób postępowania

Nie jest znane specyficzne antidotum w przypadku przedawkowania isatuksymabu. W przypadku przedawkowania należy poddać pacjenta obserwacji w celu wykrycia objawów przedmiotowych lub podmiotowych działań niepożądanych i natychmiast podjąć wszelkie niezbędne działania.

#### 4.2.5.4 Działania niepożądane

W badaniu ICARIA-MM, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (częstość >20%) są neutropenia (46,7%), reakcje związane z wlewem (38,2%), zapalenie płuc (30,9%), zakażenia górnych dróg oddechowych (28,3%), biegunka (25,7%) i zapalenie oskrzeli (23,7%). Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 61,8% pacjentów otrzymujących Isa-Pd. Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi są zapalenie płuc (25,7%) i gorączka neutropeniczna (6,6%). Trwałe przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych zgłoszono u 7,2% pacjentów leczonych Isa-Pd. Działania niepożądane zakończone zgonem w czasie leczenia zgłoszono u 7,9% pacjentów leczonych Isa-Pd (te, które występowały u ponad 1% pacjentów to zapalenie płuc występujące u 1,3% pacjentów oraz inne zakażenia występujące u 2,0% pacjentów).

W poniższej tabeli przedstawiono bardzo częste ( $\geq 1/10$ ) i częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) działania niepożądane które wystąpiły u pacjentów otrzymujących izatuksymab. Działania niepożądane zgłoszono u 152 pacjentów, którzy otrzymali Isa-Pd, przy medianie czasu trwania ekspozycji wynoszącej 41 tygodni w badaniu ICARIA-MM.<sup>26</sup>

Tab. 58. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych izatuksymabem w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (ICARIA-MM).

Bardzo często	Często
Zapalenie płuc	Półpasiec
Zakażenie górnych dróg oddechowych	Rak skóry
Zapalenie oskrzeli	Guz lity (nie będący rakiem skóry)
Neuropenia	Zmniejszony apetyt
Neuropenia z gorączką	Migotanie przedsionków
Duszność	Zmniejszenie masy ciała
Biegunka	
Nudności	
Wymioty	
Reakcje związane z wlewem	

## 4.2.6 Iksazomib

W skład „koszyka” terapii stosowanych we wnioskowanej populacji dla ELR wchodzi schemat iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące iksazomibu na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków dla preparatu Ninlaro® (Ninlaro ChPL). Dane dotyczące deksametazonu przedstawiono w rozdz. 7.3.3. a dane dotyczące lenalidomidu - w 7.3.1.

Tab. 59. Charakterystyka substancji wchodzącej w skład komparatora (IRd) - iksazomib.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie	Ninlaro®, kapsułki twarde - 3 opak.: 2,3 mg x 3 szt., 3,0 mg x 3 szt., 4,0 mg x 3 szt.
Kod ATC i nazwa grupy	Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XG03
Substancja czynna	Iksazomib
Wskazania rejestracyjne	Iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem jest wskazane do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej jeden schemat leczenia.
Dawkowanie	<u>Według programu lekowego</u> Každy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).

<sup>26</sup> Nie przedstawiono danych dla schematu IsaKd jako że nie stanowi przedmiotu analizy.

	<p>Iksazomib: zalecana dawka początkowa: 4 mg doustnie w dniach 1., 8. i 15. każdego cyklu.</p> <p>Lenalidomid: zalecana dawka początkowa: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu.</p> <p>U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa lenalidomidu powinna być zgodna z zaleceniami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p>Liczba dni podawania leku w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka lenalidomidu w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 525 mg.</p> <p>Deksametazon: zalecana dawka: 40 mg w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu.</p>
<b>Droga podania</b>	Doustne.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Prekursor leku, cytrynian iksazomibu, to substancja ulegająca w warunkach fizjologicznych szybkiej hydrolizie do swojej biologicznie czynnej formy iksazomibu.</p> <p>Iksazomib jest doustnym, wysoce selektywnym i odwracalnym inhibitorem proteasomów. Iksazomib wiąże się preferencyjnie z chymotrypsynopodobną aktywnością podjednostki beta 5 proteasomu 20S.</p> <p>Badanie in vitro wykazało, że iksazomib pobudza aktywność szeregu komórek nowotworowych do apoptozy. Badanie in vitro wykazało właściwości cytotoksyczne iksazomibu w stosunku do komórek szpiczakowych u pacjentów, u których doszło do nawrotu po uprzednim zastosowaniu kilku schematów leczenia, w tym po zastosowaniu leczenia bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem. Skojarzone leczenie iksazomibem i lenalidomidem wykazało synergiczne działanie cytotoksyczne w liniach komórkowych szpiczaka mnogiego. Badanie in vivo wykazało działanie przeciwnowotworowe iksazomibu w różnych modelach nowotworowych ksenograftu, w tym w modelach szpiczaka mnogiego. Badanie in vitro wykazało, że iksazomib wpływa na aktywność komórek znajdujących się w mikrośrodowisku szpiku kostnego, w tym komórek śródbłonna naczyniowego, osteoklastów i osteoblastów.</p>

#### 4.2.6.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny iksazomibu.

Tab. 60. Status rejestracyjny iksazomibu.

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia: 21 listopada 2016 r. Data przedłużenia pozwolenia: 01 września 2023 r.</p> <p>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: EU/1/16/1094/001-3.</p>
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem jest wskazane do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów ze



	szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej jeden schemat leczenia.
<b>Status leku sierocego</b>	Przyznany przez Komisję Europejską 27 września 2011 r. w szpiczaku plazmocytowym i wciąż obowiązujący (EU/3/11/899).
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. Standardowo okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania.*

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

#### 4.2.6.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą oraz karmienie piersią.

#### 4.2.6.3 Przedawkowanie

U pacjentów przyjmujących iksazomib odnotowano przypadki przedawkowania. Objawy przedawkowania zasadniczo odpowiadały znanemu ryzyku związanemu z przyjmowaniem iksazomibu. Przyjęcie dawki 12 mg (jednorazowo) skutkowało wystąpieniem ciężkich działań niepożądanych, takich jak silne nudności, zachyłkowe zapalenie płuc, niewydolność wielonarządowa i śmierć.

Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania iksazomibu. W przypadku przedawkowania leku należy ściśle obserwować pacjenta w zakresie wystąpienia działań niepożądanych i zapewnić mu odpowiednie leczenie podtrzymujące. Iksazomib nie jest usuwany w procesie dializy.

Przedawkowanie występowało najczęściej u pacjentów rozpoczynających leczenie iksazomibem. Dlatego z pacjentami rozpoczynającymi leczenie należy omówić, jak ważne jest dokładne stosowanie się do wszystkich instrukcji dotyczących dawkowania. Należy poinstruować pacjentów, aby przyjmowali zalecane dawki zgodnie ze wskazaniami, ponieważ przedawkowanie prowadziło do śmierci.

#### 4.2.6.4 Działania niepożądane

Profil bezpieczeństwa iksazomibu opiera się na dostępnych danych z badań klinicznych i dotychczasowym doświadczeniu po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstość występowania działań niepożądanych została określona na podstawie danych uzyskanych z badań klinicznych.

Jeśli nie podano inaczej, poniższe informacje stanowią zestawione dane dotyczące bezpieczeństwa uzyskane w ramach globalnego, zasadniczego badania klinicznego fazy III (C16010) (n = 720) i Chińskiego Badania Kontynuacyjnego prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo (C16010) (n = 115). W grupie 418 pacjentów leczonych iksazomibem i 417 pacjentów otrzymujących placebo najczęściej (≥ 20%) zgłaszano następujące działania niepożądane: biegunka (odpowiednio 47% i 38%), małopłytkowość (odpowiednio 41% i 24%), neutropenia (odpowiednio 37% i 36%), zaparcia (odpowiednio 31% i 24%), zakażenie górnych dróg oddechowych (odpowiednio 28% i 24%), neuropatia obwodowa (odpowiednio 28% i 22%), nudności (28% i 20%), ból pleców

(odpowiednio 25% i 21%), wysypka (odpowiednio 25% i 15%), obrzęki obwodowe (odpowiednio 24% i 19%), wymioty (odpowiednio 23% i 12%) oraz zapalenie oskrzeli (odpowiednio 20% i 15%). Ciężkie działania niepożądane zaobserwowane u co najmniej 2% pacjentów obejmują biegunkę (3%), małopłytkowość (2%) i zapalenie oskrzeli (2%).

W poniższej tabeli przedstawiono bardzo częste ( $\geq 1/10$ ) i częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych schematami iksazomibem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem.

Tab. 61. Działania niepożądane zgłoszone u pacjentów leczonych iksazomibem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (wszystkie stopnie nasilenia, stopień 3. i stopień 4.).

Stopień	Bardzo często	Często
Wszystkie	Zakażenie dróg oddechowych Zapalenie oskrzeli Małopłytkowość Neutropenia Neuropatia obwodowa Biegunka Zaparcie Nudności Wymioty Wysypka Ból pleców Obrzęk obwodowy	Półpasiec
3.	Małopłytkowość Neutropenia	Zakażenie dróg oddechowych Zapalenie oskrzeli Półpasiec Neuropatia obwodowa Biegunka Nudności Wysypka Obrzęk obwodowy
4.		Małopłytkowość Neutropenia

## 5 Efekty zdrowotne

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

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

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

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

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

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

Na podstawie włączonych do analizy badań klinicznych oraz zgodnie z wytycznymi FDA, *International Myeloma Workshop Consensus Panel 1* i AOTMiT wybrano następujące klinicznie istotne punkty końcowe:

- przeżycie całkowite (OS),
- przeżycie bez progresji choroby (PFS),
- odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *overall response rate*, ORR; odpowiedź częściowa lub większa) oraz inne typy odpowiedzi na leczenie:
  - ogólna odpowiedź na leczenie (ang. *objective response rate*, ORR),
  - rygorystyczna odpowiedź całkowita (ang. *stringent complete response*, sCR),
  - odpowiedź całkowita (ang. *complete response*, CR),
  - bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. *very good partial response*, VGPR),
  - odpowiedź częściowa (ang. *partial response*, PR),
- czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (ang. *time to response*, TTR),
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*, DOR),
- odsetek ujemnego wyniku w zakresie minimalnej choroby resztkowej (ang. *minimal residual disease*, MRD),
- wyniki zgłaszane przez pacjenta (PROs), dotyczące jakości życia i objawów choroby.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie włączonych do analizy badań klinicznych. We włączonych badaniach uwzględniono następujące końcowe parametry dotyczące bezpieczeństwa:

- zgony,
- zdarzenia niepożądane łącznie (w tym stopnia 3./4.),
- hematologiczne zdarzenia niepożądane ,
- niehematologiczne zdarzenia niepożądane (w tym stopnia 3./4.),
- zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (ang. *adverse events of special interest*, AESI) jak zakażenia, zespół uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS) i zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu immunologicznego (ang. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS).

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

## 5.1 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne (prospektywne badania randomizowane z grupą kontrolną a w przypadku ich braku badania interwencyjne nierandomizowane dla ELR, niezależnie od rodzaju i obecności grupy kontrolnej, i badania obserwacyjne<sup>27</sup> dla komparatora [koszyka terapii] pozwalające na wykonanie porównania pośredniego z ELR w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator), opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i raporty HTA) oraz badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (pozwalające na ocenę efektywności praktycznej ELR, bez ograniczenia ze względu na rodzaj badania, w tym również bez grupy kontrolnej).

---

<sup>27</sup> chyba że w badaniach interwencyjnych nie zawężano koszyka do wybranych kilku terapii

## 6 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania elranatamabu (Elrexio®, Pfizer; ELR) w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało monoklonalne anti-CD38, i u których stwierdzono progresję choroby w trakcie lub po ostatniej terapii, spełniających kryteria wnioskowanego programu lekowego.

Komparator w niniejszej analizie stanowi koszyk standardowych terapii stosowanych w leczeniu szpiczaka (w 4-ej i kolejnych liniach leczenia).

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

Tab. 62. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których zastosowano wcześniej co najmniej trzy terapie, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anti-CD38, z progresją w trakcie lub po ostatniej linii leczenia
Interwencja (I)	elranatamab (Elrexio®, Pfizer) w monoterapii (ELR)
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> <li>koszyk terapii (SoC)</li> </ul>
Efekty zdrowotne (O)	<p>ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite (OS),</li> <li>przeżycie bez progresji choroby (PFS),</li> <li>ORR (odpowiedź częściowa lub większa) oraz inne typy odpowiedzi na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> <li>rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR),</li> <li>odpowiedź całkowita (CR),</li> <li>bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR),</li> <li>odpowiedź częściowa (PR),</li> </ul> </li> <li>czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR),</li> <li>czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR),</li> <li>odsetek ujemnego wyniku w zakresie minimalnej choroby resztkowej (MRD),</li> <li>wyniki zgłaszane przez pacjenta (PROs), dotyczące jakości życia i objawów choroby;</li> </ul> <p>ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zgony,</li> <li>zdarzenia niepożądane łącznie (w tym stopnia 3./4.),</li> <li>hematologiczne zdarzenia niepożądane (w tym stopnia 3./4.),</li> <li>niehematologiczne zdarzenia niepożądane (w tym stopnia 3./4.),</li> <li>zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI; w tym stopnia 3./4.) jak zakażenia, CRS i ICANS.</li> </ul>

Kryterium	Charakterystyka
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• efektywność kliniczna - badania randomizowane z grupą kontrolną a w przypadku ich braku badania interwencyjne nierandomizowane dla ELR (niezależnie od rodzaju i obecności grupy kontrolnej) i badania obserwacyjne* dla komparatora (koszyka terapii),</li> <li>• opracowania wtórne dla ELR - przeglądy systematyczne i raporty HTA,</li> <li>• badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej dla ELR</li> </ul>

AESI - zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (ang. *adverse events of special interest*); CR - odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); CRS - zespół uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*); DOR - czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*); ICANS - zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu immunologicznego (ang. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*); MRD - minimalna choroba resztkowa (ang. *minimal residual disease*); ORR - odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *overall response rate*) w badaniu MagnetisMM-3 / ogólna odpowiedź na leczenie (ang. *objective response rate*) w badaniu LocoMMotion; PR - odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); PROs - punkty końcowe oceniane przez pacjenta (ang. *patient reported outcomes*); sCR - rygorystyczna odpowiedź całkowita (ang. *stringent complete response*); SOC - opieka standardowa (ang. *standard of care*); TTR - czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (ang. *time to response*); VGPR - bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. *very good partial response*); \* chyba że w badaniach interwencyjnych nie zawężano koszyka do wybranych kilku terapii.

## 7 Aneks

### 7.1 Program lekowy B.54.: LECZENIE CHORYCH NA SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO (ICD10 C90.0)

<p>Schematy leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego:</p> <p><i>DVTd</i> - daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem;</p> <p><i>PVd</i> - pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;</p> <p><i>DVd</i> - daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem;</p> <p><i>DRd</i> - daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;</p> <p><i>Kd</i> - karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem;</p>		<p><i>KRd</i> - karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;</p> <p><i>IRd</i> - iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem;</p> <p><i>Pd</i> - pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem;</p> <p><i>EloPd</i> - elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;</p> <p><i>IsaPd</i> - izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem;</p> <p><i>Elra</i> - elranatamab w monoterapii</p>
ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>W ramach programu lekowego chorym na szpiczaka plazmocytoowego udostępnia się poniższe terapie, w pierwszej i kolejnych liniach leczenia, zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami:</p> <p>1) pacjentom z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytoowym w 1. linii leczenia: <i>DVTd</i>, <i>DRd</i>,</p> <p>2) pacjentom z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym: <i>PVd</i>, <i>DVd</i>, <i>DRd</i>, <i>Kd</i>, <i>KRd</i>, <i>IRd</i>, <i>Pd</i>, <i>EloPd</i>, <i>IsaPd</i>, <i>Elra</i>.</p> <p><i>Uwaga: terapia indukująca, po której nastąpi przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych</i></p>	<p><b>1. Dawkowanie leków</b></p> <p><b>1.1. Dawkowanie w I linii leczenia w schemacie:</b></p> <p><b>1.1.1. DVTd</b></p> <p>Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).</p> <p>Maksymalna liczba cykli: 6 (maksymalnie 4 cykle indukcyjne i maksymalnie 2 cykle konsolidujące)</p> <p><u>Daratumumab</u> i.v. w dawce 16 mg/kg mc. podawany dożylnie albo <u>Daratumumab</u> s.c. w dawce 1800 mg/podanie podawany podskórnie:</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji</b></p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi;</p> <p>3) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);</p> <p>4) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;</p>



<p><i>i terapia konsolidująca/ podtrzymująca są traktowane jako jedna linia leczenia.</i></p> <p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2. albo 1.3.) dla poszczególnych terapii.</p> <p><b>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wiek 18 lat i powyżej;</li> <li>2) stan sprawności 0-2 według skali ECOG;</li> <li>3) rozpoznanie szpiczaka plazmocytozy;</li> <li>4) brak przeciwwskazań do stosowania leków (składowych wybranego schematu leczenia) zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego;</li> <li>5) brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku (będącego składową wybranego schematu leczenia);</li> <li>6) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</li> <li>7) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</li> <li>8) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;</li> <li>9) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego;</li> <li>10) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) w leczeniu indukcyjnym: raz w tygodniu w tygodniach 1-8, co dwa tygodnie w tygodniach 9-16;</li> <li>2) w leczeniu konsolidującym: co dwa tygodnie w tygodniach 1-8.</li> </ol> <p><b>Bortezomib:</b> zalecana dawka 1,3 mg/m<sup>2</sup> pc. dożylnie lub podskórnie w dniach 1., 4., 8. i 11. każdego cyklu.</p> <p><b>Talidomid:</b> podawany doustnie w dawce 100 mg raz na dobę w każdym dniu każdego cyklu.</p> <p><b>Deksametazon:</b> podawany doustnie lub dożylnie w dawce 40 mg w dniach 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. i 23. w cyklach 1. i 2. oraz w dawce 40 mg w dniach 1.-2. i 20 mg w kolejnych dniach dawkowania (dniach 8., 9., 15., 16.) w cyklach 3-4. <b>Deksametazon</b> w dawce 20 mg powinien być podawany w dniach 1., 2., 8., 9., 15., 16. w cyklach 5. i 6.</p> <p><b>1.1.2. DRd</b></p> <p><i>Uwaga: W I linii leczenia szpiczaka plazmocytozy w schemacie DRd finansowany jest jedynie daratumumab w formie do podania podskórnego (s.c.).</i></p> <p>Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).</p> <p><b>Daratumumab s.c.</b> w dawce 1800 mg/podanie podawany podskórnie: raz w tygodniu w tygodniach 1-8, co dwa tygodnie w tygodniach 9-24 oraz od 25 tygodnia leczenia co 4 tygodnie.</p> <p><b>Lenalidomid:</b> zalecana dawka początkowa: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu.</p> <p>U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa <b>lenalidomidu</b> powinna być zgodna z zaleceniami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p>Liczba dni podawania leku w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku,</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>5) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;</li> <li>6) oznaczenie klirensu kreatyniny;</li> <li>7) oznaczenie stężenia białka M w surowicy krwi lub w moczu;</li> <li>8) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (w przypadku pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytozy - badanie kośćca do decyzji lekarza);</li> <li>9) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym) o czułości min. 25mIU/ml wykonany w dniu kwalifikacji i nie wcześniej niż 7 dni przed wydaniem leku;</li> <li>10) dodatkowo w przypadku schematu <b>IRd</b>, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do schematu <b>IRd</b> - badania potwierdzające obecność aberracji cytogenetycznych z grupy wysokiego ryzyka;</li> <li>11) dodatkowo w przypadku schematu <b>DVTd, DVd, DRd, IsaPd</b> - pośredni test antyglobulinowy (pośredni test Coombs'a);</li> <li>12) dodatkowo w przypadku schematu <b>DVTd, DVd, DRd, Elra</b> - badanie przesiewowe w kierunku HBV (HBsAg i HBcAb, a w razie konieczności HBV DNA);</li> <li>13) dodatkowo w przypadku schematu <b>Kd, KRd:</b></li> </ol>
--	--	--

<p>umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii.</p> <p><b>1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do 1. linii leczenia w schemacie:</b></p> <p><b>1.2.1. DVTd</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) brak wcześniejszego leczenia szpiczaka plazmocytozy;</li> <li>2) obecność wskazań do leczenia wg aktualnych zaleceń International Myeloma Working Group (IMWG);</li> <li>3) kwalifikowanie się pacjenta do leczenia chemioterapią wysokodawkową z przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych;</li> <li>4) bezwzględna liczba neutrofilów <math>\geq 1 \times 10^9/l</math>; liczba płytek krwi <math>\geq 30 \times 10^9/l</math> (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi <math>&lt; 75 \times 10^9/l</math> decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego).</li> </ol> <p><b>1.2.2. DRd</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) brak wcześniejszego leczenia szpiczaka plazmocytozy;</li> <li>2) obecność wskazań do leczenia wg aktualnych zaleceń International Myeloma Working Group (IMWG);</li> <li>3) niekwalifikowanie się pacjenta do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych;</li> </ol>	<p>a maksymalna dawka <i>lenalidomidu</i> w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 525 mg.</p> <p><u>Deksametazon</u>: zalecana dawka: 40 mg/tydzień (lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku &gt; 75 lat).</p> <p><b>1.2. Dawkowanie w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy w schemacie:</b></p> <p><b>1.2.1. PVD</b></p> <p>Każdy cykl trwa 21 dni (3 tygodnie).</p> <p><u>Pomalidomid</u>: zalecana dawka początkowa: 4 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-14 każdego cyklu.</p> <p><u>Bortezomib</u>: zalecana dawka początkowa: 1,3 mg/m<sup>2</sup> pc. raz na dobę, dożylnie lub podskórnym w dniach 1., 4., 8. i 11. każdego cyklu w cyklach 1-8, a następnie w dniach 1. i 8. każdego kolejnego cyklu.</p> <p><u>Deksametazon</u>: zalecana dawka: 20 mg (10 mg u chorych &gt;75 lat) doustnie raz na dobę w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. w cyklach 1-8, a następnie w dniach 1., 2., 8. i 9. każdego kolejnego cyklu.</p> <p><b>1.2.2. DVd</b></p> <p>Od 1. tygodnia do 24. tygodnia każdy cykl trwa 21 dni (3 tygodnie) = pierwsze 8 cykli.</p> <p>Od 25. tygodnia każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).</p> <p><u>Daratumumab i.v.</u> w dawce 16 mg/kg mc. podawany dożylnie albo <u>Daratumumab s.c.</u> w dawce 1800 mg/podanie podawany podskórnym: raz w tygodniu w tygodniach 1-9, co trzy tygodnie w tygodniach 10-24 oraz od 25 tygodnia leczenia co 4 tygodnie.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi,</li> <li>b) elektrokardiografia (EKG),</li> <li>c) ocena frakcji wyrzutowej lewej komory serca.</li> </ol> <p>Badania powinny być wykonane w ciągu nie więcej niż 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia (za wyjątkiem wskazanym dla badania w pkt 9) oraz za wyjątkiem badań z pkt 10, które mogą być wykonane wcześniej).</p> <p><b>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</b></p> <p>Badania wykonywane przed każdym cyklem leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>2) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym) o czułości min. 25mIU/ml, zgodnie z zaleceniami odpowiedniej, aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego;</li> <li>3) dodatkowo w przypadku schematu <i>DVTd, DVd, DRd, IsaPd, Elra</i>: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi,</li> <li>b) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),</li> </ol> </li> </ol>
---	---	--

<p>4) bezwzględna liczba neutrofilii <math>\geq 0,5 \times 10^9/l</math>; liczba płytek krwi <math>\geq 30 \times 10^9/l</math> (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi <math>&lt; 75 \times 10^9/l</math> decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego).</p> <p><b>1.3. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego w schemacie:</b></p> <p><b>1.3.1. PVd</b></p> <p>1) stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytozowego, w tym schemat zawierający <i>lenalidomid</i>, i w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby;</p> <p>2) bezwzględna liczba neutrofilii <math>\geq 1 \times 10^9/l</math>; liczba płytek krwi <math>\geq 50 \times 10^9/l</math>, (możliwe są mniejsze wartości, o ile wynika to z aktywności choroby).</p> <p><b>1.3.2. DVd</b></p> <p>1) stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytozowego;</p> <p>2) nie stwierdzono oporności na leczenie <i>bortezomibem</i>.</p> <p><b>1.3.3. DRd</b></p> <p>1) stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytozowego;</p> <p>2) bezwzględna liczba neutrofilii <math>\geq 0,5 \times 10^9/l</math>; liczba płytek krwi <math>\geq 30 \times 10^9/l</math> (w przypadku</p>	<p><b>Bortezomib:</b> w dawce <math>1,3 \text{ mg/m}^2</math> pc. dożylnie lub podskórnie w dniach 1., 4., 8. i 11. każdego cyklu przez pierwsze 8 cykli.</p> <p><b>Deksametazon:</b> w dawce 20 mg doustnie w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. każdego cyklu przez pierwsze 8 cykli (tj. w dawce 80 mg/tydzień przez dwa z trzech tygodni cyklu lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku <math>&gt; 75</math> lat, BMI <math>&lt; 18,5</math>, ze źle kontrolowaną cukrzycą lub wcześniejszą nietolerancją terapii steroidami).</p> <p><b>1.2.3. DRd</b></p> <p>Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).</p> <p><b>Daratumumab i.v.</b> w dawce <math>16 \text{ mg/kg}</math> mc. podawany dożylnie albo <b>Daratumumab s.c.</b> w dawce <math>1800 \text{ mg/podanie}</math> podawany podskórnie: raz w tygodniu w tygodniach 1-8, co dwa tygodnie w tygodniach 9-24 oraz od 25 tygodnia leczenia co 4 tygodnie.</p> <p><b>Lenalidomid:</b> zalecana dawka początkowa: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu.</p> <p>U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa <i>lenalidomidu</i> powinna być zgodna z zaleceniami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p>Liczba dni podawania leku w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka <i>lenalidomidu</i> w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 525 mg.</p> <p><b>Deksametazon:</b> zalecana dawka: 40 mg/tydzień (lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku <math>&gt; 75</math> lat).</p> <p><b>1.2.4. Kd</b></p>	<p>c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi,</p> <p>d) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,</p> <p>e) oznaczenie klirensu kreatyniny;</p> <p>4) dodatkowo w przypadku schematu <i>Kd, KRd</i>:</p> <p>a) oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi,</p> <p>b) elektrokardiografia (EKG);</p> <p>5) dodatkowo w przypadku schematu <i>Elra</i> - oznaczenie stężenia immunoglobuliny G (IgG).</p> <p>W przypadku podejrzenia lub wystąpienia CRS należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać badania:</p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);</p> <p>2) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);</p> <p>3) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi;</p> <p>4) oznaczenie stężenia mocznika w surowicy krwi;</p> <p>5) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;</p> <p>6) oznaczenie stężenia elektrolitów;</p>
--	--	--

<p>małopłytkowości z liczbą płytek krwi <math>&lt;75 \times 10^9/l</math> decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego).</p> <p><b>1.3.4. Kd</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytozowego;</li> <li>2) bezwzględna liczba neutrofilii <math>\geq 1,0 \times 10^9/l</math>; liczba płytek krwi <math>\geq 50 \times 10^9/l</math> lub <math>\geq 30 \times 10^9/l</math>, w zależności od nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne;</li> <li>3) LVEF <math>\geq 40\%</math>;</li> <li>4) brak niewydolności serca w stopniu III i IV wg klasyfikacji NYHA;</li> <li>5) brak przebytego w ciągu ostatnich 4 miesięcy zawału mięśnia sercowego;</li> <li>6) brak zdiagnozowanej niekontrolowanej choroby niedokrwiennej serca oraz brak niekontrolowanych farmakologicznie nieprawidłowych zmian przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym.</li> </ol> <p><b>1.3.5. KRd</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytozowego;</li> <li>2) bezwzględna liczba neutrofilii <math>\geq 0,5 \times 10^9/l</math>; liczba płytek krwi <math>\geq 30 \times 10^9/l</math> (w przypadku małopłytkowości z liczbą płytek krwi <math>&lt;75 \times 10^9/l</math> decyzję o leczeniu należy podjąć na podstawie stopnia nacieczenia szpiku kostnego przez komórki</li> </ol>	<p>Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).</p> <p><u>Karfilzomib</u> podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 30 minut w dniach 1., 8. i 15. każdego cyklu w dawce:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) początkowej 20 mg/m<sup>2</sup> pc. (maksymalna dawka wynosi 44 mg) w dniu 1. cyklu 1., a następnie, jeżeli lek jest dobrze tolerowany należy zwiększyć dawkę do:</li> <li>2) 70 mg/m<sup>2</sup> pc. w dniu 8. i 15. cyklu 1., a następnie:</li> <li>3) w dawce 70 mg/m<sup>2</sup> pc. w dniach 1., 8. i 15. każdego kolejnego cyklu.</li> </ol> <p>Dawkowanie <i>karfilzomibu</i> może być przerywane lub zmniejszane w przypadku wystąpienia toksyczności związanej z leczeniem.</p> <p><u>Deksametazon</u>: w dawce 40 mg doustnie lub dożylnie w dniach 1., 8., 15. i 22. w cyklach 1-9, a następnie w dniach 1., 8. i 15. każdego kolejnego cyklu. <i>Deksametazon</i> należy podać od 30 minut do 4 godzin przed podaniem <i>karfilzomibu</i>.</p> <p><b>1.2.5. KRd</b></p> <p>Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).</p> <p><u>Karfilzomib</u> podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 10 minut w dawce:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) początkowej 20 mg/m<sup>2</sup> pc. (maksymalna dawka wynosi 44 mg) w dniu 1. i 2. cyklu 1., a następnie, jeżeli lek jest dobrze tolerowany należy zwiększyć dawkę do:</li> <li>2) 27 mg/m<sup>2</sup> pc. (maksymalna dawka wynosi 60 mg) w dniu 8., 9., 15. i 16. cyklu 1., a następnie:</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>7) oznaczenie stężenia CRP;</li> <li>8) oznaczenie stężenia ferrytyny;</li> <li>9) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH);</li> <li>10) oznaczenie APTT;</li> <li>11) oznaczenie czasu protrombinowego (PT);</li> <li>12) oznaczenie stężenia fibrynogenu;</li> <li>13) oznaczenie stężenia D-dimerów.</li> </ol> <p>O częstotliwości i rodzaju wykonywanych badań przy podejrzeniu i monitorowania CRS decyduje lekarz.</p> <p>Leczenie CRS należy prowadzić zgodnie z rekomendacjami i zapisami ChPL.</p> <p>W przypadku podejrzenia lub wystąpienia neurotoksyczności - ICANS należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać badania zgodnie z rekomendacjami i zapisami ChPL, w tym badania obrazowe, takie jak TK lub NMR głowy. Leczenie ICANS należy prowadzić zgodnie z rekomendacjami i zapisami ChPL.</p> <p><b>3. Monitorowanie skuteczności leczenia</b></p> <p>Oznaczenie stężenia białka M w surowicy krwi lub w moczu zalecane</p>
--	---	---

<p>plazmatyczne zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego dla <i>lenalidomidu</i>);</p> <p>3) brak niewydolności serca w stopniu III i IV wg klasyfikacji NYHA;</p> <p>4) brak przebytego w ciągu ostatnich 4 miesięcy zawału mięśnia sercowego;</p> <p>5) brak zdiagnozowanej niekontrolowanej choroby niedokrwiennej serca oraz brak niekontrolowanych farmakologicznie nieprawidłowych zmian przewodzenia impulsów w mięśniu sercowym.</p>	<p>3) w dawce 27 mg/m<sup>2</sup> pc. (maksymalna dawka wynosi 60 mg) w dniach 1., 2., 8., 9., 15. i 16. w cyklach 2-12, a następnie:</p> <p>4) w dawce 27 mg/m<sup>2</sup> pc. (maksymalna dawka wynosi 60 mg) w dniach 1., 2., 15. i 16. w cyklach 13-18.</p> <p>Pacjenci, u których pc. jest większa niż 2,2 m<sup>2</sup> powinni otrzymywać dawkę <i>karfilzomibu</i> obliczoną dla pc. wynoszącej 2,2 m<sup>2</sup>, a zmiany masy ciała nie większe niż 20% nie wymagają modyfikacji dawki. Przed podaniem <i>karfilzomibu</i> w cyklu 1. konieczne jest odpowiednie nawodnienie pacjenta, które należy kontynuować w następnych cyklach stosownie do potrzeb (zgodnie z informacją zawartą w Charakterystyce Produktu Leczniczego). Nie należy podawać <i>karfilzomibu</i> w bolusie ani mieszać i podawać we wlewie dożylnym z innymi produktami. Dawka 20/27 mg/ m<sup>2</sup> pc. jest podawana przez 10 minut.</p> <p><u>Lenalidomid</u>: zalecana dawka początkowa: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu.</p> <p>U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa <i>lenalidomidu</i> powinna być zgodna z zaleceniami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p>Liczba dni podawania leku w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka <i>lenalidomidu</i> w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 525 mg.</p>	<p>jest nie rzadziej niż co 2 cykle leczenia, a po 6 cyklu leczenia należy wykonać badania pozwalające na ocenę skuteczności prowadzonego leczenia zgodnie z aktualnymi, ujednoczonymi kryteriami przyjętymi przez International Myeloma Working Group (IMWG), w tym m.in.:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) oznaczenie stężenia wapnia w surowicy krwi;</li> <li>2) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);</li> <li>3) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;</li> <li>4) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;</li> <li>5) oznaczenie klirensu kreatyniny;</li> <li>6) oznaczenie stężenia białka M w surowicy krwi lub w moczu;</li> <li>7) niskodawkowa TK układu kostnego lub badanie RTG (badanie kośćca do decyzji lekarza).</li> </ol>
<p><b>1.3.6. IRd</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia szpiczaka plazmocytozowego;</li> <li>2) obecność aberracji cytogenetycznych z grupy wysokiego ryzyka, tj.: delecji w chromosomie 17 - del(17p), lub translokacji t(4;14), lub translokacji t(14;16);</li> <li>3) brak oporności na leczenie <i>lenalidomidem</i>;</li> <li>4) bezwzględna liczba neutrofilów <math>\geq 1,0 \times 10^9/l</math>; liczba płytek krwi <math>\geq 75 \times 10^9/l</math> lub <math>\geq 30 \times 10^9/l</math>, w zależności od nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne.</li> </ol>	<p><u>Deksametazon</u>: zalecana dawka 40 mg (20 mg u chorych &gt;75 lat) doustnie lub dożylnie w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu. <i>Deksametazon</i> należy podać od 30 minut do 4 godzin przed podaniem <i>karfilzomibu</i>.</p>	<p>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia.</p> <p>Wykonane badania muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p>
<p><b>1.3.7. Pd</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocytozowego, w tym zawierające <i>lenalidomid</i> i inhibitor proteasomu;</li> <li>2) w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby;</li> </ol>	<p><b>1.2.6. IRd</b></p> <p>Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).</p>	

<p>3) bezwzględna liczba neutrofilii <math>\geq 1 \times 10^9/l</math>; liczba płytek krwi <math>\geq 50 \times 10^9/l</math> (możliwe są mniejsze wartości, o ile wynika to z aktywności choroby).</p> <p><b>1.3.8. EloPd</b></p> <p>1) stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocytozy, w tym zawierające <i>lenalidomid</i> i inhibitor proteasomu;</p> <p>2) w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby;</p> <p>3) bezwzględna liczba neutrofilii <math>\geq 1 \times 10^9/l</math>; liczba płytek krwi <math>\geq 50 \times 10^9/l</math> (możliwe są mniejsze wartości dla cytopenii wynikających z choroby podstawowej).</p> <p><b>1.3.9. IsaPd</b></p> <p>1) stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocytozy, w tym zawierające <i>lenalidomid</i> i inhibitor proteasomu;</p> <p>2) w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby;</p> <p>3) brak oporności na leczenie <i>pomalidomidem</i>;</p> <p>4) bezpośrednio przed pierwszym podaniem <i>izatuzumabu</i> szacunkowy wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) <math>&lt; 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2</math> pow. ciała;</p> <p>5) bezwzględna liczba neutrofilii <math>\geq 1 \times 10^9/l</math>; liczba płytek krwi <math>\geq 50 \times 10^9/l</math> (możliwe są mniejsze wartości dla cytopenii wynikających z choroby podstawowej).</p>	<p><u>Iksazomib</u>: zalecana dawka początkowa: 4 mg doustnie w dniach 1., 8. i 15. każdego cyklu.</p> <p><u>Lenalidomid</u>: zalecana dawka początkowa: 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu.</p> <p>U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa <i>lenalidomidu</i> powinna być zgodna z zaleceniami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p>Liczba dni podawania leku w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka <i>lenalidomidu</i> w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 525 mg.</p> <p><u>Deksametazon</u>: zalecana dawka: 40 mg w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu.</p> <p><b>1.2.7. Pd</b></p> <p>Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).</p> <p><u>Pomalidomid</u>: zalecana dawka początkowa: 4 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu.</p> <p>Liczba dni podawania <i>pomalidomidu</i> w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka leku w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 84 mg.</p> <p><u>Deksametazon</u>: zalecana dawka: 40 mg (20 mg u chorych <math>&gt; 75</math> lat) doustnie raz na dobę w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu.</p> <p><b>1.2.8. EloPd</b></p> <p>Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).</p> <p><u>Elotuzumab</u>: zalecana dawka: 10 mg/kg mc. podawana dożylnie w dniach 1., 8., 15. i 22. cyklu 1. i 2., a następnie</p>	<p><b>4. Monitorowanie programu</b></p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, spośród:</p> <p>a) rygorystyczna całkowita odpowiedź (sCR),</p> <p>b) całkowita odpowiedź (CR),</p> <p>c) bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR),</p> <p>d) częściowa odpowiedź (PR),</p> <p>e) choroba stabilna (SD),</p> <p>f) brak odpowiedzi (NR),</p> <p>g) progresja choroby (PD),</p>
--	--	---

<p><b>1.3.10. Elra</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) stosowano uprzednio co najmniej trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytozy, w tym zawierające lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu oraz przeciwciało anty-CD38;</li> <li>2) w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby;</li> <li>3) bezwzględna liczba neutrofilów <math>\geq 1,0 \times 10^9/l</math>; liczba płytek krwi <math>\geq 25 \times 10^9/l</math> (możliwe są mniejsze wartości, o ile wynika to z aktywności choroby).</li> </ol> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego - dotyczy każdej z terapii w programie.</p> <p><b>2. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia, jednak z zastrzeżeniem, iż w przypadku terapii schematem:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <i>DVTd</i> - leczenie trwa do maksymalnie 4 cykli (16 tygodni) w leczeniu indukcyjnym, oraz do maksymalnie 2 cykli (8 tygodni) w leczeniu konsolidującym;</li> <li>2) <i>KRd</i> - leczenie <i>karfilzomibem</i> w skojarzeniu z <i>lenalidomidem</i> i <i>deksametazonem</i> trwa</li> </ol>	<p>w dawce 20 mg/kg mc. w 1. dniu każdego kolejnego cyklu.</p> <p><u>Pomalidomid</u>: zalecana dawka początkowa: 4 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu, podawana co najmniej 2 godziny po zakończeniu wlewu <i>elotuzumabu</i>, gdy podawane są w tym samym dniu.</p> <p>Liczba dni podawania <i>pomalidomidu</i> w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka leku w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 84 mg.</p> <p><u>Deksametazon w dniach, w których podawany jest <i>elotuzumab</i>:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) u pacjentów w wieku <math>\leq 75</math> lat: zalecana dawka <i>deksametazonu</i>: 28 mg doustnie od 3 do 24 godzin przed podaniem wlewu <i>elotuzumabu</i> oraz dawka 8 mg dożylnie, od 45 do 90 minut przed podaniem wlewu <i>elotuzumabu</i>,</li> <li>2) u pacjentów w wieku <math>&gt;75</math> lat: zalecana dawka <i>deksametazonu</i> to 8 mg doustnie od 3 do 24 godzin przed podaniem wlewu <i>elotuzumabu</i> oraz dawka 8 mg dożylnie, od 45 do 90 minut przed podaniem wlewu <i>elotuzumabu</i>.</li> </ol> <p><u>Deksametazon w dniach, w których nie jest podawany <i>elotuzumab</i>, a w których zaplanowane jest podanie dawki <i>deksametazonu</i>, tj. w dniach 8., 15. i 22. każdego cyklu od 3. cyklu:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) u pacjentów w wieku <math>\leq 75</math> lat: w dawce 40 mg doustnie,</li> <li>2) u pacjentów w wieku <math>&gt; 75</math> lat: w dawce 20 mg doustnie.</li> </ol> <p><b>1.2.9. IsaPd</b></p> <p>Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>h) przeżycie bez progresji choroby (PFS),</li> <li>i) przeżycie całkowite (OS);</li> </ol> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p>
---	---	--

<p>maksymalnie do 18 cykli, następnie kontynuowane jest leczenie <i>lenalidomidem</i> i <i>deksametazonem</i>.</p> <p><b>3. Kryteria wyłączenia z programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) progresja choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia;</li> <li>2) brak co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia - nie dotyczy stosowania terapii według schematu <i>DRd w I linii leczenia</i>;</li> <li>3) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</li> <li>4) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia;</li> <li>5) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;</li> <li>6) okres ciąży lub karmienia piersią;</li> <li>7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego;</li> <li>8) powikłania okotoinfuzyjne uniemożliwiające kontynuację leczenia zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego - dotyczy schematów zawierających leki podawane dożylnie.</li> </ol>	<p><u>Izatuksymab</u>: zalecana dawka: 10 mg/kg mc. podawana dożylnie w dniach 1., 8., 15. i 22. cyklu 1., a następnie w dniach 1. i 15. każdego kolejnego cyklu.</p> <p><u>Pomalidomid</u>: zalecana dawka: 4 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu.</p> <p>Liczba dni podawania <i>pomalidomidu</i> w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka leku w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 84 mg.</p> <p><u>Deksametazon</u>: zalecana dawka: 40 mg (20 mg u chorych &gt;75 lat) doustnie lub dożylnie raz na dobę w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu.</p> <p><b>1.2.10. Elra</b></p> <p>Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).</p> <p><u>Elranatamab</u>: leczenie elranatamabem podawanym we wstrzyknięciu podskórnym, należy rozpocząć od stopniowego zwiększania dawki w celu zmniejszenia częstości występowania i nasilenia CRS i ICANS, zgodnie ze schematem opisanym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego tego leku:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) dawkowanie stopniowo zwiększane: elranatamab podawany w dawce:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) 12 mg w 1. dniu 1. tygodnia, a następnie:</li> <li>b) w dawce 32 mg w 4. dniu 1. tygodnia,</li> </ol> </li> <li>2) następnie od 1. dnia 2. tygodnia elranatamab podawany jest w dawce 76 mg 1 raz na tydzień w tygodniach 2-24,</li> <li>3) od 1. dnia 25. tygodnia elranatamab może być podawany w dawce 76 mg 1 raz na dwa tygodnie u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie.</li> </ol>	
---	---	--



	<p>Szczegóły dotyczące sposobu modyfikacji schematu dawkowania leku oraz stosowanej premedykacji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p><b>2. Modyfikacja dawkowania, dodatkowe informacje</b></p> <p>Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.</p> <p>Zaleca się profilaktykę żylną choroby zakrzepowatozatorowej zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami.</p> <p>W przypadku leczenia <i>daratumumabem</i> lub inhibitorami proteasomu, przed rozpoczęciem terapii zaleca się profilaktykę przeciwwirusową zapobiegającą reaktywacji wirusa HSV/VZV.</p> <p><u>Leki podawane w infuzji:</u></p> <p>Przed i po infuzji należy podać leki zmniejszające ryzyko wystąpienia reakcji okołoinfuzyjnych zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>Zmiany szybkości infuzji powinny być prowadzone zgodnie z odpowiednią, aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego</p> <p>W przypadku trwałego zakończenia podawania dowolnego produktu leczniczego wchodzącego w skład schematu leczenia, dalsze podawanie pozostałych produktów leczniczych zależy od decyzji lekarza.</p>	
--	---	--

## 7.2 Refundowane technologie medyczne

Tab. 63. Preparaty finansowane ze środków publicznych w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego w Polsce w ramach katalogu B (Obwieszczenie MZ).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Carfilzomibum	Kyprolis, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.	05909991298463	1189.0, Karfilzomib	728,28	771,97	771,97	bezpłatny	0
	Kyprolis, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol.	05909991298470	1189.0, Karfilzomib	2184,84	2315,93	2315,91	bezpłatny	0
	Kyprolis, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 60 mg	1 fiol.	05909991256388	1189.0, Karfilzomib	4369,68	4631,86	4631,82	bezpłatny	0
Daratumumabum	Darzalex, roztwór do wstrzykiwań, 1800 mg (120 mg/ml)	1 fiol. 15 ml	05413868119596	1187.0, Daratumumab	29282,90	31039,88	31039,88	bezpłatny	0
	Darzalex, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. 20 ml	05909991275235	1187.0, Daratumumab	6849,80	7260,79	7260,79	bezpłatny	0
	Darzalex, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909991275228	1187.0, Daratumumab	1712,46	1815,21	1815,20	bezpłatny	0
Elotuzumabum	Empliciti, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.	08027950032181	1269.0, Elotuzumab	6264,00	6639,84	6639,84	bezpłatny	0
	Empliciti, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.	08027950032198	1269.0, Elotuzumab	8352,00	8853,12	8853,12	bezpłatny	0
Isatuximabum	Sarclisa, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	05909991427832	1277.0, Iztakusymab	10599,17	11235,12	11235,12	bezpłatny	0
	Sarclisa, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	05909991427818	1277.0, Iztakusymab	2119,83	2247,03	2247,03	bezpłatny	0
Iksazomibum	Ninlaro, kaps. twarde, 2,3 mg	3 szt.	03400930077696	1222.0, Iksazomib	17820,00	18889,20	14481,72	bezpłatny	0
	Ninlaro, kaps. twarde, 3 mg	3 szt.	03400930077719	1222.0, Iksazomib	17820,00	18889,20	18889,20	bezpłatny	0
	Ninlaro, kaps. twarde, 4 mg	3 szt.	03400930077726	1222.0, Iksazomib	17820,00	18889,20	18889,20	bezpłatny	0
Pomalidomidum	Imnovid, kaps. twarde, 1 mg	14 szt.	05909991398477	1182.0, Pomalidomid	24716,16	26199,13	13078,08	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Imnovid, kaps. twarda, 1 mg	21 szt.	05909991185589	1182.0, Pomalidomid	37074,24	39234,24	19617,12	bezpłatny	0
	Imnovid, kaps. twarde, 2 mg	14 szt.	05909991398484	1182.0, Pomalidomid	24716,16	26199,13	26156,16	bezpłatny	0
	Imnovid, kaps. twarda, 2 mg	21 szt.	05909991185596	1182.0, Pomalidomid	37074,24	39234,24	39234,24	bezpłatny	0
	Imnovid, kaps. twarde, 3 mg	14 szt.	05909991398491	1182.0, Pomalidomid	24716,16	26199,13	26199,13	bezpłatny	0
	Imnovid, kaps. twarda, 3 mg	21 szt.	05909991185602	1182.0, Pomalidomid	37074,24	39234,24	39234,24	bezpłatny	0
	Imnovid, kaps. twarde, 4 mg	14 szt.	05909991398507	1182.0, Pomalidomid	24716,16	26199,13	26199,13	bezpłatny	0
	Imnovid, kaps. twarda, 4 mg	21 szt.	05909991185619	1182.0, Pomalidomid	37074,24	39234,24	39234,24	bezpłatny	0

Tab. 64. Preparaty finansowane ze środków publicznych w leczeniu szpiczaka plazmocytozy w Polsce w ramach katalogu C (Obwieszczenie MZ).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Lenalidomidum	Kleder, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991466206	1120.0, Lenalidomid	1121,04	1188,30	1105,88	bezpłatny	0
	Kleder, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991450946	1120.0, Lenalidomid	1681,56	1782,45	1658,82	bezpłatny	0
	Kleder, kaps. twarde, 20 mg	21 szt.	05909991450953	1120.0, Lenalidomid	2242,08	2376,60	2211,76	bezpłatny	0
	Kleder, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991450960	1120.0, Lenalidomid	2802,60	2970,76	2764,70	bezpłatny	0
	Kleder, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991466220	1120.0, Lenalidomid	560,52	594,15	552,94	bezpłatny	0
	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05055565770863	1120.0, Lenalidomid	1111,32	1178,00	1105,88	bezpłatny	0
	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05055565770870	1120.0, Lenalidomid	1666,98	1767,00	1658,82	bezpłatny	0
	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05055565770887	1120.0, Lenalidomid	2778,30	2945,00	2764,70	bezpłatny	0
	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05055565770856	1120.0, Lenalidomid	555,66	589,00	552,94	bezpłatny	0
	Lenalidomide Aurovitas/Lenalidomide Eugia, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991472115	1120.0, Lenalidomid	1111,32	1178,00	1105,88	bezpłatny	0
Lenalidomide Aurovitas/Lenalidomide Eugia, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991472207	1120.0, Lenalidomid	1666,98	1767,00	1658,82	bezpłatny	0	

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Lenalidomide Aurovitas/Lenalidomide Eugia, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991472245	1120.0, Lenalidomid	2778,30	2945,00	2764,70	bezpłatny	0
	Lenalidomide Aurovitas/Lenalidomide Eugia, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991472092	1120.0, Lenalidomid	555,66	589,00	552,94	bezpłatny	0
	Lenalidomide Glenmark, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	08595112678558	1120.0, Lenalidomid	1948,21	2065,10	1105,88	bezpłatny	0
	Lenalidomide Glenmark, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	08595112678565	1120.0, Lenalidomid	2922,32	3097,66	1658,82	bezpłatny	0
	Lenalidomide Glenmark, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	08595112678572	1120.0, Lenalidomid	4870,53	5162,77	2764,70	bezpłatny	0
	Lenalidomide Glenmark, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	08595112678541	1120.0, Lenalidomid	974,11	1032,56	552,94	bezpłatny	0
	Lenalidomide Grindeks, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991425135	1120.0, Lenalidomid	1111,32	1178,00	1105,88	bezpłatny	0
	Lenalidomide Grindeks, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991425159	1120.0, Lenalidomid	1666,98	1767,00	1658,82	bezpłatny	0
	Lenalidomide Grindeks, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991425197	1120.0, Lenalidomid	2778,30	2945,00	2764,70	bezpłatny	0
	Lenalidomide Grindeks, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991425098	1120.0, Lenalidomid	555,66	589,00	552,94	bezpłatny	0
	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 10 mg	21 szt. (blister)	03838989737627	1120.0, Lenalidomid	1043,28	1105,88	1105,88	bezpłatny	0
	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 15 mg	21 szt. (blister)	03838989737634	1120.0, Lenalidomid	1564,92	1658,82	1658,82	bezpłatny	0
	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 25 mg	21 szt. (blister)	03838989737641	1120.0, Lenalidomid	2608,20	2764,69	2764,69	bezpłatny	0
	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 5 mg	21 szt. (blister)	03838989737658	1120.0, Lenalidomid	521,64	552,94	552,94	bezpłatny	0
	Lenalidomide Medical Valley, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991471965	1120.0, Lenalidomid	1043,28	1105,88	1105,88	bezpłatny	0
	Lenalidomide Medical Valley, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991471972	1120.0, Lenalidomid	1564,92	1658,82	1658,82	bezpłatny	0
	Lenalidomide Medical Valley, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991471996	1120.0, Lenalidomid	2608,20	2764,69	2764,69	bezpłatny	0
	Lenalidomide Medical Valley, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991471941	1120.0, Lenalidomid	521,64	552,94	552,94	bezpłatny	0
	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05901797710910	1120.0, Lenalidomid	1123,20	1190,59	1105,88	bezpłatny	0
	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05901797710996	1120.0, Lenalidomid	1684,80	1785,89	1658,82	bezpłatny	0
	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05901797710934	1120.0, Lenalidomid	2808,00	2976,48	2764,70	bezpłatny	0
	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05901797710903	1120.0, Lenalidomid	561,60	595,30	552,94	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Lenalidomide Pharmascience, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991451431	1120.0, Lenalidomid	1111,32	1178,00	1105,88	bezpłatny	0
	Lenalidomide Pharmascience, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991451455	1120.0, Lenalidomid	1666,98	1767,00	1658,82	bezpłatny	0
	Lenalidomide Pharmascience, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991451493	1120.0, Lenalidomid	2778,30	2945,00	2764,70	bezpłatny	0
	Lenalidomide Pharmascience, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991451394	1120.0, Lenalidomid	555,66	589,00	552,94	bezpłatny	0
	Lenalidomide Sandoz, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05907626709094	1120.0, Lenalidomid	1043,28	1105,88	1105,88	bezpłatny	0
	Lenalidomide Sandoz, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05907626709100	1120.0, Lenalidomid	1564,92	1658,82	1658,82	bezpłatny	0
	Lenalidomide Sandoz, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05907626709124	1120.0, Lenalidomid	2608,20	2764,69	2764,69	bezpłatny	0
	Lenalidomide Sandoz, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05907626709070	1120.0, Lenalidomid	521,64	552,94	552,94	bezpłatny	0
	Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 10 mg	21 szt. (blister)	05909991470302	1120.0, Lenalidomid	1111,32	1178,00	1105,88	bezpłatny	0
	Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 15 mg	21 szt. (blister)	05909991470319	1120.0, Lenalidomid	1666,98	1767,00	1658,82	bezpłatny	0
	Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 25 mg	21 szt. (blister)	05909991470333	1120.0, Lenalidomid	2778,30	2945,00	2764,70	bezpłatny	0
	Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 5 mg	21 szt. (blister)	05909991470258	1120.0, Lenalidomid	555,66	589,00	552,94	bezpłatny	0
	Lenalidomide Zentiva, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991447830	1120.0, Lenalidomid	1950,48	2067,51	1105,88	bezpłatny	0
	Lenalidomide Zentiva, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991447854	1120.0, Lenalidomid	2925,72	3101,26	1658,82	bezpłatny	0
	Lenalidomide Zentiva, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991447892	1120.0, Lenalidomid	4876,20	5168,77	2764,70	bezpłatny	0
	Lenalidomide Zentiva, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991447793	1120.0, Lenalidomid	975,24	1033,75	552,94	bezpłatny	0
	Linorion, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	06432100056047	1120.0, Lenalidomid	1209,60	1282,18	1105,88	bezpłatny	0
	Linorion, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	06432100056054	1120.0, Lenalidomid	1814,40	1923,26	1658,82	bezpłatny	0
	Linorion, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	06432100056061	1120.0, Lenalidomid	3024,00	3205,44	2764,70	bezpłatny	0
	Linorion, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	06432100056030	1120.0, Lenalidomid	604,80	641,09	552,94	bezpłatny	0
	Polalid, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991480301	1120.0, Lenalidomid	1111,32	1178,00	1105,88	bezpłatny	0
	Polalid, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991480318	1120.0, Lenalidomid	1666,98	1767,00	1658,82	bezpłatny	0
	Polalid, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991480332	1120.0, Lenalidomid	2778,30	2945,00	2764,70	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Polalid, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991480288	1120.0, Lenalidomid	555,66	589,00	552,94	bezpłatny	0
	Revlimid, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909990086702	1120.0, Lenalidomid	14276,96	15133,58	1105,88	bezpłatny	0
	Revlimid, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909990086764	1120.0, Lenalidomid	15059,12	15962,67	1658,82	bezpłatny	0
	Revlimid, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909990086771	1120.0, Lenalidomid	16564,76	17558,64	2764,70	bezpłatny	0
	Revlimid, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909990086696	1120.0, Lenalidomid	13616,86	14433,87	552,94	bezpłatny	0
Bortezomibum	Bortezomib Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol. 6 ml	05055565749142	1054.0, Bortezomib	216,00	228,96	131,65	bezpłatny	0
	Bortezomib Accord, roztwór do wstrzykiwań, 2,5 mg/ml	1 fiol. 1 ml	05055565779859	1054.0, Bortezomib	432,00	457,92	329,13	bezpłatny	0
	Bortezomib Accord, roztwór do wstrzykiwań, 2,5 mg/ml	1 fiol. 1,4 ml	05055565774137	1054.0, Bortezomib	604,80	641,09	460,78	bezpłatny	0
	Bortezomib Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	05055565718339	1054.0, Bortezomib	648,00	686,88	460,78	bezpłatny	0
	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	05906414000771	1054.0, Bortezomib	301,32	319,40	131,65	bezpłatny	0
	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2,5 mg	1 fiol.	05900411003193	1054.0, Bortezomib	604,80	641,09	329,13	bezpłatny	0
	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	05906414000788	1054.0, Bortezomib	1020,60	1081,84	460,78	bezpłatny	0
	Bortezomib Aurovitas/Bortezomib Eugia, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	05909991451813	1054.0, Bortezomib	129,60	137,38	137,38	bezpłatny	0
	Bortezomib Fresenius Kabi, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	04052682057427	1054.0, Bortezomib	124,20	131,65	131,65	bezpłatny	0
	Bortezomib Fresenius Kabi, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2,5 mg	1 fiol.	04052682057434	1054.0, Bortezomib	162,00	171,72	171,72	bezpłatny	0
	Bortezomib Fresenius Kabi, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	04052682056314	1054.0, Bortezomib	196,56	208,35	208,35	bezpłatny	0
	Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	05902020241461	1054.0, Bortezomib	172,80	183,17	131,65	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	05902020241478	1054.0, Bortezomib	604,80	641,09	460,78	bezpłatny	0
	Bortezomib SUN, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	05909991351762	1054.0, Bortezomib	194,40	206,06	206,06	bezpłatny	0
Bendamustin i hydrochlorid um	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	05909991198183	1115.0, Bendamustyna	1566,00	1659,96	1659,96	bezpłatny	0
	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	05909991198145	1115.0, Bendamustyna	391,50	414,99	414,99	bezpłatny	0
	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (100 mg)	05902020241508	1115.0, Bendamustyna	2241,00	2375,46	1659,96	bezpłatny	0
	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (25 mg)	05902020241492	1115.0, Bendamustyna	560,25	593,87	414,99	bezpłatny	0
	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	05909991267285	1115.0, Bendamustyna	838,08	888,36	888,36	bezpłatny	0
	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	05909991267292	1115.0, Bendamustyna	209,52	222,09	222,09	bezpłatny	0
Bleomycini sulphas	Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę	1 fiol.po 10 ml	05909990946983	1003.0, Bleomycinum	111,67	118,37	118,37	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	05909990816194	1005.0, Carboplatinum	257,04	272,46	272,46	bezpłatny	0
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	05909990816163	1005.0, Carboplatinum	39,96	42,36	42,36	bezpłatny	0
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	05909990816170	1005.0, Carboplatinum	102,06	108,18	108,18	bezpłatny	0
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	05909990816156	1005.0, Carboplatinum	18,25	19,34	15,07	bezpłatny	0
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	05909990816187	1005.0, Carboplatinum	170,64	180,88	180,88	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	05909990450015	1005.0, Carboplatinum	24,62	26,10	15,07	bezpłatny	0
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990450022	1005.0, Carboplatinum	45,90	48,65	45,22	bezpłatny	0
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990450039	1005.0, Carboplatinum	139,32	147,68	135,66	bezpłatny	0
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990662753	1005.0, Carboplatinum	186,84	198,05	180,88	bezpłatny	0
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	05909990776733	1005.0, Carboplatinum	45,36	48,08	45,22	bezpłatny	0
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	05909990776740	1005.0, Carboplatinum	138,78	147,11	135,66	bezpłatny	0
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990776726	1005.0, Carboplatinum	24,30	25,76	15,07	bezpłatny	0
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	05909990851058	1005.0, Carboplatinum	184,68	195,76	180,88	bezpłatny	0
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	05909990477425	1005.0, Carboplatinum	41,90	44,42	44,42	bezpłatny	0
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	05909990477432	1005.0, Carboplatinum	102,06	108,18	108,18	bezpłatny	0
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990477418	1005.0, Carboplatinum	24,84	26,33	15,07	bezpłatny	0
	Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	05909990958535	1008.0, Cisplatinum	71,28	75,56	75,56	bezpłatny
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml		1 fiol.po 10 ml	05909990958481	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,57	7,56	bezpłatny	0
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml		1 fiol.po 50 ml	05909990958504	1008.0, Cisplatinum	42,12	44,65	37,78	bezpłatny	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml		1 fiol. a 10 ml	05909990838745	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,18	7,56	bezpłatny	0



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	05909990894772	1008.0, Cisplatinum	62,64	66,40	66,40	bezpłatny	0
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	05909990838769	1008.0, Cisplatinum	42,12	44,65	37,78	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.	05909990241019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	54,96	58,26	58,26	bezpłatny	0
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.	05909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,45	11,65	bezpłatny	0
	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,87	76,87	bezpłatny	0
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990640188	1011.1, Cytarabinum	8,42	8,96	8,96	bezpłatny	0
	Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990181216	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,65	44,65	bezpłatny	0
	Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909990181223	1011.1, Cytarabinum	84,24	89,29	89,29	bezpłatny	0
	Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	05909990624935	1011.1, Cytarabinum	168,48	178,59	178,59	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	05909991029500	1012.0, Dacarbazinum	181,44	192,33	183,16	bezpłatny	0
	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	05909991029807	1012.0, Dacarbazinum	172,80	183,17	183,16	bezpłatny	0
	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	05909991029609	1012.0, Dacarbazinum	345,60	366,34	366,32	bezpłatny	0
	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	05909991029708	1012.0, Dacarbazinum	86,40	91,58	91,58	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909990471027	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,92	38,92	bezpłatny	0
	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990471010	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,59	7,78	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	do 1 fiol.po 5 ml	05909990429011	1014.1, Doxorubicinum	8,64	9,18	7,78	bezpłatny	0
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	do 1 fiol.po 50 ml	05909990614837	1014.1, Doxorubicinum	82,08	87,00	77,84	bezpłatny	0
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	do 1 fiol.po 100 ml	05909990614844	1014.1, Doxorubicinum	164,16	174,01	155,68	bezpłatny	0
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	do 1 fiol.po 25 ml	05909990429028	1014.1, Doxorubicinum	41,04	43,50	38,92	bezpłatny	0
	Doxorubicinum Accord, koncentrat sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	do 1 fiol.po 100 ml	05909990851409	1014.1, Doxorubicinum	120,96	128,22	128,22	bezpłatny	0
	Doxorubicinum Accord, koncentrat sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	do 1 fiol.po 5 ml	05909990851386	1014.1, Doxorubicinum	10,15	10,76	7,78	bezpłatny	0
	Doxorubicinum Accord, koncentrat sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	do 1 fiol.po 50 ml	05909991141882	1014.1, Doxorubicinum	61,56	65,25	65,25	bezpłatny	0
Doxorubicinum liposomanum pegylatum	Zolsketil pegylated liposomal, koncentrat sporządzania dyspersji do infuzji, 2 mg/ml	do 1 fiol.po 10 ml	05055565781623	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1004,40	1064,66	1064,66	bezpłatny	0
	Caelyx pegylated liposomal, koncentrat sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	do 1 fiol.po 10 ml	05909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1462,86	1550,63	1064,66	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	do 1 fiol. a 25 ml	05909990851393	1014.1, Doxorubicinum	45,36	48,08	38,92	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	05909991104344	1015.0, Epirubicinum	540,00	572,40	526,60	bezpłatny	0
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	05909991104320	1015.0, Epirubicinum	135,00	143,10	131,65	bezpłatny	0
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991104313	1015.0, Epirubicinum	27,00	28,62	26,33	bezpłatny	0
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991104337	1015.0, Epirubicinum	270,00	286,20	263,30	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	05909990796397	1015.0, Epirubicinum	124,20	131,65	131,65	bezpłatny	0
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	05909990796373	1015.0, Epirubicinum	24,84	26,33	26,33	bezpłatny	0
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	05909991029869	1015.0, Epirubicinum	248,40	263,30	263,30	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	05909990776115	1016.0, Etoposidum	20,52	21,75	16,00	bezpłatny	0
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	05909990776214	1016.0, Etoposidum	41,04	43,50	32,00	bezpłatny	0
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	05909990776313	1016.0, Etoposidum	82,08	87,00	63,99	bezpłatny	0
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	05909990776016	1016.0, Etoposidum	12,31	13,05	8,00	bezpłatny	0
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991233297	1016.0, Etoposidum	30,13	31,94	31,94	bezpłatny	0
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	05909991233303	1016.0, Etoposidum	60,37	63,99	63,99	bezpłatny	0
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909991198121	1016.0, Etoposidum	20,52	21,75	16,00	bezpłatny	0
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	05909990241118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	127,65	115,34	bezpłatny	0
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	05909990241217	1023.0, Ifosfamidum	217,62	230,68	230,68	bezpłatny	0
Melphalanum	Alkeran, tabl. powł., 2 mg	25 szt.	05909990283514	1098.0, Melphalanum	108,00	114,48	114,48	bezpłatny	0
Plerixaforum	Mozobil, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 1,2 ml	05909990728473	1126.0, Pteryksafor	18856,80	19988,21	19988,21	bezpłatny	0
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	05909990669493	1041.0, Vincristinum	35,89	38,04	30,60	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	05909990669523	1041.0, Vincristinum	144,33	152,99	152,99	bezpłatny	0

Tab. 65. Preparaty finansowane ze środków publicznych w leczeniu szpiczaka plazmocytozy w Polsce w ramach katalogu A1 (Obwieszczenie MZ).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Dexamethasonum	Demezón, tabl., 1 mg	40 szt.	05909991389178	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	23,22	24,61	31,98	31,98	ryczałt	3,20
	Demezón, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991389208	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	46,44	49,23	59,94	59,94	ryczałt	5,69
	Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991484729	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	250,34	265,37	285,68	285,68	ryczałt	28,44
	Dexamethasone KRKA, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991297763	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	252,63	267,80	288,11	288,11	ryczałt	28,44
	Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg	20 szt.	05909991297480	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	50,52	53,56	64,27	64,27	ryczałt	5,69
	Dexamethasone KRKA, tabl., 40 mg	20 szt.	05909991297879	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	502,16	532,29	559,97	559,97	ryczałt	56,89
	Dexamethasone Krka, tabl., 8 mg	20 szt.	05909991472603	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	100,33	106,35	121,06	121,06	ryczałt	11,38
	Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg	20 szt.	05909991297633	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	101,06	107,11	121,82	121,82	ryczałt	11,38
	Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	20 szt.	05904374007854	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	16,85	17,86	22,56	16,07	ryczałt	8,72
	Pabi-Dexamethason, tabl., 20 mg	20 szt.	05900411007351	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	252,66	267,82	288,13	288,13	ryczałt	25,60
	Pabi-Dexamethason, tabl., 4 mg	20 szt.	05900411007276	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	50,53	53,57	64,28	64,27	ryczałt	5,13

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg	20 szt.	05904374007861	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	8,42	8,96	11,65	8,03	ryczałt	6,14
	Pabi-Dexamethason, tabl., 8 mg	20 szt.	05900411007313	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	101,07	107,13	121,84	121,84	ryczałt	10,24
Melphalanum	Alkeran, tabl.powl., 2 mg	25 szt.	05909990283514	235.0, Leki przeciwnowotworowe - leki alkilujące - melfalan	99,36	105,32	119,94	119,94	bezpłatny do limitu	0,00
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt.	05909990240814	117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące - cyklofosfamid	72,36	76,70	89,72	89,72	bezpłatny do limitu	0,00
Prednisolonum	Encortolon, tabl., 5 mg	20 szt.	05904374007946	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	9,61	10,18	13,03	9,07	ryczałt	7,16
	Predasol, tabl., 20 mg	20 szt.	05909991356712	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	27,00	28,62	36,26	36,26	ryczałt	4,27
Prednisonum*	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	05909991289416	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	9,29	9,85	10,62	1,50	bezpłatny do limitu	8,21
	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	05909990405312	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	20,20	21,41	25,74	15,03	bezpłatny do limitu	9,64
	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	05909990405411	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	27,00	28,62	35,54	30,06	bezpłatny do limitu	4,93
	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990641192	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	28,08	29,76	37,57	37,57	bezpłatny do limitu	0,00
	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	05909990641185	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	12,20	12,94	15,37	7,51	bezpłatny do limitu	7,07

\* podano ceny dla wskazania „Nowotwory złośliwe”.

Tab. 66. Talidomid finansowany ze środków publicznych w Polsce w rozpoznaniu C90.0 wg Zarządzenia nr 10/2024/DGL (Zarządzenia Prezesa NFZ).

Substancja czynna	Kod substancji czynnej	Nazwa substancji czynnej i jednostka rozliczeniowa	Jednostka rozliczeniowa	Wartość punktowa	Tryb podania leku
Thalidomidum	5.08.05.0000040	Thalidomidum - 100 mg	100 mg	8,0340	ambulatoryjny, jednodniowy, hospitalizacja

## 7.3 Charakterystyka komparatorów

### 7.3.1 Lenalidomid

W skład „koszyka” terapii stosowanych we wnioskowanej populacji dla ELR wchodzi schematy lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (ponadto również karfilzomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem, daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem oraz iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem, ale dane dla tych schematów przedstawiono w odpowiednich podrozdziałach rozdziału 4.2). W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące lenalidomidu na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków dla preparatu Revlimid® (Revlimid ChPL). Dane dotyczące deksametazonu przedstawiono w aneksie: rozdz. 7.3.3.

Tab. 67. Charakterystyka substancji wchodzącej w skład komparatora (Rd) - lenalidomid.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie	Revlimid® kapsułka twarda: 5 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg - opakowania zawierające po 21 kapsulek.*
Kod ATC i nazwa grupy	Inne leki o działaniu immunosupresyjnym, Kod ATC: L04AX04
Substancja czynna	lenalidomid
Wskazania rejestracyjne**	<p>Lenalidomid w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych.</p> <p>Lenalidomid w terapii skojarzonej z deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem lub z melfalanem i prednizonem (patrz punkt 4.2) jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu.</p> <p>Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia.</p>
Dawkowanie	Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli. Zalecana dawka deksametazonu wynosi 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1. do 4., 9. do 12. i 17. do 20. każdego 28-dniowego cyklu przez pierwsze 4 cykle leczenia, a następnie 40 mg raz na dobę w dniach 1.-4. co 28 dni.
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie CHPL	Lenalidomid wiąże się bezpośrednio do cereblonu, który jest częścią składową kompleksu ligazy E3 kulina RING ubikwityna, który zawiera białko DDB1 (ang. <i>deoxyribonucleic acid damage-binding protein 1</i> ), kulinę 4 (CUL4) oraz białko regulatorowe kuliny 1 (Roc1). W komórkach hematopoetycznych lenalidomid, wiążąc się z cereblonem, rekrutuje białka substratowe Aiolos i Ikaros, które są czynnikami transkrypcyjnymi w komórkach

	<p>limfatycznych. Prowadzi to do ich ubikwitynacji i następnie degradacji, co skutkuje bezpośrednią cytotoksycznością i działaniem immunomodulacyjnym.</p> <p>W szczególności lenalidomid hamuje proliferację i indukuje apoptozę niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym nowotworowych komórek plazmatycznych szpiczaka mnogiego, komórek nowotworowych chłoniaka grudkowego oraz tych z delecjami w obrębie chromosomu 5), zwiększa odporność zależną od komórek T i komórek typu Natural Killer (NK) oraz zwiększa liczbę komórek NK, T i NKT. W MDS z delecją 5q lenalidomid wybiórczo hamuje aktywność nieprawidłowego klonu, nasilając apoptozę komórek z delecją 5q.</p> <p>Skojarzenie lenalidomidu i rytuksymabu zwiększa cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał (ang. ADCC - <i>antibody-dependent cell cytotoxicity</i>) w przypadku komórek nowotworowych chłoniaka grudkowego.</p> <p>Mechanizm działania lenalidomidu obejmuje także inne rodzaje aktywności, takie jak właściwości antyangiogenne i proerytropoetyczne. Lenalidomid hamuje angiogenezę przez hamowanie migracji i adhezji komórek śródbłonka i tworzenia mikronaczyń, zwiększa wytwarzanie hemoglobiny płodowej przez hematopoetyczne komórki macierzyste CD34+ oraz hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. TNF-<math>\alpha</math> i IL-6) przez monocyty.</p>
--	--

\* pominięto opakowania preparatu Revlimid® nierefundowane w Polsce; refundowane preparaty lenalidomidu w Polsce (nie tylko oryginalnego produktu leczniczego Revlimid®, ale i preparatów generycznych) patrz aneks - rozdz. 7.2; \*\* w tabeli podano tylko dla MM.

### 7.3.1.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny lenalidomidu.

Tab. 68. Status rejestracyjny lenalidomidu.

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 czerwca 2007 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 lutego 2017 r.</p> <p>Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/07/391/001-014</p>
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania*</b>	<p>Lenalidomid w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych.</p> <p>Lenalidomid w terapii skojarzonej z deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem lub z melfalanem i prednizonem (patrz punkt 4.2) jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu.</p>



	Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia.
<b>Status leku sierocego</b>	brak**
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. Standardowo okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania.***

\* podano te dotyczące MM; \*\* pierwotnie miał przyznany status w sierocy (w innych wskazaniach niż MM), ale został wykreślony ze wspólnotowego rejestru sierocych produktów leczniczych w dniu 12 grudnia 2019 r. na wniosek podmiotu odpowiedzialnego złożony w chwili wydania zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu; \*\*\* Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

### 7.3.1.2 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Kobiety ciężarne.
- Kobiety mogące zajść w ciążę, jeśli nie zostały spełnione wszystkie warunki programu zapobiegania ciąży.

### 7.3.1.3 Przedawkowanie

Brak jest specyficznych doświadczeń w leczeniu przedawkowania lenalidomidu u pacjentów, chociaż w badaniach z różnymi dawkami niektórzy pacjenci otrzymywali dawkę do 150 mg, natomiast w badaniach z pojedynczą dawką niektórzy pacjenci otrzymali dawkę do 400 mg. Działania toksyczne ograniczające dawkę w tych badaniach miały głównie charakter hematologiczny. W przypadku przedawkowania zaleca się leczenie wspomagające.

### 7.3.1.4 Działania niepożądane

Szpiczak mnogi: pacjenci, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia

W dwóch badaniach fazy III kontrolowanych placebo, grupie 353 pacjentów ze szpiczakiem mnogim podawano lenalidomid/deksametazon, natomiast grupie 351 pacjentów podawano placebo/deksametazon.

Najcięższymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi częściej u pacjentów otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem, niż u pacjentów otrzymujących placebo/deksametazon były:

- żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna);
- neutropenia 4. stopnia.

Do obserwowanych działań niepożądanych, które występowały z większą częstością w związku z podawaniem lenalidomidu i deksametazonu, w porównaniu do placebo i deksametazonu, zbiorczo w badaniach klinicznych dotyczących szpiczaka mnogiego (MM-009 oraz MM-010) należą: zmęczenie (43,9%), neutropenia (42,2%), zaparcie (40,5%), biegunka

(38,5%), kurcze mięśni (33,4%), niedokrwistość (31,4%), trombocytopenia (21,5%) i wysypka (21,2%).

### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono bardzo częste ( $\geq 1/10$ ) i częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) działania niepożądane obserwowane dla terapii skojarzonej w szpiczaku mnogim – opierają się o dane uzyskane podczas badań klinicznych z udziałem pacjentów ze szpiczakiem mnogim.<sup>28</sup>

Tab. 69. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, deksametazonem lub melfalanem i prednizonem.

Stopień	Bardzo często	Często
Wszystkie	Zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne), zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie gardła, zapalenie oskrzeli, zapalenie błony śluzowej nosa Neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, zaburzenia krwotoczne, leukopenia, limfopenia Hipokaliemia, hiperglikemia, hipoglikemia, hipokalcemia, hiponatremia, odwodnienie, zmniejszone łaknienie, zmniejszenie masy ciała Depresja, bezsenność Neuropatie obwodowe, parestezja, zawroty głowy, drżenie, zaburzenia smaku, ból głowy Zaćmy, niewyraźne widzenie Epizody żyłnej choroby zakrzepowozatorowej, głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej, niedociśnienie tętnicze Duszność, krwawienie z nosa, kaszel Biegunka, zaparcie, ból brzucha, nudności, wymioty, niestrawność, suchość w jamie ustnej, zapalenie jamy ustnej Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej Wysypki, świąd Oslabienie mięśni,	Posocznica, zapalenie błony śluzowej nosa, zakażenie płuc, zakażenie układu moczowego, zapalenie zatok Gorączka neutropeniczna, pancytopenia Niedoczynność tarczycy Hipomagnezemia, hiperurykemia, hiperkalcemia Depresja, bezsenność Ataksja, zaburzenia równowagi, omdlenia, neuralgia, dyzestezja Zmniejszona ostrość widzenia Głuchota (włączając niedosłuch), szumy uszne Migotanie przedsionków, bradykardia Nadciśnienie tętnicze, wybroczyny Zaburzenia głosu Krwawienie z przewodu pokarmowego (włączając w to: krwawienie z odbytnicy, krwawienie z guzków krwawniczych, krwawienie z wrzodów żołądka, krwawienie dziąseł), utrudnione połykanie Uszkodzenie komórek wątroby, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby, hiperbilirubinemia Pokrzywka, nadmierna potliwość, sucha skóra, nadmierna pigmentacja skóry, egzema, rumień Obrzęki stawów Krwimocz, zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu

<sup>28</sup> Dane nie zostały skorygowane o dłuższy czas leczenia w grupach otrzymujących lenalidomid do progresji choroby, w porównaniu do komparatora w kluczowych badaniach dotyczących szpiczaka mnogiego.

Stopień	Bardzo często	Często
	<p>kurcze mięśni, ból kości, ból i uczucie dyskomfortu związane z tkanką mięśniowo-szkieletową oraz łączną (włączając ból pleców), ból kończyny, ból mięśni, ból stawów</p> <p>Niewydolność nerek (włączając ostre przypadki)</p> <p>Zmęczenie, obrzęk (włączając w to obrzęk obwodowy), gorączka, astenia, objawy grypopodobne (włączając gorączkę, kaszel, ból mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, ból głowy, dreszcze)</p> <p>Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi</p>	<p>Zaburzenia wzroku</p> <p>Ból w klatce piersiowej, letarg</p> <p>Zwiększone stężenie białka C-reaktywnego</p> <p>Upadki, stłuczenie</p>
3./4.	<p>Neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, leukopenia, limfopenia</p> <p>Neuropatie obwodowe</p> <p>Epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej<sup>^</sup>, głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej</p> <p>Zmęczenie</p>	<p>Zapalenie płuc, zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne), zapalenie tkanki łącznej, posocznica, zakażenie płuc, zapalenie oskrzeli, zakażenie układu oddechowego, zakażenie układu moczowego, zakażne zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy</p> <p>Ostra białaczka szpikowa, zespół mielodysplastyczny, rak płaskonabłonkowy skóry</p> <p>Gorączka neutropeniczna, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna</p> <p>Hipokaliemia, hiperglikemia, hipokalcemia, cukrzyca, hipofosfatemia, hiponatremia, hiperurykemia, dna moczanowa, odwodnienie, zmniejszone łaknienie, zmniejszenie masy ciała</p> <p>Epizody mózgowo-naczyniowe, zawroty głowy, omdlenia, neuralgia</p> <p>Zaćma</p> <p>Zawał mięśnia sercowego (włączając ostre przypadki), migotanie przedsionków, zastoinowa niewydolność serca, tachykardia, niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca</p> <p>Zapalenie naczyń, niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze</p> <p>Ostre wyczerpanie oddechowe, duszność, ból optucnowy, hipoksja</p> <p>Krwawienie z przewodu pokarmowego, niedrożność jelita cienkiego, biegunka, ból brzucha, zaparcie, nudności, wymioty</p>

Stopień	Bardzo często	Często
		Zastój żółci, hepatotoksyczność, uszkodzenie komórek wątroby, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby Wysypki Ostabienie mięśni, ból kości, ból i uczucie dyskomfortu związane z tkanką mięśniowo-szkieletową oraz łączną (włączając ból pleców) Obrzęk obwodowy, gorączka, astenia

### 7.3.2 Bortezomib

W skład „koszyka” terapii stosowanych we wnioskowanej populacji dla ELR wchodzi schematy bortezomid w skojarzeniu z deksametazonem (ponadto również pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oraz daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, ale dane dla tych schematów przedstawiono w odpowiednich podrozdziałach rozdziału 4.2). W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące bortezomibu na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej w Rejestrze Produktów Leczniczych (Rejestr PL) dla preparatu Bortezomib Adamed® (Bortezomib Adamed ChPL). Dane dotyczące deksametazonu przedstawiono w aneksie: rozdz. 7.3.3.

Tab. 70. Charakterystyka substancji wchodzącej w skład komparatora - bortezomib.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie	Bortezomib Adamed® refundowany jako: 1 fiol. po 1, 2,5 i 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań*
Kod ATC i nazwa grupy	Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XG01.
Substancja czynna	Bortezomib
Wskazanie dotyczące szpiczaka plazmocytozy wcześniej leczonego	Bortezomib jest wskazany w monoterapii lub w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną lub deksametazonem u dorosłych pacjentów z progresją szpiczaka plazmocytozy, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden inny program leczenia oraz u których zastosowano już przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych lub osób, które nie kwalifikują się do niego.
Dawkowanie dla terapii skojarzonej z deksametazonem	Bortezomib podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m <sup>2</sup> 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. Pomiedzy podaniem kolejnych dawek bortezomibu powinny upłynąć co najmniej 72 godziny. Deksametazon podaje się doustnie w dawce 20 mg w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. cyklu

	<p>leczenia. Pacjenci uzyskujący odpowiedź lub stabilizację choroby po 4 cyklach terapii skojarzonej mogą kontynuować to samo skojarzone leczenie przez maksymalnie 4 dodatkowe cykle.</p>
<b>Droga podania</b>	<p>Bortezomib Adamed 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest dostępny wyłącznie do sporządzania roztworu do wstrzykiwań dożylnych.</p> <p>Bortezomib Adamed 2,5 mg i 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest dostępny do sporządzania roztworu do wstrzykiwań dożylnych lub podskórnych.</p>
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Bortezomib jest inhibitorem proteasomu. Został specjalnie zaprojektowany tak, by hamować podobną do chymotrypsyny czynność proteasomu 26S w komórkach ssaków. Proteasom 26S jest dużym kompleksem białkowym degradującym białka „wyznaczone” do degradacji przez ubikwitynę. Droga ubikwityna-proteasom odgrywa zasadniczą rolę w regulacji obrotu specyficznych białek, tym samym podtrzymując homeostazę wewnątrzkomórkową. Hamowanie proteasomu 26S zapobiega tej zaplanowanej proteolizie i wpływa na wielorakie kaskady przekazywania wiadomości wewnątrz komórki rakowej, prowadząc w końcu do jej śmierci.</p> <p>Bortezomib jest wysoce selektywnym związkiem dla proteasomu. W stężeniach 10 <math>\mu</math>moli bortezomib nie hamuje żadnego z wielu różnych receptorów i badanych proteaz. Jest jednocześnie ponad 1500 razy bardziej selektywny w stosunku do proteasomu w porównaniu do następnego preferowanego enzymu. Kinetykę hamowania proteasomu badano in vitro. Wykazano, że bortezomib rozłącza się z połączenia z proteasomem w czasie okresu półtrwania <math>t_{1/2}</math> wynoszącym 20 minut. Dowodzi to, że hamowanie proteasomu przez bortezomib jest odwracalne.</p> <p>Hamowanie proteasomu przez bortezomib wpływa wielorako na komórki nowotworowe, w tym (lecz nie tylko) poprzez zmianę białek regulatorowych kontrolujących progresję cyklu komórkowego i aktywację czynnika jądrowego kappa B [ang. nuclear factor kappa B (NF-kB)]. Zahamowanie proteasomu powoduje zatrzymanie cyklu komórkowego i apoptozę. NF-kB jest czynnikiem odpowiedzialnym za transkrypcję, którego aktywacja jest niezbędnym warunkiem wielu aspektów rozwoju nowotworu. Wpływa na wzrost i przeżycie komórki, rozwój naczyń, wzajemne oddziaływania między komórkami i przerzuty nowotworu. W szpiczaku bortezomib wpływa na zdolność komórek szpiczaka do wzajemnego oddziaływania z mikrośrodowiskiem szpiku.</p> <p>Z doświadczeń wynika, że bortezomib działa cytotoksycznie na wiele różnych typów komórek nowotworowych. Ponadto, komórki nowotworowe są bardziej wrażliwe na prowadzące do apoptozy działanie spowodowane hamowaniem proteasomu niż komórki zdrowe. Bortezomib in vivo powoduje</p>

	<p>spowolnienie wzrostu nowotworu w licznych nieklinicznych modelach nowotworów, w tym w szpiczaku plazmocytowym. Dane dotyczące bortezomibu pochodzące z badań in vitro i ex vivo oraz modeli zwierzęcych sugerują, że zwiększa on różnicowanie i czynność osteoblastów oraz hamuje czynność osteoklastów. Efekty te stwierdzano u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym z zaawansowaną chorobą osteolityczną i leczonych bortezomibem.</p>
--	---

\* inne refundowane preparaty bortezomidu w Polsce patrz aneks - rozdz. 7.2.

### 7.3.2.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny bortezomibu.

Tab. 71. Status rejestracyjny bortezomibu.

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia: 20.07.2015 r. (1 i 3,5 mg)/ 27.03.2019 (2,5 mg). Data przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.01.2020 r.</p> <p>Pozwolenie nr: 225876 (1 mg), 225877 (3,5 mg), 25222 (2,5 mg).</p>
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p>Bortezomib jest wskazany w monoterapii lub w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną lub deksametazonem u dorosłych pacjentów z progresją szpiczaka plazmocytoowego, 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>Bortezomib w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych.</p> <p>Bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem, lub deksametazonem i talidomidem wskazany jest w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem plazmocytowym, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych.</p> <p>Bortezomib w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczą, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.</p>
<b>Status leku sierocego</b>	Brak
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Brak

### 7.3.2.2 Przeciwwskazania

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

### 7.3.2.3 Przedawkowanie

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

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

### 7.3.2.4 Działania niepożądane

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

#### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono bardzo częste ( $\geq 1/10$ ) i częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych bortezomibem.<sup>29</sup>

Tab. 72. Działania niepożądane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących bortezomib w badaniach klinicznych i wszystkie działania niepożądane po wprowadzeniu produktu do obrotu niezależnie od wskazania.

Bardzo często	Często
małopłytkowość*, neutropenia, niedokrwistość zmniejszenie apetytu neuropatie, obwodowa neuropatia czuciowa, dyszestezja, nerwoból nudności i wymioty, biegunka, zaparcia ból mięśniowo-kostny gorączka, zmęczenie, astenia	półpasiec (włącznie z postacią rozsianą i oczną), zapalenie płuc, opryszczka zwykła, zakażenie grzybicze leukopenia, limfopenia odwodnienie, hipokaliemia, hiponatremia, nieprawidłowa glikemia, hipokalcemia, nieprawidłowe wyniki badań enzymów

<sup>29</sup> Wymienione w poniższej tabeli działania niepożądane miały w opinii badaczy co najmniej możliwy lub prawdopodobny związek przyczynowy ze stosowaniem bortezomibu. Pochodzą one ze zintegrowanego zestawu danych od 5 476 pacjentów, z których 3 996 było leczonych bortezomibem w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup> pc. W sumie bortezomib w leczeniu PCM otrzymywało 3 974 pacjentów.

Bardzo często	Często
	zaburzenia nastroju, zaburzenia lękowe, zaburzenia snu neuropatia ruchowa, utrata świadomości (w tym omdlenie), zawroty głowy, zaburzenia smaku, letarg, ból głowy obrzęk oka, nieprawidłowe widzenie, zapalenie spojówek zawroty głowy niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, nadciśnienie duszność, krwawienie z nosa, zapalenie górnych lub dolnych dróg oddechowych, kaszel krwotok żołądkowo-jelitowy (w tym śluzówkowy), niestrawność, zapalenie jamy ustnej, rozdęcie brzucha, ból jamy ustnej i gardła, ból brzucha (w tym ból żołądka i jelit), zaburzenia w jamie ustnej, wzdęcia nieprawidłowe wartości enzymów wątrobowych wysypka, świąd, rumień, suchość skóry kurcze mięśni, ból kończyn, osłabienie siły mięśniowej zaburzenia nerek obrzęki (w tym obwodowe), dreszcze, ból, złe samopoczucie zmniejszenie masy ciała

### 7.3.3 Deksametazon

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące deksametazonu wchodzącego w skład większości schematów „koszyka terapii stanowiącego komparator dla ELR (patrz rozdz. 4.2) na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej w Rejestrze Produktów Leczniczych (Rejestr PL) dla preparatu Dexamethasone Krka® (Dexamethasone Krka ChPL).<sup>30</sup> Dane dla tych schematów przedstawiono w odpowiednich podrozdziałach rozdziału 4.2 lub 7.3.

<sup>30</sup> Ponadto refundowane są inne preparaty doustne deksametazonu (wszystkie postaci doustne deksametazonu refundowane w ramach wykazu A1): Demezón, tabl., 1 mg (40 szt.) i 4 mg (20 szt.) oraz Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg (20 szt.) i tabl., 500 µg (20 szt.), a także deksametazon w postaci roztworu do wstrzykiwań (fosforan deksametazonu, wykaz C): Demezón, roztwór do wstrzykiwań, 8 mg/ml, 1 amp. 2,5 ml i Dexamethasone phosphate SF, roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml, 5 amp. 1 ml (Obwieszczenie MZ).



Tab. 73. Charakterystyka substancji wchodzącej w skład komparatora - deksametazon.

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie</b>	Dexamethasone Krka® refundowany w opakowaniach po 20 sztuk tabletek o dawkach 4, 8, 20 i 40 mg*
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Leki kortykosteroidy do stosowania ogólnoustrojowego, glikokortykosteroidy, kod ATC: H02AB02.
<b>Substancja czynna</b>	deksametazon
<b>Wskazanie dotyczące szpiczaka plazmocytoowego</b>	Leczenie objawowego szpiczaka plazmocytoowego w połączeniu z innymi lekami. W sytuacjach klinicznych wymagających zastosowania glikokortykosteroidów celem leczenia i (lub) łagodzenia objawów choroby podstawowej (Demezon ChPL).**
<b>Dawkowanie w szpiczaku plazmocytoowym</b>	<u>Leczenie objawowego szpiczaka plazmocytoowego, w połączeniu z innymi lekami:</u> zazwyczaj stosowana dawka to 40 mg lub 20 mg raz na dobę. W celu zminimalizowania skutków ubocznych należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę. Dawka i częstość podawania różnią się w zależności od protokołu terapii i innych przyjmowanych leków. Podawanie deksametazonu powinno odbywać się zgodnie z wytycznymi dotyczącymi dawkowania deksametazonu opisanymi w charakterystyce produktu leczniczego innego przyjmowanego leku, jeżeli zostały tam umieszczone. Jeżeli nie, należy postępować zgodnie z krajowymi lub międzynarodowymi protokołami i wytycznymi dawkowania. Lekarz przepisujący lek powinien dokładnie ocenić właściwą dawkę w każdym przypadku, biorąc pod uwagę stan pacjenta i status jego choroby. W przypadku roztworu do wstrzykiwań od 4 do 16 mg na dobę, a wyjątkowo do 32 mg na dobę. Zwykle jednorazowa dawka wynosi od 4 do 8 mg. Dawkę tę można powtórzyć w razie potrzeby w odpowiednich odstępach, kilka razy w ciągu doby (Demezon ChPL).* Dawkowanie w ramach schematów wchodzących w skład komparatora przedstawiono w odpowiednich podrozdziałach rozdziału 4.2 lub 7.3.
<b>Droga podania</b>	Doustna. Deksametazon należy przyjmować z posiłkiem lub po posiłku w celu zminimalizowania podrażnienia przewodu pokarmowego. Należy unikać spożywania napojów zawierających alkohol lub kofeinę. Dożylnie (fosforan deksametazonu). W przypadku braku możliwości podania dożylnego, produkt może być podawany domięśniowo. Może być również podawany nasiękowo lub dostawowo (Demezon ChPL).*
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	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>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> <p>Glikokortykosteroidy, takie jak deksametazon, wywierają biologiczne działanie przez aktywację transkrypcji genów zależnych od kortykosteroidów. Działanie przeciwzapalne, immunosupresyjne i antyproliferacyjne są spowodowane przez różne czynniki, w tym zmniejszone powstawanie, uwalnianie i aktywność mediatorów zapalnych oraz przez hamowanie czynności i migracji specyficznych komórek zapalnych. Dodatkowo, wpływ uczulających limfocytów T i makrofagów na komórki docelowe jest prawdopodobnie hamowany przez glikokortykosteroidy (Demezón ChPL).**</p> <p>Jeśli konieczne jest długotrwałe leczenie glikokortykosteroidami, należy rozważyć możliwe spowodowanie przejściowej niewydolności kory nadnerczy. Zahamowanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza zależy między innymi od indywidualnych czynników (Demezón ChPL).**</p>
--	---

\* inne refundowane preparaty bortezomidu w Polsce patrz aneks - rozdz. 7.2.; \*\* fragmenty uzupełnione w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Demezón (fosforan deksametazonu; Demezón ChPL).

### 7.3.3.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny deksametazonu.

Tab. 74. Status rejestracyjny deksametazonu.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia: 13.10.2016 r. Data przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.10.2021 r. Pozwolenie nr: 23488 (4 mg), 23491 (8 mg), 23489 (20 mg), 23491 (40 mg).
Zarejestrowane wskazania do stosowania*	Leczenie objawowego szpiczaka mnogiego, w połączeniu z innymi lekami
Status leku sierocego	Brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

\* pominięto wskazania inne niż MM; ponadto, w przypadku roztworu do wstrzykiwań w sytuacjach klinicznych wymagających zastosowania glikokortykosteroidów celem leczenia i (lub) łagodzenia objawów choroby podstawowej (Demezón ChPL).

### 7.3.3.2 Przeciwwskazania<sup>31</sup>

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

### 7.3.3.3 Przedawkowanie

#### Objawy

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

#### Leczenie

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

### 7.3.3.4 Działania niepożądane

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

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

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

---

<sup>31</sup> Dwa pierwsze wymienione również w przypadku roztworu do wstrzykiwań (Demezón ChPL).

Tab. 75. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych dla deksametazonu (wszystkie wskazania).

Działanie niepożądane	Częstość nieznaną
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zwiększona podatność na (latentne) infekcje (takie jak posocznica, gruźlica, zaostrzenie infekcji oka, ospa wietrzna, odra, zakażenia grzybicze i wirusowe) - którym towarzyszą maskowanie objawów klinicznych, infekcje oportunistyczne.
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukocytoza, limfopenia, eozynopenia, nadkrwistość, zaburzenia krzepliwości.
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje alergiczne obejmujące anafilaksję, immunosupresję.
Zaburzenia endokrynologiczne	Hamowanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowej oraz indukcja zespołu Cushinga (typowe objawy: twarz księżycowata, hiperwoleミア, otyłość brzuszna), wtórna niewydolność nadnerczy i przysadki (zwłaszcza w sytuacjach stresu, takich jak uraz lub zabieg), zahamowanie wzrostu w okresie niemowlęcym, dzieciństwie i okresie dojrzewania, nieregularne miesiączki oraz brak miesiączki, hirsutyzm.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Przyrost masy ciała, ujemny bilans białkowy i wapniowy, zwiększony apetyt, zatrzymywanie sodu i wody w organizmie, utrata potasu (uwaga: zaburzenia rytmu serca), alkalozja hipokaliemiczna, wystąpienie objawów latentnej cukrzycy, upośledzenie tolerancji węglowodanów z zapotrzebowaniem na zwiększoną dawkę leków przeciwcukrzycowych, hipercholesterolemia, hipertrójglicydemia.
Zaburzenia psychiczne	Uzależnienie psychiczne, depresja, bezsensowność, zaostrzona schizofrenia, choroba psychiczna, od euforii do objawowej psychozy.
Zaburzenia układu nerwowego	Zwiększone ciśnienie śródczaszkowe z obrzękiem tarczy nerwu wzrokowego u dzieci (guz rzekomy mózgu) zwykle po zakończeniu leczenia; objawy latentnej epilepsji, większa ilość ataków w czynnej epilepsji, zawroty głowy, ból głowy.
Zaburzenia oka	Podwyższone ciśnienie śródgałkowe, jaskra, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, zaćma, głównie podtorebkowa tylna, atrofia rogówki i twardówki, nasilenie wirusowych, grzybiczych i bakteryjnych infekcji oka, zaostrzenie objawów związanych z owrzodzeniem rogówki, centralna retinopatia surowicza, nieostre widzenie.
Zaburzenia serca	Pęknięcie mięśnia sercowego po niedawno przeżytym zawale, zastoinowa niewydolność serca u podatnych pacjentów, dekompensacja serca.
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie, zapalenie naczyń, nasiloną miażdżycę i ryzyko zakrzepicy / choroby zakrzepowo-zatorowej (zwiększenie krzepliwości krwi może prowadzić do powikłań związanych z chorobą zakrzepowo-zatorową).
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Czkawka.
Zaburzenia żołądka i jelit	Dyspepsja, wzdęcia brzucha, wrzody żołądka z perforacją i krwawieniem, ostre zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej przetyku, drożdżycy przetyku, gazy jelitowe, nudności, wymioty.

Działanie niepożądane	Częstość nieznaną
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Hipertrichoza, atrofia skóry, teleangiektazja, rozstępy, rumień, trądzik steroidowy, wybroczyny, wybroczyny, alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, wypadanie włosów, zaburzenia barwnikowe, zwiększona kruchość naczyń włosowatych, zapalenie skóry okolicy ust, nadmierna potliwość, skłonność do powstawania siniaków.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Przedwczesne zamknięcie nasad kości, osteoporoza, złamania kręgosłupa i kości długich, aseptyczna martwica kości udowych i ramiennych, naderwania ścięgien*, miopatia mięśni proksymalnych, osłabienie mięśni, utrata masy mięśniowej.
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Impotencja.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabiona reakcja na szczepienia i testy skórne, wolniejsze gojenie się ran, dyskomfort, złe samopoczucie, zespół odstawienia steroidów: zbyt szybkie zmniejszenie dawki kortykosteroidów po długotrwałym leczeniu może prowadzić do ostrej niedoczynności nadnerczy, niedociśnienia i śmierci. Zespół odstawienia może objawiać się gorączką, bólem mięśni, bólem stawów, nieżytem nosa, zapaleniem spojówek, bolesnymi i swędzącymi guzkami na skórze i utratą masy ciała.

### 7.3.4 Bendamustyna

W skład „koszyka” terapii stosowanych we wnioskowanej populacji dla ELR wchodzi bendamustyna w monoterapii (BEN) i bendamustyna w skojarzeniu z prednizonem (BP) (opis prednizonu patrz rozdz. 7.3.8). W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące bendamustyny na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej w Rejestrze Produktów Leczniczych (Rejestr PL) dla preparatu Bendamustine Accord® (Bendamustine Accord ChPL).

Tab. 76. Charakterystyka substancji wchodzącej w skład komparatora - bendamustyna.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie	Bendamustine Accord® refundowany jako: proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml, 5 fiolek po 25 lub 100 mg*
Kod ATC i nazwa grupy	Leki przeciwnowotworowe, cytostatyki alkilujące, kod ATC: L01AA09.
Substancja czynna	Bendamustyna
Wskazanie dotyczące szpiczaka plazmocytozowego	Szpiczak mnogi (stadium II z progresją lub stadium III wg klasyfikacji Durie-Salmona) - leczenie pierwszego rzutu w skojarzeniu z prednizonem, u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, nie kwalifikujących się do zabiegu autologicznego przeszczepiania komórek macierzystych szpiku, u których obecność istotnej klinicznie neuropatii w czasie rozpoznania uniemożliwia leczenie schematami zawierającymi talidomid lub bortezomib.

<b>Dawkowanie w szpiczaku plazmocytowym</b>	Bendamustyny chlorowodorek w dawce 120 - 150 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała w dniach 1. i 2., prednizon w dawce 60 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała, dożylnie lub doustnie w dniach 1. do 4., co 4 tygodnie, co najmniej 3 razy.**
<b>Droga podania</b>	Dożylnie
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Bendamustyny chlorowodorek jest alkilującym lekiem przeciwnowotworowym o wyjątkowych właściwościach. Działanie przeciwnowotworowe i cytobójcze tego leku wynika przede wszystkim z tworzenia wiązań krzyżowych pojedynczej i podwójnej nici DNA w drodze alkilacji. W rezultacie dochodzi do zaburzenia czynności macierzy DNA, syntezy i naprawy DNA. Skuteczność przeciwnowotworową chlorowodoru bendamustyny udowodniono w szeregu badań in vitro przeprowadzonych z wykorzystaniem różnych linii ludzkich komórek nowotworowych (raka piersi, niedrobnokomórkowego i drobnokomórkowego raka płuc, raka jajnika i różnych białaczek) oraz w badaniach in vivo na różnych doświadczalnych modelach nowotworowych z guzami pochodzenia mysiego, szczurzego i ludzkiego (czerniak, rak piersi, mięsak, chłoniak, białaczka i drobnokomórkowy rak płuc).</p> <p>W badaniach na liniach ludzkich komórek nowotworowych, bendamustyny chlorowodorek charakteryzował się działaniem odmiennym od działania innych leków alkilujących. Nie stwierdzono oporności krzyżowej lub stwierdzono jedynie niewielką oporność krzyżową na ten związek w ludzkich liniach komórek nowotworowych wykazujących różne mechanizmy oporności, co najmniej częściowo, z powodu względnie długotrwałej interakcji z DNA. Ponadto, w badaniach klinicznych wykazano, że nie istnieje pełna oporność krzyżowa pomiędzy bendamustyną a antracyklinami, związkami alkilującymi lub rytuksymabem. Jednakże liczba pacjentów ocenianych w badaniach była niewielka.</p>

\* inne refundowane preparaty bendamustyny w Polsce patrz aneks - rozdz. 7.2.; \*\* brak danych w ChPL odnośnie do dawkowania w monoterapii.

### 7.3.4.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny bendamustyny.

Tab. 77. Status rejestracyjny bendamustyny.

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia: 05.11.2014 r. Pozwolenie nr: 22166.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania w leczeniu MM</b>	Szpiczak mnogi (stadium II z progresją lub stadium III wg klasyfikacji Durie-Salmona) - leczenie pierwszego rzutu w skojarzeniu z prednizonem, u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, nie kwalifikujących się do zabiegu autologicznego przeszczepiania komórek macierzystych szpiku, u których obecność istotnej klinicznie neuropatii w czasie rozpoznania uniemożliwia leczenie schematami zawierającymi talidomid lub bortezomib.

Status leku sierocego	Brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

### 7.3.4.2 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Okres karmienia piersią.
- Ciężkie zaburzenie czynności wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy > 3,0 mg/dl).
- Żółtaczka.
- Ciężkie upośledzenie czynności szpiku i głębokie zmiany morfologii krwi [zmniejszenie liczby leukocytów poniżej 3000/mikrolitr i (lub) liczby płytek krwi poniżej 75 000/mikrolitr].
- Poważny zabieg chirurgiczny wykonany w okresie krótszym niż 30 dni przed rozpoczęciem leczenia.
- Zakażenia, zwłaszcza przebiegające z leukocytopenią.
- Szczepienie przeciw żółtej febrze.

### 7.3.4.3 Przedawkowanie

Podczas podawania leku w 30-minutowym wlewie dożylnym, raz na trzy tygodnie, maksymalna tolerowana dawka bendamustyny wynosiła 280 mg/m<sup>2</sup> pc. Kardiologiczne objawy niepożądane stopnia 2. wg CTC z odpowiadającymi zmianami niedokrwienymi w EKG uznane zostały za objawy ograniczające dawkę. W kolejnym badaniu, w którym chlorowodorek bendamustyny podawano w 30-minutowym wlewie w dniach 1. i 2., co trzy tygodnie, maksymalna tolerowana dawka wynosiła 180 mg/m<sup>2</sup> pc. Toksyczność ograniczającą dawkę stanowiła trombocytopenia stopnia 4. Kardiologiczne objawy niepożądane nie miały wpływu na dawkowanie leku w tym badaniu.

#### Postępowanie w przypadku przedawkowania

Swoiste antidotum nie istnieje. Skutecznymi środkami zaradczymi ograniczającymi hematologiczne działania niepożądane mogą być: przeszczepienie szpiku kostnego, przetoczenie produktów krwiopochodnych (masa płytkowa, koncentrat krwinek czerwonych) lub podanie hematopoetycznych czynników wzrostu. Bendamustyny chlorowodorek i jego metabolity są usuwane z organizmu dializą jedynie w ograniczonym stopniu.

### 7.3.4.4 Działania niepożądane

Najczęstsze działania niepożądane bendamustyny chlorowodoru to objawy hematologiczne (leukopenia, trombocytopenia), toksyczność dermatologiczna (reakcje nadwrażliwości), objawy ogólnoustrojowe (gorączka), objawy ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty).

#### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono bardzo częste ( $\geq 1/10$ ) i częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych bendamustyną.

Tab. 78. Działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych bendamustyną chlorowodorkiem.

Bardzo często	Często
zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne (np. wirusem półpaśca, wirusem cytomegalii, wirusem zapalenia wątroby typu B) leukopenia, trombocytopenia, limfopenia ból głowy nudności, wymioty zapalenie błon śluzowych, osłabienie, gorączka małe stężenie hemoglobiny, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie stężenia mocznika	zespół rozpadu guza reakcje nadwrażliwości bezsenność, zawroty głowy zaburzenia czynności serca takie jak palpacje, dławica piersiowa, zaburzenia rytmu niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze zaburzenia czynności płuc biegunka, zaparcia, zapalenie jamy ustnej łysienie, zaburzenia skórne, pokrzywka zanik miesiączki ból, dreszcze, odwodnienie, jądłowstręt zwiększenie aktywności AspAT/AlAT, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie stężenia bilirubiny, hipokaliemia

### 7.3.5 Cyklofosfamid

W skład „koszyka” terapii stosowanych we wnioskowanej populacji dla ELR wchodzi schematy cyklofosfamid w skojarzeniu z deksametazonem (CD), cyklofosfamid w skojarzeniu z talidomidem i deksametazonem (CTD), bortezomib w skojarzeniu z cyklofosfamidem i deksametazonem (VCD). W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące cyklofosfamidu na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej w Rejestrze Produktów Leczniczych (Rejestr PL) dla preparatu Endoxan® (Endoxan ChPL). Dane dotyczące deksametazonu, talidomidu i bortezomibu przedstawiono w aneksie odpowiednio w rozdz. 7.3.3, 7.3.6 i 7.3.2.

Tab. 79. Charakterystyka substancji wchodzącej w skład komparatora - cyklofosfamid.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie	Endoxan® refundowany jako: <ul style="list-style-type: none"> <li>• tabl. drażowane, 50 mg po 50 szt.</li> <li>• proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2200 mg i 1000 mg (1 fiol.)</li> </ul>
Kod ATC i nazwa grupy	Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące; cytostatyki; leki alkilujące; analogi iperytu azotowego, kod ATC: L01AA01.
Substancja czynna	Cyklofosfamid
Wskazanie dotyczące szpiczaka plazmocytozy	Szpiczak mnogi - w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym.



<b>Dawkowanie w szpiczaku plazmocytowym</b>	Dawki i czas trwania leczenia i (lub) przerwy w leczeniu zależą od wskazania terapeutycznego, schematu terapii skojarzonej, ogólnego stanu zdrowia pacjenta i funkcjonowania narządów, a także od wyników kontrolnych badań laboratoryjnych (zwłaszcza monitorowania komórek krwi). W leczeniu skojarzonym z innymi lekami cytostatycznymi o podobnej toksyczności może być konieczne zredukowanie dawki lub wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi cyklami leczenia.**
<b>Droga podania</b>	Doustnie (50 mg) lub dożylnie (200 lub 1000 mg)
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Cyklofosfamid jest produktem cytostatycznym z grupy oksazafosforyn i jest chemicznie spokrewniony z iperytem azotowym. Cyklofosfamid jest nieaktywny in vitro i ulega aktywacji w wyniku działania enzymów mikrosomalnych wątroby do 4-hydroksycyklofosfamidu, który znajduje się w równowadze ze swoim tautomerem - aldofosfamidem. Działanie cytotoksyczne cyklofosfamidu polega na interakcji między jego alkilującymi metabolitami, a DNA. Alkilacja powoduje fragmentacje łańcuchów DNA oraz tworzenie wiązań pomiędzy łańcuchami DNA i wiązań krzyżowych DNA - białko. W cyklu komórkowym, opóźnieniu ulega przejście przez fazę G2. Działanie cytotoksyczne nie jest specyficzne dla fazy cyklu komórkowego, ale dla samego cyklu komórkowego.</p> <p>Nie można wykluczyć oporności krzyżowej na strukturalnie podobne cytostatyki, np. ifosfamid oraz inne substancje alkilujące.</p> <p>Do aktywacji cyklofosfamidu potrzebna jest przemiana metaboliczna w wątrobie, dlatego preferowane są podawanie doustne i dożylnie.</p>

\* refundowane preparaty bendamustyny w Polsce patrz aneks - rozdz. 7.2.; \*\* brak danych w ChPL odnośnie do szczegółowego dawkowania.

### 7.3.5.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny cyklofosfamidu.

Tab. 80. Status rejestracyjny cyklofosfamidu.

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia: 01.09.1993 r. Data przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.12.2013 r. Pozwolenie nr: R/2408 (50 mg), R/2409 (200 mg), R/2410 (1000 mg).
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania w leczeniu MM</b>	Szpiczak mnogi - w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym.
<b>Status leku sierocego</b>	Brak
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Brak

### 7.3.5.2 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną na którykolwiek z jego metabolitów lub na jakikolwiek inny składnik leku.
- Obturacja odpływu moczu.

Ciąża - w każdym indywidualnym przypadku konieczne będzie rozważenie korzyści wynikających z leczenia względem możliwego ryzyka dla płodu.

W trakcie stosowania cyklofosfamidu nie jest wskazane karmienie piersią.

### 7.3.5.3 Przedawkowanie

Do poważnych następstw przedawkowania należą objawy działań toksycznych zależnych od dawki, takich jak mielosupresja, działanie toksyczne na układ moczowy, kardiotoxycyzość (w tym niewydolność serca), choroba weno-okluzyjna wątroby oraz zapalenie błony śluzowej jamy ustnej.

Pacjenci, u których doszło do przedawkowania, powinni być ściśle monitorowani w kierunku wystąpienia działań toksycznych, zwłaszcza dla krwi i układu krwiotwórczego.

Nie jest znane specyficzne antidotum dla cyklofosfamidu

Cyklofosfamid i jego metabolity ulegają dializie. Z tego powodu w przypadku samobójczego lub przypadkowego przedawkowania lub zatrucia zaleca się szybką hemodializę.

W przypadku przedawkowania należy podjąć właściwe środki zaradcze, włączając stosowne, zgodne ze sztuką leczenie przeciwdziałające pojawiającej się infekcji, mielosupresji lub innego rodzaju działaniom toksycznym, o ile wystąpią.

Profilaktyka zapalenia pęcherza poprzez zastosowanie mesny może być pomocna w celu uniknięcia lub ograniczenia działań toksycznych na układ moczowy po przedawkowaniu cyklofosfamidu.

### 7.3.5.4 Działania niepożądane

W poniższej tabeli przedstawiono bardzo częste ( $\geq 1/10$ ) i częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych cyklofosfamidem.

Tab. 81. Działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych cyklofosfamidem.

Bardzo często	Często
Zahamowanie czynności szpiku kostnego	Zakażenia
Leukopenia	Gorączka neutropeniczna
Neutropenia	Krwotoczne zapalenie pęcherza
Immunosupresja	Krew w moczu
Nudności	Dreszcze
Wymioty	Stany astenii
Łysienie	Zmęczenie
Zapalenie pęcherza	Oslabienie
Krwinkomocz	Złe samopoczucie
Gorączka	Zapalenie błony śluzowej

## 7.3.6 Talidomid

W skład „koszyka” terapii stosowanych we wnioskowanej populacji dla ELR wchodzi schematy cyklofosfamid w skojarzeniu z talidomidem i deksametazonem (CTD) oraz schemat DT-PACE, tj. deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid i etopozyd. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące talidomidu na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków dla preparatu Thalidomide BMS® (Thalidomide BMS ChPL). Dane dotyczące deksametazonu, cyklofosfamidu, cisplatyny, doksorubicyny i etopozydu przedstawiono w aneksie odpowiednio w rozdz. 7.3.3, 7.3.5, 7.3.9, 7.3.10, 7.3.11.

Tab. 82. Charakterystyka substancji wchodzącej w skład komparatora - talidomid.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie	Thalidomide BMS® kapsułka twarda: 50 mg, 28 kapsulek.*
Kod ATC i nazwa grupy	Leki immunosupresyjne, inne leki immunosupresyjne, Kod ATC: L04AX02.
Substancja czynna	Talidomid
Wskazania rejestracyjne	Talidomid w połączeniu z melfalanem i prednizonem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nieleczzonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku $\geq 65$ lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej.
Dawkowanie	Zalecana dawka talidomidu wynosi 200 mg na dobę, doustnie. Należy stosować maksymalną liczbę 12 sześciotygodniowych (42 dni) cykli.**
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Talidomid wykazuje działanie immunomodulacyjne, przeciwzapalne i potencjalnie przeciwnowotworowe. Dane uzyskane w badaniach <i>in vitro</i> oraz w badaniach klinicznych sugerują, że działanie immunomodulacyjne, przeciwzapalne i przeciwnowotworowe talidomidu może być związane z hamowaniem nadmiernej produkcji czynnika martwicy nowotworu-alfa (TNF-alfa), hamowania wybranych cząsteczek odpowiedzialnych za adhezję, znajdujących się na powierzchni komórek i zaangażowanych w migrację leukocytów oraz działaniem antyangiogennym. Talidomid jest także niebarbituranowym środkiem uspokajającym o działaniu nasennym. Lek nie wywiera działania przeciwbakteryjnego.

\* na stronie EMA dostępna ChPL również dla preparatu Thalidomide Lipomed® (tabletki powlekane, 100 mg, 30 tabletek); refundacja w Polsce patrz aneks - rozdz. 7.2; \*\* pominięto w opisie dawki melfalanu i prednizonu, ponieważ w analizie nie jest rozpatrywany ten schemat; brak w ChPL dawkowania odnośnie do schematu DT-PACE.

### 7.3.6.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny talidomidu.

Tab. 83. Status rejestracyjny talidomidu.

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 kwietnia 2008 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08 lutego 2018 r. Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/08/443/001*
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Talidomid w połączeniu z melfalanem i prednizonem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nieleczzonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku $\geq 65$ lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej.
<b>Status leku sierocego</b>	brak**
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. Standardowo okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania.***

\* Thalidomide Lipomed® EU/1/22/1676/001; \*\* pierwotnie miał przyznany status w sierocy (20.11.2021 r.), ale został wykreślony ze wspólnotowego rejestru sierocych produktów leczniczych w dniu kwietniu 2018 r. po zakończeniu 10-letniego okresu wyłączności na rynku; \*\*\* Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

### 7.3.6.2 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Kobiety ciężarne.
- Kobiety mogące zajść w ciążę, jeśli nie zostały spełnione wszystkie warunki programu zapobiegania ciąży.
- Mężczyźni niezdolni do przestrzegania zasad antykoncepcji lub postępowania zgodnie z ich wymogami.

### 7.3.6.3 Przedawkowanie

W literaturze opisano osiemnaście przypadków przedawkowania, dotyczyły one dawek do 14,4 gramów. W trzynastu spośród tych przypadków pacjenci przyjmowali talidomid w monoterapii, w dawce od 350 mg do 4000 mg. U pacjentów tych nie obserwowano żadnych objawów lub występowały u nich senność, drażliwość, pogorszone samopoczucie i (lub) ból głowy. U jednego dwuletniego dziecka, które przyjmowało dawkę 700 mg, zaobserwowano nieprawidłowy odruch podeszwowy oraz senność i drażliwość. Nie donoszono o przypadkach śmierci, a wszyscy pacjenci, którzy przedawkowali, wrócili do zdrowia bez następstw. Nie ma specyficznego antidotum na przedawkowanie talidomidu. W przypadku przedawkowania należy kontrolować czynności życiowe pacjenta i zapewnić mu odpowiednią opiekę, aby utrzymać odpowiednie ciśnienie krwi i wydolność oddechową.

### 7.3.6.4 Działania niepożądane

Wystąpienia działań niepożądanych można spodziewać się u większości pacjentów.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem talidomidu w połączeniu z melfalanem i prednizonem są: neutropenia, leukopenia, zaparcia, senność, parestezja, neuropatia obwodowa, anemia, limfopenia, trombocytopenia, zawroty głowy, zaburzenie czucia, drżenie i obrzęki obwodowe.

Poza reakcjami niepożądanymi wymienionymi powyżej, w innych badaniach klinicznych wykazano, że talidomid w skojarzeniu z deksametazonem prowadzi do bardzo często występujących reakcji niepożądanych w postaci zmęczenia, częstych reakcji niepożądanych w postaci przemijających napadów niedokrwienych, omdleń, zawrotów głowy, niedociśnienia tętniczego, zmian nastroju, niepokoju, zaburzeń widzenia, nudności i dyspepsji oraz niezbyt częstych reakcji niepożądanych w postaci incydentów naczyniowo-mózgowych, perforacji uchyłka, zapalenia otrzewnej, niedociśnienia ortostatycznego i zapalenia oskrzeli.

Najbardziej istotne klinicznie działania niepożądane związane ze stosowaniem talidomidu w połączeniu z melfalanem i prednizonem lub deksametazonem obejmują: zakrzepicę żył głębokich i zator tętnicy płucnej, neuropatię obwodową, bradykardię, niedociśnienie ortostatyczne oraz ostre reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona, martwicę rozplywną naskórka oraz wysypkę polekową z eozynofilią i objawami układowymi, omdlenia, bradykardię i zawroty głowy.

#### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono bardzo częste ( $\geq 1/10$ ) i częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) działania niepożądane, w stosunku do których można było ustalić zależność przyczynowo-skutkową z terapią z zastosowaniem produktu leczniczego, zaobserwowane w kluczowym badaniu klinicznym oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.<sup>32</sup>

Tab. 84. Działania niepożądane zgłaszane w kluczowym badaniu klinicznym talidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Bardzo często	Często
Neutropenia, leukopenia, anemia, limfopenia, trombocytopenia	Zapalenie płuc
Neuropatia obwodowa, drżenie, zawroty głowy, parestezja, zaburzenie czucia, senność	Ostra białaczka szpikowa
Zaparcie	Gorączka neutropeniczna, pancytopenia
Obrzęk obwodowy	Stan splątania, depresja
	Drgawki, zaburzenia koordynacji
	Ostabienie słuchu lub głuchota
	Niewydolność serca, bradykardia
	Zakrzepica żył głębokich
	Zator tętnicy płucnej, śródmiąższowa choroba płuc, bronchopneumopatia, duszność
	Wymioty, suchość w ustach
	Toksyczne wykwity skórne, wysypka, suchość skóry

<sup>32</sup> Podane w niej częstości występowania oparte są na obserwacjach uzyskanych w toku kluczowych porównawczych badań klinicznych nad wpływem talidomidu w terapii skojarzonej z melfalanem i prednizonem u wcześniej nieleczonych pacjentów ze szpiczakiem mnogim.

Bardzo często	Często
	Niewydolność nerek Gorączka, astenia, złe samopoczucie

### 7.3.7 Melfalan

W skład „koszyka” terapii stosowanych we wnioskowanej populacji dla ELR wchodzi **melfalan** w skojarzeniu z **prednizonem (MP)** (opis prednizonu patrz rozdz. 7.3.8). W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące melfalanu na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej w Rejestrze Produktów Leczniczych (Rejestr PL) dla preparatu Alkeran® (Alkeran ChPL).

Tab. 85. Charakterystyka substancji wchodzącej w skład komparatora - melfalan.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie	Alkeran® refundowany jako tabletki powlekane, 2 mg, 25 sztuk
Kod ATC i nazwa grupy	Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, leki przeciwnowotworowe, środki alkilujące, analogi iperytów azotowych, kod ATC: L01AA03.
Substancja czynna	Melfalan
Wskazanie dotyczące szpiczaka plazmocytozy	Wskazany jest w leczeniu szpiczaka mnogiego.*
Dawkowanie w szpiczaku plazmocytozy	Podawanie melfalanu w skojarzeniu z prednizonem może być skuteczniejsze niż stosowanie wyłącznie melfalanu. Terapię obydwojema lekami prowadzi się zwykle z przerwami. Typowy schemat doustnego dawkowania leku to 0,15 mg/kg mc./dobę w dawkach podzielonych przez 4 dni, powtarzany co sześć tygodni. Podawanie leku dłużej niż rok pacjentom reagującym na leczenie nie dawało lepszych wyników terapeutycznych.*
Droga podania	Doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Melfalan jest dwufunkcyjnym związkiem alkilującym. Utworzenie przez każdą z dwóch grup bis-2-chloroetylowych karbonyowych związków pośrednich umożliwia alkilację poprzez kowalencyjne ich związanie z występującymi w DNA w cząsteczce guaniny w pozycji 7 atomami azotu, co prowadzi do powstania wiązań krzyżowych pomiędzy dwoma łańcuchami DNA i do zapobiegania podziałom komórkowym.

\* brak szczegółów w ChPL.

#### 7.3.7.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny melfalanu.

Tab. 86. Status rejestracyjny melfalanu.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia: 25 marca 1977 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07 lipca 2008r.
--------------------------------------	---

	Pozwolenie nr: R/2835.
Zarejestrowane wskazania do stosowania w leczeniu MM	Wskazany jest w leczeniu szpiczaka mnogiego.
Status leku sierocego	Brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

### 7.3.7.2 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Okres karmienia piersią.

### 7.3.7.3 Przedawkowanie

#### Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w tym nudności, wymioty oraz biegunka są najczęściej występującymi wczesnymi objawami ostrego doustnego przedawkowania. Po dożylnym przedawkowaniu występowała biegunka, czasem krwotoczna. Głównym efektem toksycznego działania melfalanu jest zahamowanie czynności szpiku kostnego, prowadzące do leukopenii, małopłytkowości oraz niedokrwistości.

#### Postępowanie

Nie istnieje swoiste antidotum. Należy ściśle monitorować morfologię krwi aż do chwili powrotu do zdrowia, ale nie krócej niż przez 4 tygodnie od momentu przedawkowania leku. Trzeba także zastosować leczenie ogólnie wzmacniające, a gdy jest to niezbędne - również przetoczenie krwi lub płytek krwi. Należy rozważyć hospitalizację pacjenta, podawanie osłonowe leków przeciwinfekcyjnych oraz zastosowanie hematologicznych czynników wzrostu.

### 7.3.7.4 Działania niepożądane

Nie ma współczesnej dokumentacji klinicznej melfalanu, która mogłaby być wykorzystana dla oceny częstości występowania działań niepożądanych. Częstość działań niepożądanych może być różna w zależności od wskazania terapeutycznego, dawki leku oraz w przypadku leczenia skojarzonego z innymi lekami.

#### **Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych**

W poniższej tabeli przedstawiono bardzo częste ( $\geq 1/10$ ) i częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych melfalanem.

**Tab. 87. Działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych melfalanem.**

Bardzo często	Często
zahamowanie czynności szpiku kostnego prowadzące do leukopenii, małopłytkowości i niedokrwistości	łysienie podczas stosowania standardowych dawek leku zwiększone stężenie mocznika we krwi

Bardzo często	Często
nudności, wymioty, biegunka; zapalenie błony śluzowej jamy ustnej podczas stosowania dużych dawek leku tęsknienie podczas stosowania dużych dawek leku gorączka	

### 7.3.8 Prednizon

W skład „koszyka” terapii stosowanych we wnioskowanej populacji dla ELR wchodzi bendamustyna w skojarzeniu z prednizolem (BP) oraz melfalan w skojarzeniu z prednizolem (MP) (opis bendamustyny i melfalanu patrz odpowiednio rozdz. 7.3.4 i 7.3.7). W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące prednizonu na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej w Rejestrze Produktów Leczniczych (Rejestr PL) dla preparatu Encorton® (Encorton ChPL).

Tab. 88. Charakterystyka substancji wchodzącej w skład komparatora - prednizon.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie	Encorton® refundowany jako: tabletki 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg po 20 szt. oraz 5 mg po 100 szt.*
Kod ATC i nazwa grupy	Glikokortykosteroidy, kod ATC: H02AB07.
Substancja czynna	Prednizon
Wskazanie dotyczące szpiczaka plazmocytozy	Choroby nowotworowe (jako leczenie paliatywne, łącznie z odpowiednim leczeniem przeciwnowotworowym), m.in. chłoniaki u dorosłych**
Dawkowanie w szpiczaku plazmocytozy	Zazwyczaj stosowane dawki: Dorośli i młodzież: 5 mg do 60 mg na dobę, jako pojedyncza dawka lub w dawkach podzielonych, maksymalnie do 250 mg na dobę.**
Droga podania	Doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Prednizon jest syntetycznym glikokortykosteroidem, pochodną kortyzolu. Jest on związkiem nieaktywnym, a znaczenie kliniczne ma powstający w wątrobie metabolit prednizonu - prednizolon, glikokortykosteroid o silnym działaniu przeciwzapalnym. Przyjmuje się, że 5 mg prednizonu wykazuje działanie przeciwzapalne równoważne 4 mg metyloprednizonu lub triamcinolonu, 0,75 mg deksametazonu, 0,6 mg betametazonu i 20 mg hydrokortyzonu. Jego działanie mineralokortykosteroidowe stanowi około 60% aktywności hydrokortyzonu. Prednizolon hamuje rozwój objawów zapalenia, nie wpływając na jego przyczynę. Hamuje gromadzenie się makrofagów, leukocytów i innych komórek w rejonie ogniska zapalnego. Hamuje fagocytozę, uwalnianie enzymów lizosomalnych oraz syntezę i uwalnianie chemicznych mediatorów zapalenia. Powoduje zmniejszenie rozszerzalności i przepuszczalności naczyń włosowatych, zmniejszenie przylegania leukocytów do



	śródbłonka naczyń włosowatych, co prowadzi zarówno do zahamowania migracji leukocytów jak i tworzenia obrzęków. Nasila syntezę lipomoduliny, inhibitora fosfolipazy A2 uwalniającej kwas arachidonowy z błony fosfolipidowej, z jednoczesnym hamowaniem jego syntezy.
--	---

\* patrz aneks - rozdz. 7.2.; \*\* szpiczak mnogi to podtyp chłoniaka; brak bardziej szczegółowych danych w ChPL.

### 7.3.8.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny prednizonu.

Tab. 89. Status rejestracyjny prednizonu.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia: 28 sierpnia 1990 r. (1 i 5 mg)/ 04 marca 1999 r. (10 i 20 mg). Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 grudnia 2013 r. Pozwolenie nr: R/1706 (1 mg), R/2970 (5 mg), 4053 (10 mg), 4054 (20 mg).
Zarejestrowane wskazania do stosowania w leczeniu MM	Choroby nowotworowe (jako leczenie paliatywne, łącznie z odpowiednim leczeniem przeciwnowotworowym), m.in. chłoniaki u dorosłych
Status leku sierocego	Brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

### 7.3.8.2 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Układowe zakażenia grzybicze.

### 7.3.8.3 Przedawkowanie

Nawet bardzo duże dawki kortykosteroidów nie powodują zwykle objawów ostrego przedawkowania. Doniesień na temat ostrego zatrucia tymi związkami brak. Długotrwałe stosowanie kortykosteroidów może powodować bardzo liczne zaburzenia, charakterystyczne dla nadmiernej aktywności hormonów kory nadnerczy, w tym zaburzenia psychiczne, nieprawidłowe odkładanie się tkanki tłuszczowej, retencję płynów, zwiększenie masy ciała, nadmierne owłosienie, trądzik, rozstępy skórne, wzrost ciśnienia krwi, zaburzenia odporności, osteoporozę, wrzód trawienny. W ostrym przedawkowaniu zaleca się opróżnienie żołądka poprzez wymioty lub płukanie. Nie ma swoistego antidotum. Leczenie ostrego przedawkowania polega na podtrzymaniu czynności życiowych.

### 7.3.8.4 Działania niepożądane

Krótkotrwałe stosowanie prednizonu, podobnie jak innych kortykosteroidów, tylko wyjątkowo prowadzi do działań niepożądanych. Ryzyko działań niepożądanych, podanych poniżej dotyczy przede wszystkim pacjentów, otrzymujących prednizon długotrwałe.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane (częstość nieznana) obserwowane u pacjentów leczonych prednizonem.

Tab. 90. Działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych prednizonem.

Częstość nieznana
<p>Wtórna niedoczynność kory nadnerczy i przysadki (u pacjentów leczonych dawkami powyżej 5 mg na dobę), szczególnie w sytuacjach stresowych, jak choroba, uraz, zabieg operacyjny; zespół Cushinga; zahamowanie wzrostu u dzieci; zaburzenia cyklu miesięczkowego; zmniejszona tolerancja węglowodanów; ujawnienie cukrzycy i zwiększone zapotrzebowanie na insulinę i doustne leki hipoglikemizujące u pacjentów z jawną cukrzycą; hirsutyzm.</p> <p>Ujemny bilans azotowy, hiperglikemia, glukozuria, wzrost masy ciała, zwiększone łaknienie, zaburzenia naczyń, zespoły zakrzepowo-zatorowe.</p> <p>Zaburzenia psychiczne Najczęściej pojawiają się w ciągu pierwszych 2 tygodni leczenia; mogą wystąpić objawy schizofrenii, manii lub majaczenie; występują u 15 do 50% pacjentów; są zależne od dawki, występują najczęściej u pacjentów leczonych dawkami 40 mg prednizonu na dobę; najbardziej podatne na wystąpienie objawów są kobiety i pacjenci z toczniem rumieniowatym</p> <p>Wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego z tarczą zastoinową (guz mózgu rzekomy - najczęściej u dzieci, zwykle po zbyt szybkim zmniejszeniu dawki, objawami są bóle głowy, niewyraźne lub podwójne widzenie); drgawki; zawroty głowy; bóle głowy.</p> <p>Nieostre widzenie.</p> <p>Zaćma podtorebkowa tylna (2,5 do 60% pacjentów, najczęściej a według wielu doniesień tylko u dzieci; może cofnąć się po zaprzestaniu leczenia, lub konieczne może być leczenie chirurgiczne); wzrost ciśnienia śródgałkowego; jaskra (zwykle po leczeniu trwającym co najmniej 1 rok); wytrzeszcz.</p> <p>Wrzód trawienny i jego następstwa: perforacje, krwawienia; perforacje jelita grubego lub cienkiego, szczególnie u pacjentów ze stanem zapalnym w obrębie jelit; zapalenie trzustki; wzdęcia; wrzodziejące zapalenie przetyku, zaburzenia trawienia.</p> <p>Rozstępy skórne, trądzik, zaburzone gojenie ran; wybroczyny i wylewy krwawe; rumień; nasilone pocenie. Inne reakcje skórne: alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy.</p> <p>Twardzinowy przełom nerkowy, osłabienie mięśni, miopatia steroidowa (częściej występuje u kobiet; zwykle rozpoczyna się od mięśni obręczy biodrowej i rozszerza się na proksymalne mięśnie barku i ramienia; rzadko dotyczy mięśni oddechowych), utrata masy mięśniowej, osteoporoza, kompresyjne złamania kręgosłupa, aseptyczna martwica głowy kości udowej i ramiennej, patologiczne złamania kości długich.</p> <p>Bradykardia.</p>

### 7.3.9 Cisplatyna

W skład „koszyka” terapii stosowanych we wnioskowanej populacji dla ELR wchodzi schemat schemat DT-PACE, tj. deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid i etopozyd. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące cisplatyny na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej w Rejestrze Produktów Leczniczych (Rejestr PL) dla preparatu Cisplatinum Accord® (Cisplatinum Accord ChPL). Dane dotyczące deksametazonu, talidomidu, cyklofosfamidu, doksorubicyny i etopozydu przedstawiono w aneksie odpowiednio w rozdz. 7.3.3, 7.3.6, 7.3.5, 7.3.10, 7.3.11.

Tab. 91. Charakterystyka substancji wchodzącej w skład komparatora - cisplatyna.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie	Cisplatinum Accord® refundowany jako: koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol 10 ml, 50 ml lub 100 ml*
Kod ATC i nazwa grupy	Inne leki przeciwnowotworowe, związki platyny, kod ATC: L01XA01.
Substancja czynna	Cisplatyna
Wskazanie dotyczące szpiczaka plazmocytozowego	Brak wskazania MM w ChPL, ale w Polsce refundowana w leczeniu szpiczaka mnogiego.
Dawkowanie w szpiczaku plazmocytozowym	Typowa dawka stosowanej w skojarzeniu wynosi 20 mg/m <sup>2</sup> pc. lub więcej, raz na 3 do 4 tygodni.**
Droga podania	Dożylnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Cisplatyna jest lekiem przeciwnowotworowym zawierającym platynę. Cisplatyna ma właściwości biochemiczne podobne do dwufunkcyjnych środków alkilujących. Lek hamuje syntezę DNA przez wytwarzanie wewnątrz- i międzyłańcuchowych wiązań krzyżowych w DNA. W mniejszym stopniu hamowana jest również synteza białka i RNA.</p> <p>Chociaż głównym mechanizmem działania cisplatyny wydaje się być hamowanie syntezy DNA, inne mechanizmy, w tym wzmocnienie immunogenności guza, mogą być zaangażowane w jej aktywność przeciwnowotworową. Cisplatyna ma również właściwości immunosupresyjne, zwiększające wrażliwość na promieniowanie i przeciwdrobnoustrojowe.</p> <p>Wydaje się, że cisplatyna nie jest swoista dla cyklu komórkowego ani fazy. Poza komórkami nowotworowymi, tkankami docelowymi są głównie tkanki charakteryzujące się szybką proliferacją komórek, takie jak szpik kostny, błona śluzowa przewodu pokarmowego i gonady.</p>

\* inne refundowane preparaty cisplatyny w Polsce patrz aneks - rozdz. 7.2.; \*\* brak danych w ChPL odnośnie do dawkowania w MM.

### 7.3.9.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny cisplatyny.

Tab. 92. Status rejestracyjny cisplatyny.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia: 20.01.2011 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29.04.2016 r. Pozwolenie nr: 17743.
Zarejestrowane wskazania do stosowania w leczeniu MM	Brak wskazania MM w ChPL, ale w Polsce refundowana w leczeniu szpiczaka mnogiego.
Status leku sierocego	Brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

### 7.3.9.2 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, lub inne związki zawierające platynę.
- Cisplatyna powoduje nefrotoksyczność, która może mieć charakter kumulacyjny. Jest zatem przeciwwskazana u pacjentów z wcześniej istniejącymi zaburzeniami czynności nerek.
- Wykazano również, że cisplatyna ma skumulowane działanie neurotoksyczne (w szczególności ototoksyczne) i nie należy jej podawać pacjentom z wcześniej występującym uszkodzeniem słuchu.
- Cisplatyna jest również przeciwwskazana u pacjentów z mielosupresją oraz u osób odwodnionych.
- Pacjentki otrzymujące cisplatynę nie powinny karmić piersią.
- Jednoczesne podawanie szczepionki przeciw żółtej febrze jest przeciwwskazane.

### 7.3.9.3 Przedawkowanie

Ostre przedawkowanie cisplatyny może powodować niewydolność nerek oraz wątroby, ciężką toksyczność neurosensoryczną (głuchota), toksyczne działanie na oko (w tym odwarstwienie siatkówki), znaczną mielosupresję, oporne na leczenie nudności i wymioty i (lub) zapalenie nerwu. Może również dojść do zgonu.

Czynność nerek, czynność układu krążenia i morfologia krwi powinny być codziennie monitorowane w celu oceny potencjalnej toksyczności dla tych układów. Należy dokładnie monitorować stężenie magnezu i wapnia w surowicy, podobnie jak objawy przedmiotowe i przedmiotowe spontanicznego pobudzenia mięśni. W przypadku wystąpienia objawowej tężyczki należy zastosować uzupełnienie elektrolitów. Po ostrym przedawkowaniu należy codziennie kontrolować aktywność enzymów wątrobowych w surowicy i stężenie kwasu moczowego.

Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania cisplatyny. Hemodializa jest skuteczna, nawet częściowo, do 3 godzin po podaniu. Rozpoczęcie hemodializy po 4 godzinach od przedawkowania ma niewielki wpływ na eliminację cisplatyny z organizmu ze względu na jej szybkie i silne wiązanie z białkami osocza.

Leczenie w przypadku przedawkowania polega na zastosowaniu ogólnych środków wspomagających.

Jeśli podczas przedłużającej się mielosupresji wystąpi gorączka, po uzyskaniu posiewu należy wdrożyć odpowiednią antybiotykoterapię.

### 7.3.9.4 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi cisplatyny były zaburzenia hematologiczne (leukopenia, trombocytopenia i niedokrwistość), żołądkowo-jelitowe (jadłowstręt, nudności, wymioty i biegunka), zaburzenia ucha (uszkodzenie słuchu), zaburzenia czynności nerek (niewydolność nerek, nefrotoksyczność, hiperurykemia) i gorączka.

U około jednej trzeciej pacjentów po podaniu pojedynczej dawki cisplatyny zgłaszano ciężkie toksyczne działania na nerki, szpik kostny i uszy. Działania te są zwykle zależne od dawki i kumulują się. Ototoksyczność może być cięższa u dzieci.

#### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono bardzo częste ( $\geq 1/10$ ) i częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu cisplatyny do obrotu.

Tab. 93. Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu cisplatyny do obrotu.

Bardzo często	Często
Zahamowanie czynności szpiku kostnego, trombocytopenia, leukopenia, niedokrwistość Hiponatremia	Posocznica Zaburzenia rytmu serca, bradykardia Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

### 7.3.10 Doksorubicyna

W skład „koszyka” terapii stosowanych we wnioskowanej populacji dla ELR wchodzi schemat schemat DT-PACE, tj. deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid i etopozyd. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące doksorubicyny na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej w Rejestrze Produktów Leczniczych (Rejestr PL) dla preparatu Adriblastina PFS® (Adriblastina PFS ChPL). Dane dotyczące deksametazonu, talidomidu, cisplatyny, cyklofosfamidu i etopozydu przedstawiono w aneksie odpowiednio w rozdz. 7.3.3, 7.3.6, 7.3.9, 7.3.5, 7.3.11.

Tab. 94. Charakterystyka substancji wchodzącej w skład komparatora - doksorubicyna.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie	Adriblastina PFS® refundowana jako: roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiolka po 25 lub 5 ml*
Kod ATC i nazwa grupy	Antracykliny i związki pochodne, kod ATC: L01DB02.
Substancja czynna	Doksorubicyna
Wskazanie dotyczące szpiczaka plazmocytozowego	Wskazana jest w leczeniu szpiczaka mnogiego.**
Dawkowanie w szpiczaku plazmocytozowym	W przypadku stosowania doksorubicyny jednocześnie z innymi lekami cytotoksycznymi o potencjalnie podobnej toksyczności zalecana dawka w jednym cyklu wynosi od 30 do 60 mg/m <sup>2</sup> pc.**
Droga podania	Dożylnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Doksorubicyna jest cytotoksycznym antybiotykiem antracyklinowym izolowanym z hodowli <i>Streptomyces peucetius</i> var. <i>caesius</i> . Uważa się, że wpływ cytotoksyczny doksorubicyny na komórki nowotworów złośliwych i jej toksyczne działanie na różne narządy są związane ze zdolnością doksorubicyny do

	interkalacji zasad nukleinowych oraz do wiązania się z lipidami błony komórkowej. Interkalacja hamuje replikację nukleotydów i działanie polimeraz DNA i RNA. Ważnym mechanizmem działania cytotoksycznego doksorubicyny wydaje się jej interakcja z topoisomerazą II prowadząca do powstania rozszczepialnych kompleksów z DNA.
--	--

\* inne refundowane preparaty doksorubicyny w Polsce patrz aneks - rozdz. 7.2.; \*\* brak szczegółów w ChPL oraz danych odnośnie do dawkowania konkretnie w MM.

### 7.3.10.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny doksorubicyny.

Tab. 95. Status rejestracyjny doksorubicyny.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia: 20 grudnia 1999 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04 października 2013r. Pozwolenie nr: 4710.
Zarejestrowane wskazania do stosowania w leczeniu MM	Wskazana jest w leczeniu szpiczaka mnogiego.
Status leku sierocego	Brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

### 7.3.10.2 Przeciwwskazania

Leczenie doksorubicyną jest przeciwwskazane u pacjentów z:

- nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, lub inne antracykliny lub antracenodiony;
- długotrwałym zahamowaniem czynności szpiku kostnego;
- z ciężką niewydolnością wątroby;
- z ciężką niewydolnością mięśnia sercowego;
- po niedawno przeżytym zawale serca;
- z ciężką arytmia;
- po przeżytym leczeniu maksymalnymi skumulowanymi dawkami doksorubicyny, daunorubicyny, epirubicyny, idarubicyny i (lub) innymi antracyklinami i antracenodionami.

### 7.3.10.3 Przedawkowanie

Ostre przedawkowanie doksorubicyny prowadzi do ciężkiego zahamowania czynności szpiku (objawiającego się głównie leukopenią i małopłytkowością), zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego (głównie zapalenia błony śluzowej) i ostrych zmian w sercu.

### 7.3.10.4 Działania niepożądane

W poniższej tabeli przedstawiono bardzo częste ( $\geq 1/10$ ) i częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu doksorubicyny.

Tab. 96. Działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu doksorubicyny.

Bardzo często	Często
Zakażenie Leukopenia, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość Zmniejszenie łaknienia Zapalenie błony śluzowej lub jamy ustnej, biegunka, wymioty, nudności Erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa, tysienie Gorączka, osłabienie, dreszcze Zmniejszenie frakcji wyrzutowej, nieprawidłowy zapis EKG, nieprawidłowa aktywność aminotransferaz, zwiększenie masy ciała	Posocznica Zapalenie spojówek Zastoinowa niewydolność serca, tachykardia zatokowa Zapalenie przetyku, ból brzucha Pokrzywka, wysypka, nadmierna pigmentacja skóry, nadmierna pigmentacja paznokci Reakcja w miejscu wstrzyknięcia

### 7.3.11 Etopozyd

W skład „koszyka” terapii stosowanych we wnioskowanej populacji dla ELR wchodzi schemat schemat DT-PACE, tj. **deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid i etopozyd**. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące etopozydu na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej w Rejestrze Produktów Leczniczych (Rejestr PL) dla preparatu Etopozyd Accord® (Etopozyd Accord ChPL). Dane dotyczące deksametazonu, talidomidu, doksorubicyny, cisplatyny i cyklofosfamidu przedstawiono w aneksie odpowiednio w rozdz. 7.3.3, 7.3.6, 7.3.10, 7.3.9, 7.3.5.

Tab. 97. Charakterystyka substancji wchodzącej w skład komparatora - etopozyd.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie	Etopozyd Accord® refundowany jako:, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiolka po 5, 10 lub 20 ml*
Kod ATC i nazwa grupy	Cytostatyki, alkaloidy roślinne i inne produkty naturalne, pochodne podofilotoksyny, kod ATC: L01CB01.
Substancja czynna	Etopozyd
Wskazanie dotyczące szpiczaka plazmocytozowego	Brak wskazania MM w ChPL, ale w Polsce refundowany w leczeniu szpiczaka mnogiego.
Dawkowanie w szpiczaku plazmocytozowym	Zalecane dla dorosłych pacjentów dawki leku Etopozyd Accord to 50 do 100 mg/m <sup>2</sup> pc./dobę (w równoważnikach etopozydu) w dniach 1. do 5. lub 100 do 120 mg/m <sup>2</sup> pc./dobę w dniach 1., 3. i 5. co 3 do 4 tygodni w skojarzeniu z innymi lekami wskazanymi do stosowania w przypadku leczonej choroby.**

<b>Droga podania</b>	Dożylnie
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Główny efekt działania etopozydu wydaje się mieć miejsce w późnej części fazy S i wczesnej części fazy G2 cyklu komórkowego u ssaków. Obserwuje się dwa rodzaje odpowiedzi w zależności od wielkości dawki: w dużych stężeniach (>10 µg/ml lub wyższych) komórki rozpoczynające mitozę rozpuszczają się; w małych stężeniach (0,3 do 10 µg/ml) komórki powstrzymywane są od przejścia do profazy. Zespół mikrotubul pozostaje nienaruszony. Dominującym makromolekularnym efektem działania etopozydu wydaje się być rozerwanie łańcucha podwójnego w wyniku interakcji z topoizomerazą II DNA lub tworzenia się wolnych rodników. Wykazano, że etopozyd powoduje zatrzymanie metafazy w fibroblastach u kurcząt.

\* inne refundowane preparaty etopozydu w Polsce patrz aneks - rozdz. 7.2.; \*\* brak danych w ChPL odnośnie do dawkowania w MM.

### 7.3.11.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny bendamustyny.

Tab. 98. Status rejestracyjny bendamustyny.

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia: 03.11.2014 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 0.11.2019 r. Pozwolenie nr: 22168.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania w leczeniu MM</b>	Brak wskazania MM w ChPL, ale w Polsce refundowany w leczeniu szpiczaka mnogiego.
<b>Status leku sierocego</b>	Brak
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Brak

### 7.3.11.2 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Laktacja.
- Jednoczesne przyjęcie szczepionki przeciwko żółtej febrze lub innych żywych szczepionek jest przeciwwskazane u pacjentów z obniżoną odpornością.

### 7.3.11.3 Przedawkowanie

Dożylnie podawanie dawki 2,4 do 3,5 mg/m<sup>2</sup> przez 3 dni powodowało ostre zapalenie błony śluzowej i miotoksyczność. Zgłaszano przypadki ciężkiej toksyczności dla wątroby oraz kwasicy metabolicznej po podawaniu dawki dożylniej etopozydu większej niż zalecana. Nie ma specyficznego antidotum. Leczenie powinno być objawowe i wspomagające, a pacjent powinien być pod ścisłą obserwacją. Etopozyd i jego metabolity nie są usuwane w procesie dializy.



### 7.3.11.4 Działania niepożądane

Ograniczające wielkość dawki zahamowanie czynności szpiku to najwyższy stopień toksyczności związany z terapią etopozydem. W badaniach klinicznych, w których etopozyd stosowany był samodzielnie w łącznej dawce wynoszącej  $\geq 450 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ , najczęściej występującymi reakcjami niepożądanymi o jakimkolwiek stopniu ciężkości były leukopenia (91%), neutropenia (88%), niedokrwistość (72%), trombocytopenia (23%), astenia (39%), nudności i (lub) wymioty (37%), wypadanie włosów (33%) oraz dreszcze i (lub) gorączka (24%).

#### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono bardzo częste ( $\geq 1/10$ ) i częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) działania niepożądane odnotowane w badaniach klinicznych nad etopozydem oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Tab. 99. Działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych etopozydem.

Bardzo często	Często
niedokrwistość, leukopenia, mielosupresja, neutropenia, trombocytopenia	zakażenia
ból brzucha, jadłowstręt, zaparcia, nudności i wymioty	ostra białaczka
zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększone stężenie bilirubiny, hepatotoksyczność	reakcje anafilaktyczne
wypadanie włosów, przebarwienia skóry	zawroty głowy
astenia, złe samopoczucie	arytmia, zawał mięśnia sercowego
	nadciśnienie, przemijające niedociśnienie skurczowe w następstwie szybkiego dożylnego podania leku
	biegunka, zapalenie błon śluzowych (w tym zapalenie jamy ustnej i przetyku)
	świąd, wysypka, pokrzywka
	wynaczynienie, zapalenie żyły

## Spis rysunków

Rys. 1. Zmniejszający się ORR w kolejnych liniach terapii u pacjentów opornych na mAb w badaniu MAMMOTH (Gandhi 2019a). .....	27
Rys. 2. Liczba zachorowań na szpiczaka plazmocytoowego i nowotwory z komórek plazmatycznych według grup wieku w Polsce w 2021 r. (KRN raporty).....	30
Rys. 3. Liczba zgonów na szpiczaka plazmocytoowego i nowotwory z komórek plazmatycznych według grup wieku w Polsce w 2021 r. (KRN raporty). .....	31
Rys. 4. Rozkład wieku pacjentów w programach lekowych w Polsce w 2022 r. (MPZ). .....	31
Rys. 5. Algorytm postępowania leczniczego u chorych z noworozpoznanym szpiczakiem plazmocytoowym (PGSz 2022/23). .....	47
Rys. 6. Schemat leczenia chorych po pierwszym nawrocie szpiczaka plazmocytoowego (IMWG 2021). .....	77
Rys. 7. Schemat leczenia chorych po drugim i kolejnym nawrocie szpiczaka plazmocytoowego (IMWG 2021). .....	78
Rys. 8. II linia leczenia chorych ze szpiczakiem plazmocytoowym, którzy otrzymali uprzednio lenalidomid, bortezomib, deksametazon lub terapię oparte na daratumumabie (EHA-ESMO 2021). .....	79
Rys. 9. III i kolejne linie leczenia chorych ze szpiczakiem plazmocytoowym (EHA-ESMO 2021). .....	80

## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).....	13
Tab. 2. Czynniki zwiększające ryzyko szpiczaka plazmocytoowego (Iskierka-Jażdżewska 2015, Szpiczak przewodnik, APD Sarclisa – Zlecenie nr 87/2022). ....	16
Tab. 3. Zmodyfikowane kryteria narządowego uszkodzenia związanego ze szpiczakiem plazmocytoowym (SLiM CRAB; PGSz 2022/23). ....	19
Tab. 4. Kryteria rozpoznania gammapatii monoklonalnej o nieokreślonym znaczeniu (MGUS) i szpiczaka bezobjawowego (PGSz 2022/23). ....	20
Tab. 5. Grupy ryzyka cytogenetycznego (PGSz 2022/23). ....	21
Tab. 6. Stopnie zaawansowania szpiczaka plazmocytoowego wg ISS/ R-ISS i R2-ISS oraz przeżycie w poszczególnych stadiach (PGSz 2022/23). ....	24
Tab. 7. Znaczenie kliniczne i częstość występowania aberracji cytogenetycznych w szpiczaku plazmocytoowym (PGSz 2022/23). ....	25
Tab. 8. Wskaźniki odpowiedzi i PFS wraz ze wzrostem oporności na klasy leków (Costa 2023). ....	26
Tab. 9. Przeżycia 5-letnie pacjentów u chorych na szpiczaka w Polsce (NFZ raporty).* .....	28
Tab. 10. Łączne przeżycia pacjentów ze szpiczakiem rozpoznanym w 2016 r., którzy w latach 2016-2018 byli leczeni chemioterapią dedykowaną szpiczakowi (NFZ szpiczak).* .....	29
Tab. 11. Epidemiologia szpiczaka mnogiego w Polsce w 2022 r. (GLOBOCAN 2022 PL). ....	30
Tab. 12. Dane dotyczące przechodzenia pacjentów do kolejnych linii leczenia na podstawie zagranicznych rejestrów (Darzalex BIA, AOTMiT BiP). ....	32
Tab. 13. Odsetki RRMM w USA i UE (Kantar 2021a, Kantar 2021b). ....	33
Tab. 14. Liczba rozpoznanych osób ze szpiczakiem plazmocytoowym w Polsce (NFZ szpiczak). ....	33
Tab. 15. Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub/i współistniejącym ICD-10: C90.0 oraz leczonych w programie lekowym B.54 wg danych NFZ (AWA Kyprolis; AOTMiT BiP). ....	34
Tab. 16. Liczba pacjentów objęta programem leczenia szpiczaka plazmocytoowego (MPZ). ....	34
Tab. 17. Chorobowość okresowa na szpiczaka plazmocytoowego i nowotwory z komórek plazmatycznych (C90) w latach 2000-2020 w Polsce (KRN raporty). ....	35
Tab. 18. Zachorowalność i umieralność na szpiczaka plazmocytoowego i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 2000-2021 w Polsce (KRN raporty). ....	37
Tab. 19. Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.54 w latach 2017-2023 oraz leczonych bortezomibem w ramach katalogu chemioterapii (AWA TEKLI, Uchwały Rady NFZ). ....	39
Tab. 20. Liczebność populacji docelowej dla Talvey, Tecvayli, Pepaxti, Carvykti, Nexpovio, Abecma i Blenrep (AOTMiT BiP). ....	39
Tab. 21. Wagi niesprawności w szpiczaku plazmocytoowym wg GBD 2019 (Lancet 2020, TLI teklistamab). ....	41
Tab. 22. Wartości użyteczności według linii leczenia w MM. ....	42
Tab. 23. Szpiczak plazmocytoowy - obciążenie chorobą w Polsce w 2019 r. w różnych grupach wiekowych (IHME GBD).....	43

Tab. 24. Program lekowy: B.54 Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (MPZ).....	45
Tab. 25. Definicje odpowiedzi na leczenie wg IMWG dla postaci wydzielających szpiczaka (PGSz 2022/23). .....	49
Tab. 26. Schematy leczenia chorych z nawrotowym/opornym szpiczakiem plazmocytoowym (PGSz 2022/23). .....	53
Tab. 27. Odsetki pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym otrzymujących kolejne linie leczenia według opinii ekspertów klinicznych (AOTMiT BIP). .....	58
Tab. 28. Liczba osób objętych programem lekowym leczenia szpiczaka plazmocytoowego zgodnie ze sprawozdaniami NFZ w ostatnich latach (Uchwały Rady NFZ).....	58
Tab. 29. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.....	61
Tab. 30. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	84
Tab. 31. Schemat dawkowania elranatamabu. ....	85
Tab. 32. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego. ....	86
Tab. 33. Działania niepożądane u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym leczonych elranatamabem w zalecanej dawce w badaniu MagnetisMM-3.....	87
Tab. 34. Wnioskowany sposób finansowania.....	90
Tab. 35. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	90
Tab. 36. Wnioskowana cena preparatu Elrexio® (bez RSS). ....	95
Tab. 37. Proponowana cena preparatu Elrexio® z RSS. ....	95
Tab. 38. Najnowsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia chorych ze szpiczakiem plazmocytoowym (AOTMiT BIP). ....	99
Tab. 39. Rekomendacje refundacyjne dla ELR. ....	112
Tab. 40. Kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.54: Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego. ....	115
Tab. 41. Podsumowanie miejsca terapii refundowanych w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (Obwieszczenie MZ). ....	123
Tab. 42. Struktura leczenia w populacji chorych z TCE RRMM w oparciu o badanie ankietowe. ....	125
Tab. 43. Charakterystyka substancji wchodzącej w skład komparatora (EPd) - elotuzumab. ....	126
Tab. 44. Zalecany schemat dawkowania elotuzumabu w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem. ....	128
Tab. 45. Status rejestracyjny elotuzumabu. ....	128
Tab. 46. Działania niepożądane u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym leczonych elotuzumabem.....	129
Tab. 47. Charakterystyka substancji wchodzącej w skład komparatora (Pd, PVd) - pomalidomid. ....	130
Tab. 48. Status rejestracyjny pomalidomidu. ....	132
Tab. 49. Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych pomalidomidem po wprowadzeniu go do obrotu.....	133
Tab. 50. Charakterystyka substancji wchodzącej w skład komparatora (Kd, KRd) - karfilzomib. ....	136

Tab. 51. Status rejestracyjny karfilzomibu. ....	137
Tab. 52. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych dla karfilzomibu. ....	139
Tab. 53. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu (DVd, DRd) - daratumumab. ....	141
Tab. 54. Status rejestracyjny daratumumabu. ....	143
Tab. 55. Działania niepożądane u pacjentów leczonych daratumumabem. ....	145
Tab. 56. Charakterystyka substancji wchodzącej w skład komparatora (IsaPd) - isatuksymab. ....	147
Tab. 57. Status rejestracyjny isatuksymabu. ....	148
Tab. 58. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych izatuksymabem w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem (ICARIA-MM). ....	150
Tab. 59. Charakterystyka substancji wchodzącej w skład komparatora (IRd) - iksazomib. ....	150
Tab. 60. Status rejestracyjny iksazomibu. ....	151
Tab. 61. Działania niepożądane zgłoszone u pacjentów leczonych iksazomibem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (wszystkie stopnie nasilenia, stopień 3. i stopień 4.). ....	153
Tab. 62. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S). ....	157
Tab. 63. Preparaty finansowane ze środków publicznych w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego w Polsce w ramach katalogu B (Obwieszczenie MZ). ....	169
Tab. 64. Preparaty finansowane ze środków publicznych w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego w Polsce w ramach katalogu C (Obwieszczenie MZ). ....	170
Tab. 65. Preparaty finansowane ze środków publicznych w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego w Polsce w ramach katalogu A1 (Obwieszczenie MZ). ....	179
Tab. 66. Talidomid finansowany ze środków publicznych w Polsce w rozpoznaniu C90.0 wg Zarządzenia nr 10/2024/DGL (Zarządzenia Prezesa NFZ). ....	181
Tab. 67. Charakterystyka substancji wchodzącej w skład komparatora (Rd) - lenalidomid. ....	182
Tab. 68. Status rejestracyjny lenalidomidu. ....	183
Tab. 69. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, deksametazonem lub melfalanem i prednizonem. ....	185
Tab. 70. Charakterystyka substancji wchodzącej w skład komparatora - bortezomib. ....	187
Tab. 71. Status rejestracyjny bortezomibu. ....	189
Tab. 72. Działania niepożądane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących bortezomib w badaniach klinicznych i wszystkie działania niepożądane po wprowadzeniu produktu do obrotu niezależnie od wskazania. ....	190
Tab. 73. Charakterystyka substancji wchodzącej w skład komparatora - deksametazon. ....	192
Tab. 74. Status rejestracyjny deksametazonu. ....	193
Tab. 75. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych dla deksametazonu (wszystkie wskazania). ....	195
Tab. 76. Charakterystyka substancji wchodzącej w skład komparatora - bendamustyna. ....	196
Tab. 77. Status rejestracyjny bendamustyny. ....	197

Tab. 78. Działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych bendamustyny chlorowodorkiem.....	199
Tab. 79. Charakterystyka substancji wchodzącej w skład komparatora - cyklofosfamid. .	199
Tab. 80. Status rejestracyjny cyklofosfamidu. ....	200
Tab. 81. Działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych cyklofosfamidem. ....	201
Tab. 82. Charakterystyka substancji wchodzącej w skład komparatora - talidomid.....	202
Tab. 83. Status rejestracyjny talidomidu. ....	203
Tab. 84. Działania niepożądane zgłaszane w kluczowym badaniu klinicznym talidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu. ...	204
Tab. 85. Charakterystyka substancji wchodzącej w skład komparatora - melfalan. ....	205
Tab. 86. Status rejestracyjny melfalanu. ....	205
Tab. 87. Działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych melfalanem.....	206
Tab. 88. Charakterystyka substancji wchodzącej w skład komparatora - prednizon. ....	207
Tab. 89. Status rejestracyjny prednizonu.....	208
Tab. 90. Działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych prednizonem. ....	209
Tab. 91. Charakterystyka substancji wchodzącej w skład komparatora - cisplatyna. ....	210
Tab. 92. Status rejestracyjny cisplatyny. ....	210
Tab. 93. Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu cisplatyny do obrotu.....	212
Tab. 94. Charakterystyka substancji wchodzącej w skład komparatora - doksorubicyna...	212
Tab. 95. Status rejestracyjny doksorubicyny. ....	213
Tab. 96. Działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu doksorubicyny. ....	214
Tab. 97. Charakterystyka substancji wchodzącej w skład komparatora - etopozyd. ....	214
Tab. 98. Status rejestracyjny bendamustyny. ....	215
Tab. 99. Działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych etopozydem. ....	216

## Bibliografia

- Adriblastina PFS ChPL** Rejestr produktów leczniczych. Charakterystyka produktu leczniczego. Adriblastina PFS (doksorubicyna). <https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp 04.02.2024 r.].
- Alkeran ChPL** Rejestr produktów leczniczych. Charakterystyka produktu leczniczego. Alkeran (melfalan). <https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp 04.02.2024 r.].
- Analiza kliniczna** ██████████ Elranatamab (Elrexio®) w nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczaku mnogim. Analiza kliniczna. Warszawa, 2024.
- Analiza wpływu na budżet** ██████████ Elranatamab (Elrexio®) w nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczaku mnogim. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2024.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- AOTMiT BIP** Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [dostęp: 15.04.2024 r.].
- APD Sarclisa** Certara, INAR. Produkt leczniczy Sarclisa® (izatuksymab) w skojarzeniu z karfilzomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytowym – analiza problemu decyzyjnego. Kraków, maj 2022 r. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7826-87-2022-zlc>
- ASCO/CCO 2019** Mikhael J., Ismaila N., Cheung M. C., Costello C., Dhodapkar M. V., et al., Treatment of Multiple Myeloma: ASCO AND CCO Joint Clinical Practice Guideline, Journal of Clinical Oncology, 2019, 37, 14, 1228-1263.
- ASCO 2021** Nathwani N, Bertamini L, Banerjee R, Gay F, Shah N, Krishnan A. When and How to Treat Relapsed Multiple Myeloma. Published at [ascopubs.org](http://ascopubs.org) on May 18, 2021; DOI [https://doi.org/10.1200/EDBK\\_320129](https://doi.org/10.1200/EDBK_320129).
- Bal 2021** Bal, S., Malek, E., Kansagra, A., Usmani, S., Vij, R., Godby, K., Cornell, R., Kang, Y., Umyarova, E., Giri, S., Chhabra, S., Liedtke, M., Callander, N., Hari, P., Kumar, S.K., Costa, L., 2021. Treatment outcomes of triple class refractory multiple myeloma: a benchmark for new therapies | Leukemia. Leukemia 36, 877-880.
- Bendamustine Accord ChPL** Rejestr produktów leczniczych. Charakterystyka produktu leczniczego. Bendamustine Accord (bendamustyna). <https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp 04.02.2024 r.].
- Bessou 2023** Bessou, A., Colin, X., De Nascimento, J., Sopwith, W., Ferrante, S., Gorsh, B., Gutierrez, B., Sansbury, L., Willson, J., Sapra, S., Paka, P., Wang, F., 2023. Assessing the treatment pattern, health care resource utilisation, and economic burden of multiple myeloma in France using the Système National des Données de Santé (SNDS) database: a retrospective cohort study. Eur. J. Health Econ. HEPAC Health Econ. Prev. Care 24, 321-333.
- BIA Kyprolis 2018** MAHTA. Kyprolis® (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (plazmocytoym) w II, III i IV linii leczenia. 25 kwietnia 2018. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/020/AW/020\\_AW\\_4\\_OT.4331.4.2018\\_KYPROLIS\\_\[karfilzomib\]\\_szpiczak\\_mnogi\\_2018.05.23.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/AW/020_AW_4_OT.4331.4.2018_KYPROLIS_[karfilzomib]_szpiczak_mnogi_2018.05.23.pdf) [dostęp 24.07.2020 r.].

<b>Bortezomib Adamed ChPL</b>	Rejestr produktów leczniczych. Charakterystyka produktu leczniczego. Bortezomib Adamed (bortezomib). <a href="https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public">https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public</a> [dostęp 04.02.2024 r.].
<b>Bruno 2020</b>	Bruno AS, Willson JL, Opalinska JM, Nelson JJ, Lunacsek OE, Stafkey-Mailey DR, Willey JP. (2020) Recent real-world treatment patterns and outcomes in US patients with relapsed/refractory multiple myeloma. <i>Expert Review of Hematology</i> 13(9):1017-1025.
<b>CADTH ELR</b>	CADTH. Elranatamab, <a href="https://www.cadth.ca/elranatamab">https://www.cadth.ca/elranatamab</a> [dostęp 08.02.2024 r.].
<b>Carita 2020</b>	Fundacja Carita im. Wiesławy Adamiec. Dostęp do nowoczesnych terapii lekowych w szpiczaku plazmocytowym. Polska vs Europa. Maj 2020, <a href="http://debata-szpiczak.pl/raport-szpiczak.pdf">http://debata-szpiczak.pl/raport-szpiczak.pdf</a> [dostęp 05.08.2021 r.].
<b>Carlson 2018</b>	Carlson JJ ,et al. Cost-effectiveness of Drugs to Treat Relapsed/Refractory Multiple Myeloma in the United States. <i>J Manag Care Spec Pharm.</i> 2018 Jan;24(1):29-38. doi: 10.18553/jmcp.2018.24.1.29.
<b>Chari 2019a</b>	Chari, Ajai, Romanus, D., DasMahapatra, P., Hoole, M., Lowe, M., Curran, C., Campbell, S., Bell, J.A., 2019a. Patient-Reported Factors in Treatment Satisfaction in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). <i>The Oncologist</i> 24, 1479-1487.
<b>Choon-Quinones 2020</b>	Choon-Quinones, M., Zelei, T., Barnett, M., Keown, P., Durie, B., Kalo, Z., Almasi, T., Harousseau, J.-L., Hose, D., Sanguinetti, C., 2020. Exploring the True Cost of Multiple Myeloma [P-10]. <i>Am J Hematol</i> 95, 3-34.
<b>Cisplatinum Accord ChPL</b>	Rejestr produktów leczniczych. Charakterystyka produktu leczniczego. Cisplatinum Accord (cisplatyna). <a href="https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public">https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public</a> [dostęp 04.02.2024 r.].
<b>Colson 2015</b>	Colson, K., 2015. Treatment-related symptom management in patients with multiple myeloma: a review. <i>Support Care Cancer</i> 23, 1431-45.
<b>Coriu 2018</b>	Coriu D, Dytfeld D, Niepel D, Spicka I, Markuljak I, Mihaylov G, Kolonic SO, Fink L, Toka KS, Björklöf K. (2018) Real-world multiple myeloma management practice patterns and outcomes in six Central and Eastern European countries. <i>Polish Archives of Internal Medicine.</i>
<b>Costa 2023</b>	Costa, Luciano J., Godby, K.N., Ravi, G., Giri, S., Bal, S., 2023. Drug class refractoriness, not number of prior lines of therapy, properly classify patients with relapsed and refractory multiple myeloma. <i>BJ Haem</i> 200, 824-827.
<b>Darzalex BIA</b>	HTA Consulting. Analiza wpływu na budżet. Daratumumab (Darzalex®) stosowany podskórnym w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytowego. Wersja 2.0. Kraków - grudzień 2020, <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/064/AW/64_AW_OT.4231.18.2021_Darzalex_BIA.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/064/AW/64_AW_OT.4231.18.2021_Darzalex_BIA.pdf</a>
<b>Darzalex ChPL</b>	European Medicines Agency. Darzalex (daratumumab). Charakterystyka Produktu Leczniczego. <a href="https://www.ema.europa.eu/">https://www.ema.europa.eu/</a> [dostęp 15.04.2024 r.].
<b>Dechow 2022</b>	Dechow, T., Aldaoud, A., Behlendorf, T., Knauf, W., Eschenburg, H., Groschek, M., Hansen, R., Söling, U., Grebhardt, S., Siebenbach, H.U., Vannier, C., Potthoff, K., 2022. Pomalidomide plus dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma: Final results of the non-interventional study POSEIDON and comparison with the pivotal phase 3 clinical trials. <i>Eur. J. Haematol.</i> 108, 133-144.
<b>Delforge 2021</b>	Delforge, M., Vekemans, M.-C., Anguille, S., Depaus, J., Meuleman, N., van de Velde, A., Vande Broek, I., Strens, D., 2021. Real-World Outcomes for Standard-of-Care Treatments in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. Presented at the 63rd ASH Annual Meeting and Exposition, ASH.



<b>Demezón ChPL</b>	Rejestr produktów leczniczych. Charakterystyka produktu leczniczego. Demezón (deksametazon). <a href="https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public">https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public</a> [dostęp: 04.02.2024 r.].
<b>Despiégel 2018</b>	Despiégel, N., Touboul, C., Flinois, A., Saba, G., Suzan, F., Gonzalez-McQuire, S., Bonnetain, F., 2019. Health-Related Quality of Life of Patients With Multiple Myeloma Treated in Routine Clinical Practice in France. Clin. Lymphoma Myeloma Leuk. 19, e13-e28.
<b>Dexamethasone Krka ChPL</b>	Rejestr produktów leczniczych. Charakterystyka produktu leczniczego. Dexamethasone KRKA (deksametazon). <a href="https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public">https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public</a> [dostęp 04.02.2024 r.].
<b>Dhanasiri 2021</b>	Dhanasiri, S., Hollier-Hann, G., Stothard, C., Dhanda, D.S., Davies, F.E., Rodriguez-Otero, P., 2021. Treatment Patterns and Outcomes in Triple-Class Exposed Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: Findings From the Multinational ITEMISE Study. Clin. Ther. 43, 1983-1996.e3.
<b>EHA-ESMO 2021</b>	Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, Delforge M, Hájek R, Schjesvold F, Cavo M, Goldschmidt H, Facon T, Einsele H, Boccadoro M, San-Miguel J, Sonneveld P, Mey U. Multiple Myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. Hemasphere. 2021 Feb 3;5(2):e528.
<b>Engelhardt 2020</b>	Engelhardt M, Ihorst G, Singh M, Rieth A, Saba G, Pellan M, Lebioda A. (2021) Real-World Evaluation of Health-Related Quality of Life in Patients With Multiple Myeloma From Germany. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia 21(2):e160-e175
<b>Elrexio ChPL</b>	European Medicines Agency. Elrexio (elranatamab). Charakterystyka Produktu Leczniczego. <a href="https://www.ema.europa.eu/">https://www.ema.europa.eu/</a> [dostęp 15.04.2024 r.].
<b>EMN 2019</b>	Mateos MV, Ludwig H, Bazarbachi A, et al. Insights on Multiple Myeloma Treatment Strategies. Hemasphere. 2019 Feb; 3(1): e163.
<b>Empliciti ChPL</b>	European Medicines Agency. Empliciti (elotuzumab). Charakterystyka Produktu Leczniczego. <a href="https://www.ema.europa.eu/">https://www.ema.europa.eu/</a> [dostęp 15.04.2024 r.].
<b>Encorton ChPL</b>	Rejestr produktów leczniczych. Charakterystyka produktu leczniczego. Encorton (prednizon). <a href="https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public">https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public</a> [dostęp 04.02.2024 r.].
<b>Endoxan ChPL</b>	Rejestr produktów leczniczych. Charakterystyka produktu leczniczego. Endoxan (cyklfosfamid). <a href="https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public">https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public</a> [dostęp 04.02.2024 r.].
<b>Etopozyd Accord ChPL</b>	Rejestr produktów leczniczych. Charakterystyka produktu leczniczego. Etopozyd Accord (etopozyd). <a href="https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public">https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public</a> [dostęp 04.02.2024 r.].
<b>EU/3/13/1153</b>	European Medicines Agency. Orphan Maintenance Assessment Report. Darzalex (daratumumab) Treatment of plasma cell myeloma EU/3/13/1153 Sponsor: Janssen-Cilag International N.V. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/darzalex-orphan-maintenance-assessment-report-post-authorisation_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/darzalex-orphan-maintenance-assessment-report-post-authorisation_en.pdf</a> [dostęp 24.07.2020 r.].
<b>FDA Guidance 2018</b>	Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. December 2018. <a href="https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-cancer-drugs-and-biologics">https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-cancer-drugs-and-biologics</a> [dostęp 24.07.2020 r.].

- Gandhi 2019a** Gandhi, U.H., Cornell, R.F., Lakshman, A., Gahvari, Z.J., McGehee, E., Jagosky, M.H., Gupta, R., Varnado, W., Fiala, M.A., Chhabra, S., Malek, E., Mansour, J., Paul, B., Barnstead, A., Kodali, S., Neppalli, A., Liedtke, M., Narayana, S., Godby, K.N., Kang, Y., Kansagra, A., Umyarova, E., Scott, E.C., Hari, P., Vij, R., Usmani, S.Z., Callander, N.S., Kumar, S.K., Costa, L.J., 2019a. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia* 33, 2266-2275.
- G-BA ELR** Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Elranatamab (Multiples Myelom, rezidiv und refraktär, nach mind. 3 Vortherapien), <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1051/> [dostęp 08.02.2024 r.].
- Ghanem 2022** Ghanem B, Shi L. The Economic Burden of CAR T Cell Therapies Ciltacabtagene Autoleucl and Idecabtagene Vicleucl for the Treatment of Adult Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma in the US, wrzesień 2022, <https://doi.org/10.1007/s40259-022-00557-3>.
- GLOBOCAN 2022** World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory, Multiple Myeloma, GLOBOCAN 2022. <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/35-multiple-myeloma-fact-sheet.pdf> [dostęp 15.04.2024 r.].
- GLOBOCAN 2022 PL** World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory, Poland, GLOBOCAN 2022. <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/616-poland-fact-sheet.pdf> [dostęp 15.04.2024 r.].
- Goel 2023** Goel, U., Charalampous, C., Kapoor, P., Binder, M., Buadi, F.K., Dingli, D., Dispenzieri, A., Fonder, A., Gertz, M.A., Gonsalves, W.I., Hayman, S.R., Hobbs, M.A., Hwa, Y.L., Kourelis, T., Lacy, M.Q., Leung, N., Lin, Y., Warsame, R.M., Kyle, R.A., Rajkumar, S.V., Kumar, S.K., 2023. Defining drug/drug class refractoriness vs lines of therapy in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 13, 1-4.
- Gonzalez 2018** Gonzalez-McQuire, S., Yong, K., Leleu, H., Mennini, F.S., Flinois, A., Gazzola, C., Schoen, P., Campioni, M., DeCosta, L., Fink, L., 2018. Healthcare resource utilization among patients with relapsed multiple myeloma in the UK, France, and Italy. *J. Med. Econ.* 21, 450-467.
- Goyal 2023** Goyal, R., Frugier, G., Rombi, J., Esterberg, L., Davis, K., Hlavacek, P., Ren, J., Schepart, A., Aydin, D., DiBonaventura, M., 2023. Treatment patterns of triple-class refractory (TCR) multiple myeloma (MM) across the United States (US), Canada, and western Europe: A real-world observational chart review study. *J. Clin. Oncol.*
- Graczyk 2009** Graczyk M, Pyszora A, Krajnik M. Trudności w opiece paliatywnej u chorych z rozpoznaniem szpiczakiem plazmocytowym. *Medycyna Paliatywna w Praktyce* 2009, 3, 1: 1-11.
- Hajek 2018** Hájek R, Jarkovsky J, Maisnar V, Pour L, Špička I, Minařík J, Gregora E, Kessler P, Sýkora M, Fraňková H, Campioni M, DeCosta L, Treur M, Gonzalez-McQuire S, Bouwmeester W. (2018) Real-world Outcomes of Multiple Myeloma: Retrospective Analysis of the Czech Registry of Monoclonal Gammopathies. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 18(6):e219-e240.
- HAS ELR** Has-Sante. ELRANATAMAB PFIZER (elranatamab) - Myélome multiple. DÉCISION D'ACCÈS PRÉCOCE - Mis en ligne le 10 févr. 2023, [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3411556/fr/elranatamab-pfizer-elranatamab-myelome-multiple](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3411556/fr/elranatamab-pfizer-elranatamab-myelome-multiple) [dostęp 08.02.2024 r.].
- Hatswell 2019** Hatswell AJ, et al. Frequentist and Bayesian meta-regression of health state utilities for multiple myeloma incorporating systematic review and analysis of individual patient data. *Health Econ.* 2019 May;28(5):653-665. doi: 10.1002/hec.3871. Epub 2019 Feb 20.

- Hematoonkologia ELR** Polska Grupa Szpiczakowa, hematoonkologia.pl. Elranatamab otrzymał przyspieszone zatwierdzenie w leczeniu opornego i nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego. <https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa/id/6309-elranatamab-otrzymal-przyspieszone-zatwierdzenie-w-leczeniu-opornego-i-nawrotowego-szpiczak> [dostęp 29.02.2024 r.].
- Hematoonkologia 2023** Polska Grupa Szpiczakowa, hematoonkologia.pl. Eksperti: Największe wyzwanie w szpiczaku to pacjenci nawrotowi z opornością na dotychczasowe leczenie. Nadzieje w nowych terapiach. <https://hematoonkologia.pl/aktualnosci/news/id/6079-eksperti-najwieksze-wyzwanie-w-szpiczaku-to-pacjenci-nawrotowi-z-opornoscia-na-dotychczasowe-leczenie-nadzieje-w-nowych-terapiach> [dostęp 15.06.2023 r.].
- Hlavecek 2023** Hlavecek P, et al. Medicare characteristics, treatment, cost and survival in triple class exposed relapsed or refractory multiple myeloma. *Future Oncol.* 2023 Apr;19(11):775-787. doi: 10.2217/fon-2022-1018. Epub 2023 May 3.
- IHME GBD** The Institute fo Health Metrics and Evaluations. Global Burden Disease. <http://www.healthdata.org/gbd> [dostęp 15.04.2024 r.].
- Imnovid ChPL** European Medicines Agency. Imnovid (pomalidomde). Charakterystyka Produktu Leczniczego. <https://www.ema.europa.eu/> [dostęp: 15.04.2024 r.]
- IMWG 2021** Moreau P, Kumar SK, San Miguel J, Davies F, Zamagni E, Bahlis N, Ludwig H, Mikhael J, Terpos E, Schjesvold F, Martin T, Yong K, Durie BGM, Facon T, Jurczyszyn A, Sidana S, Raje N, van de Donk N, Lonial S, Cavo M, Kristinsson SY, Lentzsch S, Hajek R, Anderson KC, João C, Einsele H, Sonneveld P, Engelhardt M, Fonseca R, Vangsted A, Weisel K, Baz R, Hungria V, Berdeja JG, Leal da Costa F, Maiolino A, Waage A, Vesole DH, Ocio EM, Quach H, Driessen C, Bladé J, Leleu X, Riva E, Bergsagel PL, Hou J, Chng WJ, Mellqvist UH, Dytfeld D, Harousseau JL, Goldschmidt H, Laubach J, Munshi NC, Gay F, Beksac M, Costa LJ, Kaiser M, Hari P, Boccadoro M, Usmani SZ, Zweegman S, Holstein S, Sezer O, Harrison S, Nahi H, Cook G, Mateos MV, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol.* 2021 Mar;22(3):e105-e118.
- Iskierka-Jażdżewska 2015** Iskierka-Jażdżewska E, Jamroziak K. Etiologia i patogenezę szpiczaka plazmocytoowego. *Hematologia* 2015;6(3):245-63.
- IQWiG 2022** IQWiG, 2022. Idecabtagen vicleucel (multiple myeloma) Evaluation according to § 35a paragraph 1 sentence 11 SGB V [IQWiG Reports = No. 1320].
- IZWOZ 2019** Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia. Koszty nowych technologii lekowych w leczeniu najczęściej diagnozowanych nowotworów. Prognoza 2019-2021. Warszawa 2019, [https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user\\_upload/user\\_upload/Koszty\\_nowych\\_tehnologii\\_lekowych\\_w\\_leczeniu\\_najczesciej\\_diagnozowanych\\_nowotworow.\\_Prognoza\\_2019-2021.pdf](https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/user_upload/Koszty_nowych_tehnologii_lekowych_w_leczeniu_najczesciej_diagnozowanych_nowotworow._Prognoza_2019-2021.pdf) [dostęp 05.08.2021 r.].
- Jakubowiak 2017** Jakubowiak, A.J., Bahlis, N.J., Raje, N.S., Costello, C., Dholaria, B.R., Solh, M.M., Levy, M.Y., Tomasson, M.H., Dube, H., Damore, M.A., Jiang, S., Basu, C., Skoura, A., Chan, E.M., Trudel, S., Chu, M.P., Gasparetto, C.J., Dalovisio, A.P., Sebag, M., Lesokhin, A.M., 2022. Elranatamab, a BCMA-targeted T-cell redirecting immunotherapy, for patients with relapsed or refractory multiple myeloma: Updated results from MagnetisMM-1. *Journal of Clinical Oncology*, pp. 8014-8014.
- Jordan 2014** Jordan, K., Proskorovsky, I., Lewis, P., Ishak, J., Payne, K., Lordan, N., Kyriakou, C., Williams, C.D., Peters, S., Davies, F.E., 2014. Effect of general symptom level, specific adverse events, treatment patterns, and patient characteristics on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: results of a European, multicenter cohort study. *Support. Care Cancer* 22, 417-426.
- Kamal 2020** Kamal, M., Wang, X.S., Shi, Q., Zyczynski, T.M., Davis, C., Williams, L.A., Lin, H.-K., Garcia-Gonzalez, A., Cleeland, C.S., Orlowski, R., 2020. Symptom

- burden and its functional impact in patients with “symptomatic” relapsed or refractory multiple myeloma. *Support. Care Cancer Off. J. Multinat. Assoc. Support. Care Cancer*.
- Kanas 2021** Kanas, G., Clark, O., Keeven, K., Nersesyan, K., Sansbury, L., Hoge, C., 2021. Estimate of multiple myeloma patients by line of therapy in the USA: population-level projections 2020-2025. *Future Oncol. Lond. Engl.* 17, 921-930.
- Kantar 2021a** Kantar, 2021a. CancerMPact® Treatment Architecture Multiple Myeloma, EU5.
- Kantar 2021b** Kantar, 2021b. CancerMPact® Treatment Architecture Multiple Myeloma, US v1.1.
- Kim 2021** Kim, C., Braunlin, M., Mehta, B., Payne, R., 2021. Outcomes of Triple-Class (proteasome inhibitor, immunomodulator, CD38 monoclonal antibody) Exposed Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) in United States (US) Real-World Practice. Presented at the 63rd ASH Annual Meeting and Exposition, ASH.
- Kumar 2016** Kumar, S., Paiva, B., Anderson, K.C., Durie, B., Landgren, O., Moreau, P., Munshi, N., Lonial, S., Bladé, J., Mateos, M.-V., Dimopoulos, M., Kastritis, E., Boccadoro, M., Orłowski, R., Goldschmidt, H., Spencer, A., Hou, J., Chng, W.J., Usmani, S.Z., Zamagni, E., Shimizu, K., Jagannath, S., Johnsen, H.E., Terpos, E., Reiman, A., Kyle, R.A., Sonneveld, P., Richardson, P.G., McCarthy, P., Ludwig, H., Chen, W., Cavo, M., Harousseau, J.-L., Lentzsch, S., Hillengass, J., Palumbo, A., Orfao, A., Rajkumar, S.V., Miguel, J.S., Avet-Loiseau, H., 2016. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 17, e328-e346.
- Kumar 2017** Kumar, S.K., Dimopoulos, M.A., Kastritis, E., Terpos, E., Nahi, H., Goldschmidt, H., Hillengass, J., Leleu, X., Beksac, M., Alsina, M., Oriol, A., Cavo, M., Ocio, E.M., Mateos, M.V., O'Donnell, E.K., Vij, R., Lokhorst, H.M., van de Donk, N.W.C.J., Min, C., Mark, T., Turesson, I., Hansson, M., Ludwig, H., Jagannath, S., Delforge, M., Kyriakou, C., Hari, P., Mellqvist, U., Usmani, S.Z., Dytfeld, D., Badros, A.Z., Moreau, P., Kim, K., Otero, P.R., Lee, J.H., Shustik, C., Waller, D., Chng, W.J., Ozaki, S., Lee, J.-J., de la Rubia, J., Eom, H.S., Rosinol, L., Lahuerta, J.J., Sureda, A., Kim, J.S., Durie, B.G.M., 2017. Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: a multicenter IMWG study. *Leukemia* 31, 2443-2448.
- KRN raporty** Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp: 09.04.2024 r.]
- KRN - szpiczak** Krajowy Rejestr Nowotworów. Szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych. <http://onkologia.org.pl/szpiczak-mnogi-nowotwory-komerek-plazmatycznych/> [dostęp: 01.07.2022 r.]
- Kyprolis ChPL** European Medicines Agency. Kyprolis (karfilzomib). <https://www.ema.europa.eu/> [dostęp 15.04.2024 r.]
- Lancet 2020** GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020 Oct 17;396(10258):1204-1222. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
- Lee 2023** Lee, H.C., Ramasamy, K., Weisel, K., Abonour, R., Hardin, J.W., Rifkin, R.M., Ailawadhi, S., Terebelo, H.R., Durie, B.G.M., Tang, D., Joshi, P., Liu, L., Jou, Y.-M., Che, M., Hernandez, G., Narang, M., Toomey, K., Gasparetto, C., Wagner, L.I., Jagannath, S., 2023. Treatment Patterns, Survival, Quality of Life, and Healthcare Resource Use Among Patients With Triple-Class Refractory Multiple Myeloma in US Clinical Practice: Findings From the Connect MM Disease Registry. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 23, 112-122.

- Lesokhin 2023 (MagnetisMM-3)** Lesokhin AM, et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. *Nat Med.* 2023 Aug 15. doi: 10.1038/s41591-023-02528-9. Online ahead of print.
- Madduri 2021** Madduri, D., Hagiwara, M., Parikh, K., Pelletier, C., Delea, T., Kee, A., Chari, A., 2021. Real-world treatment patterns, healthcare use and costs in triple-class exposed relapsed and refractory multiple myeloma patients in the USA. *Future Oncol.* 17, 503-515.
- Maisnar 2022** Maisnar, V., Pour, L., Spicka, I., Jelinek, T., Minarik, J., Jungova, A., Stork, M., Straub, J., Radocha, J., Pika, T., Pospisilova, L., Nair, S., Kunovszki, P., Hajek, R., 2022. Patient Characteristics, Treatment Patterns and Outcomes in Triple-Class Exposed Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients, a Retrospective Observational Study Using Czech Registry Data. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* S2152265022017189.
- Mateos 2022a** Mateos, Maria-Victoria, Bahlis, N.J., Costa, L.J., Perrot, A., Pei, L., Rubin, M.L., Lantz, K., Sun, W., Jaffe, M., Kobos, R., Nooka, A.K., 2022a. MajesTEC-3: Randomized, phase 3 study of teklistamab plus daratumumab versus investigator's choice of daratumumab, pomalidomide, and dexamethasone or daratumumab, bortezomib, and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *J. Clin. Oncol.* 40, TPS8072-TPS8072.
- Mayo 2023** Mayo Clinic. mSMART. Mayo Stratification for Myeloma And Risk-adapted Therapy. Relapsed Myeloma. Version 7. Last reviewed Feb 2023. <https://www.msma.org/mm-treatment-guidelines> [dostęp 29.06.2023 r.].
- Merola 2018** Merola, D., Yong, C., Noga, S.J., Shermock, K.M., 2018. Costs Associated with Productivity Loss Among U.S. Patients Newly Diagnosed with Multiple Myeloma Receiving Oral Versus Injectable Chemotherapy. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* 24, 1019-1026.
- Miguel 2013** Miguel JS, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 Oct;14(11):1055-1066. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70380-2. Epub 2013 Sep 3.
- Mikhael 2020** Mikhael, J., 2020. Treatment Options for Triple-class Refractory Multiple Myeloma. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 20, 1-7.
- MP szpiczak** Medycyna praktyczna, interna. Giannopoulos K, Dmoszyńska A. Szpiczak plazmocytowy (szpiczak mnogi, MM). 12 sierpnia 2019. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.15>. [dostęp 23.07.2020 r.]
- MPZ** Mapy Potrzeb Zdrowotnych. Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych. <https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3405> [dostęp 06.02.2024 r.].
- MSAG 2022** Medical Scientific Group (MSAG) to the Myeloma Foundation Australia (MFA). Quach H, Prince HM, Harrison S on behalf of MSAG. Clinical Practice Guideline: Multiple Myeloma, Update June 2022.
- MZ Fundusz** Ministerstwo Zdrowia. Fundusz Medyczny. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/fund-medyczny> [dostęp 29.06.2023 r.].
- NCCN 2024** National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Multiple Myeloma. Version 3.2024. <http://www.nccn.org> [dostęp: 09.04.2024 r.]
- NCI 2023** National Cancer Institute. Plasma Cell Neoplasms (Including Multiple Myeloma) Treatment (PDQ®)-Health Professional Version. Updated: April 14, 2023. [https://www.cancer.gov/types/myeloma/hp/myeloma-treatment-pdq#\\_219](https://www.cancer.gov/types/myeloma/hp/myeloma-treatment-pdq#_219) [dostęp 29.06.2023 r.]
- NCI SEER** National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html> [dostęp 27.07.2020 r.]

<b>NCPE ELR</b>	NCPE. Elranatamab (Elrexio®). HTA ID: 23066, <a href="https://www.ncpe.ie/elranatamab-elrexio-hta-id-23066/">https://www.ncpe.ie/elranatamab-elrexio-hta-id-23066/</a> [dostęp 08.02.2024 r.].
<b>NFZ szpiczak</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia. Szpiczak plazmocytowy (mnogi). Ocena jakości informacyjnej rejestru kontraktowego. 31.12.2019. <a href="https://zdrowedane.nfz.gov.pl/course/view.php?id=55">https://zdrowedane.nfz.gov.pl/course/view.php?id=55</a> [dostęp 24.06.2023 r.].
<b>NHCI ELR</b>	Zorginstituut Nederland Overzicht geneesmiddelen in de sluis, <a href="https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscan-geneesmiddelen/sluis-voor-dure-geneesmiddelen/overzicht-geneesmiddelen-in-de-sluis">https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/programmas-en-samenwerkingsverbanden/horizonscan-geneesmiddelen/sluis-voor-dure-geneesmiddelen/overzicht-geneesmiddelen-in-de-sluis</a> [dostęp 08.02.2024 r.].
<b>NICE 2018</b>	National Institute for Health and Care Excellence. Myeloma: diagnosis and management [NG35]. 10 February 2016. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ng35/chapter/Recommendations#managing-relapsed-multiple-myeloma">https://www.nice.org.uk/guidance/ng35/chapter/Recommendations#managing-relapsed-multiple-myeloma</a> , dostęp: 01.07.2019 r.
<b>NICE ELR</b>	National Institute for Health and Care Excellence. Elranatamab for treating relapsed or refractory multiple myeloma after 3 therapies [ID4026]. In development [GID-TA10918]Expected publication date: 28 February 2024. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10918">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10918</a> [dostęp 29.06.2023 r.]
<b>NICE leki</b>	National Institute for Health and Care Excellence, <a href="https://www.nice.org.uk/search?q=myeloma&amp;ndt=Guidance">https://www.nice.org.uk/search?q=myeloma&amp;ndt=Guidance</a> [dostęp 28.06.2023 r.]
<b>NICE TA658</b>	National Institute for Health and Care Excellence. Isatuximab with pomalidomide and dexamethasone for treating relapsed or refractory multiple myeloma: TA658. Committee papers. February 2024.
<b>NIK 2018</b>	Najwyższa Izba Kontroli. Dostępność i efekty leczenia NOWOTWORÓW. Informacja o wynikach kontroli. KZD.462.001.2017 Nr ewid. 175/2017/megainfo/KZD. Warszawa 2018, <a href="https://www.nik.gov.pl/aktualnosci/jak-skuteczniej-zapobiegac-i-leczyc-niko-walce-z-nowotworami.html">https://www.nik.gov.pl/aktualnosci/jak-skuteczniej-zapobiegac-i-leczyc-niko-walce-z-nowotworami.html</a> [dostęp 05.08.2021 r.].
<b>Nikolaou 2022</b>	Nikolaou, A., Hogeia, C., Samyshkin, Y., Maiese, E.M., Sansbury, L., Oguz, M., Cid-Ruzafa, J., Kapoor, R., Wang, F., 2022. An Epidemiology Model for Estimating the Numbers of US Patients With Multiple Myeloma by Line of Therapy and Treatment Exposure. <i>Value Health</i> 25, 1977-1985.
<b>Ninlaro ChPL</b>	European Medicines Agency. Ninlaro (ixazomib). Charakterystyka Produktu Leczniczego. <a href="https://www.ema.europa.eu/">https://www.ema.europa.eu/</a> [dostęp 15.04.2024 r.].
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r., <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych">https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych</a> [dostęp 02.04.2024 r.].
<b>Olry de Labry Lima 2019</b>	Olry de Labry Lima A, Gimeno-Ballester V, Ríos Tamayo R, Epstein D, Matas Hoces A, Ríos Sánchez E, García Mochón L, Alegre-Del Rey EJ. Cost-effectiveness of lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma who have undergone autologous transplant of hematopoietic progenitor cells. <i>Bone Marrow Transplant</i> . 2019 Nov;54(11):1908-1919. doi: 10.1038/s41409-019-0574-5. Epub 2019 May 31. PMID: 31150015.
<b>Palumbo 2015a</b>	Palumbo, A., Avet-Loiseau, H., Oliva, S., Lokhorst, H.M., Goldschmidt, H., Rosinol, L., Richardson, P., Caltagirone, S., Lahuerta, J.J., Facon, T., Bringhen, S., Gay, F., Attal, M., Passera, R., Spencer, A., Offidani, M., Kumar, S., Musto, P., Lonial, S., Petrucci, M.T., Orlowski, R.Z., Zamagni, E., Morgan, G., Dimopoulos, M.A., Durie, B.G.M., Anderson, K.C., Sonneveld, P., San Miguel, J., Cavo, M., Rajkumar, S.V., Moreau, P., 2015a. Revised International

- Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J. Clin. Oncol.* 33, 2863-2869.
- Pfizer 2022** Pfizer's Elranatamab Receives FDA and EMA Filing Acceptance, <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizers-elranatamab-receives-fda-and-ema-filing-acceptance> [dostęp 27.06.2023 r.]
- PGSz 2021** Giannopoulos K, Jamroziak K, Usnarska-Zubkiewicz L, Dytfeld D, Jurczyszyn A, Walewski J, Lech-Marańda E, Walter-Croneck A, Pieńkowska-Grela B, Wróbel T, Charliński G, Jędrzejczak WW, Małkowski B, Druzd-Sitek A, Robak T, Mańko J, Giebel S, Czepko R, Meder J, Dmoszyńska A. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2021. <https://hematoonkologia.pl/edukacja/news/id/4420-zalecenia-polskiej-grupy-szpiczakowej-dotyczące-rozpoznawania-i-leczenia-szpiczaka-plazmocytoowego-oraz-innych-dyskrazji-plazmocytoowych-na-rok-2021> [dostęp 22.02.2021 r.]
- PGSz 2022/23** Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych na rok 2022/23. Polska Grupa Szpiczakowa 2023.
- PTOK 2020** Giannopoulos K i in. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), Polska Unia Onkologii (PUO). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2019 rok. Jamroziak K. Szpiczak plazmocytoowy. Publikacja w dniu 26.05.2020. <http://onkologia.zalecenia.med.pl/> [dostęp 06.08.2021 r.].
- Rajkumar 2011** Rajkumar S. V., Harousseau JH., Durie B., Anderson K. C., Dimopoulos M., Kyle R., Blade J., Richardson P., Orlowski R., Siegel D., Jagannath S., Facon T., Avet-Loiseau H., Lonial S., Palumbo A., Zonder J., Ludwig H., Vesole D., Sezer O., Munshi N. C., San Miguel J., on behalf of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1, Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1, *Blood*, 2011, 117(18), 4691-4695.
- Rajkumar 2020** Rajkumar SV. Multiple Myeloma: 2020 update on Diagnosis, Risk-stratification and Management. *Am J Hematol.* 2020 May;95(5):548-567.
- Ramsenthaler 2016** Ramsenthaler, C., Kane, P., Gao, W., Siegert, R.J., Edmonds, P.M., Schey, S.A., Higginson, I.J., 2016a. Prevalence of symptoms in patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Haematol.* 97, 416-429.
- Ramsenthaler 2016b** Ramsenthaler, C., Osborne, T.R., Gao, W., Siegert, R.J., Edmonds, P.M., Schey, S.A., Higginson, I.J., 2016b. The impact of disease-related symptoms and palliative care concerns on health-related quality of life in multiple myeloma: a multi-centre study. *BMC Cancer* 16, 427.
- Rejestr PL** Charakterystyki Produktów Leczniczych, <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [dostęp 04.02.2024 r.].
- Rekomendacja nr 106/2012** Rekomendacja nr 106/2012 z dnia 12 listopada 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Thalidomide Celgene (talidomid) kapsułki twarde, 50 mg, 28 szt. (2 blistry po 14 kapsulek), EAN 5909990652976 we wskazaniu: Thalidomide Celgene w połączeniu z melfalanem i prednizonem w leczeniu pierwszego rzutu nieleczzonego szpiczaka plazmocytoowego u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/082/REK/RP\\_106\\_2012\\_Talidomid.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/082/REK/RP_106_2012_Talidomid.pdf) [dostęp 18.03.2020 r.].
- Revlimid ChPL** European Medicines Agency. Revlimid (lenalidmid). Charakterystyka Produktu Leczniczego. <https://www.ema.europa.eu/> [dostęp 15.04.2024 r.].

<b>Rozporządzenie MZ</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U. 2023 poz. 2345.
<b>Sarclisa ChPL</b>	European Medicines Agency. Sarclisa (isatuximab). Charakterystyka Produktu Leczniczego. <a href="https://www.ema.europa.eu/">https://www.ema.europa.eu/</a> [dostęp 15.04.2024 r.].
<b>Shah 2020</b>	Shah N, Aiello J, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of multiple myeloma. <i>Journal for Immunotherapy of Cancer</i> 2020;8(2).
<b>SITC app</b>	Society for Immunotherapy of Cancer (SITC). SITC Immunotherapy Guidelines. Clinical Practice Guidelines Mobile App. <a href="https://www.sitcancer.org/research/cancer-immunotherapy-guidelines/myeloma">https://www.sitcancer.org/research/cancer-immunotherapy-guidelines/myeloma</a> [dostęp 29.06.2023 r.].
<b>Song 2016</b>	Song, X., Cong, Z., Wilson, K., 2016. Real-world treatment patterns, comorbidities, and disease-related complications in patients with multiple myeloma in the United States. <i>Curr Med Res Opin</i> 32, 95-103.
<b>Sonneveld 2016</b>	Sonneveld, P., Broijl, A., 2016. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. <i>Haematologica</i> 101, 396-406.
<b>Szczeklik 2022</b>	Interna Szczeklika 2022. Zespół red. P. Gajewski i in. <i>Medycyna Praktyczna</i> , Kraków 2022.
<b>Szpiczak przewodnik</b>	Myeloma euronet. Szpiczak. Niezbędny Przewodnik dla Pacjentów, Bliskich, Przyjaciół. <a href="http://www.szpiczak.org.pl">www.szpiczak.org.pl</a> · <a href="http://www.myeloma-euronet.org">www.myeloma-euronet.org</a>
<b>Tang 2021</b>	ng, D., Parameswaran Hari, Karthik Ramasamy, Katja Weisel, Prashant Joshi, Liang Liu, MS, Min Che, Gabriela Hernandez, Rafat Abonour, 2021. Real-World Treatment Patterns and Clinical, Economic, and Humanistic Burden in Triple-Class Refractory Multiple Myeloma: Analysis of the Connect® Multiple Myeloma (MM) Disease Registry. Presented at the 63rd ASH Annual Meeting and Exposition, ASH.
<b>Thalidomide BMS ChPL</b>	European Medicines Agency. Thalidomide BMS (thalidomide). <a href="https://www.ema.europa.eu/">https://www.ema.europa.eu/</a> [dostęp 04.02.2024 r.]
<b>TLI 2021</b>	Agencja Oceny Technologii Lekowych i Taryfikacji. Wykaz technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności: <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/tli/7310-wykaz-tli">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/tli/7310-wykaz-tli</a> [dostęp 26.06.2023 r.].
<b>TLI 2022</b>	Agencja Oceny Technologii Lekowych i Taryfikacji. Wykaz technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności: <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/tli/7669-wykaz-tli-2022">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/tli/7669-wykaz-tli-2022</a> [dostęp 26.06.2023 r.].
<b>TLI 2023</b>	Agencja Oceny Technologii Lekowych i Taryfikacji. Wykaz technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności: <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/tli/8010-wykaz-tli-2023">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/tli/8010-wykaz-tli-2023</a> [dostęp 26.06.2023 r.].
<b>TLI teklistamab</b>	Analiza Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Tecvayli (teklistamab) we wskazaniu: do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej trzy wcześniejsze terapie, w tym lek immunomodulujący, inhibitor proteasomu i przeciwciało anty-CD38, i u których stwierdzono progresję choroby w trakcie ostatniej terapii. Opracowanie analityczne. Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023. Nr: 27/2023. Data ukończenia: 10.03.2023.



<b>Uchwały NFZ</b>	<b>Rady</b>	Uchwały Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia. <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/">https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/</a> [dostęp: 15.04.2024 r.].
<b>Ustawa refundacyjna</b>		Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ust. <a href="https://orka.sejm.gov.pl/proc9.nsf/ustawy/3408_u.htm">https://orka.sejm.gov.pl/proc9.nsf/ustawy/3408_u.htm</a> [dostęp 12.09.2023 r.].
<b>van Agthoven 2004</b>		van Agthoven M, et al. A cost-utility analysis comparing intensive chemotherapy alone to intensive chemotherapy followed by myeloablative chemotherapy with autologous stem-cell rescue in newly diagnosed patients with stage II/III multiple myeloma; a prospective randomised phase III study. <i>Eur J Cancer</i> . 2004 May;40(8):1159-69. doi: 10.1016/j.ejca.2004.01.019.
<b>Varughese 2022</b>		Varughese, P., Smith, R., Xue, M., Dorrow, N., Hoge, C., Maiese, Eric.M., Buckingham, T., 2022. Real-world treatment patterns and outcomes of triple-class treated patients with multiple myeloma in the United States. <i>Expert Rev. Hematol.</i> 0, 1-10.
<b>Vij 2017</b>		Vij, R., Chen, C.A., Popov, S., Durie, B., Cook, G., Zyczynski, T., Davis, C., Goldschmidt, H., 2017. Treatment Patterns and Associated Outcomes in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma in the US and Non-US Countries: Findings from Preamble.
<b>Wang 2021</b>		Wang, F., Gorsh, B., DerSarkissian, M., Paka, P., Bhak, R., Boytsov, N., Zichlin, M.L., Sansbury, L., Yee, C.W., Ferrante, S., Khanal, A., Noman, A., Duh, M.S., 2021. Treatment Patterns and Outcomes of Patients with Double-Class Refractory or Triple-Class Refractory Multiple Myeloma: A Retrospective US Electronic Health Record Database Study. <i>Blood</i> 138, 2705-2705.
<b>Wang 2022</b>		Wang, P.F., Yee, C.W., Gorsh, B., Zichlin, M.L., Paka, P., Bhak, R.H., Boytsov, N., Khanal, A., Noman, A., DerSarkissian, M., Ferrante, S., Duh, M.S., 2022. Treatment patterns and overall survival of patients with double-class and triple-class refractory multiple myeloma: a US electronic health record database study. <i>Leuk. Lymphoma</i> 1-9.
<b>WHO Statistics</b>	<b>Health</b>	World Health Organization. Health statistics and information systems. <a href="https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/">https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/</a> [dostęp 24.06.2023 r.]
<b>Yong 2016</b>		Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, Safaei R, Karlin L, Mateos M-V, Raab MS, Schoen P, Cavo M. (2016) Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. <i>Br J Haematol</i> 175(2):252-264.
<b>Zarządzenia Prezesa NFZ</b>		Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenia Prezesa NFZ, <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/">https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/</a> [dostęp 26.06.2023 r.].