



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Opracowanie dotyczące zmiany dostępności
refundacyjnej produktów leczniczych zawierających
substancję czynną pomalidomid
z programu lekowego B.54:
„Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytowego
(ICD-10 C90.0)”
do katalogu leków refundowanych w chemioterapii**

Opracowanie nr: OT.422.0.60.2024

Data ukończenia: 22 listopada 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (Imnovid, Empliciti), Janssen-Cilag International NV (Tecvyli), Takeda Pharma A/S (Ninlaro), Sanofi Winthrop Industrie (Sarclisa)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmioty, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (Imnovid, Empliciti), Janssen-Cilag International NV (Tecvyli), Takeda Pharma A/S (Ninlaro), Sanofi Winthrop Industrie (Sarclisa)

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

99%CI	przedział wiarygodności prognozy
AE	analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APA	apalutamid
APD	analiza problemu decyzyjnego
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB / BIA	analiza wpływu na system ochrony zdrowia (ang. <i>budget-impact analysis</i>)
BEVA	bewacyzumab
BOR/V	bortezomib
C	cyklofosfamid
CAR/K	karfilzomib
CT / TK	tomografia komputerowa
DARA/D	daratumumab
DEX/d	deksametazon
DOX	doksorubicyna
ELO	elotuzumab
ESMO	European Society for Medical Oncology
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób – rewizja 10 (ang. <i>International Classification of Diseases, 10th revision</i>)
ISA	izatuksymab
IXA/I	iksazomib
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy, zgodnie z art 2. pkt.32 ustawy Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2022 r., poz. 2301)
LEN/R	lenalidomid
LEN-REF	oporny na lenalidomid (ang. <i>lenalidomide-refractory</i>)
MRI	rezonans magnetyczny
OBLIM	oblimersen sodu
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PANO	panobinostat
PEM	pembrolizumab
PFS	czas wolny od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PI	inhibitor proteasomu (ang. <i>proteasome inhibitor</i>)
PL/ PL B.54	program lekowy / program lekowy B.54
PLITI	plitidepsyna
POM/P	pomalidomid
RRMM	nawrotowy i/lub oporny na leczenie szpiczak plazmocytowy (ang. <i>relapsed and/or refractory multiple myeloma</i>)
SEL	selineksor
SILTU	siltuksymab
T	talidomid
TEC	teklitamab
THA	talidomid
TTP	czas do progresji nowotworu (ang. <i>time to tumor progression</i>)
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2024 r., poz. 146, z późn. zm.)
VEN	wenetoklaks
VERINO	worinostat
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
2.2. Propozycja wskazań w ramach katalogu chemioterapii.....	6
3. Problem zdrowotny	8
4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne	9
4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii.....	9
4.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	11
5. Analiza kliniczna.....	12
5.1. Metodyka przeglądu systematycznego.....	12
5.2. Wyniki przeglądu systematycznego.....	13
5.2.1. Analiza skuteczności klinicznej.....	13
5.2.2. Analiza bezpieczeństwa	21
5.3. Podsumowanie	25
6. Rekomendacje kliniczne	26
7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	31
8. Opinie ekspertów klinicznych	33
9. Analiza ekonomiczna	34
9.1. Metodyka analizy ekonomicznej	34
9.2. Dane wejściowe do modelu	35
9.3. Wyniki analizy ekonomicznej	38
9.4. Ograniczenia analizy	39
10. Wpływ na wydatki płatnika publicznego	41
11. Następstwa prawne i etyczne zmiany kategorii dostępności refundacyjnej technologii	49
12. Kluczowe informacje i wnioski	51
13. Źródła.....	54
14. Załączniki.....	55

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR)
i znak pisma zlecającego

07.10.2024
PLR2.4504.604.2024.2.PR

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- Ocena zasadności:
 - 1) Zmiany kategorii dostępności refundacyjnej dla produktów leczniczych z substancją czynną *pomalidomid* z lek stosowany w ramach programu lekowego B.54 LECZENIE CHORYCH NA SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO (ICD-10: C90.0) na lek stosowany w ramach chemioterapii: we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 - 2) Objęcia refundacją produktów leczniczych z substancją czynną *pomalidomid* w nowym wskazaniu, dotychczas nieobjętym refundacją, w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach chemioterapii: we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2024 r., poz. 146 z późn. zm.)
– realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2024, poz. 146, z późn. zm.), pismami znak PLR2.4504.604.2024.2.PR oraz PLR2.4504.604.2024.3.PR (data wpływu do AOTMiT 07.10.2024 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenia dotyczące: przygotowania materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących:

- **Oceny zasadności zmiany kategorii dostępności refundacyjnej dla produktów leczniczych z substancją czynną *pomalidomid* z *lek stosowany w ramach programu lekowego B.54 LECZENIE CHORYCH NA SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO (ICD-10: C90.0) na lek stosowany w ramach chemioterapii: we wskazaniu określonym stanem klinicznym;***
- **Ocena zasadności objęcia refundacją produktów leczniczych z substancją czynną *pomalidomid* w nowym wskazaniu, dotychczas nieobjętym refundacją, w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: *lek stosowany w ramach chemioterapii: we wskazaniu określonym stanem klinicznym.***
- oceny stosowania pomalidomidu we wskazaniach pozarejestacyjnych – szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0) w przypadku:
 - leczenia w skojarzeniu z cyklofosfamidem i deksametazonem dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, w tym zawierającą lenalidomid;
 - leczenia w skojarzeniu z deksametazonem dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, w tym zawierającą lenalidomid

w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

W załączeniu do zlecenia MZ przekazane zostały wersje projektów proponowanych załączników on-label i off-label dla pomalidomidu:

- **POMALIDOMID obejmujący wskazania zarejestrowane (on-label) określone zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) oraz aktualnym programem lekowym B.54 – załącznik C.XX.a. (patrz rozdz. 2.2).**
- POMALIDOMID obejmujący wskazania pozarejestacyjne (off-label), rozszerzający populację docelową o nowe wskazania terapeutyczne – załącznik C.XX.b. (patrz rozdz. 2.2).

oraz dołączono korespondencję z p. prof. Ewą Lech-Marańdą – Konsultant Krajową ds. hematologii

Dodatkowo do zlecenia przekazano aktualnie obowiązujące decyzje z instrumentami dzielenia ryzyka (RSS) dla leków zawierających pomalidomid.

Niniejsze opracowanie dotyczy oceny stosowania pomalidomidu we wskazaniach zarejestrowanych (on-label) oraz zmiany kategorii refundacyjnej z programu lekowego do katalogu chemioterapii. Opracowanie dot. wskazań off-label stanowi raport OT.422.0.61.2024.

2.2. Propozycja wskazań w ramach katalogu chemioterapii

Propozycja MZ obejmuje wyłączenie z aktualnego programu lekowego B.54 pomalidomidu i stworzenie dwóch załączników zawierających wskazania refundacyjne dla tej substancji.

Załączniki zawierają odpowiednio wskazania zarejestrowane dla pomalidomidu – Załącznik C.XX.a. (on-label) oraz wskazania pozarejestacyjne – Załącznik C.XX.b. (off-label).

W niniejszym opracowaniu uwzględniono populację on-label z Załącznika C.XX.a. Należy tu podkreślić, że załącznik ten zawiera również nowe względem aktualnego PL wskazanie, tj. „leczenie w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, w tym zawierającą lenalidomid” Aktualnie program

lekowy przewiduje terapię schematem PVd (pomalidomid/bortezomib/deksametazon) u chorych po niepowodzeniu jednej, dwóch lub i trzech linii leczenia

Zestawienie proponowanych wskazań „on-label” i wskazań zarejestrowanych zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Projekt zapisów dotyczących pomalidomidu – załącznik C.XX.a (on-label)

Projekt proponowanego zapisu	ChPL Imnovid
Załącznik C.XX.a (on-label)	
<p>SZPICZAK PLAZMOCYTOWY</p> <p>w przypadku:</p> <p>leczenia w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, w tym zawierającą lenalidomid</p> <p>albo</p> <p>leczenia w skojarzeniu z deksametazonem dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia, w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu oraz w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby*</p> <p>*dotyczy także leczenia skojarzonego z dodatkową składową refundowaną w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)” ze schematem Pd</p>	<p>Zgodnie z ChPL:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Produkt leczniczy Imnovid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia zawierający lenalidomid. • Produkt leczniczy Imnovid w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia zawierające zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.

Proponowane wskazanie refundacyjne jest zbieżne z zarejestrowanym – jedyną stwierdzoną różnicą jest wskazanie:

*(...) w skojarzeniu z deksametazonem dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia, w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu oraz w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby**,

gdzie w ChPL wskazany jest bortezomib. W programie lekowym dostępny jest również inny inhibitor proteasomu – karfilzomib (po niepowodzeniu pierwszej, drugiej lub trzeciej linii terapii), co niejako rozszerza możliwość stosowania pomalidomidu na chorych po niepowodzeniu dwóch linii leczenia, którzy równocześnie nie mieli zastosowanego schematu zawierającego bortezomib.

Należy dodatkowo podkreślić, iż schemat Pd (pomalidomid/deksametazon) stosowany jest również z izatuksymabem lub elotuzumabem (treść oznaczona w tabeli gwiazdką). Dlatego proponowane zmiany dotyczą nie tylko pomalidomidu, lecz również schematów zawierających leki, które pozostaną w programie lekowym (schemat EloPd, IsaPd). Równocześnie schemat PVd (pomalidomid/bortezomib/deksametazon) zostanie w pełni przeniesiony do chemioterapii, co wiąże się ze zmianą kosztów kwalifikacji i monitorowania do leczenia schematem.

3. Problem zdrowotny

Definicja

Szpiczak mnogi / plazmocytowy (ICD-10: C90.0;)

Plasma cell myeloma (ICD-11: 2A83.1)

Multiple myeloma (ORPHA: 29073)

Szpiczak mnogi (syn. szpiczak plazmocytowy, ang. *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. Etiologia choroby jest nieznaną. Mediana wieku zachorowań wynosi 70 lat.

Epidemiologia

Szpiczak plazmocytowy stanowi ~1% wszystkich nowotworów złośliwych i ~14% nowotworów układu krwiotwórczego. Zapadalność roczna w Europie wynosi 4,5-6/100 000, szczyt zachorowań przypada na 7. dekadę życia (mediana wieku 70 lat). 20-30% chorych ma >80 lat, ~5% chorych <60 lat, a <2% ma mniej niż 40 lat. Ryzyko zachorowania u osób bezpośrednio spokrewnionych z chorymi jest 3,7-krotnie większe.

Według PTOK 2020, w Polsce stwierdza się ponad 1500 nowych zachorowań na MM rocznie, jednak liczba ta jest prawdopodobnie niedoszacowana. Na podstawie danych KRN w Polsce w 2019 r. ogółem zarejestrowano 1 713 nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych (wg ICD-10: C90), a zachorowalność wyniosła 4,46/100 tys. Zachorowalność wśród kobiet wyniosła 4,57/100 tys. (odnotowano 905 nowych zachorowań), a wśród mężczyzn 4,35/100 tys. (odnotowano 808 nowych zachorowań). W tym samym roku wg danych KRN w Polsce z powodu szpiczaka mnogiego i innych nowotworów z komórek plazmatycznych odnotowano 1410 zgonów (umieralność 3,67/100 tys.). Zmarło 727 kobiet (umieralność 3,67/100 tys.) oraz 683 mężczyzn (umieralność 3,68/100 tys.).

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania

Klinicznie najbardziej typową prezentacją MM stanowią bóle kostne, obecne u około 70% chorych w okresie rozpoznania, które mogą dotyczyć każdej lokalizacji, ale dość często są umiejscowione w lędźwiowo-krzyżowym odcinku kręgosłupa. Spośród innych objawów najczęściej występują: niedokrwistość (u ok. 60% chorych), niewydolność nerek (ok. 20%), hiperkalcemia (ok. 13%) oraz nawrotowe zakażenia bakteryjne i wirusowe (nawet do 10-krotnie częściej niż w populacji kontrolnej). Niespecyficzność tych objawów jest przyczyną częstego rozpoznawania MM w bardzo zaawansowanym stadium.

Czas między pojawieniem się pierwszych zmian genetycznych, a wystąpieniem pełnoobjawowej choroby wynosi 20-30 lat, a nawet dłużej. Mediana czasu przeżycia chorych z objawową postępującą postacią choroby nie przekraczała dawniej 3-4 lat, ale aktualnie dzięki wprowadzeniu nowych terapii wydłużyła się do 5-7 lat, zwłaszcza w grupie młodszych chorych.

Wśród powikłań szpiczaka mnogiego, można wyróżnić niewydolność nerek, która dotyczy około 20% nowo rozpoznanych pacjentów i około 50% pacjentów w ciągu całego przebiegu klinicznego choroby. Polineuropatia występuje u około 13% chorych w okresie rozpoznania MM oraz u około 81% pacjentów z nawrotową lub oporną postacią choroby. Do częstych powikłań należą, również powikłania zakrzepowo-zatorowe, w tym zagrażająca życiu zatorowość płucna. Powikłania te występują najczęściej w pierwszych miesiącach terapii MM. Częstym powikłaniem MM, są również powikłania kostne oraz hiperkalcemia. Hiperkalcemia diagnozowana jest u ok. 20-40% osób ze zdiagnozowanym MM.

Rokowanie

Leczenie umożliwia uzyskanie remisji i wydłużenie przeżycia. U większości choroba postępuje lub nawraca po kolejnych liniach leczenia. Wyniki leczenia każdego kolejnego nawrotu są gorsze. Najczęstszą przyczyną zgonu są zakażenia. Mediana czasu przeżycia chorych z objawową postępującą postacią choroby wynosi 5-7 lat.

Źródło: AWA Tecvayli OT.423.1.34.2023

4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii

Zlecenie MZ dotyczy leków zawierających substancję czynną pomalidomid. Obecnie ze środków publicznych w Polsce refundowany jest jeden lek Imnovid, posiadający cztery prezentacje.

Tabela 2. Charakterystyka refundowanych produktów leczniczych zawierających substancję czynną pomalidomid na przykładzie produktu leczniczego Imnovid

Kod ATC; grupa farmakoterapeutyczna	Leki immunosupresyjne, inne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AX06
Substancja czynna	Pomalidomid
Droga podania	Podanie doustne
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> Pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem: zalecana dawka początkowa pomalidomidu to 4 mg, podanie doustne raz na dobę w dniach od 1 do 14, w powtarzanych 21-dniowych cyklach. Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem: Zalecana dawka początkowa to 4 mg pomalidomidu, podanie doustne raz na dobę w dniach od 1 do 21, w każdym 28-dniowym cyklu.
Wskazania zarejestrowane	<ul style="list-style-type: none"> Produkt leczniczy Imnovid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia zawierający lenalidomid. Produkt leczniczy Imnovid w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia zawierające zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.
Zakres wskazań objętych refundacją	<p>Zgodnie z PL B.54. Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)¹</p> <p>PVd (pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem)</p> <ol style="list-style-type: none"> stosowano uprzednio jedną, dwie albo trzy linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym schemat zawierający lenalidomid, i w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby; 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). <p>Pd (pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem)</p> <ol style="list-style-type: none"> stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu; w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby; 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). <p>EloPd (elotuzumab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem)</p> <ol style="list-style-type: none"> stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby; bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ (możliwe są mniejsze wartości dla cytopenii wynikających z choroby podstawowej) <p>IsaPd (izatuksymab w skojarzeniu z pomalidomidem i deksametazonem)</p> <ol style="list-style-type: none"> stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia szpiczaka plazmocytoowego, w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu; w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby; brak oporności na leczenie pomalidomidem; bezpośrednio przed pierwszym podaniem izatuksymabu szacunkowy wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) < 60 ml/min/1,73 m² pow. ciała; bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ (możliwe są mniejsze wartości dla cytopenii wynikających z choroby podstawowej).
Analizowane wskazania	<p>SZPICZAK PLAZMOCYTOWY</p> <p>w przypadku: leczenia w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, w tym zawierającą lenalidomid, albo leczenia w skojarzeniu z deksametazonem dorosłych pacjentów ze</p>

¹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-wrzesnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2024-r>

	szpiczakiem plazmocytozym, u których stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia, w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu oraz w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby* *dotyczy także leczenia skojarzonego z dodatkową składową refundowaną w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD-10: C90.0)” ze schematem Pd
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<ul style="list-style-type: none"> Pomalidomid wykazuje bezpośrednie działanie przeciwnowotworowe na szpiczaka, działanie immunomodulujące oraz hamuje wzrost szpiczaka mnogiego poprzez zahamowanie wzrostu guza. Pomalidomid hamuje w szczególności proliferację i indukuje apoptozę nowotworowych komórek hematopoetycznych. Ponadto, pomalidomid hamuje proliferację linii komórkowych szpiczaka mnogiego opornych na lenalidomid i wykazuje działanie synergistyczne z deksametazonem w indukowaniu apoptozy komórek guza, zarówno na linii komórkowej wrażliwej na lenalidomid, jak i na linii komórkowej odpornej na lenalidomid. Pomalidomid zwiększa odporność komórkową zależną od komórek T i komórek NK (Natural Killer) oraz hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. TNF-α i IL-6) przez monocyty. Pomalidomid hamuje angiogenezę przez hamowanie migracji i adhezji komórek śródbłonna. 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 — Deoxyribonucleic acid Damage-Binding protein 1), kulina 4 (ang. CUL4 — Cullin 4) oraz regulator kulin-1 (Roc1), i może hamować autoubikwitynację białka CRBN w kompleksie. Ligazy ubikwitynowe E3 odpowiadają za poliubikwitynację różnorodnych białek substratowych, co może częściowo wyjaśniać plejotropowe efekty komórkowe obserwowane w przypadku leczenia pomalidomidem. W obecności pomalidomidu w warunkach in vitro białka substratowe Aiolos i Ikaros są przeznaczone do ubikwitynacji i w konsekwencji degradacji, co prowadzi do bezpośrednich działań cytotoksycznych i immunomodulacyjnych. W warunkach in vivo leczenie pomalidomidem prowadziło do zmniejszenia stężenia białka Ikaros u pacjentów z nawrotowym, opornym na lenalidomid szpiczakiem mnogim.
Dopuszczenie do obrotu	05 sierpnia 2013

Źródło: ChPL Imnovid

4.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Pomalidomid dwukrotnie był przedmiotem oceny w AOTMiT. Ostatnią oceną dotyczącą obejmującą pomalidomid była ocena wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Imnovid w 2021 roku w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90.0)” we wskazaniu leczenie pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytozym, którzy otrzymali uprzednio co najwyżej trzy schematy leczenia, w tym schemat zawierający lenalidomid, i u których w trakcie leczenia nastąpiła progresja choroby i nie stwierdzono przeciwwskazań do stosowania bortezomibu. Ponadto w 2017 roku pomalidomid był przedmiotem oceny w AOTMiT w zakresie wniosku o objęcie refundacją Imnovidu w ramach programu lekowego: „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)” we wskazaniu leczenie pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, otrzymujący wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia, w tym bortezomib i lenalidomid.

Poniżej zamieszczono opinie Rady Przejrzystości i Prezesa AOTMiT w powyższych sprawach.

Tabela 3. Opinie Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania		Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
W ramach zlecenia MZ z art. 35 ust. 1 ust. ref.		
Nr zlecenia BIP AOTMiT 36/2021	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 49/2021 z dnia 4 maja 2021 roku	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych Imnovid (...)w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90.0)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie. Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego. <u>Główne argumenty decyzji</u> Za refundacją przemawiają dowody naukowe potwierdzające skuteczność interwencji.
	Rekomendacja nr 49/2021 z dnia 5 maja 2021 r.	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją leku Imnovid (pomalidomid) w ramach programu lekowego: „Leczenie dorosłych chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90.0)” i wydawanie go bezpłatnie w ramach istniejącej grupy limitowej – 1182.0, Pomalidomid pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka. <u>Uzasadnienie rekomendacji</u> (...) Prezes Agencji mając na względzie dowody naukowe oraz możliwe korzyści z wprowadzenia dodatkowego schematu trójlekowego, ale jednocześnie ograniczenia płynące z przedstawionych analiz (brak bezpośredniego porównania z komparatorem, odmienna metodologia zestawionych badań, badanie dla wnioskowanej interwencji nie zostało jeszcze zakończone, brak wykazanej

		wyższości nad pozostałymi schematami), uważa za zasadne finansowanie terapii pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jednakże pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.
Nr zlecenia BIP AOTMiT 038/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 50/2017 z dnia 29 maja 2017 roku	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Imnovid (pomalidomid) (...) w ramach programu lekowego „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)”. <u>Uzasadnienie</u> Racjonalna ocena miejsca, jakie powinien zająć pomalidomid w terapii szpiczaka mnogiego i ewentualnej celowości finansowania tego leku, w ramach programu lekowego, wymaga przedstawienia przez wnioskodawcę wyników porównań skuteczności tego leku i wspomnianych stosowanych w Polsce terapii alternatywnych.
	Rekomendacja nr 31/2017 z dnia 2 czerwca 2017 r.	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Imnovid w ramach programu „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)” <u>Uzasadnienie rekomendacji</u> Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa że dostępne dowody nie uzasadniają proponowanej ceny nawet po uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka załączonego do wniosku. (...) Jednakże należy również wskazać, że stosowanie wnioskowanej terapii w porównaniu z deksametazonem w wysokich dawkach wiązało się ze statystycznie istotnie wydłużeniem: przeżycia wolnego od progresji, przeżycia całkowitego, czasu trwania odpowiedzi. Wspomniane powyżej wyniki sugerują, że lek może stanowić wartościową alternatywę w terapii pacjentów z rozpoznaniem nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego. Dlatego też mając na uwadze powyższe oraz dostęp do alternatywnych terapii Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie omawianej technologii w przypadku pogłębienia przez wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka, który zapewni obniżenie kosztu terapii co najmniej do poziomu terapii lenalidomidem.

4.3. Alternatywne technologie medyczne

Poniżej zamieszczono zestawienie technologii opcjonalnych stosowanych w ramach aktualnego programu lekowego B.54 Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0) w populacji dot. rozszerzenia.

Tabela 4. Alternatywne technologie medyczne w PL B.54 dla wskazań on-label dla pomalidomidu

Proponowana treść wskazania on-label dla pomalidomidu	Alternatywne technologie medyczne w PL B.54
W skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, w tym zawierającą lenalidomid.	W ramach rozszerzenia (tj. stosowania od 5 linii) komparatorami są: <ul style="list-style-type: none"> • Schemat elotuzumab+pomalidomid+deksametazon (EloPd) po niepowodzeniu 2 linii. • Schemat izatuksymab+pomalidomid+deksametazon (IsaPd) po niepowodzeniu 2 linii. • Schemat iksazomib+lenalidomid+deksametazon (IRd) stosowany od 2. linii • Monoterapia teklistamab (Tec) (od 4. linii), • Schemat Pd
W skojarzeniu z deksametazonem dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym, u których stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia, w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu oraz w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby* *dotyczy także leczenia skojarzonego z dodatkową składową refundowaną w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)” ze schematem Pd	Nie dotyczy

5. Analiza kliniczna

Niniejsze opracowanie dotyczy wskazań zamieszczonych w propozycji „Załącznika C.XX. a (on-label)” i obejmuje wskazania:

- 1) leczenia w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, w tym zawierającą lenalidomid;
- 2) leczenia w skojarzeniu z deksametazonem dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia, w tym zawierające lenalidomid i inhibitor proteasomu oraz w trakcie ostatniego leczenia lub po jego zakończeniu nastąpiła progresja choroby* (*dotyczy także leczenia skojarzonego z dodatkową składową refundowaną w ramach programu lekowego B.54. „Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10: C90.0)” ze schematem Pd).

Wskazania zasadniczo odnoszą się do wskazań w obecnym programie lekowym PL.54 i były poddane ocenie w Agencji. W związku z tym, w niniejszym opracowaniu odstąpiono od przedstawiania wyników skuteczności klinicznej pomalidomidu w refundowanych wskazaniach.

Równocześnie dla wskazania 1) stwierdzono rozbieżność względem aktualnego programu, tj. dopuszczenie możliwości stosowania schematu Pvd w populacji po niepowodzeniu czterech linii leczenia (aktualnie w drugiej, trzeciej i czwartej). Jako że jest to nowe wskazanie, które jest jednocześnie wskazaniem zarejestrowanym (charakterystyki produktów leczniczych dla leków w tym schemacie nie ograniczają warunków rejestracyjnych do maksymalnej linii leczenia), w niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego, w którym zamieszczono podsumowanie wyników dla wskazania pomalidomid+bortezomib+deksametazon.

5.1. Metodyka przeglądu systematycznego

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania pomalidomidu w proponowanych załącznikach do zlecenia MZ, analitycy Agencji przeprowadzili w dniu 08.11.2024 r. wyszukiwanie w bazach medycznych: MEDLINE (via PubMed), EMBASE (via Ovid) oraz CENTRAL (via Cochrane Library).

W przeglądzie zastosowano kryteria selekcji opisane zgodnie ze schematem PICO(s) przedstawionym w tabeli poniżej.

Tabela 5. Schemat PICO(s)

Populacja	Chorzy ze szpiczakiem plazmocytowym (szpiczakiem mnogim)	Inna populacja
Interwencja	Pomalidomid + bortezomib + deksametazon Pomalidomid + deksametazon* Pomalidomid + cyklofosfamid + deksametazon*	Inne schematy z pomalidomidem
Komparatory	Daratumumab, karfilzomib, lenalidomid, iksazomib, elotuzumab, izatuksymab, teklistamab, BSC, w monoterapii lub skojarzeniach dwu-, trój-, czterolekowych	Inne technologie
Wynik	ORR, PFS, OS, TTF, TTP, DOR, bezpieczeństwo	Jakość życia, farmakokinetyka, farmakodynamika, genotypowanie, charakterystyka pacjentów, determinant odpowiedzi na leczenie
Typ badań	W pierwszej kolejności – przeglądy systematyczne z metaanalizą, następnie w kolejności siły dowodów: badania RCT fazy 3, badania fazy 2, badania prospektywne, badania retrospektywne, Badania w języku angielskim lub polskim	Publikacje w innym języku niż wymienione, opisy/ serie przypadków, przeglądy o charakterze niesystematycznym, badania in vivo / in vitro. Publikacje opublikowane wyłącznie w postaci abstraktu / posteru**
* interwencje dla wskazania off-label ** do przeglądu włączano abstrakty konferencyjne, o ile wnosily dodatkowe informacje, np. w szczególnych populacjach, dla których nie odnaleziono odpowiedniej publikacji pełnotekstowej. ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie, PFS – czas wolny od progresji choroby, OS – przeżycie całkowite, TTF – czas do przerwania leczenia, DOR – czas trwania odpowiedzi, TTP – czas do progresji		

Zastosowaną strategię wyszukiwania, schemat PRISMA oraz listę odrzuconych publikacji pełnotekstowych przedstawiono w załączniku w rozdz. 14.

5.2. Wyniki przeglądu systematycznego

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono dwa przeglądy systematyczne z meteanalizą:

- Minakata 2023, w którym uwzględniono wyniki badań RCT dla leków stosowanych w nawrotowym lub opornym szpiczaku plazmocytowym (RRMM) opublikowanych między 01.01.2002 r. a 28.02.2022 r.
- Dolph 2021, w którym oceniono skuteczność terapii schematem selineksor, bortezomib, deksametazon w porównaniu z innymi schematami stosowanymi w nawrotowym lub opornym szpiczaku plazmocytowym (RRMM) opublikowanych w latach 2016-2021 w podziale na drugą oraz trzecią i kolejne linie leczenia.

Uwaga – w ramach przedstawionych przeglądów systematycznych dla porównania PVd vs Vd uwzględniono badanie OPTIMISM, w którym włączano pacjentów po niepowodzeniu 1-4 linii leczenia. Populacja ta nie jest w pełni zgodna z ocenianą (tj. po niepowodzeniu czterech linii leczenia), jednakże równocześnie uwzględniono dowody w dalszych liniach leczenia – np. badanie ICARIA, w którym średnia linia leczenia przed terapią IsaPd wynosiła 5,5, oraz badanie ELOQUENT 3, w którym mediana liczby terapii przed terapią EloPd wynosiła 3, równocześnie 40% populacji przeżyła ≥ 4 linie, zatem w ocenie analityków wyniki przeglądu częściowo mogą odpowiadać na analizowany problem decyzyjny.

5.2.1. Analiza skuteczności klinicznej

❖ Minakata 2023

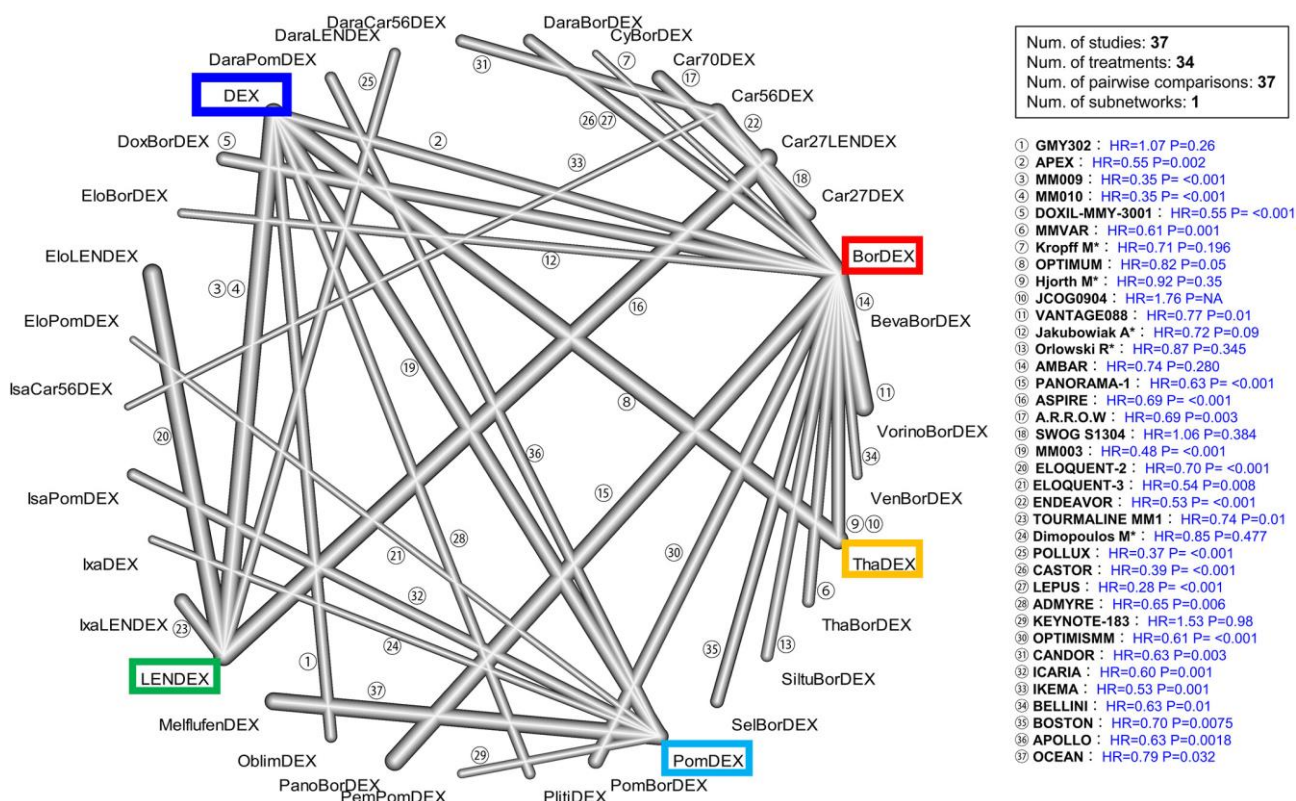
Charakterystykę i wyniki włączonego do analizy przeglądu systematycznego Minakata 2023 przedstawiono poniżej.

Tabela 6. Charakterystyka włączonego do analizy przeglądu systematycznego Minakata 2023 dot. leczenia pacjentów z nawrotowym i/lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (RRMM)

Źródło	Metodyka
<p>Minakata 2023</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania ze środków publicznych</p>	<p>Metodyka:</p> <p>Systematyczny przegląd z metaanalizą sieciową (NMA) badań z randomizacją przeprowadzony u pacjentów z nawrotowym i/lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (RRMM).</p> <p>Cel opracowania:</p> <p>Przegląd badań z randomizacją przeprowadzony u pacjentów z nawrotowym i/lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym (RRMM), w tym najnowszych schematów leczenia RRMM.</p> <p>Przeszukane bazy:</p> <p>PubMed (MEDLINE), Embase i Cochrane Registry of Controlled Trials (1.01.2002-28.02.2022)</p> <p>Kwerenda:</p> <p>'multiple myeloma', 'randomized controlled trial', 'relapsed', 'refractory', and 'relapsed/refractory'</p> <p>Kryteria selekcji:</p> <p>Populację stanowili pacjenci z RRMM, którzy zostali zdefiniowani zgodnie z kryteriami włączenia do każdego badania. Przeszukiwanie ograniczono do badań kontrolnych fazy 2 lub 3 z randomizacją z grupą kontrolną. Wszystkie inne badania zostały wykluczone. Ponadto wykluczono badania, w których nie stosowano żadnych sterydów w grupie kontrolnej lub stosowano inne sterydy niż deksametazon (DEX). Rozważano tylko artykuły napisane w języku angielskim.</p> <p>Punkty końcowe:</p> <p>Pierwszorzędnym wyodrębnionym wynikiem było PFS, dla którego uzyskano współczynniki ryzyka (HR) i 95% przedziały ufności (CI) w porównaniu z grupą kontrolną w badaniu. Jeśli randomizowane badanie kontrolowane (RCT) nie zgłosiło HR dla PFS, HR dla czasu do progresji (TTP) został użyty jako wskaźnik zastępczy dla PFS. Częstotliwościowy model losowego efektu uznano za odpowiedni ze względu na ograniczoną liczbę badań wspierających każdą krawędź sieci. Następnie przeprowadzono NMA w pięciu wstępnie określonych podgrupach: (1) opornych na lenalidomid (LEN-REF); (2) opornych na bortezomib (BOR-REF); (3) podwójnie opornych (DOUBLE-REF); (4) wysokiego ryzyka (HIGH-RISK); i (5) wcześniejszego autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (ASCT).</p> <p>Włączone badania:</p> <p>N=37</p> <p>Populacja:</p>

Źródło	Metodyka
	<p>We wszystkich RCT w analizie uwzględniono łącznie 14 293 pacjentów z RRMM. Spośród uwzględnionych badań 15 ramion interwencji obejmowało terapię dwulekową, a 22 ramiona interwencji obejmowały terapię trójlekową. Wszystkie ramiona leczenia obejmowały DEX. Odsetek pacjentów LEN-REF w każdym ramieniu leczenia wahał się od 20% do 99%, podczas gdy odsetek pacjentów opornych na PI w każdym ramieniu leczenia wahał się od 0% do 82%. Odsetek pacjentów w każdym badaniu, którzy wcześniej przeszli przeszczep komórek macierzystych, wahał się od 32% do 100%. Mediana wieku wahała się od 59 do 72 lat. Odsetek pacjentów z cytogenetyką wysokiego ryzyka był spójny we wszystkich ramionach leczenia i wahał się od 0% do 50%.</p> <p>Ocena jakości badań:</p> <p>Ryzyko błędu systematycznego w uwzględnionych RCT zbadano przy użyciu wytycznych Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Błąd publikacji oceniono ilościowo przy użyciu testu Eggera i jakościowo poprzez wizualną ocenę wykresów lejkowych pod kątem asymetrii. Jednocześnie RoB 2, zrewidowane narzędzie do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach randomizowanych, zostało użyte jako ocena błędu. Ocenę ryzyka błędu systematycznego przeprowadzono dla każdego uwzględnionego badania.</p> <p>Łącznie sześć badań miało niskie ogólne ryzyko popełnienia błędu, podczas gdy w przypadku pozostałych 31 badań istniały pewne obawy lub wysokie ryzyko popełnienia błędu dotyczące oceny „Procesu randomizacji”. Wynikało to z odpowiedzi na pytanie „Czy sekwencja alokacji jest ukryta?” W przypadku PFS sześć badań było obciążone niskim ogólnym ryzykiem, a sześć innych budziło pewne obawy, a pozostałe próby uznano za obciążone wysokim ryzykiem błędu, głównie z powodu próby zaślepienia vs. niezaślepienia.</p>

Skróty: RRMM – nawrotowy i/lub oporny na leczenie szpiczak plazmocytowy (ang. relapsed and/or refractory multiple myeloma); PI – inhibitor proteasomu (ang. proteasome inhibitor); DEX – deksametazon; LEN-REF – oporny na lenalidomid (ang. lenalidomide-refractory);

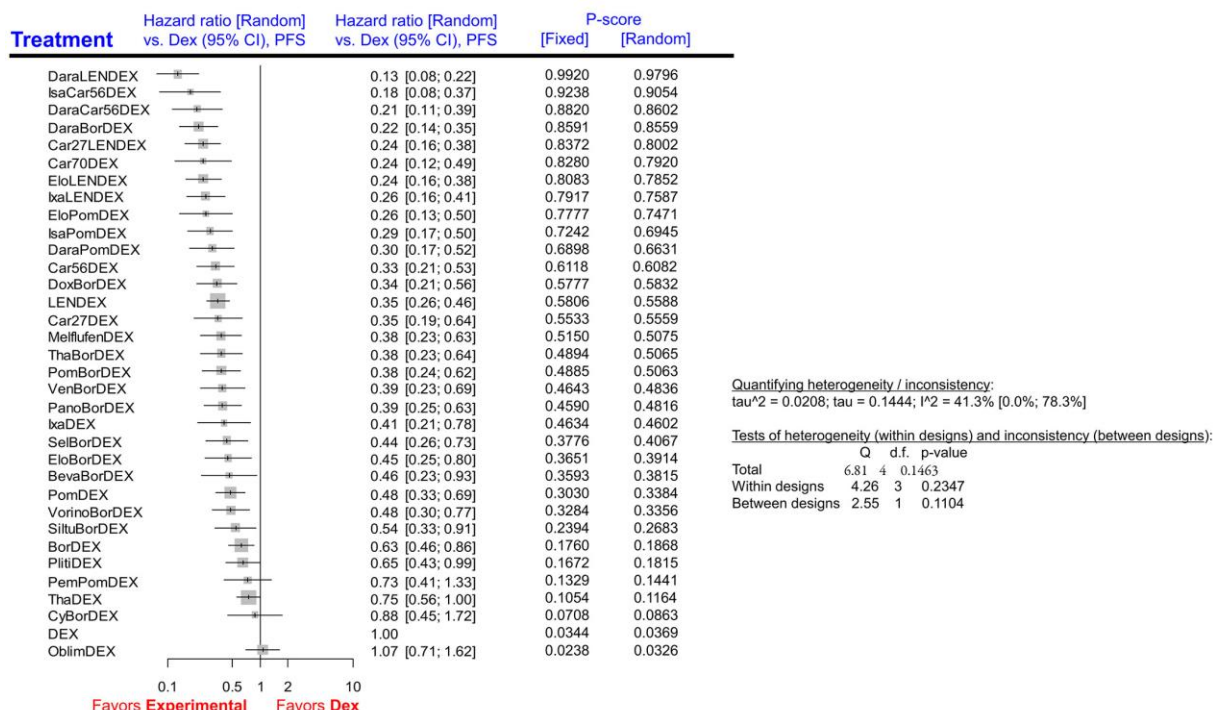


Rysunek 1. Sieć randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego wykorzystana do metaanalizy sieciowej. Dane dotyczące czasu do progresji (TTP) zastosowano zamiast danych dotyczących przeżycia wolnego od progresji (PFS). BEVA, bewacyzumab; BOR, bortezomib; CAR, carfilzomib; DARA, daratumumab; DEX, deksametazon; DOX, doksorubicyna; ELO, elotuzumab; ISA, izatuksymab; IXA, iksazomib; LEN, lenalidomid; OBLIM, oblimersen sodu; PANO, panobinostat; PEM, pembrolizumab; PLITI, plitidepsyna; POM, pomalidomid; SEL, selineksor; SILTU, siltuksymab; THA, talidomid; VEN, wenetoklaks; VORINO, worinostat [Minakata 2023]

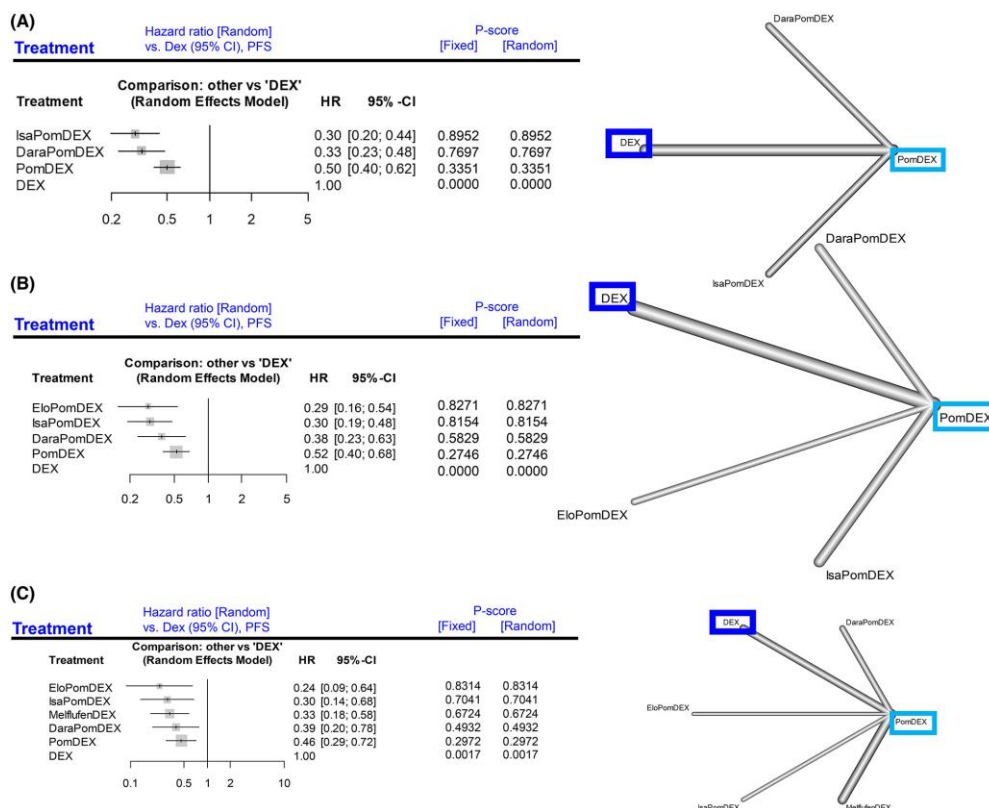
PFS: DEX vs. pozostałe terapie

DaraLENDEX był najlepszą terapią w RRMM, z najlepszym HR w porównaniu do DEX (HR, 0,13; 95% CI, 0,08-0,20; p=0,9796). Inne wysoko ocenione terapie obejmowały IsaCar56DEX (HR, 0,18; 95% CI, 0,08-0,37; p=0,9054), DaraCar56DEX (HR, 0,21; 95% CI, 0,11-0,39; p= 0,8602) i DaraBorDEX (HR, 0,22; 95% CI, 0,14-0,35; p= 0,8559). Nie było dowodów na istotną heterogeniczność (I², 41,3%; p = 0,146).

Następnie przeprowadzono analizy NMA podgrup w badaniach LEN-REF (trzy badania i trzy różne schematy), badaniach DOUBLE-REF (cztery badania i cztery różne schematy) oraz badaniach wysokiego ryzyka (pięć badań i pięć różnych schematów). IsaPomDEX (wykres A), EloPomDEX (wykres B) i EloPomDEX (wykres C) zostały sklasyfikowane jako najlepsze terapie odpowiednio w tych podgrupach, z najlepszym HR w porównaniu do DEX (HR, 0.30; 95% CI; 0,20-0,44; p= 0,8952; HR, 0,29; 95% CI, 0,16-0,54; p= 0,8271; HR, 0,24; 95% CI, 0,09-0,64; p= 0,8314).



Rysunek 2. Wyniki NMA, w których DEX był stosowany jako komparator [Minakata 2023]



Rysunek 3. (A) Forest plot wyników metaanalizy sieciowej (podgrupa: LEN-REF) vs. DEX. (B) Forest plot wyników metaanalizy sieciowej (podgrupa: DOUBLE-REF) vs. DEX. (C) Forest plot wyników metaanalizy sieciowej (podgrupa: HIGH-RISK) vs. DEX [Minakata 2023]

PFS: BorDEX, LENDEX lub PomDEX vs. pozostałe terapie

W analizach podgrup z BorDEX jako komparatorem, DaraCar56DEX w badaniach LEN-REF (siedem badań i sześć odrębnych schematów), DaraCar56DEX w badaniach BOR-REF (dwa badania i dwa odrębne schematy), DaraBorDEX w badaniach wysokiego ryzyka (HIGH-RISK) (osiem badań i osiem odrębnych schematów) oraz IsaCar56DEX w badaniach z ASCT (dziewięć badań i dziewięć odrębnych schematów) zostały sklasyfikowane jako metody leczenia z najlepszym HR w porównaniu z grupami kontrolnymi (HR, 0,38; 95% CI, 0,21–0,69; p=0,8872; HR, 0,31; 95% CI, 0,10–1,01; p=0,8677; HR, 0,356; 95% CI, 0,17–0,75; p=0,8367).

W analizach podgrup z LENDEX jako komparatorem, DaraLENDEX w badaniach BOR-REF (dwa badania i dwa odrębne schematy) i lxaLENDEX w badaniach wysokiego ryzyka (dwa badania i dwa odrębne schematy) zostały zidentyfikowane jako najskuteczniejsze opcje leczenia dla pacjentów.

W analizach podgrup z PomDEX jako komparatorem, IsaPomDEX w badaniach BOR-REF (dwa badania i dwa odrębne schematy) i EloPomDEX w poprzednich badaniach ASCT (trzy badania i trzy odrębne schematy) były powiązane z najlepszym PFS.

Wnioski autorów

Spośród łącznie 1136 odnalezionych streszczeń wybrano 37 badań, zawierających 34 opcje leczenia RRMM. Daratumumab, lenalidomid i DEX (DaraLENDEX) okazał się najlepszą opcją leczenia RRMM, z najlepszym HR w porównaniu do DEX (HR, 0,13; 95% CI, 0,08–0,20; p=0,9796). Włączone badania cechowały się homogenicznością (I^2 , 41,3%; p = 0,146). Metaanaliza potwierdziła skuteczność schematów leczenia wymienionymi trzema lekami, w tym przeciwciałami anty-CD38, w leczeniu RRMM i dostarczyła danych do oceny skuteczności leczenia CAR-T i przeciwciał bispecyficznych angażujących limfocyty T (ang. bispecific T-cell engagers, BiTEs).

❖ Dolph 2021

Charakterystykę i wyniki włączonego do analizy przeglądu systematycznego Dolph 2021 przedstawiono poniżej.

Tabela 7. Charakterystyka włączonego do analizy przeglądu systematycznego Dolph 2021 dot. skuteczności selineksoru w skojarzeniu z bortezomibem i małą dawką deksametazonu w porównaniu z innymi terapiami u wcześniej leczonych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym

Źródło	Metodyka
<p>Dolph 2021</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Metodyka:</p> <p>W celu oceny skuteczności podawanego doustnie selineksoru w połączeniu bortezomibem i małą dawką deksametazonu (XVd) w porównaniu z innymi terapiami u pacjentów MM wcześniej leczonych, opracowano metaanalizę bayesowską (NMA) na podstawie badań zidentyfikowanych w ramach systematycznego przeglądu literatury.</p> <p>Cel opracowania:</p> <p>Ocena skuteczności skuteczności selineksoru w skojarzeniu z bortezomibem i małą dawką deksametazonu w porównaniu z innymi terapiami u wcześniej leczonych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym.</p> <p>Przeszukane bazy:</p> <p>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online [MEDLINE], Excerpta Medica Database [Embase] i Cochrane.</p> <p>Kryteria selekcji:</p> <p><i>Populacja:</i> Pacjenci ze zdiagnozowanym nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim (RR MM)</p> <p><i>Interwencja:</i> bortezomib, lenalidomid, pomalidomid, panobinostat, ixazomib, elotuzumab, daratumumab, karfilzomib, selineksor</p> <p><i>Miary wyników:</i> Całkowite przeżycie (OS); Przeżycie bez progresji (PFS); Wskaźniki odpowiedzi obiektywnej (ORR); Bezpieczeństwo; Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL), Randomizowane badania kliniczne, Analizy podgrup wcześniej opublikowanych badań</p> <p><i>Projekt badania:</i> przeglądy systematyczne i metaanalizy (wyłącznie do weryfikacji krzyżowej), analizy zbiorcze (wyłącznie do weryfikacji krzyżowej)</p> <p><i>Inne:</i> Język angielski, ograniczenie: 2016-obecnie</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <p><i>Populacja:</i> inne niż ludzkie; pacjenci ze świeżo zdiagnozowanym MM; pacjenci z innymi typami raka</p> <p><i>Interwencja:</i> badania nieobejmujące co najmniej jednej z interwencji wymienionych w kryteriach włączenia</p> <p><i>Miary wyników:</i> Badania, które nie obejmują co najmniej jednego z wyników wymienionych w kryteriach włączenia, badania niebędące badaniami na ludziach/przedkliniczne, recenzje/artykuly redakcyjne/notatki/komentarze/listy</p>

Źródło	Metodyka
	<p><i>Projekt badania:</i> Badania nieinterwencyjne, badania retrospektywne, badania obserwacyjne, badania niekontrolowane, badanie fazy 1 dotyczące eskalacji dawki lub badanie farmakokinetyki, seria przypadków, raporty przypadków</p> <p><i>Inne:</i> Badania w innym języku niż angielski</p> <p>Włączone badania: N=28; 2L=21; 3L+=28</p> <p>Ocena i stratyfikacja badań opierały się na linii leczenia (tj. 2L i 3L+). Badania, które obejmowały pacjentów w wielu liniach leczenia, zostały stratyfikowane na podstawie kategorii obejmującej większość pacjentów (tj. badanie obejmujące >50% pacjentów 3L+ zostało uwzględnione w sieci 3L+).</p> <p>Wspólny komparator: Schemat z bortezomibem i deksametazonem (Vd)</p> <p>Punkty końcowe: Utworzono sieć leczenia dla każdej linii terapii i wyniku, w której opracowano łącznie 6 sieci: 2L PFS, 2L OS, 2L ORR, 3L+ PFS, 3L+ OS i 3L+ ORR. W tych sieciach wyniki PFS i OS oceniano jako HR, a ORR jako RR. Przeprowadzono również analizę scenariuszy <i>ad hoc</i>.</p> <p>Ocena jakości badań: Nie przeprowadzono.</p>

Skróty: MM –szpiczak plazmocytowy (ang. multiple myeloma);

PFS – czas przeżycia wolnego od progresji choroby

Schemat XVd (selineksor, bortezomib i deksametazon) miał szósty najlepszy wynik HR w porównaniu z Vd (BOR+DEX) spośród 21 schematów ocenianych pod kątem 2L PFS (HR: 0,66; 95% CI: 0,43–1,02). Spośród pięciu terapii korzystnych dla XVd, tylko jedna DVd (DAR+BOR+DEX, daratumumab, bortezomib, deksametazon) miała statystycznie istotną poprawę w porównaniu z XVd.

W sieci 3L+ PFS uwzględniono 24 badania, przy czym większość (n=19) miała zgłoszone wyłącznie wyniki 3L+. Cztery uwzględnione badania były populacją mieszaną, a jedno obejmowało wyłącznie pacjentów 2L, którzy musieli połączyć Vd z BOR. W 3L+ PFS, XVd miał 12. najlepszy wynik HR w porównaniu z Vd spośród 24 ocenianych schematów (HR: 0,74; 95% CI: 0,50-1,08).

OS – czas przeżycia całkowitego

W przypadku sieci 2L OS uwzględniono 15 badań, ale stosunkowo niewiele (n=4) raportowało wyłącznie 2L OS. Dziewięć uwzględnionych badań stanowiło mieszaną populację (2L i 3L+), podczas gdy jedno obejmowało głównie pacjentów 3L+ (wymagane do połączenia DEX z LEN+DEX). XVd miał 4. najlepszy wynik HR w porównaniu z Vd spośród 15 ocenianych schematów (HR: 0,73; 95% CI: 0,42-1,28).

W przypadku sieci 3L+ OS, z 22 uwzględnionych badań, 11 zgłosiło wyniki 3L+, reszta badań stanowiła mieszaną populację. Podobnie jak w przypadku sieci 3L+ PFS, 1 badanie zgłosiło wyłącznie wyniki 2L, co było wymagane do powiązania BOR z Vd. W przypadku 3L+ OS, XVd miał 11. najlepszy wynik HR w porównaniu z Vd spośród 22 ocenianych schematów (HR: 0,95; 95% CI: 0,56-1,60).

ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie

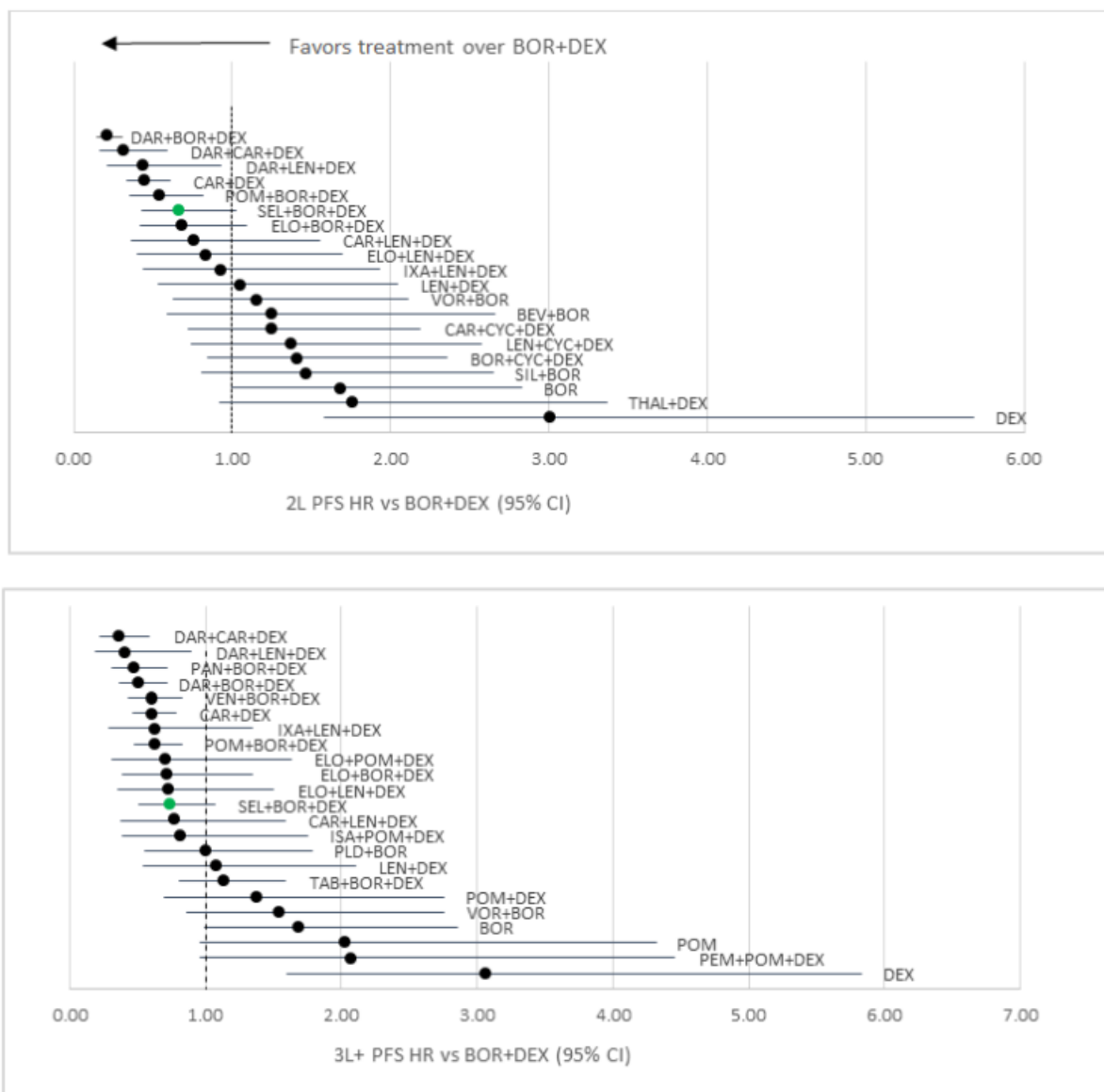
W przypadku sieci 2L ORR uwzględniono 20 badań, a większość (n=12) to RCT z wynikami wyłącznie dla 2L. Osiem uwzględnionych badań stanowiło mieszaną populację. Schemat XVd uzyskał piąty najlepszy wynik w porównaniu z Vd spośród 20 ocenianych schematów (RR: 1,18; 95% CI: 1,02-1,85).

W przypadku sieci 3L+ ORR uwzględniono 27 badań. Większość badań (n=17) zgłaszała wyłącznie wyniki 3L+. Dziewięć uwzględnionych badań stanowiło mieszaną populację, a jedno badanie zgłaszało wyłącznie wyniki 2L, co było wymagane do powiązania BOR z Vd. XVd uzyskał 8. najlepszy wynik w porównaniu z Vd spośród 25 ocenianych schematów (RR: 1,15; 95% CI: 1,00–1,70).

Wnioski autorów

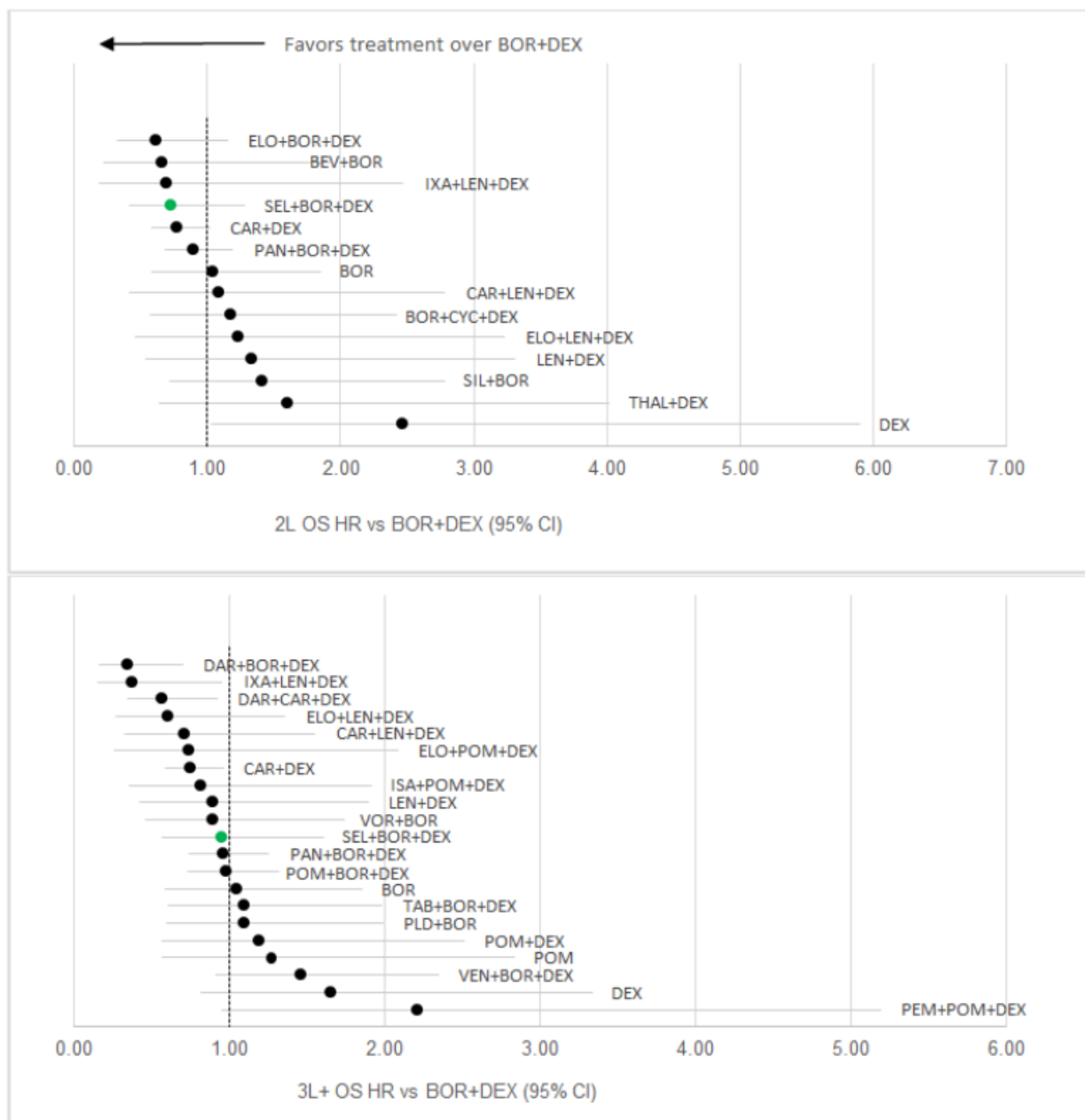
W przypadku 2L PFS, OS i ORR, XVd miał ze wszystkich uwzględnionych schematów odpowiednio średnio 6 z 21, 4 z 15 i 5 z 20 najlepszy wynik w porównaniu z Vd. W przypadku 3L+ PFS, OS i ORR, XVd miał odpowiednio 12 z 24, 11 z 22 i 8 z 25 najlepszy wynik w porównaniu z Vd. Nie było statystycznie istotnej różnicy między XVd a innymi terapiami o najwyższej randze w zakresie PFS, OS i ORR w 2L i 3L+, z wyjątkiem schematu DVd – daratumumab, bortezomib, deksametazon, który był korzystny w porównaniu z XVd (tylko 2L PFS). Wyniki dla XVd były bardziej korzystne w 2L, mając większe prawdopodobieństwo znalezienia się w pierwszych pięciu schematach, w porównaniu z terapiami 3L+ na podstawie uwzględnionych wyników. Podsumowując, dodanie XVd do możliwości leczenia wcześniej leczonego MM zapewnia schemat, który

potencjalnie może być nie gorszy od innych top 5 schematów w warunkach zarówno 2L, jak i 3L+ i jest związany z mniejszą neuropatią obwodową.



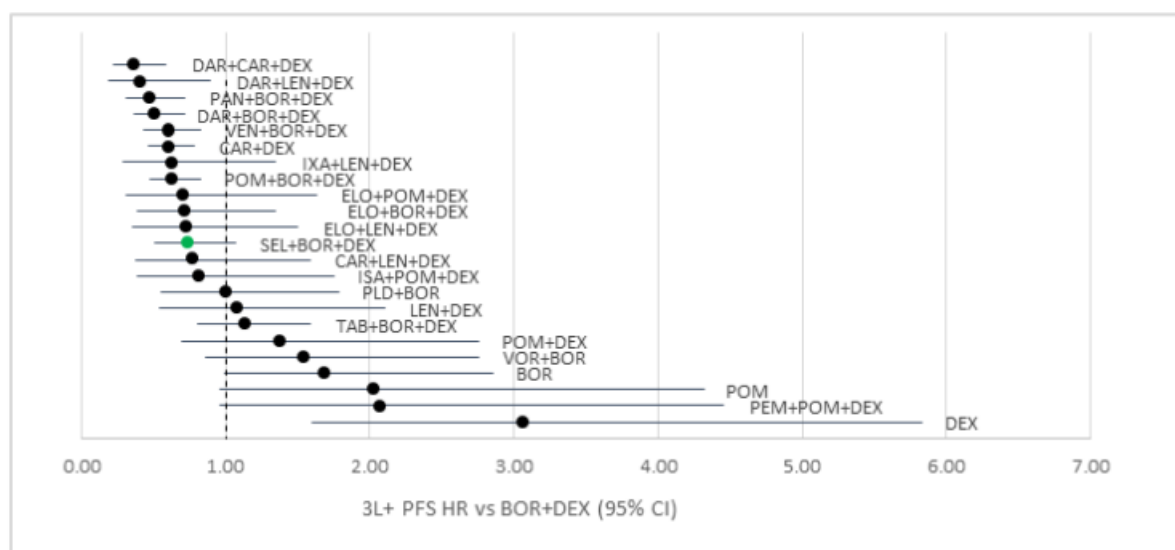
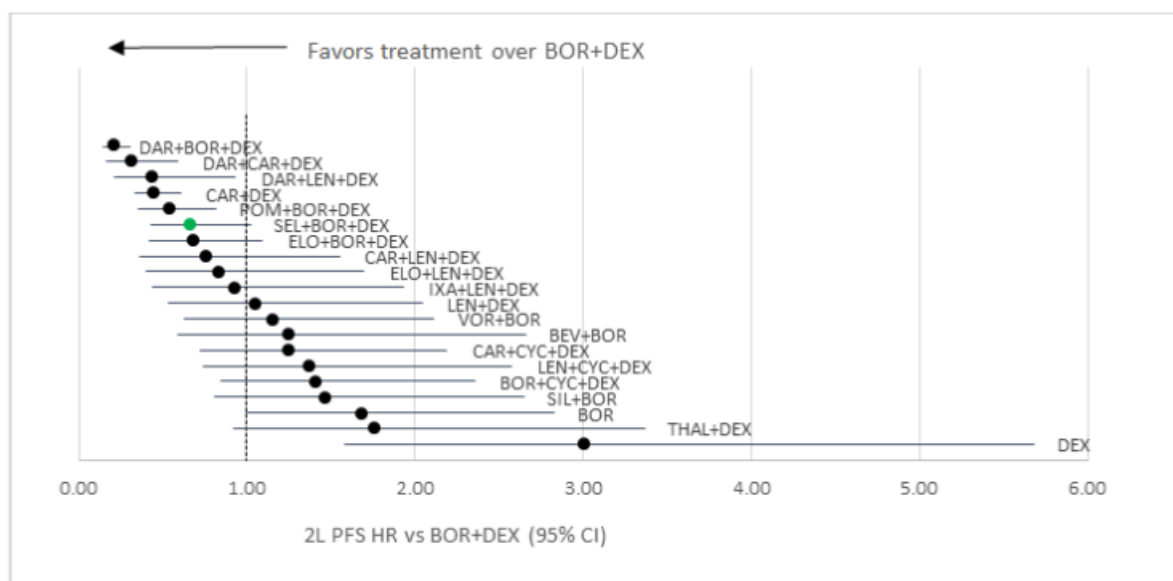
Rysunek 4. Wyniki PFS (stratyfikowane według linii leczenia) [Dolph 2021]

Skróty: BOR+DEX, bortezomib + deksametazon; DAR+BOR+DEX, daratumumab + bortezomib + deksametazon; DAR+CAR+DEX, daratumumab + karfizomib + deksametazon; DAR+LEN+DEX, daratumumab + lenalidomid + deksametazon; CAR+DEX, karfizomib + deksametazon; POM+BOR+DEX, pomalidomid + bortezomib + deksametazon; SEL+BOR+DEX, selineksor + bortezomib + deksametazon; ELO+BOR+DEX, elotuzumab + bortezomib + deksametazon; CAR+LEN+DEX, karfizomib + lenalidomid + deksametazon; ELO+LEN+DEX, elotuzumab + lenalidomid + deksametazon; IXA+LEN+DEX, iksazomib + lenalidomid + deksametazon; LEN+DEX, lenalidomid + deksametazon; VOR+BOR, worinostat + bortezomib; BEV+BOR, bevacizumab + bortezomib; CAR+CYC+DEX, karfizomib + cyklofosfamid + deksametazon; LEN+CYC+DEX, lenalidomid + cyklofosfamid + deksametazon; BOR+CYC+DEX, bortezomib + cyklofosfamid + deksametazon; SIL+BOR, siltuzimab + bortezomib; BOR, bortezomib; THAL+DEX, talidomid + deksametazon; PAN+BOR+DEX, panobinostat + bortezomib + deksametazon; VEN+BOR+DEX, wenetoklaks + bortezomib + deksametazon; ELO+POM+DEX, elotuzumab + pomalidomid + deksametazon; ISA+POM+DEX, isatuximab + pomalidomid + deksametazon; PLD+BOR, pegylowana liposomalna doksorubicyna + bortezomib; TAB+BOR+DEX, tabalumab + bortezomib + deksametazon; POM+DEX, pomalidomid + deksametazon; POM, pomalidomid; PEM+POM+DEX, pembrolizumab + pomalidomid + deksametazon.



Rysunek 5. Wyniki OS (stratyfikowane według linii leczenia) [Dolph 2021]

Skróty: BOR+DEX, bortezomib + deksametazon; DAR+BOR+DEX, daratumumab + bortezomib + deksametazon; DAR+CAR+DEX, daratumumab + karfizomib + deksametazon; DAR+LEN+DEX, daratumumab + lenalidomid + deksametazon; CAR+DEX, karfizomib + deksametazon; POM+BOR+DEX, pomalidomid + bortezomib + deksametazon; SEL+BOR+DEX, selineksor + bortezomib + deksametazon; ELO+BOR+DEX, elotuzumab + bortezomib + deksametazon; CAR+LEN+DEX, karfizomib + lenalidomid + deksametazon; ELO+LEN+DEX, elotuzumab + lenalidomid + deksametazon; IXA+LEN+DEX, iksazomib + lenalidomid + deksametazon; LEN+DEX, lenalidomid + deksametazon; VOR+BOR, worinostat + bortezomib; BEV+BOR, bevacizumab + bortezomib; CAR+CYC+DEX, karfilzomib + cyklofosfamid + deksametazon; LEN+CYC+DEX, lenalidomid + cyklofosfamid + deksametazon; BOR+CYC+DEX, bortezomib + cyklofosfamid + deksametazon; SIL+BOR, siltuzimab + bortezomib; BOR, bortezomib; THAL+DEX, talidomid + deksametazon; DEX, deksametazon; PAN+BOR+DEX, panobinostat + bortezomib + deksametazon; VEN+BOR+DEX, wenetoklaks + bortezomib + deksametazon; ELO+POM+DEX, elotuzumab + pomalidomid + deksametazon; ISA+POM+DEX, isatuximab + pomalidomid + deksametazon; PLD+BOR, pegylowana liposomalna doksorubicyna + bortezomib; TAB+BOR+DEX, tabalumab + bortezomib + deksametazon; POM+DEX, pomalidomid + deksametazon; POM, pomalidomid; PEM+POM+DEX, pembrolizumab + pomalidomid + deksametazon.



Rysunek 6. Wyniki ORR (stratyfikowane według linii leczenia)

Skróty: BOR+DEX, bortezomib + deksametazon; DAR+BOR+DEX, daratumumab + bortezomib + deksametazon; DAR+CAR+DEX, daratumumab + karfizomib + deksametazon; DAR+LEN+DEX, daratumumab + lenalidomid + deksametazon; CAR+DEX, karfizomib + deksametazon; POM+BOR+DEX, pomalidomid + bortezomib + deksametazon; SEL+BOR+DEX, selineksor + bortezomib + deksametazon; ELO+BOR+DEX, elotuzumab + bortezomib + deksametazon; CAR+LEN+DEX, karfizomib + lenalidomid + deksametazon; ELO+LEN+DEX, elotuzumab + lenalidomid + deksametazon; IXA+LEN+DEX, iksazomib + lenalidomid + deksametazon; LEN+DEX, lenalidomid + deksametazon; VOR+BOR, worinostat + bortezomib; BEV+BOR, bevacizumab + bortezomib; CAR+CYC+DEX, karfizomib + cyklofosfamid + deksametazon; LEN+CYC+DEX, lenalidomid + cyklofosfamid + deksametazon; BOR+CYC+DEX, bortezomib + cyklofosfamid + deksametazon; SIL+BOR, siltuzimab + bortezomib; BOR, bortezomib; THAL+DEX, talidomid + deksametazon; DEX, deksametazon; PAN+BOR+DEX, panobinostat + bortezomib + deksametazon; VEN+BOR+DEX, wenetoklaks + bortezomib + deksametazon; ELO+POM+DEX, elotuzumab + pomalidomid + deksametazon; ISA+POM+DEX, isatuximab + pomalidomid + deksametazon; PLD+BOR, pegylowana liposomalna doksorubicyna + bortezomib; TAB+BOR+DEX, tabalumab + bortezomib + deksametazon; POM+ DEX, pomalidomid + deksametazon; POM, pomalidomid; PEM+POM+DEX, pembrolizumab + pomalidomid + deksametazon.

5.2.2. Analiza bezpieczeństwa

W ramach odnalezionych przeglądów systematycznych nie przedstawiono porównań w zakresie bezpieczeństwa, w związku z tym wyniki bezpieczeństwa określono na podstawie badania OPTIMISMM (Richardson 2019), dotyczącego porównania skuteczności i bezpieczeństwa pomalidomidu, bortezomibu i deksametazonu z bortezomibem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim będących na wczesnych etapach leczenia po nawrocie choroby lub chorobie odpornej na leczenie, którzy wcześniej otrzymywali lenalidomid, w tym u pacjentów uznanych za opornych na lenalidomid. W badaniu wzięło udział 559 pacjentów. 281 pacjentom przydzielono pomalidomid, bortezomib i deksametazon, a 278 pacjentom przydzielono bortezomib i deksametazon. Mediana czasu obserwacji wynosiła 15,9 miesiąca (IQR 9,9–21,7).

❖ Richardson 2019

Najczęstszymi hematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3 lub 4 były neutropenia (116 [42%] przypadków wśród 278 pacjentów w grupie pomalidomidu, bortezomibu i deksametazonu w porównaniu do 23 [9%] przypadków wśród 270 pacjentów w grupie bortezomibu i deksametazonu) i trombocytopenia (76 [27%] w porównaniu do 79 [29%]); zdarzenia te występowały najczęściej podczas pierwszych dwóch cykli leczenia. Dziewięciu (3%) pacjentów otrzymujących pomalidomid, bortezomib i deksametazon zgłosiło gorączkę neutropeniczną stopnia 3 lub 4 w porównaniu do żadnego pacjenta otrzymującego bortezomib i deksametazon. Najczęstszym toksycznym działaniem niehematologicznym stopnia 3 lub 4 było zakażenie (86 [31%] przypadków wśród 278 pacjentów w grupie pomalidomidu, bortezomibu i deksametazonu w porównaniu do 48 [18%] przypadków wśród 270 pacjentów w grupie bortezomibu i deksametazonu). Większość pacjentów w obu grupach leczonych, u których rozwinęły się zakażenia, nie miała jednocześnie neutropenii stopnia 3 lub 4 i odwrotnie. Neuropatię czuciową obwodową stopnia 3 lub 4 zgłoszono u 23 (8%) z 278 pacjentów w grupie pomalidomidu, bortezomibu i deksametazonu w porównaniu do 12 (4%) z 270 pacjentów w grupie bortezomibu i deksametazonu. Częstość występowania zaburzeń naczyniowych stopnia 3. lub 4., w tym zakrzepicy żył głębokich (dwa [1%] przypadki w porównaniu z jednym [<1%] przypadkiem) i zatorowości płucnej (11 [4%] przypadków w porównaniu z jednym [<1%] przypadkiem), była wyższa w przypadku stosowania pomalidomidu, bortezomibu i deksametazonu w porównaniu z bortezomibem i deksametazonem, jednak nie stwierdzono zdarzeń śmiertelnych.

Odnotowano łącznie 86 zgonów w każdej grupie leczonej w okresie leczenia i obserwacji, bez klinicznie istotnej różnicy w przyczynach zgonów między leczeniami. Postęp szpiczaka i zakażenia były najczęstszymi przyczynami zgonów. W okresie leczenia odnotowano 27 (10%) zgonów wśród 278 pacjentów w grupie pomalidomidu, bortezomibu i deksametazonu (pięciu pacjentów z posocznicą lub wstrząsem septycznym, czterech pacjentów z ogólnym pogorszeniem stanu fizycznego, trzy zgony, dwóch pacjentów z zatrzymaniem akcji serca, zapaleniem płuc i grypą oraz po jednym pacjencie z niedokrwistością, ostrą niewydolnością nerek, zakażeniami, zapaleniem jelita grubego wywołanym przez *Clostridioides difficile*, zespołem niewydolności wielonarządowej, krwotokiem mózgowym, ostrym obrzękiem płuc, zatrzymaniem krążenia i oddychania oraz białaczką plazmocytową), a 12 (4%) zgonów odnotowano wśród 270 pacjentów w grupie bortezomibu i deksametazonu (czterech pacjentów z ogólnym pogorszeniem stanu fizycznego i po jednym pacjencie z zapaleniem płuc, zakażeniem dolnych dróg oddechowych, posocznicą, obniżonym poziomem świadomości, encefalopatią wątrobową, zespołem nadlepkości, krwotokiem kostnym i plazmocytomą). Różnica między grupami leczonymi prawdopodobnie odzwierciedla dłuższy czas trwania leczenia pomalidomidem, bortezomibem i deksametazonem w porównaniu z bortezomibem i deksametazonem. W ciągu pierwszych 60 dni leczenia odnotowano osiem (3%) zgonów wśród 278 pacjentów, którzy otrzymali pomalidomid, bortezomib i deksametazon w porównaniu z dziesięcioma (4%) zgonami wśród 270 pacjentów leczonych bortezomibem i deksametazonem. W ciągu pierwszych 100 dni leczenia odnotowano odpowiednio 15 (5%) zgonów i 12 (4%) zgonów. Osiem zgonów zgłoszono jako związane z leczeniem: sześć (2%) w grupie pomalidomidu, bortezomibu i deksametazonu (przyczynami zgonu były zapalenie płuc [n=2], nieznaną przyczyną [n=2], zatrzymanie akcji serca [n=1] i zatrzymanie krążenia i oddychania [n=1]) i dwa (1%) w grupie bortezomibu i deksametazonu (przyczynami zgonu były zapalenie płuc [n=1] i encefalopatia wątrobowa [n=1]). W okresie obserwacji zgłoszono 59 (21%) zgonów wśród 278 pacjentów, którzy otrzymali pomalidomid, bortezomib i deksametazon w porównaniu z 74 (27%) zgonami wśród 270 pacjentów leczonych bortezomibem i deksametazonem.

	Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone group (n=278)			Bortezomib and dexamethasone group (n=270)		
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4
Common haematological adverse events						
Anaemia	40 (14%)	37 (13%)	1 (<1%)	35 (13%)	34 (13%)	4 (1%)
Thrombocytopenia	26 (9%)	27 (10%)	49 (18%)	24 (9%)	49 (18%)	30 (11%)
Neutropenia	14 (5%)	82 (29%)	34 (12%)	6 (2%)	21 (8%)	2 (<1%)
Common non-haematological adverse events						
Peripheral sensory neuropathy	110 (40%)	22 (8%)	1 (<1%)	88 (33%)	12 (4%)	0
Constipation	95 (34%)	7 (3%)	0	64 (24%)	1 (<1%)	0
Peripheral oedema	89 (32%)	5 (2%)	0	52 (19%)	2 (<1%)	0
Fatigue	80 (29%)	23 (8%)	0	61 (23%)	10 (4%)	0
Diarrhoea	74 (27%)	20 (7%)	0	72 (27%)	8 (3%)	1 (<1%)
Pyrexia	58 (21%)	5 (2%)	1 (<1%)	30 (11%)	2 (<1%)	0
Cough	57 (21%)	0	0	40 (15%)	0	0
Upper respiratory tract infection	55 (20%)	3 (1%)	0	45 (17%)	3 (1%)	0
Back pain	49 (18%)	3 (1%)	0	32 (12%)	4 (1%)	0
Nausea	48 (17%)	1 (<1%)	0	53 (20%)	1 (<1%)	0
Dyspnoea	48 (17%)	8 (3%)	0	30 (11%)	3 (1%)	0
Dizziness	47 (17%)	1 (<1%)	0	27 (10%)	1 (<1%)	0
Asthenia	40 (14%)	8 (3%)	0	40 (15%)	7 (3%)	1 (<1%)
Insomnia	40 (14%)	5 (2%)	0	51 (19%)	2 (<1%)	0
Bronchitis	35 (13%)	4 (1%)	0	16 (6%)	3 (1%)	0
Muscular weakness	35 (13%)	3 (1%)	0	12 (4%)	1 (<1%)	0
Viral upper respiratory tract infection	31 (11%)	0	0	14 (5%)	0	0
Pain in extremity	31 (11%)	2 (<1%)	0	34 (13%)	2 (<1%)	0
Headache	30 (11%)	1 (<1%)	0	25 (9%)	0	0
Arthralgia	30 (11%)	2 (<1%)	0	29 (11%)	2 (<1%)	0
Tremor	29 (10%)	1 (<1%)	0	8 (3%)	0	0
Vomiting	29 (10%)	3 (1%)	0	26 (10%)	1 (<1%)	0
Hypokalaemia	26 (9%)	16 (6%)	1 (<1%)	19 (7%)	10 (4%)	1 (<1%)
Pneumonia	21 (8%)	23 (8%)	8 (3%)	20 (7%)	15 (6%)	1 (<1%)
Hyperglycaemia	15 (5%)	24 (9%)	1 (<1%)	16 (6%)	14 (5%)	0
Syncope	3 (1%)	14 (5%)	0	5 (2%)	6 (2%)	0

Data are n (%). Adverse events of grade 1-2 occurring in at least 10% of patients and adverse events of grade 3 or worse occurring in 5% of patients in either group are shown. All grade 3 or higher adverse events not shown here are listed in the appendix (pp 12-19). Eight deaths were reported as related to treatment: six (2%) in the pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone group (causes of death were pneumonia [n=2], unknown cause [n=2], cardiac arrest [n=1], and cardiorespiratory arrest [n=1]) and two (1%) in the bortezomib and dexamethasone group (causes of death were pneumonia [n=1] and hepatic encephalopathy [n=1]).

Table 3: Adverse events in the safety population

Rysunek 7. Zdarzenia niepożądane [Richardson 2019]

Poważne zdarzenia niepożądane zgłoszono u 159 (57%) z 278 pacjentów w grupie pomalidomidu, bortezomibu i deksametazonu w porównaniu do 114 (42%) z 270 pacjentów w grupie bortezomibu i deksametazonu. Najczęstszym poważnym zdarzeniem niepożądanym było zapalenie płuc (32 [12%] w porównaniu do 17 [6%]). U 83 (30%) z 278 pacjentów otrzymujących pomalidomid, bortezomib i deksametazon oraz u 41 (15%) z 270 pacjentów leczonych bortezomibem i deksametazonem wystąpiło co najmniej jedno poważne działanie niepożądane związane z lekiem, głównie zakażenia (40 [14%] w porównaniu z 22 [8%]), w tym zapalenie płuc (16 [6%] w porównaniu z 12 [4%]), zdarzenia zakrzepowo-zatorowe żył (12 [4%] w porównaniu z jednym [<1%]), arytmia serca (siedem [3%] w porównaniu z żadnym) i neutropenia (sześć [2%] w porównaniu z żadnym). Drugie pierwotne nowotwory złośliwe — z których większość stanowiły raki skóry inne niż czerniak — wystąpiły u dziewięciu (3%) z 278 pacjentów, którzy otrzymywali pomalidomid, bortezomib i deksametazon (2,7 przypadków na 100 osobo-lat) w porównaniu z czterema (1%) z 270

pacjentów leczonych bortezomibem i deksametazonem (1,2 przypadków na 100 osobo-lat). Częstość inwazyjnych drugich pierwotnych nowotworów złośliwych była podobna w grupie pomalidomidu, bortezomibu i deksametazonu oraz w grupie bortezomibu i deksametazonu (dwa [1%] przypadki [jeden hematologiczny i jeden guz lity] w porównaniu z jednym [$<1\%$] przypadkiem [guz lity]; częstość występowania 0,58 przypadków na 100 osobo-lat w porównaniu z 0,30 na 100 osobo-lat). Czas do wystąpienia nowotworu złośliwego układu krwiotwórczego (zespół mielodysplastyczny) w grupie pomalidomidu, bortezomibu i deksametazonu wynosił 16,8 miesiąca, podczas gdy dwa nowotwory lite zdiagnozowano po 1,3 miesiącach (grupa pomalidomidu, bortezomibu i deksametazonu) i 1,0 miesiącach (grupa bortezomibu i deksametazonu) od rozpoczęcia leczenia w badaniu. Krótki czas do wystąpienia nowotworu sugeruje, że te drugie pierwotne nowotwory złośliwe w postaci guzów litych mogły być obecne na początku badania, ale nie zostały wykryte klinicznie.

Mniej pacjentów przerwało stosowanie leku wiodącego w grupie pomalidomidu, bortezomibu i deksametazonu (pomalidomid) w porównaniu z grupą bortezomibu i deksametazonu (bortezomib) z powodu co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego (31 [11%] z 278 pacjentów w porównaniu z 50 [19%] z 270 pacjentów). W grupie pomalidomidu, bortezomibu i deksametazonu 67 (24%) z 278 pacjentów przerwało stosowanie bortezomibu. Najczęstsze działania niepożądane (zgłaszane u co najmniej 1% pacjentów), które doprowadziły do przerwania leczenia lekiem wiodącym w każdej grupie leczonej, to obwodowa neuropatia czuciowa (trzy [1%] z 278 w porównaniu do 21 [8%] z 270), obwodowa neuropatia czuciowo-ruchowa (jedna [$<1\%$] w porównaniu do trzech [1%]), zmęczenie (cztery [1%] w porównaniu do jednego [$<1\%$]) i zatorowość płucna (trzy [1%] w porównaniu do żadnego). Przerwanie leczenia jakimkolwiek lekiem badanym z powodu co najmniej jednego działania niepożądanego wystąpiło u 66 (24%) z 278 pacjentów, którzy otrzymywali pomalidomid, bortezomib i deksametazon w porównaniu do 46 (17%) z 270 pacjentów leczonych bortezomibem i deksametazonem. Zmniejszenie dawki dowolnego leku badanego z powodu co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego zgłoszono u 200 (72%) z 278 pacjentów w grupie pomalidomidu, bortezomibu i deksametazonu w porównaniu do 139 (51%) z 270 pacjentów w grupie bortezomibu i deksametazonu. Zmniejszenie dawki pomalidomidu i przerwanie podawania dawek z powodu zdarzeń niepożądanych wystąpiło odpowiednio u 113 (41%) i 223 (80%) z 278 pacjentów w grupie pomalidomidu, bortezomibu i deksametazonu. Oprócz modyfikacji dawkowania zdarzenia niepożądane leczono za pomocą leczenia wspomagającego.

Wnioski autorów

U pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, którzy wcześniej otrzymywali lenalidomid, wystąpiły zdarzenia niepożądane zgodne z indywidualnymi profilami pomalidomidu, bortezomibu i deksametazonu. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi 3. lub 4. stopnia związanymi z leczeniem były neutropenia (116 [42%] z 278 pacjentów w porównaniu do 23 [9%] z 270 pacjentów; dziewięciu [3%] w porównaniu do żadnego pacjenta z gorączką neutropeniczną), zakażenia (86 [31%] w porównaniu do 48 [18%]) i trombocytopenia (76 [27%] w porównaniu do 79 [29%]). Poważne działania niepożądane zgłoszono u 159 (57%) z 278 pacjentów w porównaniu do 114 (42%) z 270 pacjentów. Osiem zgonów było związanych z leczeniem; sześć (2%) odnotowano u pacjentów, którzy otrzymywali pomalidomid, bortezomib i deksametazon (zapalenie płuc [n=2], nieznaną przyczyną [n=2], zatrzymanie akcji serca [n=1], zatrzymanie krążenia i oddychania [n=1]), a dwa (1%) zgłoszono u pacjentów, którzy otrzymywali bortezomib i deksametazon (zapalenie płuc [n=1], encefalopatia wątrobowa [n=1]).

❖ **ChPL Imnovid**

Najczęściej zgłaszanymi zaburzeniami krwi i układu chłonnego były neutropenia (46,8%), trombocytopenia (36,7%) i niedokrwistość (28,4%). Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym była neuropatia obwodowa czuciowa (47,8%).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi 3. lub 4. stopnia były zaburzenia krwi i układu chłonnego, w tym neutropenia (41,7%), trombocytopenia (27,3%) i niedokrwistość (14,0%).

Najczęściej zgłaszanym ciężkim działaniem niepożądanym było zapalenie płuc (11,5%). Do innych zgłaszanych ciężkich działań niepożądanych należały: gorączka (4,0%), zakażenie dolnych dróg oddechowych (2,9%), zatorowość płucna (2,9%), grypa (2,9%) i ostra niewydolność nerek (2,9%).

Poniższe działania niepożądane zaobserwowano u pacjentów po wprowadzenie pomalidomidu do obrotu w ramach nadzoru. Częstości występowania zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$) oraz niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$).

Tabela 8. Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych pomalidomidem po wprowadzeniu go do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3–4. stopnia / Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<u>Częstość nieznana</u> • Reaktywacja zapalenia wątroby typu B	<u>Częstość nieznana</u> • Reaktywacja zapalenia wątroby typu B
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Często</u> • Pancytopenia	<u>Często</u> • Pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	<u>Często</u> • Obrzęk naczynioruchowy • Pokrzywka <u>Częstość nieznana</u> • Reakcja anafilaktyczna	<u>Niezbyt często</u> • Obrzęk naczynioruchowy • Pokrzywka <u>Częstość nieznana</u> • Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia endokrynologiczne	<u>Niezbyt często</u> • Niedoczynność tarczycy	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<u>Często</u> • Hiperurykemia <u>Niezbyt często</u> • Zespół rozpadu guza	<u>Często</u> • Hiperurykemia <u>Niezbyt często</u> • Zespół rozpadu guza
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Często</u> • Krwotok wewnątrzczaszkowy <u>Niezbyt często</u> • Udar mózgu	<u>Niezbyt często</u> • Udar mózgu • Krwotok wewnątrzczaszkowy
Zaburzenia serca	<u>Często</u> • Niewydolność serca • Migotanie przedsionków • Zawał mięśnia sercowego	<u>Często</u> • Niewydolność serca • Migotanie przedsionków <u>Niezbyt często</u> • Zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<u>Często</u> • Krwawienie z nosa • Śródmiąższowa choroba płuc	<u>Niezbyt często</u> • Krwawienie z nosa • Śródmiąższowa choroba płuc
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<u>Niezbyt często</u> • Zapalenie wątroby	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Częstość nieznana</u> • Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi • Toksyczna rozplywna martwica naskórka • Zespół Stevensa-Johnsona	<u>Częstość nieznana</u> • Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi • Toksyczna rozplywna martwica naskórka • Zespół Stevensa-Johnsona
Badania diagnostyczne	<u>Często</u> • Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi	<u>Niezbyt często</u> • Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi

5.3. Podsumowanie

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwa przeglądy systematyczne Minakata 2023, w którym uwzględniono wyniki badań RCT dla leków stosowanych w nawrotowym lub opornym szpiczaku plazmocytowym (RRMM) oraz Dolph 2021, w którym oceniono skuteczność terapii stosowanych w nawrotowym lub opornym szpiczaku plazmocytowym (RRMM) w porównaniu do schematu BOR-DEX w podziale na drugą oraz trzecią i kolejne linie leczenia.

W metaanalizie Minakata 2023 włączono do przeglądu 37 badań, zawierających 34 opcje leczenia RRMM. Daratumumab, lenalidomid i DEX (DaraLENDEX) okazał się najlepszą opcją leczenia RRMM, z najlepszym HR w porównaniu do DEX (HR, 0,13; 95% CI, 0,08–0,20; p=0,9796). HR dla schematu PomBorDEX wyniósł 0,38 (95% CI, 0,24-0,62; p=0.5063). Włączone badania cechowały się homogenicznością (I², 41,3%; p = 0,146). Metaanaliza potwierdziła skuteczność schematów leczenia wymienionymi trzema lekami, w tym przeciwciałami anty-CD38, w leczeniu RRMM.

Do przeglądu Dolph 2021 włączono 47 badań RCT. Oceniano dwie podgrupy populacji: pacjentów drugiej linii (2L) i pacjentów trzeciej linii lub wyższej (3L+) leczenia szpiczaka mnogiego. W przypadku PFS w populacji 3+ schemat POM-BOR-DEX ósmą (na 20) najlepszą terapią ponad terapię BOR-DEX. W przypadku OS w populacji 3L+ - 12 na 20 ponad terapię BOR-DEX. W przypadku ORR schemat POM-BOR-DEX okazał się najlepszą z uwzględnionych 24 terapii leczenia RRMM w populacji 3L+.

W ramach odnalezionych przeglądów systematycznych nie przedstawiono porównań w zakresie bezpieczeństwa, w związku z tym wyniki bezpieczeństwa określono na podstawie badania OPTIMISMM (Richardson 2019), dotyczącego porównania skuteczności i bezpieczeństwa pomalidomidu, bortezomibu i deksametazonu z bortezomibem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim będących na wczesnych etapach leczenia po nawrocie choroby lub chorobie odpornej na leczenie, którzy wcześniej otrzymywali lenalidomid, w tym u pacjentów uznanych za opornych na lenalidomid. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi 3. lub 4. stopnia związanymi z leczeniem były neutropenia (116 [42%] z 278 pacjentów w porównaniu do 23 [9%] z 270 pacjentów; dziewięciu [3%] w porównaniu do żadnego pacjenta z gorączką neutropeniczną), zakażenia (86 [31%] w porównaniu do 48 [18%]) i trombocytopenia (76 [27%] w porównaniu do 79 [29%]). Poważne działania niepożądane zgłoszono u 159 (57%) z 278 pacjentów w porównaniu do 114 (42%) z 270 pacjentów. Osiem zgonów było związanych z leczeniem; sześć (2%) odnotowano u pacjentów, którzy otrzymywali pomalidomid, bortezomib i deksametazon (zapalenie płuc [n=2], nieznana przyczyna [n=2], zatrzymanie akcji serca [n=1], zatrzymanie krążenia i oddychania [n=1]), a dwa (1%) zgłoszono u pacjentów, którzy otrzymywali bortezomib i deksametazon (zapalenie płuc [n=1], encefalopatia wątrobowa [n=1]).

6. Rekomendacje kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (<https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>);
- Polska Grupa Szpiczakowa, PGSz (<https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa>);
- European Society for Medical Oncology, ESMO (<https://www.esmo.org/>);
- International Myeloma Working Group, IMWG (<https://www.myeloma.org/>);
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN (<https://www.nccn.org/>);
- Instytut Hematologii i Transfuzjologii (IHT): (<http://nauka.ihit.waw.pl/>);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO): (<https://beta.asco.org/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): (<https://www.nice.org.uk/>);
- Medical Scientific Advisory Group (MSAG): (<https://myeloma.org.au/>)

Wyszukiwanie przeprowadzono 20.11.2024 r. Wyszukiwanie ograniczono do najnowszych dokumentów wytycznych opublikowanych od 2022 roku.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono trzy dokumenty z wytycznymi: polskimi (PGSz 2023), amerykańskimi (NCCN 2024), oraz australijskimi (MSAG 2022).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NCCN 2024 (National Comprehensive Cancer Network) USA <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji. <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji.</p>	<p>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii uprzednio leczonego szpiczaka mnogiego Schemat leczenia dla wczesnego nawrotu choroby, przy 1-3 poprzednich terapiach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oporność na bortezomib: Preferowane terapie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Karfilzomib/lenalidomid/deksametazon (kategoria 1) ○ Daratumumab/karfilzomib/deksametazon (kategoria 1) ○ Daratumumab/lenalidomid/deksametazon (kategoria 1) ○ Isatuximab-irfc/karfilzomib/deksametazon (kategoria 1) ○ Karfilzomib/pomalidomid/deksametazon ○ Po jednej wcześniejszej terapii, w tym lenalidomid i PI <ul style="list-style-type: none"> ○ Daratumumab/pomalidomid/deksametazon (kategoria 1) ○ Po dwóch wcześniejszych terapiach, w tym lenalidomid i PI <ul style="list-style-type: none"> ○ Isatuximab-irfc/pomalidomid/deksametazon (kategoria 1) Inne terapie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Karfilzomib (dwa razy w tygodniu)/deksametazon (kategoria 1) ○ Elotuzumab/lenalidomid/deksametazon (kategoria 1) ○ Iksazomib/lenalidomid/deksametazon (kategoria 1) ○ Bortezomib/cyklofosfamid/deksametazon ○ Bortezomib/lenalidomid/deksametazon ○ Karfilzomib/cyklofosfamid/deksametazon ○ Daratumumab/cyklofosfamid/bortezomib/deksametazon ○ Elotuzumab/bortezomib/deksametazon ○ Iksazomib/cyklofosfamid/deksametazon ○ Lenalidomid/cyklofosfamid/deksametazon • Oporność na lenalidomid: Preferowane terapie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Daratumumab/bortezomib/deksametazon (kategoria 1) ○ Daratumumab/karfilzomib/deksametazon (kategoria 1) ○ Isatuximab-irfc/karfilzomib/deksametazon (kategoria 1) ○ Pomalidomid/bortezomib/deksametazon (kategoria 1) ○ Selineksor/bortezomib/deksametazon (kategoria 1) ○ Karfilzomib/pomalidomid/deksametazon

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Elotuzumab/pomalidomid/deksametazon ○ Po jednej wcześniejszej terapii, w tym lenalidomid i PI <ul style="list-style-type: none"> ○ Daratumumab/pomalidomid/deksametazon (kategoria 1) ○ Po dwóch wcześniejszych terapiach, w tym lenalidomid i PI <ul style="list-style-type: none"> ○ Isatuximab-irfc/pomalidomid/deksametazon (kategoria 1) ○ Po dwóch wcześniejszych terapiach, w tym IMiD i PI oraz z postępem choroby w ciągu 60 dni od zakończenia ostatniej terapii <ul style="list-style-type: none"> ○ Ixazomib/pomalidomid/deksametazon <p>Inne terapie</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Po dwóch wcześniejszych terapiach, w tym IMiD i PI oraz progresji choroby w ciągu 60 dni od zakończenia ostatniej terapii <ul style="list-style-type: none"> ○ Pomalidomid/cyklofosfamid/deksametazon <p>Schemat leczenia dla późnego nawrotu choroby, przy więcej niż 3 poprzednich terapiach</p> <p><u>Preferowane:</u></p> <p>Po 4 liniach leczenia, w tym przeciwciałem anti-CD38, IP oraz lekiem IMiD:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia CAR-T: <ul style="list-style-type: none"> ○ idekabtagen vicleucel; ○ ciltacabtagen autoleucel; • przeciwciała bispecyficzne: <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>teklitamab</u>; ○ elranatamab; ○ talquetamab. <p><u>Inne rekomendowane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • bendamustyna; • bendamustyna/bortezomib/deksametazon; • bendamustyna/karfilzomib/deksametazon; • bendamustyna/lenalidomid/deksametazon; • wysokodawkowy lub frakcjonowany cyklofosfamid. <p>Po 4 wcześniejszych terapiach, u których choroba jest oporna na co najmniej dwa IP, co najmniej dwa IMiD i przeciwciało monoklonalne anti-CD38:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selineksor/deksametazon. <p>Użyteczne w szczególnych okolicznościach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • belantamab mafodotin. <p>Ponadto NCCN uważa, że najlepszym sposobem leczenia każdego pacjenta chorego na nowotwór są badania kliniczne, szczególnie zachęcając do udziału w badaniach klinicznych.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p><i>Kategoria 1: Na podstawie dowodów wysokiego poziomu, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia;</i></p> <p><i>Kategoria 2A: Na podstawie dowodów niższego poziomu, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia;</i></p> <p><i>Kategoria 2B: Na podstawie dowodów niższego poziomu, istnieje konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia;</i></p> <p><i>Kategoria 3: Na podstawie dowodów dowolnego poziomu, istnieje poważny konflikt NCCN, że interwencja jest odpowiednia.</i></p>
<p>PGSz 2022/2023 (Polska Grupa Szpiczakowa)</p> <p>Polska</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.</p>	<p>Leczenie nawrotowych i opornych postaci szpiczaka</p> <p><u>Chorzy oporni na lenalidomid stosowany w pierwszej linii</u></p> <p>W Polsce lenalidomid nie jest niestety stosowany w pierwszej linii z powodu braku refundacji. Jest on jednak rekomendowanym, podstawowym lekiem pierwszoliniowym i stąd terapia szpiczaka opornego na lenalidomid jest jednym z podstawowych problemów klinicznych. W przypadku pierwszej wznowy/progresji u chorych opornych na lenalidomid, w tym leczonych w ramach leczenia podtrzymującego preferowane jest stosowanie terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PVD (pomalidomid, bortezomib oraz deksametazon), • DVD (daratumumab, bortezomib oraz deksametazon), • KD (karfilzomib-56mg/m², deksametazon), • PanoVD (panobinostat w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem), • U pacjentów, u których wcześniej nie stosowano bortezomibu lub stosowanie bortezomibu jest zasadne ze względu na długotrwały efekt opcją jest rozważenie ponownej terapii z powtórzną transplantacją autologiczną. Procedura ta jest rekomendowana chorym, u których pierwsza transplantacja prowadziła do długotrwałej odpowiedzi tj. trwającej co najmniej 2 lata. <p><u>Chorzy nieoporni na lenalidomid lub u których w pierwszej linii nie stosowano lenalidomidu</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>W przypadku pierwszej wznowy/progresji u chorych nieleczonych wcześniej lenalidomidem lub tych którzy nie są oporni na lenalidomid należy rozważyć według poniższej kolejności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DRD (daratumumab, lenalidomid, deksametazon), • KRd (karfilzomib-27mg/m², lenalidomid, deksametazon). <p>W dalszej kolejności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IksaRD (iksazomib, lenalidomid, deksametazon), • EloRD (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon). <p>W warunkach polskich terapia drugiej linii z racji braku finansowania powyższych leków obejmuje terapię dwulekową RD. Leczenie RD można zintensyfikować przez dodanie bortezomibu (RVD) lub cyklofosfamid (RCD).</p> <p><u>Chorzy, u których rozpoznaje się wznowę lub progresję po co najmniej dwóch liniach leczenia</u></p> <p>U chorych ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia rekomenduje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapię PD (pomalidomid, deksametazon), poprawę wyników terapii PD można uzyskać przez dodanie trzeciego leku izatuksymabu lub elotuzumabu. Opcjonalnie do pomalidomidu mogą być dołączane powszechnie dostępne: cyklofosfamid (PCD) i bortezomib (PVD), • KD (karfilzomib, deksametazon) bądź przy zasadności powtórnego leczenia bortezomibem (brak istotnej toksyczności oraz brak oporności), chemioterapię VD (bortezomib, deksametazon) lub DVD (daratumumab, bortezomib, deksametazon), • belantamab mafodotin, • bendamustynę, która jest wskazana zarówno w leczeniu chorych, u których nie można zastosować talidomidu lub bortezomibu w skojarzeniu z powodu polineuropatii, ale także w schematach dla opornych/ nawrotowych postaci w skojarzeniu z talidomidem (BTD – bendamustyna, talidomid, deksametazon/BTP – bendamustyna, talidomid, prednizon) lub bortezomibem (BBD - bendamustyna, bortezomib, deksametazon). • u chorych z wskaźnikami wysokiego ryzyka cytogenetycznego lub potwierdzoną klinicznie opornością na leczenie (np. nieskuteczność wcześniejszego leczenia z wykorzystaniem autotransplantacji) i w dobrym stanie biologicznym, należy rozważyć przeszczepienie allogeniczne. • krótkotrwałą stabilizację aktywnej choroby u młodych chorych z perspektywą konsolidacji odpowiedzi przy użyciu transplantacji autologicznej lub allogenicznej można uzyskać stosując terapię DT-PACE. Należy pamiętać jednak o wysokiej toksyczności tej formy leczenia. • Wszystkim chorym należy proponować udział w badaniach klinicznych, w tym szczególnie obejmujących immunoterapię. <p>Zalecenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wybór sposobu leczenia nawrotu/progresji powinien być dokonany z uwzględnieniem czynników takich jak przebyte leczenie: jego skuteczność, toksyczność, czas utrzymywania się odpowiedzi oraz stan biologiczny chorego i jego preferencje. • W przypadku pierwszej wznowy/progresji u chorych opornych na lenalidomid, w tym leczonych w ramach leczenia podtrzymującego preferowane jest stosowanie terapii: <ul style="list-style-type: none"> ○ PVD – pomalidomid, bortezomib, deksametazon, DVD – daratumumab, bortezomib, deksametazon, KD – karfilzomib, deksametazon, ○ u pacjentów, u których skuteczność transplantacji autologicznej trwała co najmniej 2 lata i u których nie ma przeciwwskazań rekomenduje się ponowną indukcję i powtórny transplantację autologiczną, • W przypadku pierwszej wznowy/progresji u chorych nieleczonych wcześniej lenalidomidem lub tych którzy nie są oporni na lenalidomid należy rozważyć: <ul style="list-style-type: none"> ○ DRD – daratumumab, lenalidomid, deksametazon, KRd – karfilzomib, lenalidomid, deksametazon, IksaRD – iksazomib, lenalidomid, deksametazon, EloRD – elotuzumab, lenalidomid, deksametazon, <p>Z powodu ograniczeń refundacyjnych stosowanie tych terapii jest ograniczone. Terapia drugiej linii powinna obejmować RD (lenalidomid, deksametazon) optymalnie w terapii trójlekowej RVD (lenalidomid, bortezomib, deksametazon) lub RCD (lenalidomid, cyklofosfamid, deksametazon).</p> • U chorych ze wznową/progresją po dwóch liniach leczenia rekomenduje się: <ul style="list-style-type: none"> ○ terapię PD (pomalidomid, deksametazon) optymalnie w skojarzeniu trójlekowym: IzaPD (izatuksymab, pomalidomid, deksametazon) lub EloPD (elotuzumab, pomalidomid, deksametazon), opcjonalnie PCD (pomalidomid, cyklofosfamid, deksametazon) lub PVD (pomalidomid, bortezomib, deksametazon),

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ○ KD (karfilzomib, deksametazon), VD (bortezomib, deksametazon), DVD (daratumumab, bortezomib, deksametazon) ○ daratumumab w monoterapii ○ belantamab mafodotin ○ bendamustynę ○ u chorych z wskaźnikami wysokiego ryzyka, w dobrym stanie biologicznym, rozważenie przeszczepienie allogeniczne. ○ DT-PACE jako krótkotrwałą kontrolę choroby z następową konsolidacją auto lub allotransplantacją ○ udział w badaniach klinicznych, w tym szczególnie obejmujących immunoterapię. <p><u>Siła zaleceń:</u> brak informacji.</p>
<p>MSAG 2022 (Medical Scientific Advisory Group) Australia</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> deklarowany brak.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.</p>	<p>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego</p> <p>Nie ma jednego standardowego schematu postępowania w przypadku nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego, a wybór terapii powinien być indywidualny i uwzględniać rodzaj poprzedniej terapii i związaną z nią toksyczość, czas odpowiedzi na poprzednią terapię, tempo postępu choroby oraz ogólny stan chorego.</p> <p>W wytycznych wskazano, że główne terapie w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego w Australii obejmują schematy oparte na lekach immunomodulujących (talidomid, lenalidomid, pomalidomid), przeciwciałach anti-CD38 (daratumumab), inhibitorach proteasomu (bortezomib, karfilzomib), czynnikach alkilujących, antracyklinach i kortykosteroidach, podawanych w monoterapii bądź w różnych skojarzeniach i w różnej kolejności. Nie określono najlepszej sekwencji leczenia.</p> <p>W leczeniu pacjentów z nawrotowym/opornym MM po 1-3 liniach leczenia najczęściej rozważane terapie obejmują: Kd (karfilzomib i deksametazon), PVd (pomalidomid, bortezomib i deksametazon) oraz Dara-Vd (daratumumab, bortezomib, deksametazon – refundowane wyłącznie w przypadku pacjentów, którzy przeszli jedną linię leczenia), EloRd. Terapie nier refundowane: DRd (daratumumab lenalidomid i deksametazon), KRd (karfilzomib, lenalidomid i deksametazon) i IRd (ixazomib lenalidomid i deksametazon).</p> <p>Leczenie po więcej niż 3 liniach leczenia: Kd lub PVd (u pacjentów, którzy nie byli leczeni tymi schematami we wcześniejszych liniach), pomalidomid i deksametazon (Pd) są refundowane pacjentom, u których zawiodły zarówno bortezomib, jak i lenalidomid.</p> <p><u>Zalecenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W nawrotowym lub opornym szpiczaku plazmocytoowym MSAG zaleca w pierwszej kolejności udział w badaniu klinicznym, jeśli jest dostępne. • Należy zmienić klasę stosowanych leków, jeśli remisja po poprzedniej terapii była krótka lub wystąpiła znaczna toksyczość. • Jeśli nawrót choroby nastąpił po >12 miesiącach od zakończenia poprzedniej terapii, można ponownie podać ten sam schemat leczenia jednak należy spodziewać się gorszego czasu i jakości odpowiedzi (siła rekomendacji: C). • Drugie ASCT może być rozważone u chorych osiągających przynajmniej częściową odpowiedź na leczenie i trwałą remisję choroby (np. >9 miesięcy) po pierwszym ASCT (B, 2A). • Jeśli wszystkie nowoczesne leki i ich różne kombinacje zostały wyczerpane można rozważyć użycie cyklofosfamidu w umiarkowanych dawkach, bendamustyny, melfalanu w dawkach nie wywołujących mieloablacji lub kortykosteroidów w niskich dawkach <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>2A – dowody z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania nierandomizowanego, w tym badań II fazy i badań kliniczno-kontrolnych; 4 - dowody uzyskane z raportów lub opinii komisji ekspertów i/lub szanowanych autorytetów.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>B – zalecenie oparte na dobrze przeprowadzonych badaniach, ale bez randomizowanego badania kontrolowanego na temat zalecenia (poziom dowodów 2A, 2B i 3); C - zalecenie oparte na opiniach lub raportach ekspertów (poziom dowodów 4).</p>
<p>Skróty: ASCT (ang. autologous stem cell transplantation) - autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych; CAR-T (ang. chimeric antigen receptor T-cell) - limfocyty T ze zmodyfikowanym antygenem receptora; Dara-Vd (daratumumab, bortezomib, deksametazon), DRd (daratumumab, lenalidomid, deksametazon), EloRd (elotuzumab, lenalidomid, deksametazon), IMLd (ang. immunomodulatory drugs) – leki immunomodulujące, IRd (iksazomib, lenalidomid, deksametazon), Kd (karfilzomib, deksametazon) KRd (karfilzomib, lenalidomid, deksametazon), MSAG Medical Scientific Advisory Group; IP (ang. proteasome inhibitor) inhibitor proteasomu, PVd (pomalidomid, bortezomib, deksametazon),</p>	

Zalecenia polskie (PGSz 2022/2023) wskazują, że strategia leczenia nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocytoowego powinna być ustalana indywidualnie ze względu na różnorodność sytuacji klinicznych.

Rekomendacje amerykańskie (NCCN 2024) wymieniają wiele schematów w przypadku nawrotu po 1 – 3 liniach leczenia.

W wytycznych MSAG 2022 pomalidomid wymieniono wśród opcji leczenia MM po 1-3 liniach leczenia oraz po więcej niż 3 liniach leczenia.

Podsumowując, w wytycznych wskazano, że leczenie nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego wymaga indywidualnego podejścia przy umożliwieniu zastosowania różnych schematów leczenia, oraz wszystkie dokumenty zalecają leczenie w ramach badań klinicznych, jeśli są dostępne. Oceniana technologia wymieniona jest jako opcja po wcześniejszych 1-3 liniach leczenia oraz 3+.

7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania pomalidomidu (produkty Imnovid) w analizowanym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 20.11.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *Imnovid*, *pomalidomide*.

Odnaleziono łącznie osiem dokumentów wytycznych opublikowanych w latach 2014-2021. Według odnalezionych rekomendacji pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jest rekomendowany w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali już co najmniej jedno wcześniejsze leczenie lenalidomidem oraz w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, po niepowodzeniu leczenia zarówno bortezomibem, jak i lenalidomidem, oraz którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia i wykazali progresję choroby.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 10. Rekomendacje refundacyjne dla Imnovid (pomalidomid)

Kraj	Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
Anglia	NICE 2017	W leczeniu szpiczaka mnogiego, wcześniej leczonego lenalidomidem i bortezomibem u dorosłych.	<i>Pomalidomid w połączeniu z deksametazonem w małej dawce jest zalecany jako opcja leczenia szpiczaka mnogiego u dorosłych w przypadku trzeciego lub kolejnego nawrotu; tj. po 3 poprzednich terapiach obejmujących zarówno lenalidomid, jak i bortezomib, tylko wtedy, gdy firma zapewnia pomalidomid ze zniżką uzgodnioną w programie dostępu pacjenta.</i>
	NICE 2019	W skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat zawierający lenalidomid.	<i>Rekomendacja: nie wydano z powodu nie złożenia dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny.</i>
	NICE 2021	W skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego.	<i>Rekomendacja: nie wydano z powodu nie złożenia dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny.</i>
Walia	AWMSG 2019	W skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat zawierający lenalidomid	<i>Rekomendacja: nie wydano z powodu nie złożenia dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny.</i>
	AWMSG 2015	W skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej dwa wcześniejsze schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid, jak i bortezomib, i u których wystąpił postęp choroby podczas ostatniej terapii	<i>Pomalidomid (Imnovid) jest zalecany jako opcja do stosowania w ramach NHS Wales w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej dwa wcześniejsze schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid, jak i bortezomib, i u których wystąpiła progresja choroby podczas ostatniej terapii.</i>
Szkocja	SMC 2019	W skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat zawierający lenalidomid	<i>Rekomendacja: nie wydano z powodu nie złożenia dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny</i>

Kraj	Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	SMC 2014	W skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej dwa wcześniejsze schematy leczenia, obejmujące lenalidomid i bortezomib, oraz u których nastąpiła progresja choroby podczas ostatniej terapii.	<i>Rekomendacja pozytywna. Pomalidomid w połączeniu z deksametazonem znacząco zwiększył przeżycie bez progresji choroby w porównaniu z deksametazonem w dużych dawkach u pacjentów z opornym lub nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim</i>
Francja	HAS 2020	W skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu szpiczaka plazmocytozowego u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali już co najmniej jedno wcześniejsze leczenie lenalidomidem	<i>Rekomendacja pozytywna. HAS rekomenduje stosowanie pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu szpiczaka plazmocytozowego u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali już co najmniej jedno wcześniejsze leczenie lenalidomidem.</i>
	HAS 2014	W skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej dwa wcześniejsze schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid, jak i bortezomib, i u których wystąpiła progresja choroby podczas ostatniej terapii.	<i>Rekomendacja pozytywna. W jednym badaniu u tych pacjentów wykazano skuteczność preparatu IMNOVID w skojarzeniu z deksametazonem w małych dawkach w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji, ale nie całkowitego przeżycia w porównaniu z samym deksametazonem w dużych dawkach. Tolerancja była porównywalna.</i>
Kanada	CADTH 2019	W skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu szpiczaka plazmocytozowego u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali już co najmniej jedno wcześniejsze leczenie lenalidomidem	<i>Rekomendacja: pozytywna warunkowo. CADTH rekomenduje finansowanie pomalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w analizowanym wskazaniu, pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu.</i>
	CADTH 2014	W skojarzeniu z deksametazonem w małych dawkach u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których zawiodły zarówno bortezomib, jak i lenalidomid, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia i wykazali progresję choroby podczas ostatniego schematu	<i>Zaleca finansowanie pomalidomidu (Pomalyst) u pacjentów z nawrotowym i/lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których wcześniej nie powiodły się co najmniej dwie terapie, w tym zarówno bortezomibem, jak i lenalidomidem, i wykazano progresję choroby po ostatniej terapii, pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu. Pomalidomid powinien być również opcją w rzadkich przypadkach, gdy bortezomib jest przeciwwskazany lub gdy pacjenci go nie tolerują, ale we wszystkich przypadkach pacjenci powinni mieć niepowodzenie lenalidomidu</i>

8. Opinie ekspertów klinicznych

W ramach prac nad niniejszym opracowaniem wystąpiono o opinie do 6 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nie otrzymano opinii eksperckich.

9. Analiza ekonomiczna

W poniższym rozdziale, w związku z brakiem refundacji ocenianej technologii we wskazaniu zarejestrowanym (zgodnie z definicją przedstawioną w projekcie załącznika C.XX.a [on-label] pomalidomid) przeprowadzono analizę ekonomiczną opłacalności stosowania pomalidomidu względem refundowanych technologii alternatywnych.

9.1. Metodyka analizy ekonomicznej

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej było określenie opłacalności stosowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną pomalidomid (P) w populacji chorych ze szpiczakiem plazmocytowym, spełniających kryteria określone zgodnie z programem lekowym B.54 oraz proponowanym załącznikiem C.XX.a (on-label), tj. rozszerzenie populacji o chorych po niepowodzeniu 4 linii leczenia, w przypadku finansowania terapii w ramach katalogu chemioterapii.

Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA).

Dobór techniki związany jest z mnogością schematów terapeutycznych, stosowanych linii leczenia, do których należy porównać ocenianą interwencję w nowej populacji, tj. po niepowodzeniu 4 linii leczenia, a także braku wystarczających danych klinicznych pozwalających na przeprowadzenie modelowania uwzględniającego skuteczność kliniczną w analizowanej populacji chorych.

W przypadku ocenionego w Agencji porównania z teklistamabem (AWA OT.423.1.34.2023) porównano się z komparatorem ważonym (schemat PVd stanowił małą część próby), na podstawie porównania pośredniego wyników badania jednoramiennego z danymi z poziomu indywidualnego pacjenta (IPD, ang. *individual-patient data*), zastosowano modelowanie metodą podzielonego czasu przeżycia (PSM, ang. *partitioned survival model*), który mógłby być zaimplementowany do niniejszego problemu decyzyjnego, jednak z powodu braku odpowiednich danych (celem normalizacji względem badania MajesTEC) nie zdecydowano o wykorzystaniu modelu uwzględniającego stany zdrowia.

Porównywane interwencje

Za komparatory dla terapii pomalidomidem+bortezomib+deksametazon (PVd) uznano leki aktualnie refundowane w programie lekowym B.54, tj.:

- schemat elotuzumab+pomalidomid+deksametazon (EloPd)
- schemat izatuksymab+pomalidomid+deksametazon (IsaPd)
- schemat iksozamib+lenalidomid+deksametazon (IRd);
- schemat pomalidomid+deksametazon (Pd)
- monoterapia teklistamabem (Tec).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ). Ze względu na znikomy wpływ kosztów ponoszonych przez pacjenta odstąpiono od wykonywania analizy z perspektywy wspólnej (tj. NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

Ze względu na zastosowaną technikę analityczną (CMA) przyjęto roczny (365,25 dni) horyzont analizy.

Dyskontowanie

Ze względu na przyjęty horyzont czasowy analizy (1 rok) nie dyskontowano kosztów i efektów zdrowotnych.

Model

Zaprojektowano uproszczony model obliczeniowy, w którym uwzględniono następujące grupy kosztowe:

- koszt technologii lekowych

- koszt podania terapii
- koszt monitorowania leczenia.

9.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka pacjentów

Ze względu na dawkowanie leków w przeliczeniu na powierzchnię ciała (m^2) lub masę ciała (kg mc.) uwzględniono charakterystykę początkową populacji z badania MajesTEC-1:

- średnia masa ciała – 75,0 (SD=16,7) kg;
- średnia powierzchnia ciała – 1,83 (SD=0,24) m^2

Skuteczność kliniczna

Celem przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów przyjęto, że w populacji chorych stosujących uprzednio 4 linie leczenia oraz ze względu na heterogeniczność populacji, w tym ze względu na wystąpienie oporności na substancje czynne, wyniki są zbliżone.

Powyższe założenie w istotny sposób ogranicza wnioskowanie, szczególnie w przypadku populacji wcześniej leczonej bortezomibem, na który w analizowanej populacji mogła wytworzyć się oporność (bortezomib jest zalecany w leczeniu choroby noworozpoznanej w schemacie DVTd, u chorych kwalifikujących się do przeszczepu autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych [auto-HSCT]). Równocześnie należy podkreślić, iż wyniki uwzględnionej w analizie klinicznej metaanaliza Minakata 2023 wskazują, iż schemat PVd w porównaniu z EloPd i IsaPd jest numerycznie nieco mniej skuteczny w zakresie czasu do progresji (odpowiednio HR [95%CI] 0,38 [0,24; 0,62], 0,26 [0,13; 0,50] i 0,29 [0,17; 0,50] w porównaniu z deksametazonem)

Uwzględnione koszty

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono następujące koszty różniące:

- Koszt leków;
- Koszt monitorowania terapii;
- Koszt podania/wydania leków

Koszt leków

Koszty pomalidomidu, elotuzumabu, iksazomibu, izatuksymabu, teklistamabu przyjęto na podstawie decyzji refundacyjnych dla poszczególnych technologii lekowych zawierających wskazane substancje czynne.

Koszt lenalidomidu oraz bortezomibu określono na podstawie komunikatu DGL z dnia 29.10.2024 dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do sierpnia 2024 r.² – uwzględniono koszt z ostatniego dostępnego okresu.

Koszt deksametazonu w tabletkach określono na podstawie raportu refundacyjnego z dnia 04.11.2024 r. o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–sierpień 2024 r.³ oraz obwieszczenia MZ z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r.⁴ Przyjęcie kosztu na podstawie średniej ważonej liczby zrefundowanych opakowań oraz kwot refundacji uwzględnia wyłącznie koszt NFZ, co jest spójne z założeniem perspektywy analizy.

² <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.8694.html> [dostęp: 19.11.2024 r.]

³ <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny.8699.html> [dostęp: 19.11.2024 r.]

⁴ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-wrzesnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2024-r> [dostęp: 19.11.2024 r.]

zgodnie z zarządzeniem 108/2024/DGL (tekst ujednolicony do zarządzenia 10/2024/DGL z dnia 26.01.2024 r.)

Dodatkowo uwzględniono współczynnik korygujący wartość punktową świadczenia na podstawie informatora o umowach NFZ dla woj. mazowieckiego dla 5 podmiotów z największą wartością umów zawartych na leczenie szpitalne, w tym realizację programów lekowych. Współczynnik dla II półrocza 2024 wynosi 1,77 zł/pkt.

W ramach analizy założono również, że leki do podania doustnego wydawane są co 2 miesiące, podania podskórne (Tec) stosowane są ambulatoryjnie, bortezomib jako hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków, natomiast wlewy dożylnie – w ramach hospitalizacji związanej z wykonaniem programu.

W przyjęto upraszczające założenie, że:

- 1) dla leków o różnej drodze podania stosowania leki wydawane są podczas wizyty związanej z podaniem drogami parenteralnymi,
- 2) w przypadku leków z różnych katalogów (IRd) – w ramach programu lekowego.

Poniżej przedstawiono zestawienie kosztów podania/wydania leków uwzględnione w ramach analizy.

Tabela 13. Zestawienie kosztów podania/wydania leków uwzględnione w analizie

Kod rozliczeniowy	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt świadczenia
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	191,44
5.08.07.0000001	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	861,49
5.08.07.0000003	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	861,49
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390,00	690,30
5.08.05.0000172	Kompleksowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii – leki stosowane parenteralnie	313,00	554,01
5.08.05.0000173	Podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii – leki stosowane doustne	181,00	320,37

Dawkowanie

W poniższej tabeli przedstawiono dawkowanie substancji czynnych w poszczególnych schematach, które jest zgodne z aktualnym brzmieniem programu lekowego B.54.

Tabela 14. Dawkowanie substancji w analizowanym problemie decyzyjnym

Schemat	Substancja	Cykl	Dawka	
PVd	pomalidomid	1+	4 mg w dniach 1-14 21-dniowego cyklu	
	bortezomib	1-8	1,3 mg/m ² pc. raz na dobę, dożylnie lub podskórnie w dniach 1., 4., 8. i 11. każdego cyklu	
		9+	1,3 mg/m ² pc. raz na dobę, dożylnie lub podskórnie w dniach 1. i 8. każdego cyklu	
	deksametazon	1-8	20 mg w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12	
		9+	20 mg w dniach 1., 2., 8. i 9.	
EloPd	elotuzumab	1-2	10 mg/kg mc dożylnie w dniach 1., 8., 15. oraz 22.	
		3+	20 mg/kg mc w 1. dniu każdego cyklu	
	pomalidomid	1+	4 mg w dniach 1-21 28-dniowego cyklu	
		deksametazon	1-2	28 mg doustnie + 8 mg dożylnie
			3+	40 mg w dniu 8., 15. oraz 22 każdego cyklu od 3 cyklu w dniu, gdy nie podawany jest Elo oraz 36 mg w dniu podania Elo
IsaPd	izatuksymab	1	10 mg/kg mc w dniach 1., 8., 15. oraz 22.	
		2+	10 mg/kg mc w dniach 1. oraz 15.	
	pomalidomid	1+	4 mg w dniach 1-21 28-dniowego cyklu	
	deksametazon	1+	40 mg doustnie/dożylnie w dniach 1., 8., 15. oraz 22. każdego cyklu	
IRd	iksazomib	1+	4 mg w dniach 1., 8. oraz 15. 28-dniowego cyklu	
	lenalidomid	1+	25 mg w dniach 1-21 28-dniowego cyklu	
	deksametazon	1+	40 mg w dniach 1., 8., 15. oraz 22. 28-dniowego cyklu	

Pd	pomalidomid	1+	4 mg w dniach 1-21 28-dniowego cyklu
	deksametazon	1+	40 mg w dniach 1., 8., 15. oraz 22. 28-dniowego cyklu
Tec	teklistamab	1.	Tapering: <ul style="list-style-type: none"> • 0,06 mg/kg dzień 1. • 0,30 mg/kg dzień 3. • 1,50 mg/kg dzień 5. Dawkowanie standardowe: 1,50 mg/kg co tydzień
		2-6	1,50 mg/kg co tydzień
		7+	1,50 mg/kg co dwa tygodnie

Przyjęto, że nie występuje *wastage*, tj. zużywana jest wyłącznie ilość w przeliczeniu na mg. Na podstawie przyjętej charakterystyki początkowej założono, iż dawki leków zależne od wieku stosowane są zgodnie z charakterystyką, np. deksametazon w skojarzeniu EloPd stosowany jest w dawce 40 mg.

W przypadku teklistamabu, elotuzumabu oraz izatuksymabu zalecane jest zastosowanie premedykacji w postaci deksametazonu w dawce 16 mg (ok. 1,44 zł), difenhydraminy w dawce 50 mg (ok. 2 zł) oraz paracetamolu w dawce 650-1000 mg. (ok. 0,20 zł). Ze względu na znikomy koszt wspomnianych technologii (podany w nawiasach) wartości pominięto. Założono również, że po 6 miesiącach połowa chorych przejdzie na dawkowanie co 2 tygodnie, w związku z czym dawkę w cyklach 7+ uśredniono (337,5 mg/cykl).

9.3. Wyniki analizy ekonomicznej

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki przeprowadzonych oszacowań dla wariantu podstawowego.

Tabela 15. Zestawienie wyników analizy ekonomicznej w wariantie podstawowym (opracowanie własne)

Wyszczególnienie	Schemat					
	PVd	EloPd	IsaPd	Ird	Pd	Tec
Technologie lekowe, w tym:						
Pomalidomid						
Lenalidomid						
bortezomib						
elotuzumab						
izatuksymab						
ikasozmib						
teklistamab						
deksametazon						
Koszt monitorowania	5 743,30 zł	4 938,30 zł	4 938,30 zł	4 938,30 zł	5 743,30 zł	4 938,30 zł
Monitorowanie w PL	- zł	4 938,30 zł	4 938,30 zł	4 938,30 zł	- zł	4 938,30 zł
Monitorowanie w ChT	5 743,30 zł				5 743,30 zł	
Koszt podania	35 057,38 zł	6 980,31 zł	24 198,76 zł	1 148,66 zł	1 922,22 zł	11 320,79 zł
Program lekowy	- zł	6 980,31 zł	24 198,76 zł	1 148,66 zł	- zł	11 320,79 zł
Chemioterapia	35 057,38 zł				1 922,22 zł	
Koszty łącznie						

W poniższej tabeli przedstawiono dodatkowo konsekwencje związane z refundacją pomalidomidu w katalogu chemioterapii po dodatkowym obniżeniu CHB o 90% względem ceny z obwieszczenia, związany z wejściem do refundacji leków generycznych.

Tabela 16. Zestawienie wyników analizy ekonomicznej w wariancie uwzględniającym spadek ceny pomalidomidu o 90% względem ceny z obwieszczenia związany z wejściem leków generycznych (opracowanie własne)

Wyszczególnienie	Schemat					
	PVd	EloPd	IsaPd	Ird	Pd	Tec
Technologie lekowe, w tym:	38 960,06 zł	██████████	██████████	██████████	40 102,75 zł	██████████
Pomalidomid	34 175,83 zł	██████████	██████████	██████████	38 447,81 zł	██████████
Lenalidomid	-	██████████	██████████	██████████	-	██████████
bortezomib	3 173,46 zł	██████████	██████████	██████████	-	██████████
elotuzumab	-	██████████	██████████	██████████	-	██████████
izatuksymab	-	██████████	██████████	██████████	-	██████████
ikasozmib	-	██████████	██████████	██████████	-	██████████
teklistamab	-	██████████	██████████	██████████	-	██████████
deksametazon	1 610,76 zł	██████████	██████████	██████████	1 654,94 zł	██████████
Koszt monitorowania	5 743,30 zł	4 938,30 zł	4 938,30 zł	4 938,30 zł	5 743,30 zł	4 938,30 zł
Monitorowanie w PL	- zł	4 938,30 zł	4 938,30 zł	4 938,30 zł	- zł	4 938,30 zł
Monitorowanie w ChT	5 743,30 zł				5 743,30 zł	
Koszt podania	35 057,38 zł	6 980,31 zł	24 198,76 zł	1 148,66 zł	1 922,22 zł	11 320,79 zł
Program lekowy	- zł	6 980,31 zł	24 198,76 zł	1 148,66 zł	- zł	11 320,79 zł
Chemioterapia	35 057,38 zł				1 922,22 zł	
Koszty łącznie	79 760,73 zł	██████████	██████████	██████████	47 768,26 zł	██████████

Poniżej przedstawiono dodatkowo miesięczny koszt leczenia z zastosowaniem poszczególnych schematów terapeutycznych.

Tabela 17. Zestawienie kosztów schematów terapeutycznych analizowanych w niniejszym problemie decyzyjnym

Wyszczególnienie	Roczne	Miesięczne
Pd	██████████	██████████
EloPd	██████████	██████████
IsaPd	██████████	██████████
IRd	██████████	██████████
Tec	██████████	██████████
PVd	██████████	██████████

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami koszt stosowania schematów Pd i PVd wynosi odpowiednio ok. ██████████, oraz ██████████ zł w wariancie bez przeniesienia do katalogu C. W przypadku obniżenia CHB o 90% koszt stosowania schematów Pd i PVd ulega zmniejszeniu do odpowiednio 47,8 tys. oraz 79,8 tys. zł.

9.4. Ograniczenia analizy

W ramach przeprowadzonej analizy przyjęto szereg założeń, które mają wpływ na wnioskowanie dot. otrzymanych wyników zdrowotnych i ekonomicznych.

W szczególności:

- przyjęto zbliżoną skuteczność analizowanych terapii, pomijając równocześnie dwukierunkowe różnice przedstawione w ramach analizy klinicznej, w tym zaprezentowane w metaanalizie Minakata 2023.
- uwzględniono dane rozliczeniowe sprzed włączenia do refundacji technologii generycznych/biopodobnych pomalidomidu, które porównano z ceną z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (w ramach oszacowania dodatkowo przyjęto obniżenie ceny o 90% względem ceny z obwieszczenia). Zmiana kosztu stosowania terapii pomalidomidem może mieć istotny wpływ na oferowane w przetargach ceny komparatorów, co może mieć wpływ na wnioskowanie.
- W oszacowaniach wykorzystano bardzo uproszczony model, który nie odwzorowuje leczenia w dalszych liniach. Dodatkowo, założenie miało na celu uprościć problem decyzyjny na poziomie porównania kosztów terapii pacjentów o określonym stanie klinicznym, co dodatkowo uzasadnia celowość ograniczenia analizy do wybranej linii leczenia.

- Horyzont analizy ekonomicznej, ze względu na przyjętą metodykę, ograniczono do 1 roku. Dłuższy horyzont modelowania miałby znaczenie w przypadku analizy kilku linii oraz różnej skuteczności terapii – niemniej jednak stanowi to ograniczenie wnioskowania do sytuacji aktualnej i krótkookresowej. Ograniczenie to można uznać za zasadne przyjmując zasadę *ceteris paribus*, w przypadku wprowadzenia leków generycznych dla komparatorów lub nowych technologii (patrz erlantamab) możliwa jest zmiana wnioskowania dot. efektywności kosztowej ocenianych technologii.
- Pominięto koszt stosowania premedykacji u pacjentów stosujących część technologii. Uwzględnienie powyższych substancji miałyby niewielki wpływ na wzrost kosztów ocenianej technologii.
- Pominięto użyteczności stanów zdrowia, co ogranicza dodatkowo wnioskowanie o klinicznych różnicach między ocenianymi technologiami w aspekcie jakości życia (np. związanej z mniejszą częstością wizyt w celu podania leku).
- Przyjęto upraszczające zasady podawania i monitorowania leków stosowanych w różnych katalogach refundacji, który może nie w pełni odpowiadać rzeczywistemu procesowi kodowania świadczeń. Założenie przyjęto na podstawie analizy IPD losowo wybranych kilkunastu pacjentów stosujących leki z obu katalogów, co może nie być reprezentatywne dla całej populacji chorych.

10. Wpływ na wydatki płatnika publicznego

W ramach opracowania przedstawiono oszacowania populacji aktualnie leczonej w PL B.54, projekcję liczby chorych na lata 2025-2028 oraz oszacowania wpływu na budżet zmian proponowanych w zleceniu MZ związanymi ze wskazaniem on-label.

Aktualny stan populacji

W tabelach poniżej przedstawiono szczegółowe informacje dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytozy (ICD-10: C90.0), liczby chorych stosujących poszczególne technologie w programie lekowym B.54 oraz w katalogu chemioterapii, a także liczbę chorych, u których zrealizowano autologiczny i allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych od roku 2016 do 2023.

Tabela 18. Liczba chorych z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytozy (ICD-10: C90.0) w latach 2016-2023 (dane SWIAD)

Rok	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Liczba pacjentów (unikalne ID)	9546	10031	10452	10980	10841	11100	11636	12514

Prognozowanie w latach 2025-2028 przeprowadzono z zastosowaniem algorytmu wykładniczego (ETS). Oszacowano model o równaniu

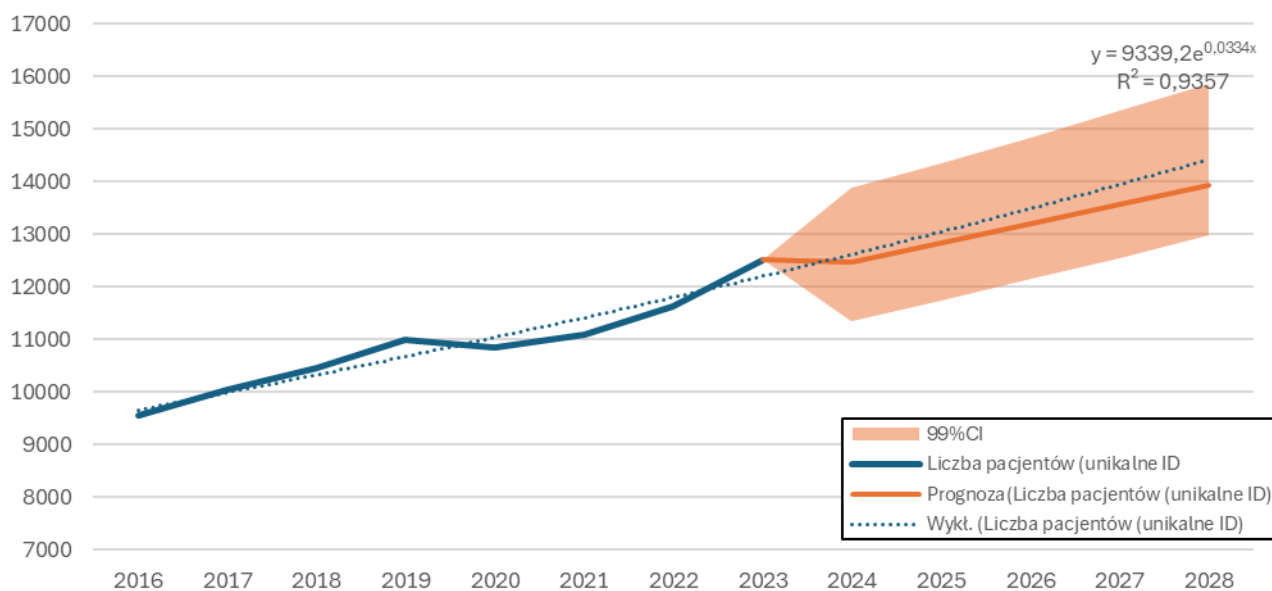
$$\hat{y}_x = 9339,2e^{0,0334x}, R^2 = 0,9357,$$

gdzie

\hat{y}_x - estymowana prognoza populacji w roku x, przyjmując, że x przyjmuje wartość 1 dla roku 2016.

x – rok oszacowania;

który po inspekcji wizualnej miał najlepsze dopasowanie do posiadanych danych.



Rysunek 8. Wykres prognozy populacji ze szpiczakiem plazmocytozy (opracowanie Agencji na podstawie danych SWIAD)

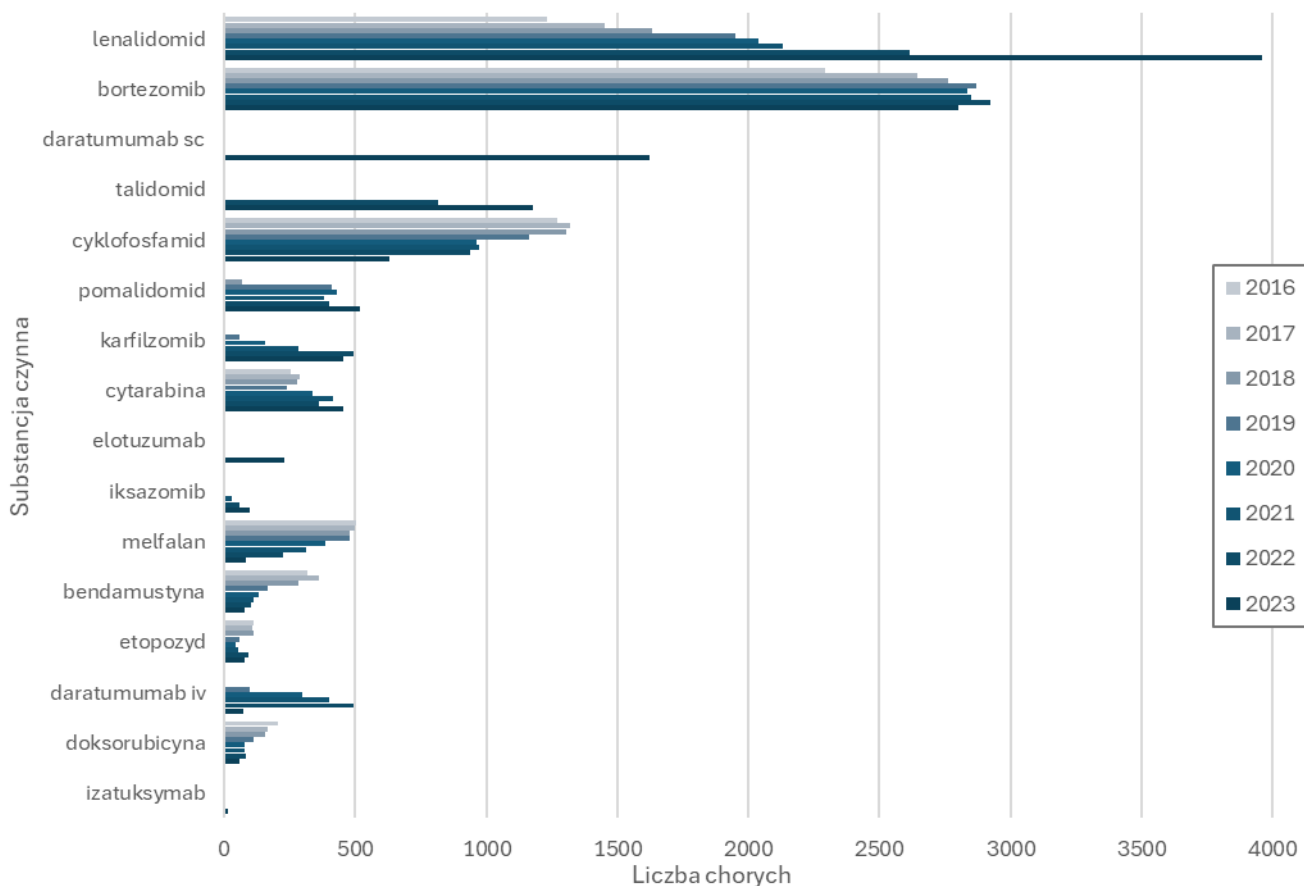
Tabela 19. Zestawienie danych dot. leczenia chorych na szpiczaka plazmocytoowego (dane SWIAD)

Liczba pacjentów (unikalne ID)	Technologia	Rok							
		2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Leczeni w PL B.54	lenalidomid	1231	1450	1634	1949	2040	2129	2614	-
	pomalidomid	-	-	67	410	429	382	399	516
	daratumumab sc	-	-	-	--	-	-	-	1622
	daratumumab iv	-	-	-	98	296	403	494	72
	karfilzomib	-	-	-	59	157	286	493	457
	elotuzumab	-	-	-	-	-	-	-	232
	iksazomib	-	-	-	-	-	30	59	98
	izatuksymab	-	-	-	-	-	-	-	14
	łącznie*	1231	1450	1662	2213	2481	2692	3401	2416
Leczeni substancjami z katalogu chemioterapii**	bortezomib	2295	2644	2760	2869	2836	2850	2923	2803
	cyklofosamid	1271	1320	1306	1163	965	973	941	633
	lenalidomid	-	-	-	-	-	-	-	3961
	talidomid	-	-	-	-	-	-	815	1177
	melfalan	506	500	481	479	387	314	224	83
	cytarabina	255	290	277	240	336	416	362	456
	bendamustyna	318	362	282	165	132	113	104	77
	doksorubicyna	204	165	157	111	76	80	82	61
etopozyd	111	107	113	61	42	53	93	77	
Liczba chorych, u których sprawozdano przeszczepienie komórek krwiotwórczych	auto-HSCT	479	602	616	557	576	553	588	664
	allo-HSCT (dawca identyczny w HLA)	9	5	2	7	4	7	7	3
	allo-HSCT (dawca alternatywny)	15	4	6	7	5	13	18	24

Skróty: auto-HSCT – autologiczny przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych, allo-HSCT – allogeniczny przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych, iv – dożylnie, sc – podskórnym, PL – program lekowy

* Pacjenci, u których sprawozdano co najmniej jedną substancję czynną w ramach PL B.54

** Przedstawiono pierwsze 15 najczęściej stosowanych substancji czynnych w ramach chemioterapii (kody produktów kontraktowych: 03.0001.087.02; 03.0001.111.01; 03.0001.111.02; 03.0001.112.01; 03.0001.112.02; 03.0001.113.01; 03.0001.113.02; 03.0001.115.01; 03.0001.115.02)



Rysunek 9. Rozpowszechnienie substancji czynnych w populacji polskiej stosowanych w leczeniu szpiczaka mnogiego (opracowanie własne na podstawie danych SWIAD)

Oszacowanie populacji docelowej

Oszacowanie populacji docelowej przeprowadzono z uwzględnieniem korespondencji między MZ a Konsultant Krajowym w dziedzinie hematologii.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez p. prof. Ewę Lech-Marańdę w mailu z 25.08.2024 r. (...) *nie będzie to większa populacja niż 40-50 chorych rocznie, którzy potencjalnie dostaliby schemat PVD po czterech wcześniejszych liniach leczenia.*

Jednocześnie należy podkreślić, iż populacja ta została oszacowana przed uwzględnieniem w PL B.54 teklistamabu (Tec) w ramach leczenia chorych z RRMM po niepowodzeniu co najmniej trzech linii leczenia

W celu oszacowania populacji docelowej przyjęto, że schemat leczenia rozpocznie 50 chorych w pierwszym roku analizy, natomiast w kolejnych latach wartość skorygowano o średni przyrost liczby chorych ze szpiczakiem plazmocytowym (+3,4% rocznie). Przyjęto również arbitralny rozrzut ± 10 chorych.

W przypadku chorych stosujących aktualnie schemat Pd i Pvd przyjęto, że zmiana z katalogu B na C dotyczy ok. 200 chorych, w tym po 100 chorych Pd i Pvd. Zmiana ta związana jest wyłącznie z monitorowaniem i podaniem leku, dlatego oszacowania dla tej populacji przedstawiono oddzielnie.

Tabela 20. Oszacowanie populacji docelowej (opracowanie Agencji)

Wariant	rok	2025	2026	2027	2028
Pacjenci stosujący Pd lub PVD		200	207	215	223
Pacjenci nowi					
Podstawowy		40	42	44	46
Minimalny		50	52	54	56
Maksymalny		60	63	66	69

Komentarz – szacowanie populacji

Głównym ograniczeniem analizy jest zróżnicowanie populacji oraz potencjalna sekwencyjność leczenia, która nie realizuje się w pełni w horyzoncie analizy, a może mieć wpływ na przedstawione oszacowania, w tym konieczność stosowania szczególnych schematów leczenia przed rozpoczęciem bardziej zaawansowanej terapii (np. dla teklistamabu). Stąd przedstawione obliczenia liczby chorych należy traktować jako wartości konserwatywne, wskazujące na dynamikę zmian liczby pacjentów w programie lekowym (również chemioterapii), z uwzględnieniem maksymalnej liczby pacjentów korzystających z leków dostępnych w refundacji od niedawna.

Przedstawione oszacowania nie zostały przeprowadzone z uwzględnieniem leczenia pomalidomidem w ramach szerszego dostępu w katalogu chemioterapii. Jednakże w horyzoncie 2-3 letnim liczba pacjentów nie powinna istotnie odbiegać od prognozowanej w niniejszych oszacowaniach. W szczególności – przedstawiono oszacowania minimalne i maksymalne, w ramach których populacja powinna fluktuować.

Oszacowanie wpływu na budżet płatnika

W ramach analizy przyjęto, iż pacjenci wchodzący na PVd w 5 linii są chorymi nowymi, tj. powracającymi po wyłączeniu z programu lekowego lub z nawrotem poza programem – założenie to ma na celu ukazanie zmian związanych z przeniesieniem pomalidomidu do katalogu chemioterapii w kontekście nowej populacji stosującej schemat PVd oraz stosujących schemat Pd i PVd w liniach 2-4, gdzie zmiana polega wyłącznie na zmianie kosztu monitorowania i wydania leków (koszt podania bortezomibu nie zmienia się).

Koszty terapii i dawkowanie

Koszty leków, podania, monitorowania oraz dawkowanie przyjęto na podstawie przeprowadzonej analizy ekonomicznej (rozdział 9.). Średniomiesięczny koszt terapii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Zestawienie miesięcznych kosztów terapii uwzględnione w oszacowaniu wpływu na budżet (opracowanie własne)

Wyszczególnienie	Pd	PVd
Koszt leków	████████	████████
Koszt monitorowania – program lekowy	411,53 zł	411,53 zł
Koszt monitorowania – chemioterapia	478,61 zł	478,61 zł
Koszt wydania – program lekowy	95,72 zł	2556,97 zł
Koszt wydania – chemioterapia	160,19 zł	2921,45 zł
Koszty łącznie – program lekowy	████████	████████
Koszty łącznie – chemioterapia	████████	████████

Leczenie zdarzeń niepożądanych, leczenie bólu i koszty opieki terminalnej

Ze względu na zróżnicowany profil zdarzeń niepożądanych oraz sekwencji leczenia przed koniecznością podjęcia opieki terminalnej odstąpiono od uwzględnienia wymienionych kosztów w ocenie wpływu na budżet płatnika.

Oszacowanie wpływu na budżet

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet stratyfikowane na wyniki dotyczące stosowanych leków, diagnostyki i monitorowania oraz wydania/podania leków w podziale na chorych aktualnie leczonych w PL B.54 oraz chorych z nowym wskazaniem refundacyjnym.

Oszacowania przedstawiono w ujęciu inkrementalnym względem sytuacji bez refundacji pomalidomidu w katalogu chemioterapii i bez nowej populacji oraz w przypadku przeniesienia technologii oraz uwzględnienia nowej populacji.

Przedstawiono również wariant analizy, w którym koszt stosowania pomalidomidu zostanie obniżony o 90% względem ceny z obwieszczenia MZ.

*Populacja aktualnie refundowana***Tabela 22. Zestawienie kosztów w horyzoncie analizy – populacja aktualna w PL. B.54 (opracowanie własne)**

Wyszczególnienie	2025	2026	2027	2028
Pd				
PVd				
Łącznie LEKI				
WiP	3 183 229,70 zł	3 294 642,74 zł	3 421 971,92 zł	3 549 301,11 zł
DiM	987 660,00 zł	1 022 228,10 zł	1 061 734,50 zł	1 101 240,90 zł
SUMA				

P – pomalidomid, V – bortezomib, d – deksametazon, DiM – diagnostyka i monitorowanie, WiP – wydanie/podanie leku

Tabela 23. Zestawienie kosztów w horyzoncie analizy – populacja aktualna po przeniesieniu P do katalogu C (opracowanie własne)

Wyszczególnienie	2025	2026	2027	2028
Pd				
PVd				
Łącznie LEKI				
WiP	3 697 959,86 zł	3 827 388,45 zł	3 975 306,85 zł	4 123 225,24 zł
DiM	1 148 659,20 zł	1 188 862,27 zł	1 234 808,64 zł	1 280 755,01 zł
SUMA				

P – pomalidomid, V – bortezomib, d – deksametazon, DiM – diagnostyka i monitorowanie, WiP – wydanie/podanie leku

Tabela 24. Wielkości inkrementalne – populacja aktualna (opracowanie własne)

Wyszczególnienie	2025	2026	2027	2028
Pd	-	-	-	-
PVd	-	-	-	-
Łącznie LEKI	-	-	-	-
WiP	514 730,16 zł	532 745,72 zł	553 334,92 zł	573 924,13 zł
DiM	160 999,20 zł	166 634,17 zł	173 074,14 zł	179 514,11 zł
SUMA	675 729,36 zł	699 379,89 zł	726 409,06 zł	753 438,24 zł

P – pomalidomid, V – bortezomib, d – deksametazon, DiM – diagnostyka i monitorowanie, WiP – wydanie/podanie leku

Poniżej przedstawiono dodatkowe zestawienie oraz oszacowanie inkrementalne- dla sytuacji, w której koszt stosowania pomalidomidu w związku z przeniesieniem do katalogu C, zmniejszy się o 90% względem CHB z obwieszczenia MZ.

Tabela 25. Zestawienie kosztów w horyzoncie analizy – wariant alternatywny, z obniżeniem kosztu pomalidomidu (opracowanie własne)

Wyszczególnienie	2025	2026	2027	2028
Pd	4 010 274,83 zł	4 150 634,45 zł	4 311 045,44 zł	4 471 456,44 zł
PVd	3 896 005,68 zł	4 032 365,88 zł	4 188 206,11 zł	4 344 046,33 zł
Łącznie LEKI	7 906 280,51 zł	8 183 000,33 zł	8 499 251,55 zł	8 815 502,77 zł
WiP	3 697 959,86 zł	3 827 388,45 zł	3 975 306,85 zł	4 123 225,24 zł
DiM	1 148 659,20 zł	1 188 862,27 zł	1 234 808,64 zł	1 280 755,01 zł
SUMA	12 752 899,57 zł	13 199 251,06 zł	13 709 367,04 zł	14 219 483,02 zł

P – pomalidomid, V – bortezomib, d – deksametazon, DiM – diagnostyka i monitorowanie, WiP – wydanie/podanie leku

Tabela 26. Wielkości inkrementalne – wariant alternatywny, z obniżeniem kosztu pomalidomidu (opracowanie własne)

Wyszczególnienie	2025	2026	2027	2028
Pd				
PVd				
Łącznie LEKI				
WiP	514 730,16 zł	532 745,72 zł	553 334,92 zł	573 924,13 zł
DiM	160 999,20 zł	166 634,17 zł	173 074,14 zł	179 514,11 zł
SUMA				

P – pomalidomid, V – bortezomib, d – deksametazon, DiM – diagnostyka i monitorowanie, WiP – wydanie/podanie leku

Schemat PVd w 5. I kolejnych liniach

Oszacowanie przeprowadzono z uwzględnieniem stopniowego wchodzenia chorych do leczenia (tj. co miesiąc terapię rozpoczyna określona ilość chorych).

Tabela 27. Zestawienie kosztów w horyzoncie analizy – populacja PVd5+L, bez przeniesienia pomalidomidu do katalogu C (opracowanie własne)

Wyszczególnienie	2025	2026	2027	2028
Oszacowanie prawdopodobne				
PVd				
WiP	431 062,35 zł	1 244 112,27 zł	2 088 994,49 zł	2 965 709,00 zł
DiM	133 745,63 zł	386 010,45 zł	648 151,88 zł	920 169,90 zł
SUMA				

Oszacowanie minimalne				
PVd				
WiP	344 849,88 zł	998 738,32 zł	1 684 459,05 zł	2 402 012,08 zł
DiM	106 996,50 zł	309 878,33 zł	522 636,75 zł	745 271,78 zł
SUMA				

Oszacowanie maksymalne				
PVd				
WiP	517 274,83 zł	1 498 107,48 zł	2 526 688,57 zł	3 603 018,11 zł
DiM	160 494,75 zł	464 817,49 zł	783 955,13 zł	1 117 907,66 zł
SUMA				

P – pomalidomid, V – bortezomib, d – deksametazon, DiM – diagnostyka i monitorowanie, WiP – wydanie/podanie leku

Tabela 28. Zestawienie kosztów w horyzoncie analizy – populacja PVd5+L, po przeniesieniu pomalidomidu do katalogu C (opracowanie własne)

Wyszczególnienie	2025	2026	2027	2028
Oszacowanie prawdopodobne				
PVd				
WiP	500 765,40 zł	1 445 285,98 zł	2 426 786,16 zł	3 445 265,93 zł
DiM	155 547,60 zł	448 934,30 zł	753 807,60 zł	1 070 167,49 zł
SUMA				

Oszacowanie minimalne				
PVd				
WiP	400 612,32 zł	1 160 234,91 zł	1 956 837,09 zł	2 790 418,88 zł
DiM	124 438,08 zł	360 391,82 zł	607 832,16 zł	866 759,09 zł
SUMA				

Oszacowanie maksymalne				
PVd				
WiP	600 918,48 zł	1 740 352,36 zł	2 935 255,64 zł	4 185 628,31 zł
DiM	186 657,12 zł	540 587,74 zł	911 748,24 zł	1 300 138,63 zł
SUMA				

P – pomalidomid, V – bortezomib, d – deksametazon, DiM – diagnostyka i monitorowanie, WiP – wydanie/podanie leku

Tabela 29. Wielkości inkrementalne – populacja PVd5+L, po przeniesieniu pomalidomidu do katalogu C (opracowanie własne)

Wyszczególnienie	2025	2026	2027	2028
Oszacowanie prawdopodobne				
PVd	- zł	- zł	- zł	- zł
WiP	69 703,04 zł	201 173,70 zł	337 791,67 zł	479 556,93 zł
DiM	21 801,98 zł	62 923,85 zł	105 655,73 zł	149 997,59 zł
SUMA	91 505,02 zł	264 097,56 zł	443 447,39 zł	629 554,52 zł
Oszacowanie minimalne				
PVd	- zł	- zł	- zł	- zł
WiP	55 762,43 zł	161 496,59 zł	272 378,04 zł	388 406,80 zł
DiM	17 441,58 zł	50 513,50 zł	85 195,41 zł	121 487,31 zł
SUMA	73 204,01 zł	212 010,09 zł	357 573,45 zł	509 894,11 zł
Oszacowanie maksymalne				
PVd	- zł	- zł	- zł	- zł
WiP	83 643,65 zł	242 244,88 zł	408 567,06 zł	582 610,20 zł
DiM	26 162,37 zł	75 770,25 zł	127 793,12 zł	182 230,97 zł
SUMA	109 806,02 zł	318 015,13 zł	536 360,18 zł	764 841,17 zł
P – pomalidomid, V – bortezomib, d – deksametazon, DiM – diagnostyka i monitorowanie, WiP – wydanie/podanie leku				

Tabela 30. Zestawienie kosztów w horyzoncie analizy – populacja PVd5+L, po przeniesieniu pomalidomidu do katalogu C uwzględniając obniżkę CHB o 90% (opracowanie własne)

Wyszczególnienie	2025	2026	2027	2028
Oszacowanie prawdopodobne				
PVd	1 055 168,21 zł	3 045 377,77 zł	5 113 507,46 zł	7 259 557,25 zł
WiP	500 765,40 zł	1 445 285,98 zł	2 426 786,16 zł	3 445 265,93 zł
DiM	155 547,60 zł	448 934,30 zł	753 807,60 zł	1 070 167,49 zł
SUMA	1 711 481,20 zł	4 939 598,06 zł	8 294 101,21 zł	11 774 990,67 zł
Oszacowanie minimalne				
PVd	844 134,56 zł	2 444 743,57 zł	4 123 272,68 zł	5 879 721,91 zł
WiP	400 612,32 zł	1 160 234,91 zł	1 956 837,09 zł	2 790 418,88 zł
DiM	124 438,08 zł	360 391,82 zł	607 832,16 zł	866 759,09 zł
SUMA	1 369 184,96 zł	3 965 370,29 zł	6 687 941,93 zł	9 536 899,87 zł
Oszacowanie maksymalne				
PVd	1 266 201,85 zł	3 667 115,35 zł	6 184 909,02 zł	8 819 582,86 zł
WiP	600 918,48 zł	1 740 352,36 zł	2 935 255,64 zł	4 185 628,31 zł
DiM	186 657,12 zł	540 587,74 zł	911 748,24 zł	1 300 138,63 zł
SUMA	2 053 777,44 zł	5 948 055,44 zł	10 031 912,90 zł	14 305 349,81 zł
P – pomalidomid, V – bortezomib, d – deksametazon, DiM – diagnostyka i monitorowanie, WiP – wydanie/podanie leku				

Tabela 31. Wielkości inkrementalne – populacja PVd5+L, po przeniesieniu pomalidomidu do katalogu C uwzględniając obniżkę CHB o 90% (opracowanie własne)

Wyszczególnienie	2025	2026	2027	2028
Oszacowanie prawdopodobne				
PVd				
WiP	69 703,04 zł	201 173,70 zł	337 791,67 zł	479 556,93 zł
DiM	21 801,98 zł	62 923,85 zł	105 655,73 zł	149 997,59 zł
SUMA				
Oszacowanie minimalne				
PVd				
WiP	55 762,43 zł	161 496,59 zł	272 378,04 zł	388 406,80 zł
DiM	17 441,58 zł	50 513,50 zł	85 195,41 zł	121 487,31 zł

SUMA				
Oszacowanie maksymalne				
PVd				
WiP	83 643,65 zł	242 244,88 zł	408 567,06 zł	582 610,20 zł
DiM	26 162,37 zł	75 770,25 zł	127 793,12 zł	182 230,97 zł
SUMA				
P – pomalidomid, V – bortezomib, d – deksametazon, DiM – diagnostyka i monitorowanie, WiP – wydanie/podanie leku				

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami można wyciągnąć następujące wnioski:

- koszt stosowania pomalidomidu po przeniesieniu do katalogu chemioterapii bez obniżenia ceny będzie wyższy niż aktualnie o ok. 780 tys.-1,38 mln zł w latach 2015-2028 w związku z alternatywnym monitorowaniem leczenia stosowanego w katalogu chemioterapii;
- Koszt objęcia refundacją schematu PVd w nowym wskazaniu będzie wynosił od [redacted] mln zł w roku I do [redacted] mln zł w roku 4 – oszacowanie to obarczone jest wysoce konserwatywne ze względu na brak uwzględnienia śmiertelności i progresji choroby w analizowanej populacji, skuteczność po niepowodzeniu 4 linii leczenia prawdopodobnie będzie utrzymywać się, zgodnie z założeniem analizy ekonomicznej, przez ok. rok. W związku z powyższym koszt objęcia pomalidomidu w nowym wskazaniu bez znaczącego obniżenia ceny będzie wynosił prawdopodobnie ok. [redacted] mln zł rocznie.
- W przypadku istotnego obniżenia kosztu pomalidomidu po przeniesieniu substancji do refundowanych w katalogu chemioterapii średni koszt roczny, na podstawie wcześniejszego wniosku, wynosił będzie 1-2 mln zł rocznie.
- Wniosek ogólny – przeniesienie technologii do kat. chemioterapii oraz objęcie refundacją w nowym wskazaniu przy założeniu istotnego obniżenia kosztu pomalidomidu będzie wiązało się z oszczędnościami [redacted] w poszczególnych latach analizy.
- Należy równocześnie podkreślić, iż w oszacowaniu wyłącznie przeniesienia pomalidomidu do katalogu chemioterapii nie uwzględniono spadku kosztochłonności schematów wykorzystujących ocenianą substancję czynną (EloPd, IsaPd), w przypadku których również wystąpią zmiany dot. kosztu terapii.

Komentarz Agencji – oszacowanie wpływu na budżet

Przedstawione powyżej oszacowania wpływu na budżet płatnika związane z wprowadzeniem kompleksowych zmian w programie lekowym są uwarunkowane szeregiem założeń, w szczególności: prognozowaną liczbą osób, których dotyczy zmiana, przyjętym oszacowaniem kosztu różniącego stan aktualny i nowy, a także funkcjonującą praktyką lekarską związaną z realizacją programu lekowego (leczenia chemioterapią).

Na szczególną uwagę w ocenie wpływu na budżet płatnika należy zwrócić na niepewności związane z wielkością populacji docelowej.

W przypadku populacji stosującej leki wyłącznie z katalogu C wprowadzenie zmian spowoduje wzrost kosztu monitorowania oraz wydawania leków ze względu na alternatywne stawki rozliczenia kosztów leków stosowanych w ramach katalogu chemioterapii. Wielkość tego wpływu uzależniona jest od populacji, która będzie kontynuowała leczenie w programie lekowym lub z niego wyjdzie. **W szerszym horyzoncie populacja stosująca pomalidomid powinna się zwiększać** ze względu na pojawianie się nowych technologii wykorzystujących ocenianą substancję czynną jako składowa schematów wielolekowych.

W ramach oszacowań nie uwzględniono śmiertelności pacjentów oraz czasu do progresji, jednocześnie należy podkreślić, iż w przypadku choroby postępującej, jaką jest szpiczak plazmocytowy oraz w związku z pojawieniem się w ostatnich latach nowych technologii stosowanych w tej chorobie (co powoduje konieczność modelowania wielu linii leczenia) możliwość implementacji ww. parametrów do modelu BIA jest ograniczona.

11. Następstwa prawne i etyczne zmiany kategorii dostępności refundacyjnej technologii

W poniższym rozdziale przedstawiono konsekwencje prawne oraz etyczne zmiany dostępności refundacyjnej substancji czynnej z katalogu leków refundowanych w ramach programu lekowego do katalogu chemioterapii.

Opracowano na podstawie raportu WS.4320.8.2019, który zaktualizowano i uszczegółowiono.

Zwiększona liczba świadczeniodawców

Programy lekowe szczegółowo określają wymogi formalne, które muszą zostać spełnione przez świadczeniodawców w celu realizacji umów z NFZ o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w tym zakresie. Dodatkowo, biorąc pod uwagę fakt, że największa liczba podmiotów udzielających świadczeń w zakresie onkologii zlokalizowana jest w dużych miastach, dostępność do leczenia w pewnych miejscach w Polsce może być ograniczona. Programy lekowe prowadzone są w około co czwartym ośrodku klinicznym udzielającym gwarantowanych świadczeń z zakresu chemioterapii w Polsce⁵.

Umożliwienie zastosowania leku u większej liczby pacjentów

Decyzję o włączeniu pacjenta do programu lekowego podejmuje lekarz pracujący w ośrodku prowadzącym dany program, według ściśle określonych kryteriów kwalifikowania i zakończenia terapii. Leczenie odbywa się według opisu programu i jest monitorowane w odpowiedni sposób. W niektórych przypadkach kwalifikacja chorych może być przeprowadzana we współpracy z zespołem koordynacyjnym, czyli konsylium lekarzy specjalistów powołanym przez Prezesa NFZ. Ze względu na to, że opisy programów są pochodną między innymi tego, w jaki sposób prowadzone były badania kliniczne nad danym lekiem, kryteria włączenia do programu zawierają często dodatkowe warunki kliniczne poza wskazaniami rejestracyjnymi. Wymogi kwalifikacyjne mogą ograniczać zastosowanie leku w stadium choroby lub w schemacie, w którym dany pacjent mógłby uzyskać najlepsze rezultaty leczenia. W efekcie może to determinować liczbę chorych korzystających z programu¹.

Raport obejmujący wyniki przeprowadzonej w latach 2013-2014 kontroli Najwyższej Izby Kontroli (NIK) w podmiotach prowadzących programy lekowe wskazuje, że „kierownicy jednostek objętych kontrolą zwracali uwagę na restrykcyjne zastrzone kryteria, w tym nieuzasadnione medycznie, które ograniczają liczbę pacjentów kwalifikujących się do objęcia leczeniem w ramach niektórych programów”⁶.

Zmiana dostępności refundacyjnej leku może umożliwić zastosowanie go u pacjentów, którzy ze względu na kryteria kwalifikacji do programu lekowego nie zostali dotychczas objęci leczeniem.

Ograniczona kontrola świadczeniodawcy

Programy lekowe stosowane są jako najbardziej kontrolowana forma refundacji zapewniająca dostęp do innowacyjnych oraz kosztownych substancji czynnych, które nie są finansowane w ramach innych świadczeń gwarantowanych. Ich prowadzenie związane jest z wykonywaniem przez świadczeniodawców wielu czynności administracyjnych oraz ścisłą kontrolą Narodowego Funduszu Zdrowia. Oprócz wprowadzania danych do dokumentacji medycznej pacjentów, warunkiem rozliczenia kosztów leku stosowanego w ramach programu lekowego oraz kosztów związanych z nim świadczeń opieki zdrowotnej jest prawidłowe i terminowe uzupełnianie rejestru Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT), dostępnego za pomocą aplikacji internetowej, udostępnionej przez oddziały wojewódzkie NFZ⁷.

Przeniesienie leku z programu do katalogu chemioterapii ograniczyłoby czas poświęcany przez lekarzy na czynności formalne. Mogłoby to jednak wpłynąć np. na jakość monitorowania stanu świadczeniobiorcy lub dbanie o terminowość wykonywania wymaganych badań diagnostycznych (obecnie określane w opisie programu).

⁵ W. Rogowski, R. Zysk, M. Krzakowski, Programy lekowe w onkologii. Jak optymalnie wykorzystać ich możliwości?, *Onkologia w Praktyce Klinicznej – edukacja* 2018, tom 4, nr 5, s. 321-333.

⁶ Najwyższa Izba Kontroli. Informacja o wynikach kontroli: Programy terapeutyczne i lekowe finansowane ze środków publicznych. Nr ewid.: 151/2014/P/13/132/KZD, Warszawa, 18 listopada 2014, s. 32

⁷ Zarządzenie Nr 16/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z 11 lutego 2022 r. z późniejszymi zmianami (tj. 160/2022/DGL z dnia 5 grudnia 2022 r.) w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowego.

Konsekwencje ekonomiczne

Transfer leku do katalogu chemioterapii mógłby ograniczyć koszty związane np. z obsługą programów lekowych, w szczególności związane z monitorowaniem terapii (konieczność wprowadzania danych do SMPT, konieczność realizacji badań oraz dawkowania leku zgodnie z treścią programu lekowego).

Równolegle, wprowadzenie proponowanych zapisów rozszerzy dostępność leków dla pacjentów niespełniających kryteriów określonych zapisami aktualnego programu lekowego, w związku z czym może nastąpić wzrost wydatków związanych z leczeniem pacjentów z nowotworem prostaty. Należy również wskazać, iż pacjenci z tej grupy nie będą musieli ponosić kosztów leczenia z zastosowaniem octanu abirateronu z własnych środków pieniężnych, co może poprawić sytuację ekonomiczną pacjentów i ich rodzin, wpływając na dochód rozporządzalny gospodarstwa domowego.

Konsekwencje etyczne i społeczne

W ramach wymiaru etycznego i społecznego zmiana kategorii dostępności refundacyjnej wpływa na konieczność podjęcia świadomej decyzji lekarza oraz pacjenta co do wyboru terapii – korzystanie z leków refundowanych w ramach programu lekowego czy katalogu chemioterapii. Konieczne jest przedstawienie korzyści i przeciwwskazań terapeutycznych związanych z zastosowaniem analizowanej terapii, w szczególności zasadność stworzenia indywidualnego programu leczenia – częstość badań diagnostycznych, monitorowania skuteczności terapii może być odmienna względem określonego w ramach programu lekowego. Wprowadzona zmiana może wpłynąć pozytywnie na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymanej opieki medycznej, może jednak również grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych (np. woleliby korzystać z programu lekowego, zamiast planu leczenia określonego w lokalnym punkcie terapeutycznym).

Wprowadzenie terapii w szerokim zakresie może spowodować istotny wzrost zapotrzebowania na produkty lecznicze zawierające substancję czynną pomalidomid. W związku z powyższym część pacjentów może mieć utrudniony dostęp do terapii lekami zawierającymi analizowaną substancję lub będzie musiała zmienić aktualne leczenie na inne leki stosowane w leczeniu szpiczaka mnogiego.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2024, poz. 146, z późn. zm.), pismami znak PLR2.4504.604.2024.2.PR oraz PLR2.4504.604.2024.3.PR (data wpływu do AOTMiT 07.10.2024 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenia dotyczące: przygotowania materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących:

- **Oceny zasadności zmiany kategorii dostępności refundacyjnej dla produktów leczniczych z substancją czynną *pomalidomid* z *lek stosowany w ramach programu lekowego B.54 LECZENIE CHORYCH NA SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO (ICD-10: C90.0) na lek stosowany w ramach chemioterapii: we wskazaniu określonym stanem klinicznym;***
- **Ocena zasadności objęcia refundacją produktów leczniczych z substancją czynną *pomalidomid* w nowym wskazaniu, dotychczas nieobjętym refundacją, w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: *lek stosowany w ramach chemioterapii: we wskazaniu określonym stanem klinicznym.***
- oceny stosowania pomalidomidu we wskazaniach pozarejestacyjnych – szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0) w przypadku:
 - leczenia w skojarzeniu z cyklofosfamidem i deksametazonem dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, w tym zawierającą lenalidomid;
 - leczenia w skojarzeniu z deksametazonem dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, w tym zawierającą lenalidomid

w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w chemioterapii we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

W załączeniu do zlecenia MZ przekazane zostały wersje projektów proponowanych załączników on-label i off-label dla pomalidomidu:

- **POMALIDOMID obejmujący wskazania zarejestrowane (on-label) określone zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) oraz aktualnym programem lekowym B.54 – załącznik C.XX.a. (patrz rozdz. 2.2).**
- POMALIDOMID obejmujący wskazania pozarejestacyjne (off-label), rozszerzający populację docelową o nowe wskazania terapeutyczne – załącznik C.XX.b. (patrz rozdz. 2.2).

oraz dołączono korespondencję z p. prof. Ewą Lech-Marańdą – Konsultant Krajową ds. hematologii

Dodatkowo do zlecenia przekazano aktualnie obowiązujące decyzje z instrumentami dzielenia ryzyka (RSS) dla leków zawierających pomalidomid.

Niniejsze opracowanie dotyczy oceny stosowania pomalidomidu we wskazaniach zarejestrowanych (on-label) oraz zmiany kategorii refundacyjnej z programu lekowego do katalogu chemioterapii. Opracowanie dot. wskazań off-label stanowi raport OT.422.0.61.2024.

Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono trzy dokumenty z wytycznymi: polskimi (PGSz 2023), amerykańskimi (NCCN 2024), oraz australijskimi (MSAG 2022). Zalecenia polskie (PGSz 2022/2023) wskazują, że strategia leczenia nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocytowego powinna być ustalana indywidualnie ze względu na różnorodność sytuacji klinicznych. Rekomendacje amerykańskie (NCCN 2024) wymieniają wiele schematów w przypadku nawrotu po 1 – 3 linii leczenia. W wytycznych MSAG 2022 pomalidomid wymieniono wśród opcji leczenia MM po 1-3 liniach leczenia oraz po więcej niż 3 liniach leczenia. Podsumowując, w wytycznych wskazano, że leczenie nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego wymaga indywidualnego podejścia przy umożliwieniu zastosowania różnych schematów leczenia, oraz wszystkie dokumenty zalecają leczenie w ramach badań klinicznych, jeśli są dostępne. Oceniana technologia wymieniona jest jako opcja po wcześniejszych 1-3 liniach leczenia oraz 3+.

Rekomendacje finansowe

Odnaleziono łącznie osiem dokumentów wytycznych opublikowanych w latach 2014-2021. Według odnalezionych rekomendacji pomalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jest rekomendowany w leczeniu szpiczaka plazmocytozy u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali już co najmniej jedno wcześniejsze leczenie lenalidomidem oraz w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, po niepowodzeniu leczenia zarówno bortezomibem, jak i lenalidomidem, oraz którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia i wykazali progresję choroby.

Alternatywne technologie medyczne

Alternatywne technologie medyczne w PL B.54 dla wskazań on-label dla pomalidomidu:

- Schemat elotuzumab+pomalidomid+deksametazon (EloPd) po niepowodzeniu 2 linii;
- Schemat izatuksymab+pomalidomid+deksametazon (IsaPd) po niepowodzeniu 2 linii;
- Schemat iksazomib+lenalidomid+deksametazon (IRd) stosowany od 2 linii;
- Monoterapia teklistamab (Tec) (od 4. linii),
- Schemat Pd.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwa przeglądy systematyczne Minakata 2023, w którym uwzględniono wyniki badań RCT dla leków stosowanych w nawrotowym lub opornym szpiczaku plazmocytozy (RRMM) oraz Dolph 2021, w którym oceniono skuteczność terapii stosowanych w nawrotowym lub opornym szpiczaku plazmocytozy (RRMM) w porównaniu do schematu BOR-DEX w podziale na drugą oraz trzecią i kolejne linie leczenia.

W metaanalizie Minakata 2023 włączono do przeglądu 37 badań, zawierających 34 opcje leczenia RRMM. Daratumumab, lenalidomid i DEX (DaraLENDEX) okazał się najlepszą opcją leczenia RRMM, z najlepszym HR w porównaniu do DEX (HR, 0,13; 95% CI, 0,08–0,20; p=0,9796). HR dla schematu PomBorDEX wyniósł 0,38 (95% CI, 0,24-0,62; p=0,5063). Włączone badania cechowały się homogenicznością (I², 41,3%; p = 0,146). Metaanaliza potwierdziła skuteczność schematów leczenia wymienionymi trzema lekami, w tym przeciwciałami anty-CD38, w leczeniu RRMM.

Do przeglądu Dolph 2021 włączono 47 badań RCT. Oceniano dwie podgrupy populacji: pacjentów drugiej linii (2L) i pacjentów trzeciej linii lub wyższej (3L+) leczenia szpiczaka mnogiego. W przypadku PFS w populacji 3+ schemat POM-BOR-DEX ósmą (na 20) najlepszą terapią ponad terapię BOR-DEX. W przypadku OS w populacji 3L+ - 12 na 20 ponad terapię BOR-DEX. W przypadku ORR schemat POM-BOR-DEX okazał się najlepszą z uwzględnionych 24 terapii leczenia RRMM w populacji 3L+.

W ramach odnalezionych przeglądów systematycznych nie przedstawiono porównań w zakresie bezpieczeństwa, w związku z tym wyniki bezpieczeństwa określono na podstawie badania OPTIMISMM (Richardson 2019), dotyczącego porównania skuteczności i bezpieczeństwa pomalidomidu, bortezomibu i deksametazonu z bortezomibem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim będących na wczesnych etapach leczenia po nawrocie choroby lub chorobie odpornej na leczenie, którzy wcześniej otrzymywali lenalidomid, w tym u pacjentów uznanych za opornych na lenalidomid. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi 3. lub 4. stopnia związanymi z leczeniem były neutropenia (116 [42%] z 278 pacjentów w porównaniu do 23 [9%] z 270 pacjentów; dziewięciu [3%] w porównaniu do żadnego pacjenta z gorączką neutropeniczną), zakażenia (86 [31%] w porównaniu do 48 [18%]) i trombocytopenia (76 [27%] w porównaniu do 79 [29%]). Poważne działania niepożądane zgłoszono u 159 (57%) z 278 pacjentów w porównaniu do 114 (42%) z 270 pacjentów. Osiem zgonów było związanych z leczeniem; sześć (2%) odnotowano u pacjentów, którzy otrzymywali pomalidomid, bortezomib i deksametazon (zapalenie płuc [n=2], nieznaną przyczyną [n=2], zatrzymanie akcji serca [n=1], zatrzymanie krążenia i oddychania [n=1]), a dwa (1%) zgłoszono u pacjentów, którzy otrzymywali bortezomib i deksametazon (zapalenie płuc [n=1], encefalopatia wątrobowa [n=1]).

Analiza ekonomiczna

W ramach oceny zasadności wprowadzenia do refundacji pomalidomidu w schemacie z bortezomibem i deksametazonem (PvD) we wskazaniu zarejestrowanym, wcześniej nierefundowanym (tj. po niepowodzeniu 4 linii leczenia szpiczaka plazmocytozy) przeprowadzono oszacowanie opłacalności kosztowej względem refundowanych technologii opcjonalnych.

W związku z brakiem silnych dowodów dot. porównywalnych technologii, w celu oszacowania względnej kosztocłonności technologii przyjęto, iż między technologiami nie występują różnice w efekcie klinicznym, co

jest założeniem istotnie ograniczającym wnioskowanie o efektywności kosztowej. Uwzględniona w przeglądzie metaanaliza sieciowa uwzględniła wysoce heterogeniczną populację, co nie pozwala na przyjęcie założeń o względnej skuteczności, w szczególności po niepowodzeniu kilku linii leczenia i wytworzeniu oporności na stosowane leki

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ, w rocznym horyzoncie, z uwzględnieniem kosztów leków, kosztów monitorowania leczenia oraz kosztów wydania leków.

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami roczny koszt stosowania schematu:

- Pd:
 - ██████████ w przypadku uwzględnienia ceny RSS;
 - 40 102,75 zł w przypadku obniżenia CHB pomalidomidu o 90% względem ceny z obwieszczenia.
- PVd:
 - ██████████ w przypadku uwzględnienia ceny z RSS
 - 38 960,06 zł w przypadku obniżenia CHB pomalidomidu o 90% względem ceny z obwieszczenia.

Przeprowadzone obliczenia zależne są od przyjętych założeń, w szczególności stabilności kosztów pozostałych ocenianych technologii lekowych.

Analiza wpływu na budżet płatnika

Oszacowania wpływu na budżet płatnika związane z wprowadzeniem kompleksowych zmian w programie lekowym (m. in. włączenie refundacji PVd po niepowodzeniu 4 linii leczenia, przeniesienie P do katalogu chemioterapii) są uwarunkowane szeregiem założeń, w szczególności: prognozowaną liczbą osób, których dotyczy zmiana, przyjętym oszacowaniem kosztu różniącego stan aktualny i nowy, a także funkcjonującą praktyką lekarską związaną z realizacją programu lekowego (leczenia chemioterapią).

Na szczególną uwagę w ocenie wpływu na budżet płatnika należy zwrócić na niepewności związane z wielkością populacji docelowej.

Największy inkrementalny wpływ na przedstawione oszacowania względem sytuacji zgodnej z aktualnym brzmieniem PL B.54 ma włączenie nowej grupy chorych do stosowania schematu PVd (szacowany przyrost kosztu wynosi ██████████ rocznie).

W przypadku istotnego obniżenia kosztu pomalidomidu względem ceny hurtowej brutto obowiązującej aktualnie możliwe są istotne oszczędności w związku ze stosowaniem leku, poza schematem PVd i Pd również w schematach EloPd, IsaPd. Szacowane oszczędności związane z obniżeniem ceny produktu leczniczego wahają się między ██████████ w poszczególnych latach analizy.

Analiza konsekwencji organizacyjnych, prawnych, społecznych oraz etycznych

Zmiana kategorii refundacyjnej do kat. chemioterapii spowoduje szereg zmian organizacyjnych leczenia zaawansowanego szpiczaka plazmocytozy. Przeprowadzono dyskusję w zakresie możliwych obszarów i kierunków zmian oraz ich implikacji na organizację świadczeń, ich konsekwencji społecznych oraz konfliktów etycznych.

Wprowadzenie zmian będzie wiązać się z reorganizacją leczenia w zakresie monitorowania terapii (brak wymogu zgłaszania pacjentów oraz monitorowania w systemie SMPT), prognozuje się wzrost zainteresowania terapią wśród specjalistów - onkologów i hematologów.

13. Źródła

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

AWMSG 2015	https://awtc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/pomalidomide-immovoid/ (dostęp: 22.11.2024)
AWMSG 2019	https://awtc.nhs.wales/files/soas/statement-of-advice-soa-pomalidomide-immovoid-3515/ (dostęp: 22.11.2024)
CADTH 2014	https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-pomalyst-mm-fn-rec.pdf (dostęp: 22.11.2024)
CADTH 2019	https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10165PomalidomideBortezomibMM_fnRec_EarlyConv_18Sep2019_final.pdf (dostęp: 22.11.2024)
HAS 2014	https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-06/immovoid_en_ct13215_val.pdf (dostęp: 22.11.2024)
HAS 2020	https://www.has-sante.fr/jcms/p_3161436/fr/immovoid-pomalidomide (dostęp: 22.11.2024)
MSAG 2022	https://myeloma.org.au/wp-content/uploads/2022/09/MSAG_Myeloma-Clinical-Practice-Guideline-2022_Final-1.pdf (dostęp: 22.11.2024)
NCCN 2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma. Version 2.2024 – November 2023 https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1445 (dostęp: 22.11.2024)
NICE 2017	https://www.nice.org.uk/guidance/ta427 (dostęp: 22.11.2024)
NICE 2019	https://www.nice.org.uk/guidance/ta602 (dostęp: 22.11.2024)
NICE 2021	https://www.nice.org.uk/guidance/ta726 (dostęp: 22.11.2024)
PGSz 2023	http://szpiczak.org/wp-content/uploads/aktualnosci/2022/Zalecenia-Polskiej-Grupy-Szpiczakowej-2022_2023.pdf (dostęp: 22.11.2024)
SMC 2014	https://scottishmedicines.org.uk/media/2172/pomalidomide_immovoid_resubmission_final_nov_2014_for_website.pdf (dostęp: 22.11.2024)
SMC 2019	https://scottishmedicines.org.uk/media/4629/pomalidomide-immovoid-non-sub-final-july-2019-for-website.pdf (dostęp: 22.11.2024)

Pozostałe publikacje

Minakata 2023	Minakata, D., Fujiwara, S. I., Yokoyama, D., Noguchi, A., Aoe, S., Oyama, T., Koyama, S., Murahashi, R., Nakashima, H., Hyodo, K., Ikeda, T., Kawaguchi, S. I., Toda, Y., Ito, S., Nagayama, T., Mashima, K., Umino, K., Morita, K., Ashizawa, M., Yamamoto, C., ... Kanda, Y. (2023). Relapsed and refractory multiple myeloma: A systematic review and network meta-analysis of the efficacy of novel therapies. <i>British journal of haematology</i> , 200(6), 694–703. https://doi.org/10.1111/bjh.18654
Dolph 2021	Dolph, M., Tremblay, G., Gilligan, A. M., & Leong, H. (2021). Network Meta-Analysis of Once Weekly Selinexor-Bortezomib-Dexamethasone in Previously Treated Multiple Myeloma. <i>Journal of health economics and outcomes research</i> , 8(2), 26–35. https://doi.org/10.36469/001c.27080
Richardson 2019	Richardson, P. G., Oriol, A., Beksac, M., Liberati, A. M., Galli, M., Schjesvold, F., Lindsay, J., Weisel, K., White, D., Facon, T., San Miguel, J., Sunami, K., O’Gorman, P., Sonneveld, P., Robak, P., Semochkin, S., Schey, S., Yu, X., Doerr, T., Bensmaine, A., ... OPTIMISMM trial investigators (2019). Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. <i>The Lancet. Oncology</i> , 20(6), 781–794. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30152-4

14. Załączniki

Załącznik 1. Wyszukiwanie publikacji do analizy klinicznej

1. Strategie wyszukiwania

Tabela 32. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (via PubMed) – data wyszukiwania: 08.11.2024 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	multiple myeloma[mesh]	49 969
#2	multiple myeloma[tiab]	49 610
#3	plasma cell myeloma[tiab]	969
#4	#1 or #2 or #3	65 132
#5	pomalidomide[tiab]	1 190
#6	imnovid or pomalyst or CC4047 or CC-4047[tiab]	1 311
#7	#5 or #6	1 311
#8	#4 and #7	925

Tabela 33. Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE (via Ovid) – 08.11.2024 r.

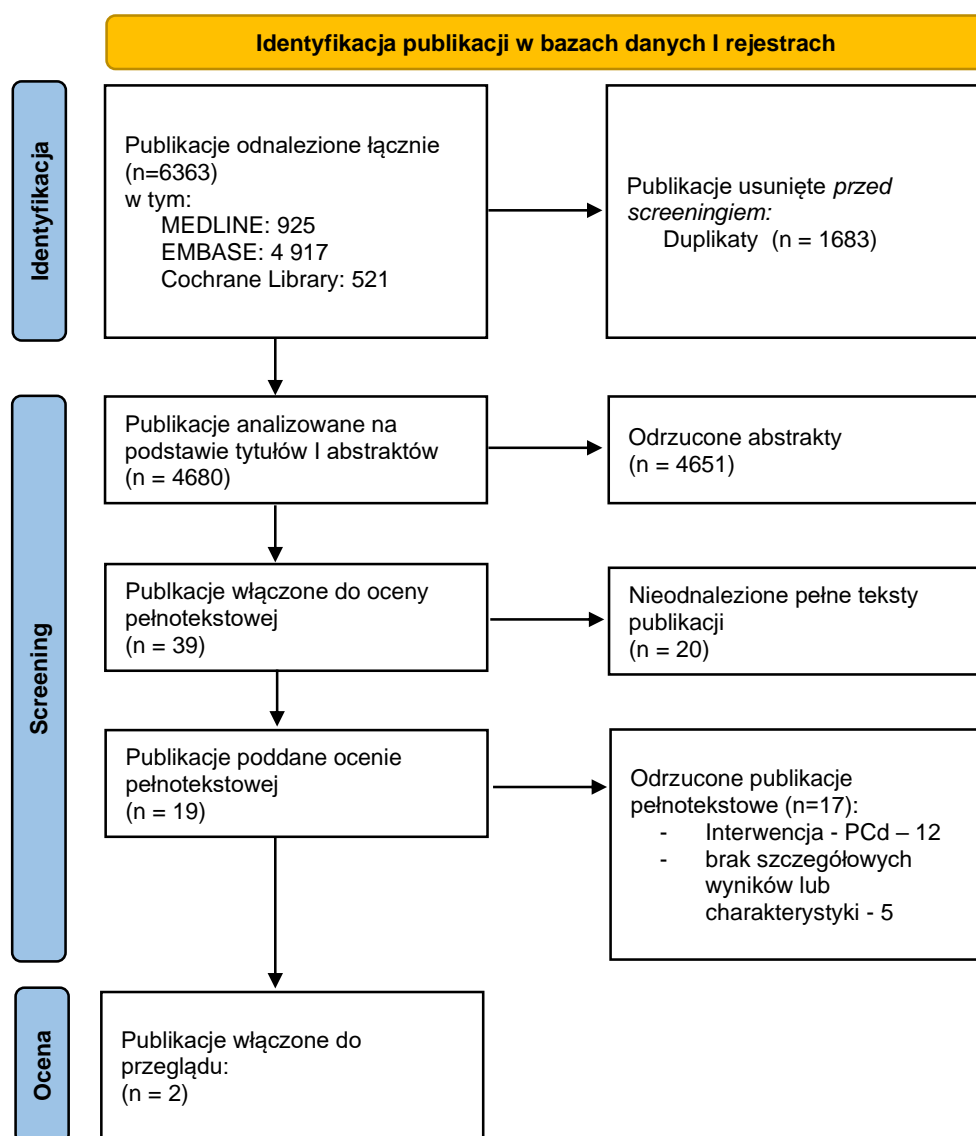
Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	multiple.mp.	2 663 507
2	plasma cell.mp.	62 832
3	1 or 2	2 703 453
4	myeloma/	19 199
5	3 and 4	10 133
6	exp multiple myeloma/	105 516
7	5 or 6	109 013
8	pomalidomide.mp.	673
9	(imnovid or pomalyst or CC-4047 or CC4047).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	401
10	8 or 9	6 862
11	7 and 10	4 917

mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word

Tabela 34. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library – 08.11.2024 r.

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees	2 502
#2	multiple or plasma cell:ab,ti,kw	135 577
#3	myeloma:ti,ab,kw	7 117
#4	#2 and #3	6 691
#5	#1 or #4	6 691
#6	pomalidomide:ti,ab,kw	586
#7	imnovid or pomalyst or CC4047 or CC-4047:ti,ab,kw	63
#8	#6 or #7	592
#9	#5 and #8	521

2. Schemat PRISMA



Rysunek 10. Schemat PRISMA

Tabela 35. Lista odrzuconych publikacji pełnotekstowych

Lp.	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Arcuri LJ, Americo AD. Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in the bortezomib and lenalidomide era: a systematic review and network meta-analysis. <i>Annals of Hematology</i> . 2021;100(3):725-34	brak szczegółowych wyników lub charakterystyki
2	Mohyuddin GR, Hampton J, Aziz M, Khuder S, Malis S et al. A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Data on Efficacy of Novel Therapy Combinations in Patients with Lenalidomide-refractory Multiple Myeloma. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia</i> . 2021;21(7):489-96	brak szczegółowych wyników lub charakterystyki
3	Chen R, Wang Y, Luan C, Gao C, Zhang X, Chen B. Effect of pomalidomide on relapsed/refractory multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. <i>Journal of Cancer</i> . 2017;8(10):1801-8	brak szczegółowych wyników lub charakterystyki
4	Liu J, Yang H, Liang X, Wang Y, Hou J et al. Meta-analysis of the efficacy of treatments for newly diagnosed and relapsed/refractory multiple myeloma with del(17p). <i>Oncotarget</i> . 2017;8(37):62435-44	brak szczegółowych wyników lub charakterystyki
5	Ye L, Zhou F, Cheng D, Xie M, Yan X, et al. Efficacy and safety of anti-CD38 monoclonal antibodies in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. <i>Frontiers in Oncology</i> . 2023;13:1240318	brak szczegółowych wyników lub charakterystyki

Uwaga – publikacje dot. interwencji PCd przedstawiono w rozdziale dot. off-label