



Daratumumab (Darzalex[®]) w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2017

Autorzy

[Redacted]

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez [Redacted]

Zamawiający

[Redacted]

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Cel analizy.....	10
2 Problem zdrowotny	11
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	11
2.1.1 Etiologia i patogenezę	13
2.1.2 Rozpoznawanie.....	14
2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	17
2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	21
2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne zgodnie z najnowszymi polskimi zaleceniami	27
2.1.6 Aktualne postępowanie medyczne w leczeniu szpiczaka nawrotowego/opornego zgodnie z rekomendacjami i wytycznymi klinicznymi	30
2.2 Wybór populacji docelowej	36
2.2.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	40
2.2.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku	42
2.2.2.1 [REDAKTOWANE]	
2.2.2.2 [REDAKTOWANE]	
2.2.2.3 [REDAKTOWANE]	
2.2.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana ...	47
2.2.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	47
2.2.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji	49
3 Interwencja	50
3.1 Charakterystyka interwencji	55
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	56
3.1.2 Przeciwwskazania.....	57
3.1.3 Przedawkowanie	57
3.1.4 Działania niepożądane	58
3.2 Status refundacyjny w Polsce	60
3.2.1 Warunki refundacji dla daratumumabu.....	60
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej.....	61
3.2.3 [REDAKTOWANE]	63
3.2.4 Wcześniejsze oceny przez AOT/NT	66
3.2.5 [REDAKTOWANE]	80
3.2.6 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach	80
3.2.7 Refundowane technologie medyczne	83
3.3 Komparatory.....	84

3.3.1	Uzasadnienie wyboru komparatorów.....	85
3.3.2	Charakterystyka komparatorów – bortezomib.....	91
3.3.2.1	Status rejestracyjny komparatora.....	93
3.3.2.2	Przeciwwskazania.....	94
3.3.2.3	Przedawkowanie.....	94
3.3.2.4	Działania niepożądane.....	94
3.3.3	Charakterystyka komparatorów – deksametazon.....	98
3.3.3.1	Status rejestracyjny komparatora.....	99
3.3.3.2	Przeciwwskazania.....	100
3.3.3.3	Przedawkowanie.....	100
3.3.3.4	Działania niepożądane.....	100
3.3.4	Charakterystyka komparatorów – bendamustyna.....	101
3.3.4.1	Status rejestracyjny komparatora.....	102
3.3.4.2	Przeciwwskazania.....	103
3.3.4.3	Przedawkowanie.....	103
3.3.4.4	Działania niepożądane.....	103
4	Efekty zdrowotne.....	106
4.1	Minimalna choroba resztkowa.....	108
4.2	Rodzaj i jakość dowodów.....	108
5	Podsumowanie.....	110
6	Aneks.....	112
	112	
6.2	Schematy leczenia chorych.....	115
6.3	Refundowane technologie medyczne w leczeniu PCM.....	121
6.4	Badanie ankietowe – afiliacje ekspertów.....	124
6.5	Spotkanie grupy ekspertów – afiliacje.....	124
	Spis rysunków.....	126
	Spis tabel.....	127
	Bibliografia.....	130

Wykaz skrótów i akronimów

allo-HSCT	przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
auto-HSCT	autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>autologous hematopoietic stem cell transplantation</i>)
b2-M	beta-2-mikroglobulina
BEN	bendamustyna
BOR	Bortezomib
BSH	<i>British Society for Haematology</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>)
DARA	Daratumumab
DEX	Deksametazon
DFS	przeżycie wolne od progresji choroby/przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DOR	czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
HiT	Instytut Hematologii i Transfuzjologii
IMWG	Międzynarodowa Grupa Szpiczakowa (ang. <i>International Myeloma Working Group</i>)
IRR	reakcje związane z infuzją (ang. <i>infusion-related reactions</i>)
ISS	Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna (ang. <i>International Staging System</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LEN	Lenalidomid
MGUS	gammopatia monoklonalnej o nieokreślonym znaczeniu (ang. <i>Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance</i>)
MSAG	<i>Myeloma Scientific & Advisory Group</i>
MZ	Minister Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
ORR	całkowity odsetek odpowiedzi (ang. <i>overall response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PCM	szpiczak plazmocytowy (ang. <i>plasma cell myeloma</i>)
PFS	przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PGSz	Polska Grupa Szpiczakowa
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QoL	jakość życia (ang. <i>quality of life</i>)

RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
R-ISS	zmodyfikowana Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna (ang. <i>Revised International Staging System</i>)
SCT	przeszczepienie komórek macierzystych szpiku
SLiM CRAB	zmodyfikowane kryteria narządowego uszkodzenia związanego z PCM
TTP	czas do progresji choroby (ang. <i>time to progression</i>)
TTR	czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>time to first response</i>)
UKMF	<i>UK Myeloma Forum</i>
VGPR	bardzo dobra częściowa odpowiedź (ang. <i>very good partial response</i>)
ZN	zdarzenia niepożądane

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych daratumumabu (Darzalex®) w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym (ICD-10 C 90.0) spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Szpiczak plazmocytoowy (PCM; inaczej szpiczak mnogi, MM) jest wieloetapowo przebiegającą chorobą nowotworową charakteryzującą się proliferacją i gromadzeniem nieprawidłowych plazmocytów wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę bądź jej fragmenty. Najczęstszym objawem PCM są bóle kostne o lokalizacji zależnej od umiejscowienia ognisk choroby.

Standaryzowane współczynniki zachorowalności i umieralności w 2014 r. wynosiły: u mężczyzn 2,36 i 1,85, u kobiet 1,82 i 1,35. W 2014 r. w Polsce zarejestrowano 1 498 nowych zachorowań, w tym 727 u mężczyzn i 771 u kobiet. W porównaniu do lat poprzednich nie zauważono zwiększenia nowych zarejestrowanych przypadków szpiczaka. Wg danych statystycznych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) liczba hospitalizacji z powodu szpiczaka plazmocytoowego (ICD 10 - C90.0) w 2016 roku wyniosła 9 097. W Polsce było leczonych 0,8 tys. chorych w ramach programu lekowego „Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego” (MPZ Polska).

W wyniku przeglądu literatury nie odnaleziono danych epidemiologicznych odnoszących się bezpośrednio do wyodrębnionej we wnioskowanym programie lekowym subpopulacji chorych. Stąd w analizie wykorzystano dane z dedykowanego badania [redacted]

[redacted] oraz opinie ekspertów.

Szpiczak plazmocytoowy nadal pozostaje chorobą nawrotową i nieuleczalną, pomimo zastosowania intensywnego leczenia i chemioterapii. Rozwój szpiczaka jest kilkietapowy – ryzyko progresji z postaci bezobjawowej do postaci objawowej wynosi 10% rocznie w ciągu pierwszych 5 lat od rozpoznania i następnie maleje. Mediana czasu przeżycia chorych z objawową postępującą postacią choroby nie przekraczała dawniej 3-4 lat, ale dzięki wprowadzeniu nowych leków (w tym bortezomibu i lenalidomidu) wydłużyła się do 5-6 lat, zwłaszcza w grupie młodszych chorych. W Polsce 1-letnie i 5-letnie wskaźniki przeżyć (wśród pacjentów, u których zdiagnozowano szpiczaka plazmocytoowego w latach 2003-2005) wynoszą 64,5% i 32,5%. Celem leczenia (zarówno nowo rozpoznanej choroby jak i nawrotu szpiczaka) jest uzyskanie kontroli nad aktywnością choroby, regresja objawów i poprawa jakości życia oraz wydłużenie życia.

Pacjenci, którzy mają nawrót po ≥ 1 wcześniejszym leczeniu mają obecnie słabe prognozy, nawet jeśli zostaną poddani dalszej terapii. Co więcej, każdy nawrót staje się trudniejszy w leczeniu, ponieważ pacjenci stają się oporni na leki, na które byli eksponowani. Powszechnym podejściem jest stosowanie leków naprzemiennie o innych mechanizmach działania, celem uzyskania odpowiedzi na leczenie bądź przełamania oporności na inne nieskuteczne schematy. W związku z tym wprowadzenie terapii o nowym mechanizmie działania jest wysoce pożądane w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego.

W leczeniu szpiczaka opornego lub nawrotu choroby stosuje się kombinacje 2- i 3-lekowe, złożone z leków takich jak bortezomib, talidomid, lenalidomid, najczęściej z glikokortykosteroidem i ewentualnie tradycyjnymi lekami cytotoksycznymi (doksorubicyna, melfalan, bendamustyna) oraz monoterapie. Wybór terapii zależy od wcześniejszego leczenia, jego skuteczności i toksyczności, czasu utrzymywania się odpowiedzi, wieku, chorób współistniejących, dostępności leków oraz od tego czy nawrót jest powolny, czy agresywny.

W rekomendacjach klinicznych z różnych krajów zwraca się uwagę na to, iż wybór schematu leczenia opornego/nawrotowego PCM zależy od wielu czynników i przedstawia różnorodność możliwych do zastosowania opcji terapeutycznych. Zaleca się jednak zmianę typu leku, o ile nie ma przeciwwskazań, ponieważ powtarzanie terapii może sprzyjać rozwojowi oporności. Daratumumab jako nowy lek z całkowicie odmiennym mechanizmem działania (data pierwszej rejestracji w monoterapii przez EMA 20.05.2016 r., data drugiej rejestracji w leczeniu skojarzonym przez EMA 28.04.2017 r.) wymieniany jest już w najnowszych wytycznych.

Obecnie na świecie następuje stopniowe wprowadzanie immunoterapii do standardowego leczenia. Immunoterapia szybko staje się krytycznym elementem terapii MM. Obecna dostępność czynników immunologicznych, takich jak daratumumab, oferuje możliwość stosowania wielu kombinacji lekowych w celu zmaksymalizowania ich skuteczności. Przeciwciała monoklonalne będą włączone do wcześniejszych schematów cytoredukcyjnych w celu pogłębienia początkowej odpowiedzi na terapię (Hoyos 2016).

Daratumumab jest lekiem nowej generacji odznaczającym się nowym odmiennym od dotychczasowych mechanizmem działania, lekiem aktywnym również w monoterapii, bez oporności krzyżowej i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa (Rajkumar 2016, Raje 2015). Daratumumab jest pierwszym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1κ, które łączy się z białkiem CD38 prezentowanym w dużej ilości na powierzchni komórek nowotworowych szpiczaka plazmocytozy. Poprzez specyficzne oddziaływanie na komórki szpiczakowe CD38+, dzięki nowemu mechanizmowi działania, daratumumab jest w stanie indukować śmierć tych komórek poprzez różne mechanizmy immunologiczne i apoptozę (DARA ChPL). Daratumumab stanowi przełomowy postęp i przynosi znaczne korzyści kliniczne i duży wkład w opiekę nad pacjentem (Rajkumar 2016b, raport EMA).

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) rozpatrywała wniosek dla daratumumabu jako **terapii przełomowej (ang. *break-through therapy*) na drodze szybkiej ścieżki (ang. *fast track designation*)**. 16 listopada 2015 r. *U. S. Food and Drug Administration* (FDA) zatwierdziło daratumumab w leczeniu szpiczaka plazmocytozy (u chorych leczonych wcześniej co najmniej 3 liniami leczenia; FDA 2015). 21 listopada 2016 nastąpiło rozszerzenie rejestracji przez FDA o leczenie skojarzone daratumumabem (z lenalidomidem i DEX oraz z BOR i DEX) u chorych leczonych wcześniej co najmniej 1 linią leczenia (FDA 2016). 16 czerwca 2017 r. nastąpiło kolejne rozszerzenie rejestracji przez FDA dla daratumumabu – o leczenie skojarzone z pomalidomidem i DEX u chorych leczonych wcześniej co najmniej 2 liniami leczenia (w tym lenalidomidem i inhibitorem proteasomu; FDA Darzalex SPC, JHOP 2017).

Daratumumab w monoterapii został zatwierdzony w Europie w trybie przyspieszonym (ang. *accelerated approval*) w ramach dopuszczenia warunkowego do obrotu 20 maja 2016 r. w leczeniu dorosłych z nawrotowym i opornym na leczenie PCM, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia (DARA ChPL). Warunkowe zatwierdzenie pozwala Europejskiej Agencji Leków na dopuszczenie do obrotu leku będące w interesie zdrowia publicznego, gdy korzyści dla pacjentów wynikające z natychmiastowej dostępności leku przewyższają ryzyko związane z faktem, że dodatkowe dane są nadal wymagane (EMA press). Następnie nastąpiła **zmiana statusu rejestracji leku daratumumab z warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nieobjętym szczególnymi obowiązkami**. Podmiot odpowiedzialny dostarczył dane w dniu 23 sierpnia 2016 r. – dane te stanowiły wypełnienie szczególnych obowiązków dotyczących warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (EMA/CHMP/126505/2017, EC Darzalex). 28 kwietnia 2017 r. miała miejsce data drugiej rejestracji w rozszerzonym wskazaniu, tj. w leczeniu skojarzonym z lenalidomidem i deksametazonem **lub bortezomibem i deksametazonem** (EMA/CHMP/126505/2017, EC Darzalex) u chorych leczonych wcześniej co najmniej jedną linią terapii – wskazanie to obejmuje wnioskowane wskazanie refundacyjne.

W Polsce jest szeroki dostęp do leków w 1-szej linii leczenia szpiczaka plazmocytozy, głównie z powodu generyzacji bortezomibu. Istnieje jednak tylko jeden program lekowy w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy – „Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90.0)”. Pacjenci nawrotowi i oporni na leczenie pierwszo liniowe nie mają dostępu do nowoczesnych trójlekowych schematów leczenia, szeroko dostępnych w EU (schematy, których podstawą są inhibitory proteasomu i leki immunomodulujące). Jedyne programy lekowe leczenia szpiczaka plazmocytozy w Polsce obejmują schemat dwulekowy (lenalidomid + deksametazon) i nie umożliwiają leczenia wszystkich pacjentów w pierwszym nawrocie choroby. Dodatkowo pacjenci po zakończeniu leczenia w programie nie mają

dostęp do nowoczesnej terapii o zupełnie nowym mechanizmie działania w kolejnych liniach, co jest szczególnie istotne w przypadku pacjentów z kolejnym nawrotem

Daratumumab nie jest obecnie refundowany w Polsce. Wnioskowane jest finansowanie daratumumabu w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego w ramach oddzielnego programu lekowego. Program lekowy dla daratumumabu ma obejmować najbardziej potrzebujących chorych tj.:

-
-

Jeszcze do niedawna w Polsce duża część chorych była leczona w 1. linii układem CTD +/- HDT/ASCT. W leczeniu 1. nawrotu podstawą leczenia u tych chorych powinien być układ z bortezomibem (2- lub 3-lekowy), a w razie przeciwwskazań do bortezomibu (np. polineuropatia co najmniej 2. stopnia) podstawą leczenia powinien być lenalidomid +/- deksametazon (Rd). Chorzy, u których stosowano w 1. linii protokoły leczenia zawierające bortezomib, w nawrocie powinni otrzymywać schematy zawierające lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem lub/i bortezomibem (PGSz 2017), jednakże leczenie lenalidomidem refundowane jest w ramach programu lekowego u chorych, u których zastosowano uprzednio co najmniej jeden protokół leczenia i wystąpiła po nim polineuropatia obwodowa co najmniej 2 stopnia, jeśli ten protokół obejmował talidomid lub co najmniej 3 stopnia, jeśli ten protokół obejmował bortezomib (Obwieszczenie MZ) – istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna dla chorych bez polineuropatii obwodowej stopnia ≥ 2 .

Zgodnie z praktyką leczniczą począwszy od trzeciej linii leczenia, większość pacjentów była już leczona inhibitorem proteasomu i lekiem immunomodulującym (talidomidem lub lenalidomidem; PGSz 201017). Ponadto znaczna część tych pacjentów jest oporna na jedną lub więcej z tych terapii. U pacjentów, którzy byli leczeni kilkoma (co najmniej dwoma) liniami leczenia i/lub którzy są oporni na zastosowane leczenie, liczba możliwych opcji terapeutycznych jest bardzo ograniczona i stanowi obszar niezaspokojonej potrzeby medycznej.

W ramach innych katalogów (C i A 1) refundowane są inne, głównie starsze, opcje lecznicze, m.in. cisplatylna, cyklofosfamid, cytarabina, etopozyd, melfalan, winkrystyna. Wybrane jako komparatory w niniejszej analizie benadamustyna, bortezomib i deksametazon (DEX) refundowane są w różnych wskazaniach, w tym w leczeniu chorych z PCM w ramach katalogu chemioterapii (BEN i BOR) oraz w ramach katalogu A 1 (DEX).

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania daratumumabu (Darzalex®; w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem) w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym (ICD-10 C 90.0) spełniających kryteria włączenia do programu lekowego w porównaniu do bortezomibu (w skojarzeniu z deksametazonem) i bendamustyny (w monoterapii lub dowolnym schemacie).

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

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

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	
Interwencja (I)	daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem.
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> • bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem, • bendamustyna w monoterapii lub w dowolnym schemacie.
Efekty zdrowotne (O)	<p>ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), • czas do progresji choroby (TTP), • czas do kolejnej linii leczenia, • przeżycie całkowite (OS), • odpowiedź na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> o całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), o bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR) lub lepsza, o odpowiedź całkowita (CR) lub lepsza, o inne; • czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR), • czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), • negatywizacja wyniku minimalnej choroby resztkowej (MRD), • jakość życia; <p>ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • poszczególne hematologiczne zdarzenia niepożądane (w tym stopnia 3-4), • poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane (w tym stopnia 3-4), • zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (łącznie i najczęstsza), • zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu łącznie oraz konkretne ZN prowadzące do zgonu, • kolejne nowotwory pierwotne, • reakcje związane z infuzją (IRR).
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • efektywność kliniczna – badania randomizowane z grupą kontrolną, • opracowania wtórne – przeglądy systematyczne i raporty HTA, • efektywność praktyczna – brak ograniczenia ze względu na typ badań.

CR – odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); DOR – czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*); IRR – reakcje związane z infuzją (ang. *infusion-related reactions*); MRD – minimalna choroba resztkowa (ang. *Minimal Residual Disease*); ORR – całkowity odsetek odpowiedzi (ang. *overall response rate*); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PFS – przeżycie bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*); TTP – czas do progresji choroby (ang. *time to progression*); TTR – czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (ang. *time to first response*); VGPR – bardzo dobra częściowa odpowiedź (ang. *very good partial response*); ZN – zdarzenia niepożądane.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych daratumumabu (Darzalex®; DARA) w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozowym (ang. *plasma cell myeloma*, PCM; ICD-10 C 90.0) spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

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

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

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

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

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Szpiczak plazmocytowy (inaczej szpiczak mnogi) jest wieloetapowo przebiegającą chorobą nowotworową charakteryzującą się proliferacją i gromadzeniem nieprawidłowych plazmocytów wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę bądź jej fragmenty (Szczeklik 2016).

Pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym można sklasyfikować w zależności od stopnia zaawansowania. Klasyfikacja zaawansowania wg Duriego i Salmona z roku 1975 oceniała masę nowotworu w oparciu o badanie stężenia hemoglobiny, wapnia, białka monoklonalnego w surowicy i zmiany osteolityczne w kościach (PTOK 2013; patrz tabela poniżej).

Tab. 2. Klasyfikacja stopnia zaawansowania objawowego PCM wg Duriego i Salmona (PTOK 2013).

Stadium	Charakterystyka stadium
Stadium I (mała masa nowotworu)	Wszystkie poniższe parametry: stężenie Hb >10g/dl (6,205 mmol/l), stężenie białka monoklonalnego M: IgG <50 g/l, IgA <30g/l, stężenie wapnia w surowicy <11 mg/dl (2,75 mmol/l), dobowe wydalanie wapnia z moczem <150 mg (4 mmol/l), dobowe wydalanie monoklonalnych łańcuchów lekkich <4g, bez zmian kostnych lub pojedyncze ogniska osteolityczne.
Stadium II (pośrednia masa nowotworu)	Parametry nieodpowiadające stadium I i III.
Stadium III (duża masa nowotworu)	Obecny przynajmniej jeden z następujących parametrów: stężenie Hb <8,5g/dl (<5,27 mmol/l), stężenie białka monoklonalnego M: IgG >70 g/l, IgA >50g/l, stężenie wapnia w surowicy >11 mg/dl (2,75 mmol/l), dobowe wydalanie wapnia z moczem >150 mg (4 mmol/l), dobowe wydalanie monoklonalnych łańcuchów lekkich >12g, liczne zmiany osteolityczne.
Wydolność nerek A	Stężenie kreatyniny w surowicy <2 mg/dl (176,9 mmol/l).
Wydolność nerek B	Stężenie kreatyniny w surowicy >2 mg/dl (176,9 mmol/l).

Hb – hemoglobina; PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej.

Klasyfikacja wg Duriego i Salmona jest coraz rzadziej stosowana i zastępowana przez wprowadzoną w 2005 roku klasyfikację Greippa i wsp. znaną jako Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna (ang. *International Staging System*; ISS), a obecnie zastępowaną przez zmodyfikowaną Międzynarodową Klasyfikację Prognostyczną (ang. *Revised International Staging System*; R-ISS; PGSz 2017).

Klasyfikacja stopnia zaawansowania na podstawie Międzynarodowego Systemu Stopniowania (ISS) opiera się na pomiarach parametrów krwi, takich jak albumina oraz beta-2-mikroglobulina (β2-M; KRN – PCM, PGSz 2017):

- Stopień I (niski stopień zaawansowania): beta-2-mikroglobulina jest mniejsza niż 3,5 mg/l, a albumina większa 3,5g/dl.
- Stopień II (średni stopień zaawansowania): beta-2-mikroglobulina jest mniejsza niż 3,5 mg/l, a albumina mniejsza niż 3,5 g/dl lub gdy beta-mikroglobulina wynosi od 3,5 do 5,5mg/l.

- Stopień III (wysoki stopień zaawansowania): beta-2-mikroglobulina jest większa niż 5,5 mg/l.

Klasyfikacja R-ISS poza dotychczas stosowanymi w skali ISS parametrami (b2-M i albuminy w surowicy) wykorzystuje ocenę ryzyka cytogenetycznego – do grupy wysokiego ryzyka zaliczono chorych z del17p, t(4;14) i t(14;16) – oraz stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH):

- Stopień I: b2-M < 3,5 mg/l, albumina > 3,5g/dl, brak aberracji wysokiego ryzyka (patrz R-ISS 3), stężenie dehydrogenazy mleczanowej w normie.
- Stopień II: nie spełniający kryteriów R-ISS 1 lub R-ISS 3.
- Stopień III: b2-M > 5,5 mg/l i del (17p) i/lub t(4;14) i/lub t(14;16)] lub/i stężenie dehydrogenazy mleczanowej powyżej normy.

W chwili obecnej do standardu postępowania w szpiczaku plazmocytoowym należy ocena wskaźników prognostycznych biochemicznych, fenotypowych i cytogenetycznych. Najważniejszym klinicznym czynnikiem prognostycznym jest odpowiedź po leczeniu indukcyjnym (PGSz 2017).

Do odmian szpiczaka plazmocytoowego zaliczamy (Szczeklik 2016):

- **Szpiczaka bezobjawowego (tłącego się)**, który stanowi 10-15% wszystkich przypadków szpiczaka plazmocytoowego i cechuje go na ogół bezobjawowy lub skąpoobjawowy przebieg. U chorych z tą odmianą choroby ryzyko progresji do postaci objawowej wynosi ok. 10%/rok w ciągu pierwszych pięciu lat, 3%/rok w następnych pięciu latach i 1,5%/rok w kolejnych latach (ESMO 2017). Obecnie nie zaleca się leczenia chorych na szpiczaka bezobjawowego, a jedynie ściśle monitorować pod kątem progresji choroby. Próby wczesnej interwencji terapeutycznej (w ramach badań klinicznych) mogą być uzasadnione w grupie chorych o dużym ryzyku progresji.
- **Guza plazmocytoowego odosobnionego**, który występuje jako pojedynczy guz w kości i stanowi mniej niż 5% wszystkich nowotworów plazmocytoowych. U części chorych (ok. 1-2%) guz może lokalizować się poza układem kostnym.
- **Białaczkę plazmocytoową**, która stanowi najbardziej zaawansowane stadium szpiczaka. Za kryterium rozpoznania białaczki przyjęto liczbę nowotworowych plazmocytoów we krwi większą niż 2000/ μ l lub ponad 20% krążących leukocytoów. Wyróżnia się białaczkę plazmocytoową pierwotną i wtórną (szybkowe stadium szpiczaka plazmocytoowego). Obie postaci przebiegają agresywnie i w obu obserwuje się inaktywację *TP53* (strażnik genomu) przez mutację kodującą lub delecję 17p13, co się wiąże ze złym rokowaniem i krótkim czasem przeżycia. Większość chorych przeżywa tylko kilka miesięcy od rozpoznania białaczki plazmocytoowej.

Zespół POEMS, który stanowi bardzo rzadką, osteosklerotyczną odmianę szpiczaka. Odmiana ta charakteryzuje się polineuropatią, endokrynopatią (najczęściej hipogonadyzm, rzadziej ginekomastia, niedoczynność tarczycy lub kory nadnerczy, cukrzyca, nadczynność przytarczyc), powiększeniem wątroby, śledziony lub węzłów chłonnych oraz obecnością białka monoklonalnego i zmianami skórnymi.

Szpiczak oporny/nawrotowy

Oporny szpiczak jest określany jako choroba, która nie odpowiada na pierwotną lub kolejną terapię bądź progresja występująca w ciągu 60 dni od ostatniej terapii. Choroba nieodpowiadająca to zarówno niepowodzenie, jak i osiągnięcie minimalnej odpowiedzi lub też rozwój progresji choroby podczas terapii. Wyróżnia się dwa rodzaje opornego szpiczaka mnogiego: oporny i nawrotowy oraz pierwotnie oporny.

Szpiczak oporny i nawrotowy jest definiowany jako choroba, która nie odpowiada na terapię ratunkową lub postępuje w ciągu 60 dni od ostatniej terapii u pacjentów, którzy osiągnęli inimalną odpowiedź lub lepszą w pewnym momencie wcześniej, a następnie postępuje w ich przebiegu choroby.

Szpiczak pierwotnie oporny to choroba nieodpowiadająca na leczenie u pacjentów, którzy nigdy nie osiągnęli minimalnej odpowiedzi lub lepszej na jakąkolwiek terapię.

Nawrót szpiczaka to wcześniej leczona choroba, która postępuje i wymaga rozpoczęcia leczenia ratunkowego, ale nie spełnia kryteriów pierwotnie opornego szpiczaka ani nawrotowego i opornego szpiczaka (Rajkumar 2011).

Tab. 3. Odpowiedzi na leczenie wg IMWG (Rajkumar 2011, AWA Innovid).

Odpowiedź	Kryteria wg IMWG
Odpowiedź minimalna	≥25 ale ≤49% redukcja białka M w surowicy i redukcja o 50-89% białka M w moczu podczas 24 h. Oprócz ww. kryterium wymaga się redukcji 25-49% plazmocytomów w tkankach miękkich, jeżeli są obecne w wartościach początkowych. Brak wzrostu w rozmiarze lub liczbie litycznych zmian kostnych (rozwój złamańa kompresyjnego nie wyklucza odpowiedzi).
Progresja choroby	Wzrost ≥25% z najniższej wartości odpowiedzi w jednej lub więcej z następujących: białka M w surowicy i/lub (absolutny wzrost wynosi ≥0,5 g/dl), białka M w moczu i/lub (absolutny wzrost wynosi ≥200 mg/24 h), tylko u pacjentów bez mierzalnego białka M w surowicy i moczu; różnica stężeń pomiędzy klonalnym wolnym łańcuchem lekkich a łańcuchem nieklonalnym (absolutny wzrost wynosi > 10 mg/dl), odsetek plazmocytoów w szpiku (absolutny odsetek wynosi ≥10%), wyraźny rozwój nowych zmian kostnych lub plazmocytomów w tkankach miękkich albo udokumentowane powiększenie istniejących zmian kostnych lub plazmocytomów w tkankach miękkich, rozwój hiperkalcemii (skorygowany wapń w surowicy >11,5 mg/dl lub 2,65 mmo/l) jednoznacznie związanej z proliferacją.
Nawrót	Kliniczny nawrót wymaga jednego lub więcej z następujących bezpośrednich wskaźników postępu choroby i/lub dysfunkcji końcowej narządów (cechy CRAB), które uważane są za związane z proliferacyjnym zaburzeniem i plazmocytoów: rozwój nowych plazmocytomów w tkankach miękkich lub zmiany kostne w przeglądzie kostnym, obrazie rezonansu magnetycznego lub innym obrazie, wyraźny wzrost rozmiaru istniejących plazmocytomów lub zmian kostnych. Udokumentowany wzrost jest definiowany jako 50% (a na ≥ 1 cm) zwiększenie mierzonych kolejno sum produktów średnic średnicy mierzalnych zmian chorobowych, hiperkalcemia (>11,5 mg/dl lub 2,65 mmo/l), spadek hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol) lub o mniej niż 10 g/dl, wzrost kreatyniny w surowicy o ≥2 mg/dl (≥177 mmo/l), lepkość krwi (ang. hyperviscosity).

2.1.1 Etiologia i patogeneza

Szpiczak plazmocytoowy powstaje wskutek proliferacji klonalnej patologicznych plazmocytoów będących komórkami końcowego stadium różnicowania limfocytów B, zdolnych do produkcji nadmiernych ilości nieprawidłowych, monoklonalnych immunoglobulin lub ich fragmentów (TPZ 2012).

Etiologia szpiczaka plazmocytoowego nie jest znana. Pewną rolę przypisuje się czynnikom genetycznym oraz długotrwałej stymulacji antygenowej w przebiegu zakażeń bakteryjnych lub wirusowych. Znaczenie może mieć długotrwała ekspozycja na promieniowanie jonizujące, benzen, azbest, środki ochrony roślin i inne substancje toksyczne stosowane w przemyśle chemicznym (Szczeklik 2016).

Najbardziej typową cechą szpiczaka plazmocytoowego jest obecność zmian osteolitycznych w kościach, które spowodowane są m.in. nadmiernym pobudzeniem osteoklastów. Uważa się, że aktywacja osteoklastów jest wynikiem zaburzenia równowagi między nasilonym wytwarzaniem liganda aktywatora receptora jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF- κ B (RANKL), a zmniejszonym wytwarzaniem osteoprotegeryny (OPG). Aktywowane przez komórki podścieliska osteoklasty, wydzielając osteopontynę, nasilają angiogenezę, przez co promują wzrost szpiczaka. Zwiększonej aktywności osteoklastów towarzyszy zmniejszona aktywność osteoblastów wskutek wytwarzanego przez komórki szpiczaka homologu DKK1 (dickkopf1). Komórki szpiczaka, hamując również kluczowy czynnik transkrypcyjny osteoblastów RUNX2, hamują ich dojrzewanie (Szczeklik 2016).

2.1.2 Rozpoznawanie

W celu rozpoznania szpiczaka plazmocytoowego należy wykazać obecność klonalnych plazmocytoów za pomocą badania immunohistochemicznego, trepanobiopsji lub badania immunofenotypowego szpiku bądź biopsji tkankowej pozaszpikowego guza plazmocytoowego. Ocena klonalności polega na wykazaniu zaburzonej proporcji plazmocytoów kappa dodatnich do plazmocytoów lambda dodatnich na podstawie badania immunohistochemicznego trepanobiopsji. Cytometria nie jest preferowaną metodą określania odsetka plazmocytoów, a jedynie oceny ich klonalności poprzez określenie stosunku kappa/lambda oraz aberentnego fenotypu plazmocytoów szpiczakowych. Biopsja aspiracyjna jest badaniem pomocniczym i nie może stanowić podstawy rozpoznania szpiczaka. W przypadku różnic w ocenie odsetka plazmocytoów między trepanobiopsją a rozmazem szpiku za wartość wiążącą uznaje się wartość wyższą. Obecność białka monoklonalnego nie jest niezbędna do rozpoznania szpiczaka (PGSz 2017).

Do kryteriów rozpoznania szpiczaka bezobjawowego należą (PGSz 2017):

- białko monoklonalne w surowicy (IgG lub IgA) ≥ 30 g/l
- lub białko monoklonalne w dobowej zbiorce moczu ≥ 500 mg/ 24 h,
- lub odsetek klonalnych plazmocytoów w szpiku 10-60% (w przypadku MGUS – <10%)
- oraz brak narządowego uszkodzenia wynikającego z klonalnego rozrostu plazmocytoów (SLiM CRAB, patrz tabela poniżej) oraz amyloidozy.

Szpiczaka plazmocytoowego rozpoznaje się w przypadku stwierdzenia obecności co najmniej jednego z wymienionych objawów SLiM CRAB, który jest skutkiem klonalnego rozrostu plazmocytoów i tym samym nie może być tłumaczony innym zaburzeniem lub chorobą towarzyszącą (PGSz 2017).

Tab. 4. Zmodyfikowane kryteria narządowego uszkodzenia związanego z PCM (Slm CRAB; PGSz 2017).

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

Badania pomocnicze (Szczeklik 2016)

- Morfologia krwi obwodowej:
 - niedokrwistość normocytowa, normochromiczna (u ok. 70% chorych w chwili rozpoznania szpiczaka, u >90% w trakcie choroby), rzadziej makrocytoza (u ok. 9%);
 - rulonizacja erytrocytów (u ok. 50%);
 - w białaczce plazmocytowej zwiększona liczna plazmocytołów >2000/ μ l (u ok. 1,5%);
 - leukopenia (u ok. 20%);
 - małopłytkowość (u ok. 5%).

- Morfologia szpiku i immunofenotyp:

Biopsja aspiracyjna ujawnia zwiększony odsetek plazmocytołów. Nieprawidłowe białko M gromadzone wewnątrz plazmocytołów nadaje im charakterystyczny rozdęty wygląd („płatniocyty”; z powodu ogniskowego charakteru lepiej wykonać trepanobiopsję, aby uniknąć konieczności wykonywania biopsji aspiracyjnej w kilku miejscach).

Nowotworowe plazmocyty wykazują w cytoplazmie ekspresję monoklonalnej immunoglobuliny powierzchniowej. Dodatkowo w cytometrze przepływowym ujawniają następujący fenotyp: CD79a, CD138 i CD38, tak jak w przypadku

prawidłowych komórek plazmatycznych, ale różnią się od nich ekspresją CD56 i brakiem CD19.

- Badania cytogenetyczne i molekularne:

Klasyczną analizą prążkową wykrywa się zaburzenia chromosomowe u 20-30%, a techniką FISH – u 50-70% chorych. Identyfikacja określonych aberracji w plazmocytach szpiku pozwala na stratyfikację pacjentów do trzech grup ryzyka cytogenetycznego: dużego (wysokie), pośredniego i małego (standardowe) – patrz tabela poniżej.

Tab. 5. Grupy ryzyka cytogenetycznego w szpiczaku plazmocytozowym wg *Intergroupe Francophone du Myéloma (IFM)* i *Mayo Clinic (mSMART)* (PGSz 2017).

Duże ryzyko	Pośrednie ryzyko	Małe ryzyko
niekorzystna sygnatura GEP del 17p, t (14;16) met. FISH, t (14;20)	del (13) met. cytogenetyczną hipodiploidia t (4;14) met. FISH PCLl \geq 3%	t (11;14) t (6;14) hiperdiploidia

GEP – profil ekspresji genów (ang. *gene expression profile*); PCLl – indeks znakowania plazmocytozów (ang. *plasma cell labeling index*; tylko w modelu mSMART); t (11,14) występuje częściej w białaczce plazmocytozowej.

- Inne badania laboratoryjne:
 - OB >40 mm po 1 h (u 84%), często 3-cyfrowe;
 - hiperproteinemia – stężenie białka całkowitego w surowicy zwykle 90-120 g/l;
 - hipergammaglobulinemia;
 - zmniejszone stężenie prawidłowych immunoglobulin;
 - białko M będące całą cząsteczką immunoglobuliny (IgG u ok. 60%, IgA u ok. 20%, rzadko IgD, IgE, IgM lub jednocześnie \geq 2 klasy) składające się z 2 łańcuchów ciężkich tej samej klasy i z 2 łańcuchów lekkich tego samego rodzaju lub będące łańcuchem lekkim immunoglobuliny tego samego rodzaju;
 - łańcuchy lekkie we krwi lub moczu (monoklonalne łańcuchy lekkie w moczu to białko *Bence’a Jonesa*);
 - krioglobulinemia (u ok. 5%) – typi I lub II;
 - hiperkalcemia (u ok. 30% chorych w chwili rozpoznania);
 - zwiększone stężenia w surowicy kwasu moczowego (u ok. 50%) i kreatyniny (u ok. 35%);
 - zwiększone stężenie B2-mikroglobuliny w surowicy;
 - zwiększone stężenie białka C-reaktywnego i IL-6;
 - zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej w surowicy.
- Inne badania pomocnicze:

RTG kości ujawniają zmiany (u 60-80% chorych w chwili rozpoznania): ogniska osteolityczne, głównie w kościach płaskich i długich, osteopenię i osteoporozę, złamania patologiczne, np. złamania kompresyjne kręgow. Radiogramy powinny

obejmować czaszkę, kości ramienne, kości udowe, miednicę, kręgosłup oraz okolice bolesne. Jeśli obrazy radiologiczne obszarów związanych z dolegliwościami bólowymi nie wykazują zmian patologicznych, należy wykonać badania dokładniejsze: tomografię komputerową i/lub rezonans magnetyczny lub pozytonową tomografię emisyjną. Badania te powinno się wykonać zwłaszcza u chorych z podejrzeniem złamań kompresyjnych kręgosłupa lub ucisku na rdzeń kręgowy, w celu rozważenia interwencji neurochirurgicznej.

Rozpoznanie różnicowe (Szczeklik 2016):

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

2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Najczęstszym objawem szpiczaka plazmocytozowego są bóle kostne o lokalizacji zależnej od umiejscowienia ognisk choroby. Są one obecne u ok. 70% chorych w czasie rozpoznania (PTOK 2013). Bóle kostne zwykle dotyczą kręgosłupa lędźwiowego, miednicy, żeber, rzadziej czaszki i kości długich. Wywołane są przez zmiany osteolityczne oraz złamania patologiczne (m.in. kompresyjne złamania kręgow). Wskutek ucisku lub uszkodzenia rdzenia kręgowego, korzeni nerwów rdzeniowych lub nerwów czaszkowych czy też przez złamania patologiczne lub bezpośrednio przez guz nowotworowy może dochodzić do rozwoju zaburzeń neurologicznych – niedowładów i porażeń kończyn (Szczeklik 2016).

Do innych najczęstszych objawów należą (PTOK 2013):

- niedokrwistość (u ok. 60% chorych),
- niewydolność nerek (ok. 20% pacjentów),
- hiperkalcemia (ok. 13% chorych)
- oraz nawrotowe zakażenia bakteryjne i wirusowe (nawet do 10 razy częściej niż w populacji kontrolnej).

Niespecyficzność tych objawów jest przyczyną częstych rozpoznań choroby w bardzo zaawansowanym stadium (PTOK 2013).

U niektórych chorych mogą rozwijać się objawy polineuropatii obwodowej czuciowej lub czuciowo-ruchowej, które występują rzadko przy rozpoznaniu choroby (<10%), natomiast znacznie częściej (do 75%) u chorych leczonych lekami neurotoksycznymi, takimi jak talidomid czy bortezomib (Szczeklik 2016).

Zespół nadmiernej lepkości krwi występuje u niewielkiego odsetka pacjentów (<10%) przy dużym stężeniu białka M. Największe ryzyko występuje w szpiczaku IgA (ok. 25%), gdyż immunoglobulina ta łatwo polimeryzuje i zamyka naczynia mikrokrążenia, co powoduje upośledzenia czynności różnych narządów (Szczeklik 2016).

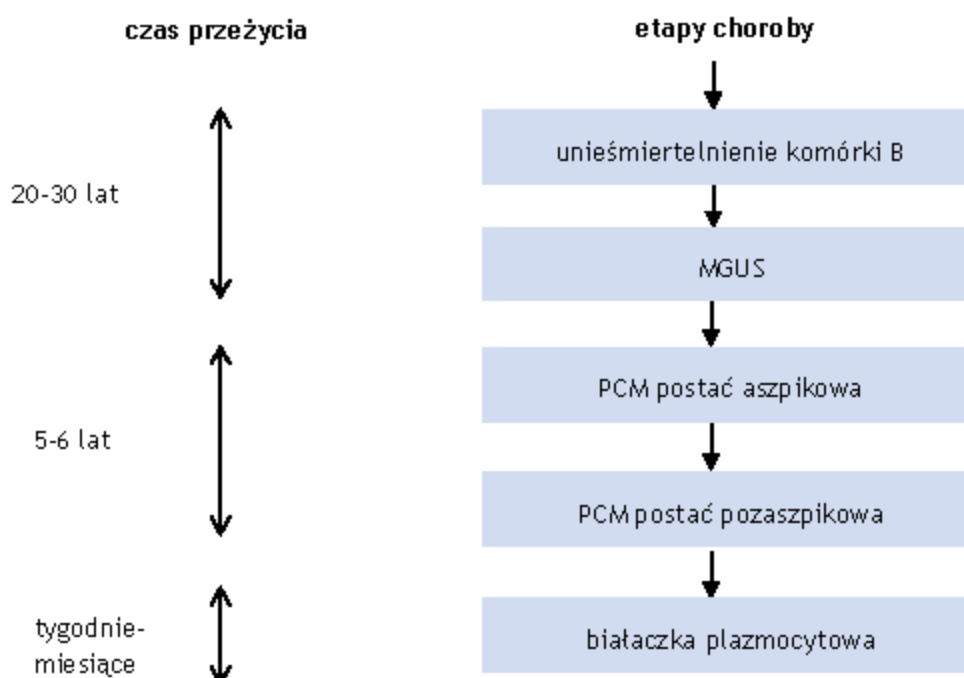
Zmniejszenie ilości prawidłowych immunoglobulin oraz zaburzenia w subpopulacjach limfocytów T prowadzą do zwiększonej zapadalności na infekcje układu oddechowego i moczowego (Szczeklik 2016).

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

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

Szpiczak plazmocytowy nadal pozostaje nieuleczalny, pomimo zastosowania intensywnego leczenia i chemioterapii (Mileshkin 2005). Rozwój szpiczaka jest kilkietapowy - etapy rozwoju choroby przedstawiono na poniższej rycinie. Czas między pojawieniem się pierwszych zmian genetycznych i unieśmiertelnieniem komórki B centrum rozrodczego grudki chłonnej a wystąpieniem pełnoobjawowej choroby wynosi 20-30 lat, a nawet dłużej. U około 8% chorych choroba przebiega łagodnie i często nie wymaga leczenia (tzw. postać bezobjawowa/tłąca). Ryzyko progresji do postaci objawowej wynosi 10% rocznie w ciągu pierwszych 5 lat od rozpoznania i następnie maleje. Mediana czasu przeżycia chorych z objawową postępującą postacią choroby nie przekraczała dawniej 3-4 lat, ale ostatnio dzięki wprowadzeniu nowych leków wydłużyła się do 5-6 lat, zwłaszcza w grupie młodszych chorych (Szczeklik 2016, PTOK 2013).

Rys. 1. Etapy rozwoju szpiczaka plazmocytozowego (Szczekliak 2016).



W ocenie rokowania w szpiczaku plazmocytozowym wykorzystuje się wiele klinicznych i laboratoryjnych wskaźników o różnej wartości prognostycznej – patrz tabela poniżej.

Tab. 6. Niekorzystne czynniki rokownicze w PCM (PGSz 2017).

Stadium	Charakterystyka stadium
Ogólne	Wiek > 65 lat III stadium kliniczne wg Duriego-Salmona lub ISS Zły stan ogólny przed leczeniem Niewydolność nerek Klasa IgA łańcucha ciężkiego łańcuch lekki lambda
Histologiczne	Plazmoblastyczny i niedojrzały typ rozrostu Zajęcie szpiku kostnego w postaci litego nacieku
Biochemiczne	Duże stężenie b2-mikroglobuliny w surowicy (> 3 mg/l, po uwzględnieniu niewydolności nerek) Duże stężenie wolnych łańcuchów lekkich (sFLC) Podwyższone stężenie LDH w surowicy Podwyższone stężenie IL6 w surowicy Podwyższone stężenie CRP w surowicy > 6 mg/l Duże stężenie rozpuszczalnej postaci CD56 (NCAM) w surowicy
Immunologiczne	Mała ekspresja receptorów CD49e (VLA-5) i CD11a (LFA-1) na powierzchni komórek szpiczakowych Duża ekspresja antygenów CD40 i CD28 na powierzchni komórek szpiczakowych Obniżenie liczby limfocytów CD4+ Zwiększenie liczby subpopulacji CD8+ Krążące plazmocyty we krwi

Zgodnie z międzynarodową klasyfikacją prognostyczną (ISS) i zmodyfikowaną międzynarodową klasyfikacją prognostyczną (R-ISS) szpiczaka plazmocytoowego (patrz rozdz. 2.1) rokowanie chorych na PCM przedstawia się następująco (PGSz 2017):

- Mediana czasu przeżycia: ISS 1 – 62 miesiące, ISS 2 – 44 miesiące, ISS 3 – 29 miesięcy;
- Odsetek przeżycia 5-letniego: R-ISS 1 – 82%, R-ISS 2 – 62%, R-ISS 3 – 40%.

Rokowanie u chorych zgodne z połączoną klasyfikacją prognostyczną ISS i genetyczną (ang. *Combined ISS-Genetic Prognostic System*) przedstawia poniższa tabela.

Tab. 7. Grupy ryzyka cytogenetycznego w szpiczaku plazmocytoowym wg *Intergroupe Francophone du Myéloma (IFM)* i *Mayo Clinic (mSMART)* (Chng 2014).

	Duże ryzyko	Pośrednie ryzyko	Male ryzyko
Parametry	ISS II/III i t(4;14) [*] lub 17p13 del	Inne	ISS I/II oraz brak t(4;14), 17p13 del i +1q21 oraz wiek < 55 years
Mediana przeżycia całkowitego (OS)	2 lata	7 lat	> 10 lat

^{*} Przeżycie u chorych z t(4;14) jest lepsze w przypadku stosowania terapii opartej na bortezomibie.

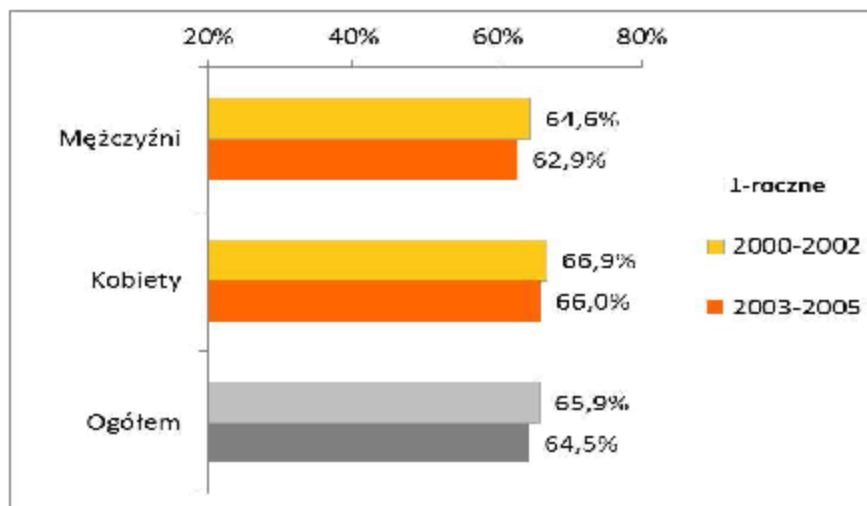
Średnie 5-letnie przeżycie chorych ze szpiczakiem plazmocytoowym wynosi 15-20% na świecie. Rozwój technik diagnostycznych oraz zastosowanie nowych leków spowodowały wzrost średniej długości życia nawet do 10 lat lub więcej (Becker 2011). Według innych doniesień, przeprowadzone badania populacyjne wykazały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

W Anglii i Walii 33% chorych przeżywa 10 lat i więcej (dane z lat 2010-2011). 78% mężczyzn przeżywa przynajmniej rok, a 50% – 5 lat. W przypadku kobiet odsetki te są niższe – 75% i 44%. 5-letnie przeżycie chorych maleje wraz z rosnącym wiekiem – u mężczyzn wynosi 74% w grupie chorych w wieku 15-49 lat i 24% u chorych w wieku 80-89 lat, a u kobiet odpowiednio odsetki te wynoszą 74% i 26%. Może być to związane z ogólnym gorszym stanem zdrowia starszych chorych, przez co mogą nie kwalifikować się do przeszczepów albo nie tolerować silnej lub długotrwałej chemioterapii (Cancer Research UK).

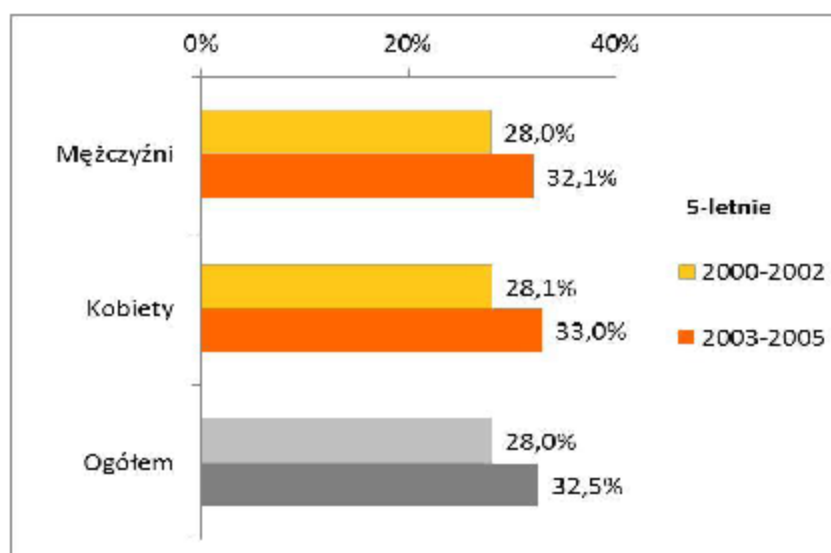
Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w Polsce wśród pacjentów, u których zdiagnozowano szpiczaka plazmocytoowego w latach 2000-2002 1-roczone wskaźniki przeżyć wynosiły 64,6% u mężczyzn i 66,9% u kobiet – ogółem 66,9%. Wśród mężczyzn zdiagnozowanych w latach 2003-2005 wskaźnik przeżyć 1-roczych wynosił 62,9%, wśród kobiet 66,0% – ogółem 64,5% (patrz Rys. 2). Przeżycia 5-letnie wśród pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym w ciągu pierwszej dekady XXI nieznacznie wzrosły: u mężczyzn z 28,0% do 32,1%, natomiast u kobiet z 28,1% do 33,0% (patrz Rys. 3; KRN – PCM C90).

Pomimo poprawy 5-letnich przeżyć w Polsce, w porównaniu z np. przytaczamy wyżej danymi z Wielkiej Brytanii chory ze szpiczakiem plazmocytoowym ma znacznie gorsze wskaźniki przeżyć.

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



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



2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Szpiczak plazmocytozowy stanowi około 1% wszystkich nowotworów złośliwych i około 10-15% nowotworów układu krwiotwórczego na świecie (Szczeklik 2016, PTOK 2013). Jest to drugi najczęstszy nowotwór krwi po chłoniakach niezłazmicytynowych (Jurszczyń 2011). Zachorowalność na szpiczaka w Europie (współczynnik standaryzowany) wynosi od 4,5 do 6 na 100 000 mieszkańców, umieralność 4,1/100 000 osób, a mediana 72 lata (PGSz 2017, ESMO 2017). Zachorowania na szpiczaka występują rzadko u osób poniżej 60 r.ż. – 5% (<2% przed 40. r.ż.; Szczeklik 2016). Zachorowalność jest związana z rasą – 1 nowy przypadek na 100 tys. osób pochodzenia azjatyckiego, 4 na 100 tys. osób rasy kaukaskiej, 8-10 na 100 tys. osób pochodzenia afrykańskiego (Jurszczyń 2011).

Na całym świecie rocznie odnotowuje się 86 tys. nowych przypadków zachorowań na szpiczaka plazmocytozowego (47 tys. mężczyzn i 39 tys. kobiet), co stanowi ok. 0,8% nowych przypadków zachorowań na wszystkie nowotwory. Rocznie z powodu PCM umierają 63 tys. chorych (33 tys. mężczyzn i 30 tys. kobiet), co stanowi ok. 0,9% wszystkich zgonów z powodu

nowotworów. Współczynniki zachorowalności standaryzowane na wiek dla mężczyzn i kobiet wynoszą odpowiednio 1,7 i 1,2, natomiast umieralności – 1,2 i 0,9 na 100 tys. osób. Największa zapadalność na szpiczaka obserwowana jest w uprzemysłowionych regionach Australii/Nowej Zelandii, Europy i Ameryki Północnej, natomiast najniższa w zachodniej Afryce, Melanezji i wschodniej Azji. Współczynniki zachorowalności i umieralności w krajach azjatyckich utrzymują się na tym samym poziomie w czasie, natomiast rosną powoli wśród przedstawicieli rasy białej w krajach zachodnich i rasy czarnej w USA. Przyczyny przedstawionych różnic pomiędzy rasami, jak również wzrost zachorowalności wśród przedstawicieli rasy białej w krajach zachodnich nie są znane. Stałe udoskonalanie technik diagnostycznych i bardziej zaawansowany przeciętny wiek populacji ogólnej mogą częściowo wyjaśniać rosnący w ciągu ostatnich kilku dekad wskaźnik zapadalności (Becker 2011).

Współczynniki zachorowalności standaryzowane na wiek dla mężczyzn i kobiet wynoszą odpowiednio: 4,0 i 2,6 w Północnej Europie, 4,0 i 2,5 w Zachodniej Europie, 3,5 i 2,0 w Południowej Europie, 1,6 i 1,0 w Centralnej i Wschodniej Europie. Natomiast współczynniki umieralności standaryzowane na wiek dla mężczyzn i kobiet wynoszą odpowiednio: 2,9 i 1,9 w Północnej Europie, 2,7 i 1,9 w Zachodniej Europie, 2,5 i 1,6 w Południowej Europie, 1,3 i 0,8 w Centralnej i Wschodniej Europie (Becker 2011).

Na podstawie Krajowej Bazy Danych Nowotworowych prowadzonej przez Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii – Instytut w Warszawie, zapadalność na szpiczaka plazmocytoowego i nowotwory z komórek plazmatycznych w Polsce stanowi ok. 0,94% zapadalności na wszystkie nowotwory (0,92% u mężczyzn i 0,96% u kobiet; KRN). W 2014 r. w Polsce zarejestrowano 1 498 nowych zachorowań, w tym 727 u mężczyzn i 771 u kobiet (patrz tabela poniżej). W porównaniu do lat poprzednich nie zauważono zwiększenia nowych zarejestrowanych przypadków szpiczaka (PGSz 2017).

Zgodnie z danymi Krajowej Bazy Danych Nowotworowych rejestrowana śmiertelność z powodu szpiczaka plazmocytoowego i nowotworów z komórek plazmatycznych w Polsce to 1 282 zgonów w roku 2014 (1,34% zgonów z powodu wszystkich nowotworów), w tym 676 zgonów kobiet i 606 zgonów mężczyzn, co stanowi odpowiednio 1,58% i 1,15% spośród wszystkich zgonów nowotworowych (patrz tabela poniżej; KRN).

Większość przypadków zachorowań (90%) występuje powyżej 50. r.ż. (75% zachorowań występuje po 60 roku życia), a mediana wieku w czasie rozpoznania wynosi ok. 70 lat (PGSz 2017, KRN – PCM C90). Nieco częściej chorują mężczyźni (M/K = 1,21; PGSz 2017). Większość zgonów z powodu szpiczaka plazmocytoowego występuje u osób starszych (80% zgonów u mężczyzn i 90% u kobiet po 60 roku życia). Ryzyko zgonu z powodu tego nowotworu wzrasta wraz z wiekiem począwszy od szóstej dekady życia osiągając maksimum w ósmej dekadzie życia (KRN – PCM C90). Rozkład współczynników standaryzowanych zachorowań i zgonów w zależności od wieku i płci w 2014 r. w Polsce przedstawia poniższa tabela. Zachorowania na szpiczaka mają charakter sporadyczny, jednak ryzyko zachorowania jest 3,7 krotnie większe u osób bezpośrednio spokrewnionych z chorymi (PGSz 2017).

Tab. 8. PCM – zachorowania i zgony według płci, Polska 2014 r. (PGSz 2017).

	Mężczyźni	Kobiety	Łącznie
Liczba zachorowań	727	771	1 498
Zachorowania – współczynnik standaryzowany	3,46	2,67	3,00
Liczba zgonów	606	676	1 282
Zgony – współczynnik standaryzowany	2,88	2,10	2,41

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę nowych zachorowań i zgonów dla szpiczaka plazmocytoowego i nowotworów z komórek plazmatycznych zarejestrowanych w latach 1999-2014 w Polsce zgodnie z Krajową Bazą Danych Nowotworowych, z podziałem ze względu na płeć chorych. Przedstawiono także takie wskaźniki epidemiologiczne dla zachorowań i zgonów jak: współczynniki surowe, współczynniki standaryzowane i ryzyko skumulowane (KRN).

Tab. 9. Dane epidemiologiczne w odniesieniu do zachorowań i zgonów na PCM i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2014 w Polsce w podziale na płeć chorych (KRN).

Rok	Liczba zachorowań	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W*)	Ryzyko skumulowane	Liczba zgonów	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W*)	Ryzyko skumulowane
Mężczyźni								
1999	373	1,99	1,58	0,20	356	1,89	1,51	0,20
2000	408	2,17	1,70	0,21	429	2,28	1,78	0,23
2001	409	2,18	1,71	0,22	430	2,29	1,80	0,23
2002	431	2,33	1,74	0,21	427	2,31	1,71	0,22
2003	466	2,52	1,88	0,23	455	2,46	1,81	0,21
2004	529	2,86	2,05	0,26	516	2,79	1,97	0,25
2005	601	3,26	2,34	0,28	520	2,82	2,01	0,24
2006	533	2,89	2,01	0,26	525	2,85	1,93	0,24
2007	513	2,79	1,88	0,23	550	2,99	1,97	0,24
2008	559	3,04	2,06	0,25	529	2,87	1,86	0,22
2009	503	2,73	1,81	0,23	532	2,89	1,87	0,22
2010	570	3,06	1,97	0,24	512	2,75	1,75	0,21
2011	654	3,51	2,24	0,28	546	2,93	1,78	0,20
2012	648	3,47	2,17	0,26	562	3,01	1,80	0,21
2013	708	3,80	2,32	0,29	552	2,96	1,73	0,20
2014	727	3,90	2,36	0,28	606	3,25	1,85	0,22
Kobiety								
1999	456	2,30	1,42	0,19	406	2,04	1,22	0,16
2000	455	2,29	1,34	0,17	446	2,24	1,26	0,17
2001	484	2,44	1,40	0,18	469	2,36	1,32	0,17
2002	538	2,73	1,54	0,19	557	2,83	1,47	0,19
2003	540	2,74	1,50	0,19	520	2,64	1,35	0,17
2004	593	3,01	1,61	0,20	574	2,91	1,40	0,17

Rok	Liczba zachorowań	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W [*])	Ryzyko skumulowane	Liczba zgonów	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (W [*])	Ryzyko skumulowane
2005	604	3,07	1,66	0,21	564	2,86	1,43	0,19
2006	602	3,06	1,64	0,21	605	3,07	1,47	0,18
2007	607	3,08	1,60	0,20	582	2,95	1,41	0,17
2008	613	3,11	1,62	0,20	563	2,86	1,30	0,16
2009	629	3,19	1,64	0,21	637	3,23	1,49	0,18
2010	677	3,41	1,70	0,21	611	3,08	1,33	0,17
2011	652	3,28	1,62	0,20	600	3,02	1,31	0,16
2012	765	3,85	1,82	0,23	661	3,32	1,39	0,17
2013	796	4,01	1,95	0,24	612	3,08	1,25	0,14
2014	771	3,88	1,82	0,23	676	3,40	1,35	0,16

* populacja świata.

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

Wg danych statystycznych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) liczba hospitalizacji z powodu szpiczaka plazmocytozy (ICD 10 - C90.0) w 2016 roku wyniosła 9 097 (wszystkie grupy wiekowe; NFZ – statystyki JGP).

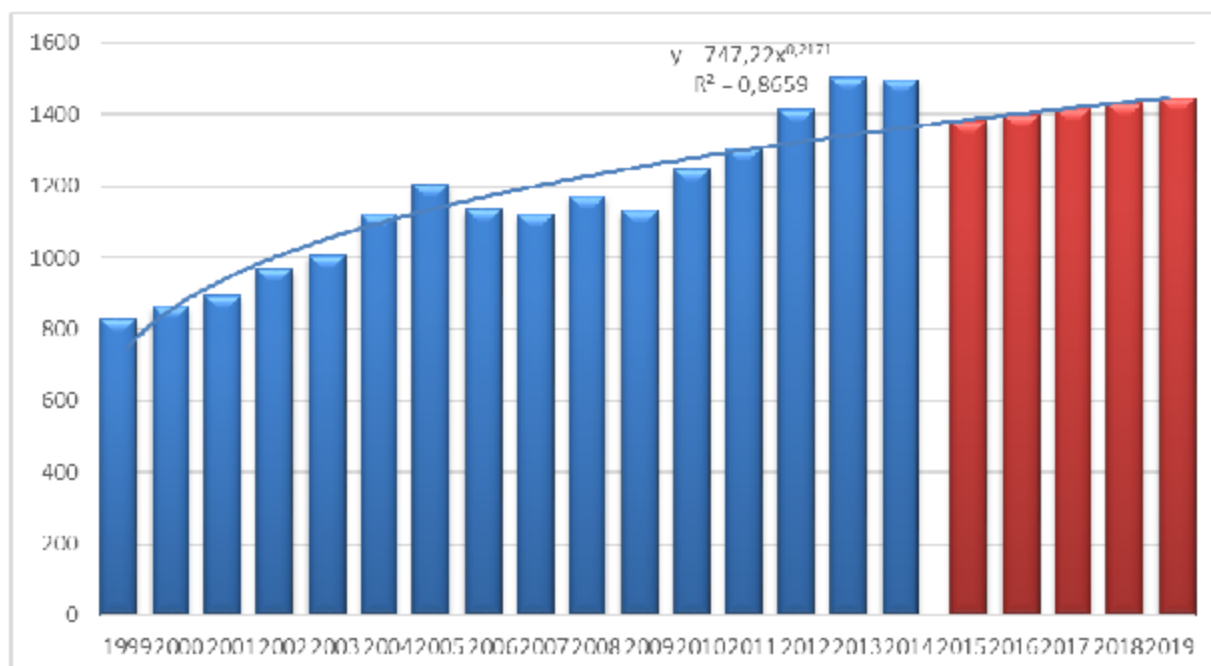
Zgodnie z ekstrapolacją danych Krajowej Bazy Danych Nowotworowych (patrz Rys. 4 i Rys. 5), zachorowalność i umieralność na szpiczaka plazmocytozy wzrasta (KRN).

Według konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie hematologii, dr hab. N. med. Marka Husa w Polsce odnotowuje się nowych 1 700-1 800 zachorowań rocznie a żyjących chorych w Polsce jest ok. 7 000-7 500 (A/A Immunoid).

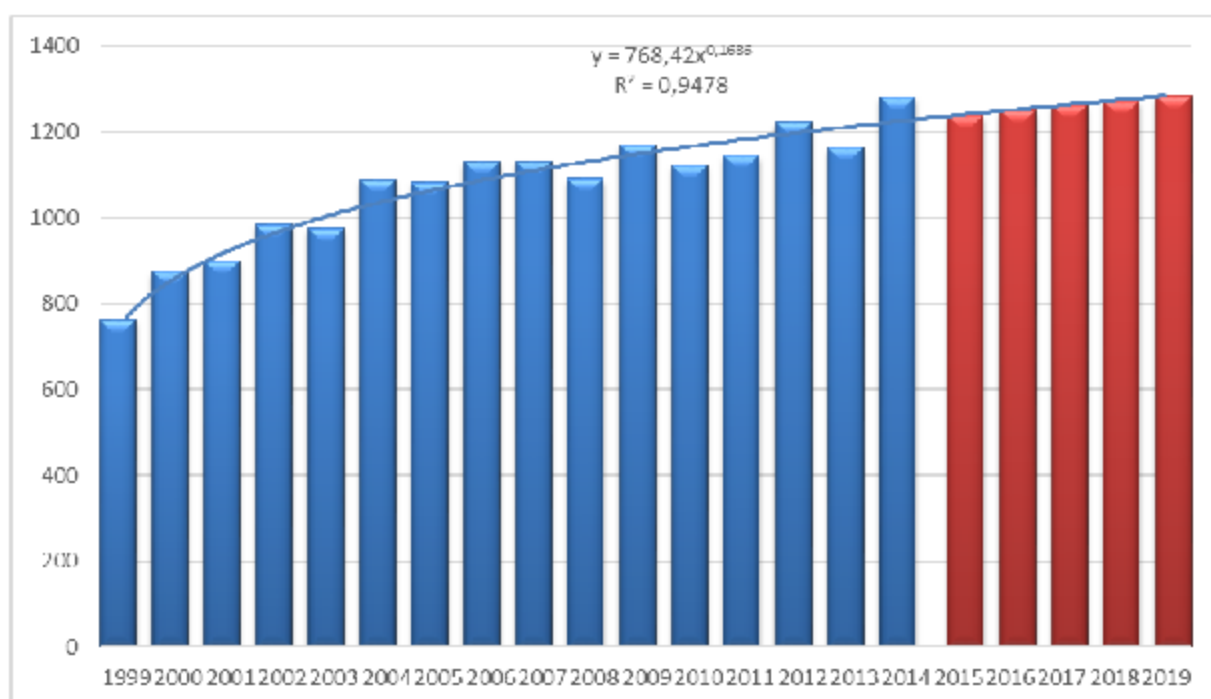
W oparciu o dane przedstawione w analizie weryfikacyjnej dla pomalidomidu, w 2016 r. liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym C90.0 wg danych NFZ wyniosła 9 548 (A/A Immunoid).

Wg danych przekazanych przez NFZ, wynika, że liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem C90.0 w latach 2015 - 2017 wynosiła w kolejnych latach odpowiednio: 8 360, 8 815 i 7 270 (styczeń - czerwiec 2017; Opinia Agencji nr 1/2017 z dnia 6 października 2017).

Rys. 4. Liczba zachorowań na PCM i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2014 oraz przewidywana liczba chorych w latach 2015-2019 w Polsce (w oparciu o dane liczbowe z KRN).

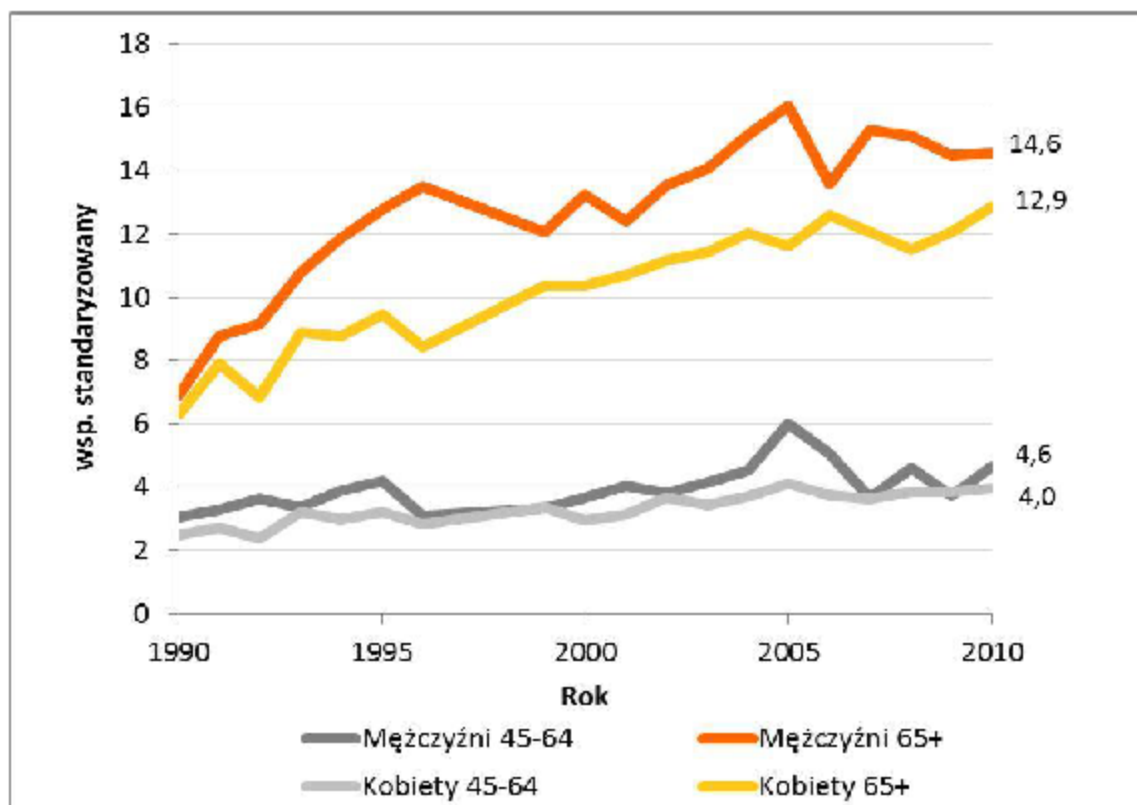


Rys. 5. Liczba zgonów z powodu PCM i nowotworów z komórek plazmatycznych w latach 1999-2014 oraz przewidywana liczba zgonów w latach 2015-2019 w Polsce (w oparciu o dane liczbowe z KRN).

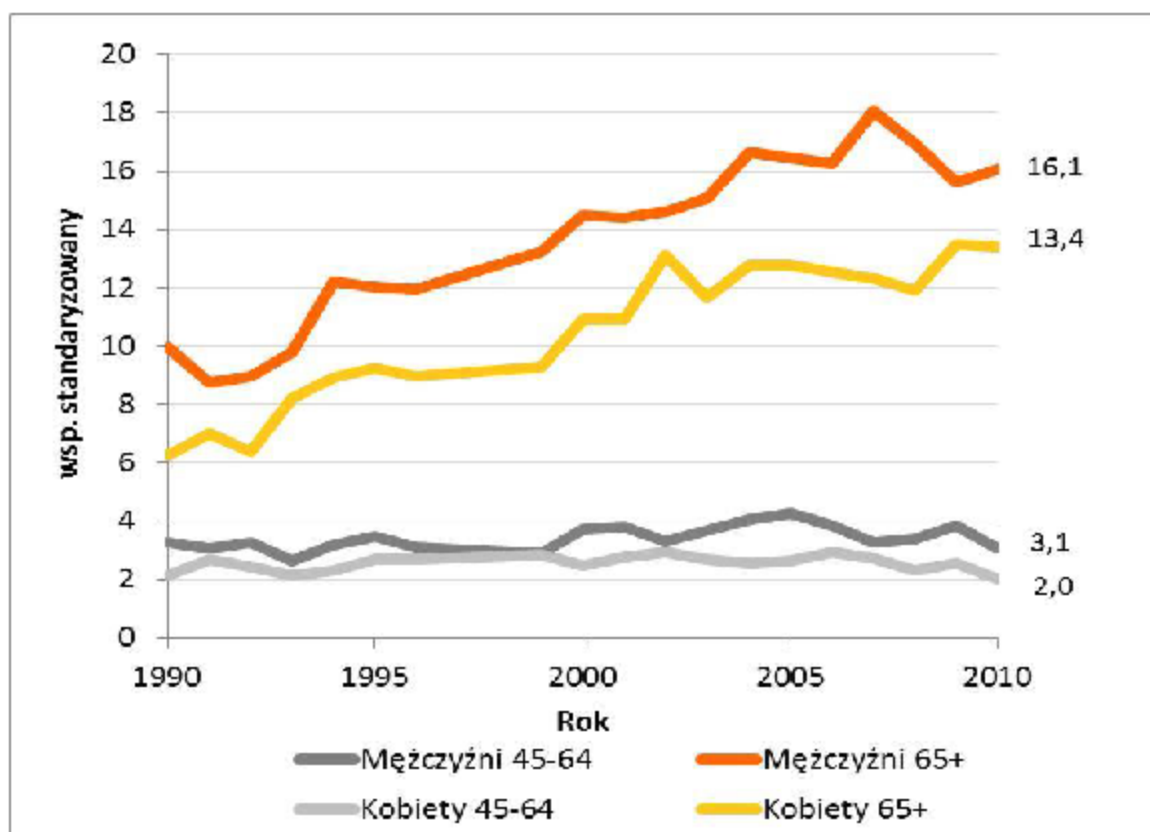


W latach 1990-2010 wśród osób w średnim wieku (45-64 lat) trend zachorowalności na szpiczaka plazmacytowego charakteryzował się niewielkim wzrostem (patrz Rys. 6), natomiast umieralność utrzymywała się na stałym poziomie (patrz Rys. 7). W najstarszej grupie wiekowej (powyżej 65. r.ż.) obserwowano wzrost zachorowalności i umieralności (KRN-PCM-C90).

Rys. 6. Trendy zachorowalności na PCM w Polsce w latach 1990-2010 w wybranych grupach wieku (KRN-PCM-C90).



Rys. 7. Trendy umieralności na PCM w Polsce w latach 1990-2010 w wybranych grupach wieku (KRN-PCM-C90).



W wyniku przeglądu literatury nie odnaleziono danych epidemiologicznych odnoszących się bezpośrednio do wyodrębnionej we wnioskowanym programie lekowym subpopulacji chorych. Stąd w analizie wykorzystano dane z dedykowanego badania [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] oraz opinie ekspertów (afiliacje ekspertów patrz rozdz. 6.5, szczegóły dotyczące przeprowadzonej ankiety patrz Analiza ekonomiczna) – szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku patrz rozdz. 2.2.

2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne zgodnie z najnowszymi polskimi zaleceniami

Szpiczak plazmocytowy nadal pozostaje chorobą nawrotową i nieuleczalną. Celem leczenia (zarówno nowo rozpoznanej choroby jak i nawrotu szpiczaka) jest uzyskanie kontroli nad aktywnością choroby, regresja objawów i poprawa jakości życia oraz wydłużenie życia (PGSz 2017).

Leczenie pierwszego rzutu

U wszystkich chorych z rozpoznaniem, na podstawie kryteriów SLiM CRAB, objawowym szpiczakiem plazmocytozy powinno się rozpocząć leczenie (PGSz 2017).

Chorych kategoryzuje się ze względu na wiek i stan ogólny umożliwiający kwalifikację do autologicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych szpiku (auto-HSCT). Celem leczenia pierwszego rzutu jest uzyskanie remisji i wydłużenie przeżycia wolnego od choroby oraz całkowitego przeżycia chorych (PGSz 2017).

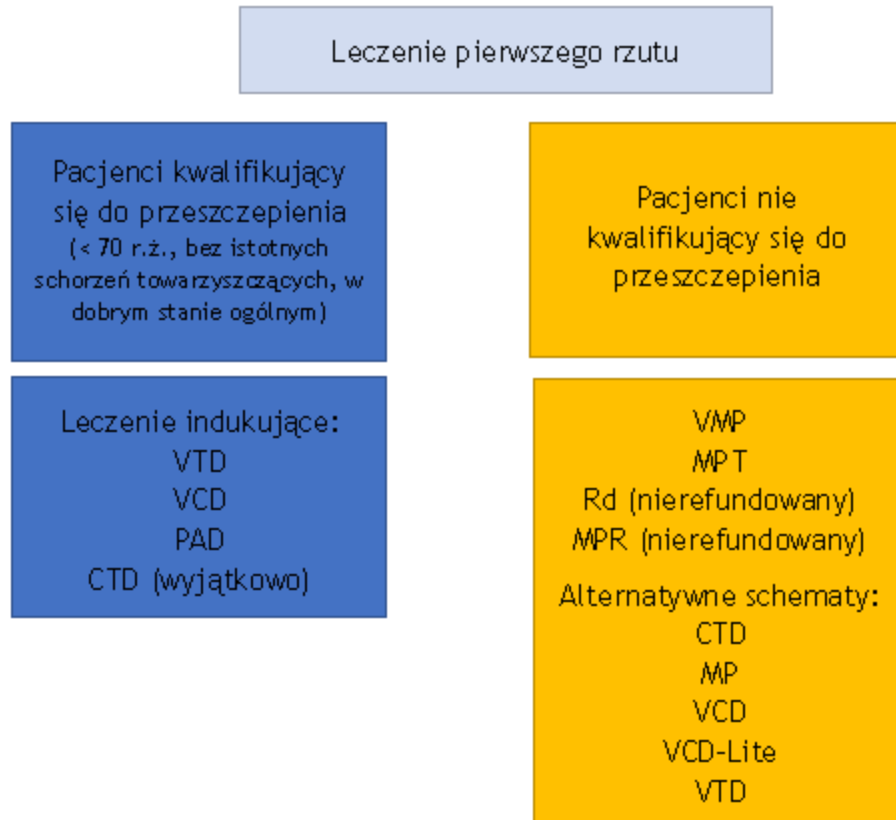
Leczenie grupy chorych niekwalifikujących się do procedury autoHSCT bazuje na protokołach opartych na melfalanie w małych dawkach z dodatkiem nowszych leków tj.: bortezomibu, talidomidu i lenalidomidu (leczenie z wykorzystaniem lenalidomidu w pierwszej linii nie jest refundowane w Polsce) – patrz rys. poniżej (PGSz 2017).

Wśród schematów trójlekowych stosowanych w leczeniu indukującym chorych kwalifikujących się do transplantacji preferowane są schematy oparte na bortezomibie (obecnie schematy z bortezomibem są dostępne w Polsce dla tej grupy pacjentów w ramach katalogu chemioterapii) – patrz rys. poniżej. Do procedury autoHSCT kwalifikuje się chorych w wieku < 70. r.ż. w dobrym stanie biologicznym. Optymalny czas zarówno kolekcjonowania komórek krwiotwórczych, jak i wykonania przeszczepienia nie zostały określone. Zgodnie z rekomendacjami europejskimi i amerykańskimi, wszyscy kwalifikujący się do procedury autoHSCT powinni po terapii indukującej otrzymać konsolidację leczenia w postaci melfalanu w dużych dawkach (HDT) i autoHSCT, niezależnie od uzyskanej odpowiedzi na leczenie indukujące (PGSz 2017).

W ramach leczenia podtrzymującego wymieniane są w wytycznych: talidomid (lek najlepiej przebadany w podtrzymywaniu odpowiedzi u chorych na szpiczaka), lenalidomid (wydłuża przeżycie TTP, PFS oraz OS u chorych po autoHCT, jak też i u chorych starszych) i bortezomib (ze względu na istotną toksyczność neurologiczną stosowanie bortezomibu u chorych uprzednio leczonych talidomidem lub chemioterapią z bortezomibem napotyka na ograniczenia, z kolei zaletą jest możliwość stosowania u chorych z niewydolnością nerek; PGSz 2017).

Leczenie opomych i nawrotowych postaci szpiczaka patrz rozdz. 2.1.6.

Rys. 8. Zalecenie Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące leczenia pierwszego rzutu (PGSz 2017).



CTD – cyklofosfamid, talidomid, deksametazon; MP – melfalan, prednizon; MPR – melfalan, prednizon, lenalidomid; MPT – melfalan, prednizon, talidomid; PAD – bortezomib, doksonubicyna, DEX; Rd – lenalidomid, DEX; VCD – bortezomib, cyklofosfamid, DEX; VCD-Lite – VCD w dawkach zredukowanych; VMP – bortezomib, melfalan, prednizon; VTD – bortezomib, talidomid, DEX;

Dla ułatwienia precyzyjnej oceny skuteczności prowadzonej terapii zaleca się dokonywanie oceny odpowiedzi szpiczaka plazmocytoowego na leczenie wg ujednoczonych kryteriów. Kryteria odpowiedzi na leczenie (i progresji choroby) oraz nawrotu szpiczaka wg Międzynarodowej Grupy Szpiczakowej (ang. *International Myeloma Working Group, IMWG*) zebrano w poniższych tabelach (PGSz 2017).

Tab. 10. Definicje odpowiedzi na leczenie wg IMWG (PGSz 2017).

Odpowiedź	Definicja
dla postaci szpiczaka wydzielających białko monoklonalne	
Remisja całkowita (ang. <i>complete remission, CR</i>)	ujemna immunofiksacja w surowicy i moczu (2 ×), < 5% plazmacytów w szpiku (nie wymagane powtarzanie biopsji szpiku), całkowite zniknięcie guzów plazmocytomów w tkankach miękkich
Rygorystyczna remisja całkowita (ang. <i>stringent CR, sCR</i>)	jak w CR oraz: prawidłowy współczynnik FLC, nieobecność klonalnych komórek w szpiku badana immunofluorescencją lub immunohistochemicznie (klonalność: proporcja komórek kappa[+] / lambda[+] >4:1 albo < 1:2, ocena min. 100 plazmacytów)
Immunofenotypowa remisja całkowita	jak w CR oraz: nieobecność klonalnych komórek w szpiku badana metodą cytometryczną (analiza co najmniej miliona komórek oraz użycie co najmniej 4-kolorowej cytometrii)
Molekularna remisja całkowita	jak w CR oraz: nieobecność klonalnych komórek w szpiku badana przy użyciu allelo-swoistej polimerazowej reakcji łańcuchowej (ASO-PCR) przy czułości 10 ⁴

Odpowiedź	Definicja
Bardzo dobra remisja częściowa (ang. <i>very good partial remission, VGPR</i>)	białko M wykrywalne w surowicy i moczu immunofiksacją, ale niewidoczne w elektroforezie lub > 90% redukcji białka M w surowicy, białko M w moczu < 100 mg/d
Remisja częściowa (ang. <i>partial remission, PR</i>)	> 50% redukcji białka M w surowicy, > 90% redukcji białka M w 24-godz. zbiorze moczu lub < 200 mg/d, jeżeli przy rozpoznaniu były obecne guzy plazmocytozoma w tkankach miękkich, dodatkowo do wymienionych kryteriów wymaga się >50% redukcję ich rozmiaru
Stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease, SD</i>)	niespełnione kryteria CR, VGPR, PR lub progresji choroby (PD)
Progresja choroby (ang. <i>progressive disease, PD</i>)	wymagany przynajmniej jeden z poniższych warunków (w stosunku do najlepszej odpowiedzi): > 25% wzrostu białka M w surowicy pod warunkiem, że absolutny wzrost wynosi $\geq 0,5$ g/dl; jeżeli białko M nie spadło < 5 g/dl, PD definiuje wzrost o > 1 g/dl; > 25% wzrostu białka M w moczu dobowym, pod warunkiem, że absolutny wzrost wynosi powyżej > 200 mg/d; gdy brak mierzalnego białka M w surowicy i moczu: > 25% wzrostu różnicy stężeń pomiędzy klonalnym łańcuchem w FLC a łańcuchem nieklonalnym (wartość absolutna wzrostu ≥ 10 mg/dl); > 25% wzrostu odsetka plazmocytów w szpiku (absolutny % wzrostu > 10%); nowe zmiany kostne lub plazmocytozoma w tkankach miękkich albo udokumentowane powiększenie rozmiaru zmian kostnych lub w tk. miękkich; hiperkalcemia (skorygowany Ca^{2+} w surowicy > 11,5 mg/dl lub 2,65 mmol/l) jednoznacznie związana z proliferacją
dla choroby łańcuchów lekkich	
Remisja całkowita (ang. <i>complete remission, CR</i>)	prawidłowy współczynnik FLC 0,26-1,65, < 5% plazmocytów w szpiku (biopsja 1x), całkowite zniknięcie guzów plazmocytozoma w tk. miękkich
Bardzo dobra remisja częściowa (ang. <i>very good partial remission, VGPR</i>)	>90% zmniejszenie różnicy stężeń pomiędzy klonalnym łańcuchem w FLC, a łańcuchem nieklonalnym, < 5% plazmocytów w szpiku (biopsja 1x), całkowite zniknięcie guzów plazmocytozoma w tk. miękkich
Remisja częściowa (ang. <i>partial remission, PR</i>)	> 50% zmniejszenie różnicy stężeń pomiędzy klonalnym łańcuchem w FLC, a łańcuchem nieklonalnym redukcja > 50% rozmiaru guzów plazmocytozoma w tk. miękkich

FLC – wolne łańcuchy lekkie (ang. free light chain); IMWG – International Myeloma Working Group.

Tab. 11. Definicje nawrotu szpiczaka wg IMWG (PGSz 2017).

Nawrót	Definicja
Nawrót (ang. relapse)	wystąpienie progresji (PD) u chorego, który uzyskał uprzednio odpowiedź na leczenie (nawrotowy szpiczak), gdy brak kryteriów nawrotowego i opornego szpiczaka;
Nawrót z CR pojęcie stosowane wyłącznie do obliczania DFS	wystąpienie co najmniej 1 następujących objawów pojawienie się białka M w surowicy lub moczu, w immunofiksacji albo elektroforezie (np. „stał”); wystąpienie jakiegokolwiek innego objawu progresji (np. nowy plazmocytozoma, nowe ognisko osteolizy, hiperkalcemia); nawrotowy i oporny szpiczak (relapsed and refractory myeloma); nawrót choroby w czasie terapii ratunkowej; progresja w ciągu 60 dni od ostatniego leczenia
Nawrót kliniczny definiowany tylko dla celów klinicznych, nie stosowany do analizy statystycznej	min. 1 jeden objaw kliniczny choroby +/- obj. CRAB: nowe zmiany kostne lub guzy plazmocytozowe; znamienne powiększenie rozmiarów istniejących plazmocytozoma lub zmian kostnych, tj. powiększenie o 50% (ale min. o 1 cm) łącznej sumy iloczynów przekątnych mierzalnych zmian; hiperkalcemia (> 11,5 mg/dl [2,65 mmol/l]); obniżenie hemoglobiny o > 2 g/dl [1,25 mmol/l]; zwiększenie kreatyniny o > 2 mg/dl [177 mmol/l+]

DFS – przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*).

2.1.6 Aktualne postępowanie medyczne w leczeniu szpiczaka nawrotowego/opornego zgodnie z rekomendacjami i wytycznymi klinicznymi

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej (29.08.2017 r.):

- stronę internetową z zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej (PGSz) – <https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa/zalacenia>;
- stronę internetową Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) – https://ptok.pl/dla_lekarzy/aktualne_zalacenia_i_standardy;
- stronę internetową Instytutu Hematologii i Transfuzjologii (IHIT) – <http://www.ihit.waw.pl/rekomendacje-ihit.html>;
- stronę internetową Międzynarodowej Grupy Szpiczakowej (IMWG) – <http://imwg.myeloma.org/>;
- stronę internetową *European Society for Medical Oncology* (ESMO) – <http://www.esmo.org/>;
- stronę internetową *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) – https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp;
- stronę internetową *Mayo Clinic Proceedings* (Mayo) – <http://www.mayoclinicproceedings.org>;
- stronę internetową *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) – <https://www.nice.org.uk/>;
- stronę internetową *British Society for Haematology* (BSH) – <http://www.b-s-h.org.uk/guidelines/>;
- stronę internetową *UK Myeloma Forum* (UKMF) – <http://www.ukmf.org.uk/>;
- stronę internetową *Myeloma Scientific & Advisory Group* (MSAG) – <http://myeloma.org.au/about-us/msag/>.

W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych. Ze względu na zarejestrowane i wnioskowane wskazania dla daratumumabu przedstawiono zalecenia dotyczące postaci opornej/nawrotowej szpiczaka plazmocytoowego. Schematy leczenia chorych opornych/nawrotowych wg aktualnych zaleceń Polskiej Grupy Szpiczakowej przedstawiono w Tab. 51. Schematy leczenia chorych opornych/nawrotowych (PGSz 2017).

W rekomendacjach klinicznych z różnych krajów zwraca się uwagę na to, iż wybór schematu zależy od wielu czynników i przedstawia różnorodność możliwych do zastosowania opcji terapeutycznych. Zaleca się zmianę typu leku, o ile nie ma przeciwwskazań.

Pomimo tego, że daratumumab został zarejestrowany w monoterapii 20.05.2016 r. a w terapii skojarzonej niedawno, tj. 28.04.2017 r., znalazł się w najnowszych wytycznych, takich jak: PGSz 2017, ESMO 2017, NCCN 2017, MSAG 2017 i IMWG 2016.

Tab. 12. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
PGSz 2017	<p>Szpiczak oporny na leczenie indukujące wszyscy chorzy powinni być kwalifikowani do leczenia w badaniach klinicznych; pacjenci bez przeciwwskazań powinni być kwalifikowani do leczenia wysokodawkowego z auto-HSCT;</p> <p>terapia ratunkowa oparta na bortezomibie jest zalecana dla chorych nietolerujących talidomidu lub opornych na ten lek w 1. linii, w przypadku oporności na bortezomib chorzy powinni być leczeni schematami z lenalidomidem, ewentualnie z bendamustyną; chorzy z polineuropatią obwodową stopnia > 2. powinni być leczeni układami z lenalidomidem, ewentualnie z bendamustyną.</p> <p>Szpiczak nawrotowy wybór sposobu leczenia nawrotu powinien być dokonany z uwzględnieniem czynników, takich jak przebyte leczenie i jego skuteczność, czas utrzymywania się odpowiedzi na ostatnie leczenie, toksyczne następstwa leczenia, stan biologiczny chorego, wiek, choroby współistniejące, wydolność nerek i szpiku oraz preferencje pacjenta; leczenie pierwszego, jak i kolejnych nawrotów powinno opierać się na bortezomibie, lenalidomidzie lub talidomidzie albo innych lekach nowej generacji dostępnych w badaniach klinicznych; do leczenia nawrotu należy wybrać lek nowej generacji alternatywny w stosunku do uprzednich linii leczenia i co do zasady w układzie wielolekowym z deksametazonem +/- cytostatyk, o ile nie ma przeciwwskazań; powtórzenie chemioterapii wysokodawkowej z auto-HSCT należy rozważyć, jeżeli po pierwszej transplantacji odpowiedź utrzymywała się >18-24 miesięcy.</p> <p>Daratumumab w wytycznych: przełomem w leczeniu chorych opornych/nawrotowych jest wprowadzenie przeciwciał monoclonalnych elotuzumabu oraz daratumumabu. Daratumumab w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem wykazuje nieopisywaną dotychczas skuteczność, z odsetkami i odpowiedzi > 90% i redukcją ryzyka progresji wobec schematu Rd o 63% w przypadku szpiczaka opornego na leczenie indukujące u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej po co najmniej trzech liniach leczenia zawierającego inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący lub podwójnie opornych na inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący można zastosować daratumumab. Wśród schematów leczenia chorych opornych/nawrotowych (patrz Tab. 51) wymieniany jest zarówno daratumumab w monoterapii, jak i w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (DRd) oraz bortezomibem i deksametazonem (Dvd).</p>
PTOK 2013	<p>Wybór schematu terapii powinien uwzględniać: wiek i stan kliniczny chorego, wywiad dotyczący chorób współistniejących i powikłań związanych z poprzednio stosowanymi lekami, głębokość i długość odpowiedzi po każdym z wcześniej stosowanych schematów, a także decyzje chorego. Możliwości terapeutyczne w nawrotowym/opornym PCM obejmują: badania kliniczne z nowym lekiem – zalecane w każdej sytuacji; powtórzenie leczenia ostatnio stosowanym schematem - zalecane, gdy odpowiedź utrzymywała się co najmniej 6, a najlepiej 12-18 miesięcy (zależnie od liczby nawrotów); zastosowanie innego schematu terapeutycznego lub rozszerzenie stosowanego poprzednio schematu o kolejny lek/leki o innym mechanizmie działania (np. bortezomib po leku immunomodulującym) - zalecane zawsze, gdy odpowiedź na poprzednio stosowany schemat trwała poniżej 6 miesięcy (oporność) i jako opcja, gdy odpowiedź utrzymywała się dłużej; kolejne leczenie wysokimi dawkami melfalanu i auto-HSCT - zalecane, gdy remisja po poprzedniej takiej procedurze utrzymywała się co najmniej 24 miesiące; allo-HSCT z pełnym lub zredukowanym kondycjonowaniem, które nadal jest uważane za terapię eksperymentalną - zalecane u młodszych chorych z negatywnymi czynnikami rokowniczymi i złą odpowiedzią na wcześniejsze leczenie; postępowanie paliatywne (radioterapia lub długotrwałe stosowanie małych dawek cyklofosfamid u z prednizonem) - zalecane po wyczerpaniu innych opcji leczenia i/lub u chorych z wysokim ryzykiem powikłań.</p> <p>Jeżeli w pierwszej linii stosowano schemat oparty na talidomidzie i nie ma podstaw do powtórzenia tej terapii, uzasadnionym wyborem w drugiej linii jest schemat zawierający bortezomib, a w przypadku kolejnego nawrotu - schemat zawierający lenalidomid. Leczeniem z wyboru u chorych z polineuropatią jest skojarzenie lenalidomidu z deksametazonem. Opcją terapeutyczną są również schematy zawierające bendamustynę. W przypadku wytworzenia się oporności na bortezomib i lenalidomid należy rozważyć możliwość leczenia nowymi lekami (karfilzomib, pomalidomid).</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
IHT	<p>W szpiczaku nawrotowym można stosować bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem przy spełnieniu kryteriów programu. Alternatywnym postępowaniem może być podawanie: lenalidomidu (sugerowane u chorych z neuropatią), melfalanu z prednizolem lub w monoterapii, deksametazonu w monoterapii lub cotygodniowych cyklach cyklofosfamid.</p> <p>Chorzy w dobrym stanie ogólnym, którzy nie byli uprzednio leczeni za pomocą wysokodawkowanego melfalanu mogą zostać poddani auto-HSCT. Warunkiem jest uzyskanie dobrej odpowiedzi na leczenie drugiego rzutu.</p> <p>Brak jest standardowego schematu leczenia po niepowodzeniu leczenia lenalidomidem i bortezomibem.</p>
ESMO 2017	<p>Wybór schematu terapii powinien uwzględniać: wiek i stan kliniczny chorego, wywiad dotyczący chorób współistniejących, typ poprzedniego leczenia, jego skuteczność i tolerancję na nie, liczbę wcześniejszych linii leczenia, dostępne pozostałe opcje lecznicze, długość czasu od ostatniej terapii i typ nawrotu (tj. kliniczny vs biochemiczny; w przypadku biochemicznego zastosowanie leczenia może zostać opóźnione).</p> <p>W nawrotowym/opornym PCM najczęściej stosowane są schematy bazujące na inhibitorze proteasomu (najczęściej bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem) lub lenalidomidzie (również w skojarzeniu z deksametazonem). Nowe skojarzenia trójlekowe zwiększają PFS. Wśród schematów proponowanych w leczeniu nawrotowego i opornego na leczenie PCM wymienia się:</p> <ul style="list-style-type: none"> karfilzomib/lenalidomid/deksametazon (KRd; u chorych leczonych wcześniej uprzednio co najmniej jednym schematem), bortezomib/deksametazon/panobinostat (VD-Pano; u chorych leczonych uprzednio co najmniej dwoma schematami, w tym bortezomibem i lekiem immunomodulującym), karfilzomib/deksametazon (Kd; u chorych leczonych wcześniej uprzednio co najmniej jednym schematem), lenalidomid/deksametazon/elotuzumab (Rd-Elo; u chorych leczonych wcześniej uprzednio co najmniej jednym schematem), lenalidomid/deksametazon/iksazomib (IRd; u chorych leczonych wcześniej uprzednio co najmniej jednym schematem), <p>bortezomib/deksametazon/daratumumab (DdD), lenalidomid/deksametazon/daratumumab (DRd),</p> <p>U zaawansowanych chorych zostały zatwierdzone pomalidomid w skojarzeniu z niskimi dawkami deksametazonu (zatwierdzony u chorych leczonych uprzednio co najmniej dwoma schematami, w tym lenalidomidem i bortezomibem, z progresją po leczeniu tymi lekami) i daratumumab (zatwierdzony u chorych, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których wystąpiło pogorszenie choroby po leczeniu).</p> <p>Znaczącą skuteczność w przypadku daratumabu wykazano również we wcześniejszych fazach choroby, w pierwszym nawrocie i kolejnych, w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem oraz lenalidomidem i deksametazonem w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych III fazy. Te dwa nowe skojarzenia trójlekowe mogą być w bliskiej przyszłości uznane za opiekę standardową.</p> <p>Młodzi pacjenci mogą być poddani powtórnej auto-HSCT, jeśli odpowiedzi i wystarczająco dobrze na poprzednią a czas przeżycia bez progresji był dłuższy niż 24 miesiące; w przypadku nawrotu allo-HSCT powinna być przeprowadzona wyłącznie w warunkach badania klinicznego.</p> <p>O ile jest to możliwe, pacjenci powinni uczestniczyć w badaniach klinicznych.</p> <p>Schemat leczenia nawrotów choroby przedstawiono na Rys. 15.</p>

IMWG 2016	<p>Leczenie pierwszego nawrotu w PCM:</p> <p>Uczestniczenie w badaniu klinicznym powinno być zaoferowane, jeżeli jest ono dostępne. U pacjentów z długotrwałą odpowiedzią wysokiej jakości, z minimalną toksycznością na początkową terapię można rozważyć ponowne jej podanie, jeżeli przerwa od leczenia wyniosła ≥ 6-9 miesięcy. Alternatywą jest zmiana na inną klasę leku i zarezerwowanie oryginalnego schematu leczenia na drugi nawrót choroby.</p> <p>AutoHSCT jest zalecane do rozważenia u kwalifikujących się pacjentów, którzy nie mieli tego rodzaju przeszczepienia w linii leczenia lub mieli je z długo trwającą odpowiedzią.</p> <p>Pacjentom, u których wystąpiła suboptymalna odpowiedź lub istotna toksyczność na wstępną terapię radzi się, aby utrzymali schemat z co najmniej 1. nowym lekiem, którego wcześniej nie przyjmowali.</p> <p>Nie ma specyficznych preferencji pomiędzy schematami opartymi na LEN, BOR lub obu tych lekach; schemat powinien być wybrany na podstawie odpowiedzi i tolerancji wcześniejszej terapii, aktualnego stanu klinicznego i chorób współistniejących oraz dostępności leków.</p> <p>Proponuje się, żeby pacjenci o złych cechach rokowniczych w momencie nawrotu zostali rozważeni do 3- lub 4-lekowych schematów, podczas gdy osoby z indolentną postacią choroby do 1- lub 2-lekowych kombinacji, uznając że randomizowane badania są konieczne do potwierdzenia tych zaleceń.</p> <p>Pacjentom o złych cechach rokowniczych zaleca się leczenie do progresji choroby, rozpoznając ryzyko szybkiego nawrotu w przypadku braku podtrzymywania ekspozycji na chemioterapię. Przerwa w leczeniu może być rozważona u pacjentów z indolentnymi cechami choroby na podstawie decyzji lekarza i preferencji pacjenta.</p> <p>Zaleca się stosowanie karfilzomib i pomalidomid głównie u pacjentów z opornym szpiczakiem i/lub z nietolerancją na BOR i LEN.</p> <p>Zaleca się dyskusję nad przeprowadzeniem alloHSCT u kwalifikujących się pacjentów ze złymi cechami prognostycznymi, najlepiej w ramach badania klinicznego.</p> <p>Leczenie drugiego nawrotu i kolejnych</p> <p>Powinno się zaoferować udział w badaniu klinicznym, jeżeli właściwe jest dostępne.</p> <p>Pacjentom z drugim nawrotem lub kolejnymi zaleca się podanie schematu ratunkowego składającego się z co najmniej 1. leku, dla którego nie wykazano wcześniej oporności lub nietolerancji.</p> <p>Pacjentom z agresywną chorobą w czasie nawrotu sugeruje się rozważenie 3- lub 4-lekowego schematu, a osobom z indolentną chorobą rozważenie 1- lub 2-lekowego schematu, tu leki cytotoksyczne mogą być dodane do właściwego inhibitora proteasomu i skojarzeń opartych na leku immunomodulującym.</p> <p>Pacjentom z drugim nawrotem i kolejnymi zaleca się kontynuowanie terapii do czasu wystąpienia nietolerancji lub dowodów na progresję choroby, w którym to czasie powinno się wybrać alternatywny schemat.</p> <p>W leczeniu opornego/nawrotowego PCM można stosować (wybór na podstawie doświadczenia lekarza; w nawiasie podano poziom dowodów i stopień rekomendacji):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. monoterapię: BOR (IA), karfilzomib (IIB), talidomid (TAL) (IIB), LEN (IIB); 2. schemat 2-lekowy: BOR+DEX (IIB), BOR+doksorubicyna (DOX) liposomalna (IA), TAL+DEX (IIB), LEN+DEX (IA), pomalidomid (POM) +DEX (IIA), LEN+BOR (IIB); 3. schemat 3-lekowy: BOR+TAL+DEX (IA), cyklofosfamid+BOR+prednizon (IIB), cyklofosfamid+LEN+DEX (IIB), cyklofosfamid+TAL+DEX (IIB), LEN+BOR+DEX (IIA), BEN+BOR+DEX (IIB), BEN+LEN+DEX (IIB), TAL+DOX liposomalna+DEX (IIB), karfilzomib+LEN+DEX (IIA); 4. schemat 4-lekowy: cyklofosfamid+BOR+TAL+DEX (IIB), LEN+melfalan+prednizon+TAL (IIB). <p>Leczenie nawrotu i oporności na LEN i BOR</p> <p>U pacjentów z nawrotowym szpiczakiem, opornym na LEN i BOR zaleca się do rozważenia schemat oparty na karfilzomibie lub POM. Karfilzomib powinien być najlepiej stosowany z LEN i niskimi dawkami DOX zgodnie z wynikami badania ASPIRE. Podobnie POM najkorzystniej stosować z niskimi dawkami DEX i może być skojarzony z innymi lekami, w tym BOR. Poza tymi schematami nie ma specyficznych preferencji pomiędzy innymi schematami, zawierającymi POM, karfilzomib lub oba te leki; wybór schematu powinien być dokonany w oparciu o odpowiedź i tolerancję wcześniej zastosowanej terapii, aktualnego stanu klinicznego i chorób współistniejących oraz dostępu leków. Panobinostat w skojarzeniu z BOR+DEX może być rozważony u pacjentów ze szpiczakiem nawrotowym i opornym na LEN i BOR lub podobne skojarzenia.</p> <p>Nawrót i autotransplantacja</p> <p>Zaleca się do rozważenia drugie autologiczne przeszczepienie ratunkowe u pacjentów, którzy mają minimalny czas do progresji ≥ 18 miesięcy lub więcej po pierwszym autoHSCT. U pacjentów, którzy nie przeszli autoHSCT w czasie pierwszej odpowiedzi, zaleca się jego rozważenie w czasie pierwszego nawrotu.</p> <p>Nawrót i allogeniczna transplantacja</p> <p>Zaleca się rozważenie alloHSCT głównie w ramach badań klinicznych, szczególnie u pacjentów z wysokim ryzykiem. Biorąc pod uwagę brak spójnych danych wskazujących na wyższość alloHSCT nad tandemowym autoHSCT i obawy o zgon związany z leczeniem pomimo zmniejszenia intensywności kondycjonowania oraz wskaźnik choroby przeszczep przeciw gospodarzowi w badaniach do tej pory, rozważając alloHSCT w lub poza badaniem klinicznym</p>
-----------	---

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>powinno się pozyskać od pacjenta świadomą zgodę, przedstawiając mu ryzyko zgonu związanego z leczeniem i choroby przeszczep przeciw gospodarzowi.</p> <p>Wśród nowych leków przechodzących ocenę w leczeniu opornego/nawrotowego PCM wymieniono m.in. daratumumab.</p>
NCCN 2017*	<p>Terapia zalecana u chorych z wcześniej leczonym PCM: powtórzenie terapii indukcyjnej, jeśli nawrót pojawił się po >6 miesiącach (kat. 2A)</p> <p>bortezomib/deksametazon (kat. 1) bortezomib/cyklofosamid/deksametazon (kat. 2A) bortezomib/lenalidomid/deksametazon (kat. 2A) karfilzomib/deksametazon (kat. 1) karfilzomib/lenalidomid/deksametazon (kat. 1)</p> <p>daratumumab (kat. 2A)† daratumumab/bortezomib/deksametazon (kat. 1) daratumumab/lenalidomid/deksametazon (kat. 1)</p> <p>elotuzumab‡/lenalidomid/deksametazon (kat. 1) iksazomib§/lenalidomid/deksametazon (kat. 1) lenalidomid/deksametazon^ (kat. 1) pomalidomid-/deksametazon^ (kat. 1) pomalidomid-/bortezomib/deksametazon (kat. 2A) pomalidomid-/karfilzomib/deksametazon (kat. 2A)</p> <p>Terapie alternatywne u chorych z wcześniej leczonym PCM: bendamustyna (kat. 2A) bendamustyna/bortezomib/deksametazon (kat. 2A) bendamustyna/lenalidomid/deksametazon (kat. 2A) bortezomib/dokсорubicyna liposomalna (kat. 1) cyklofosamid/lenalidomid/deksametazon (kat. 2A) deksametazon/cyklofosamid/etopozyd/cisplatyna (DCEP) (kat. 2A)† deksametazon/lenalidomid/cisplatyna/dokсорubicyna/cyklofosamid/etopozyd (DT-PACE)±bortezomib (VDT-PACE) (kat. 2A)** elotuzumab/bortezomib/deksametazon (kat. 2A) terapia wyszkodawkowa cyklofosamidem (kat. 2A) iksazomib§/deksametazon (kat. 2A) panobinostat ††/bortezomib/deksametazon (kat. 1) panobinostat ††/karfilzomib (kat. 2A) pomalidomid-/cyklofosamid/deksametazon (kat. 2A)</p> <p>Schematy trzylekowe powinny być stosowane jako terapia standardowa chorych z PCM; chorzy w podeszłym wieku powinni być leczeni schematami dwulekowymi.</p> <p>Legenda: * kategoria rekomendacji NCCN: kategoria 1 - rekomendacja na podstawie dowodu o wysokiej jakości (np. randomizowane badania kliniczne), powszechna zgoda wśród członków NCCN; kategoria 2A - rekomendacja na podstawie dowodu o niższej jakości, powszechna zgoda wśród członków NCCN; kategoria 2B - rekomendacja na podstawie dowodu o niższej jakości i brak konsensu wśród członków NCCN; kategoria 3 - rekomendacja na podstawie dowodu o jakiegokolwiek jakości, związana z dużymi rozbieżnościami opinii;</p> <p>† wskazany w leczeniu chorych leczonych uprzednio co najmniej trzema schematami, w tym z udziałem inhibitora proteasomu i czynnika immunomodulującego, lub u których stwierdzono podwójną oporność na leczenie inhibitorem proteasomu i czynnikiem immunomodulującym;</p> <p>‡ wskazany w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych, którzy otrzymali uprzednio 1-3 schematy terapii;</p> <p>§ wskazany u chorych leczonych uprzednio co najmniej jednym schematem;</p> <p>^ można rozważyć stosowanie lenalidomidu lub pomalidomidu w monoterapii chorych nietolerujących leczenia steroidami;</p> <p>~ wskazany u chorych leczonych uprzednio co najmniej dwoma schematami, w tym z udziałem czynnika immunomodulującego i inhibitora proteasomu, u których stwierdzono progresję choroby w ciągu ≤60 dni od zakończenia ostatniej terapii;</p> <p>** terapia zarezerwowana w leczeniu agresywnego PCM;</p> <p>†† wskazany u chorych leczonych uprzednio co najmniej dwoma schematami, w tym z udziałem bortezomibu i czynnika immunomodulującego.</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<p>Mayo 2017</p>	<p>Rekomendacje <i>Mayo Clinic</i> dotyczące leczenia nawrotów PCM przedstawiono na Rys. 17, Rys. 18 i Rys. 18 (patrz rozdz. 6.2). Dotyczą one pierwszego nawrotu oraz drugiego i kolejnych nawrotów choroby.</p> <p>W przypadku pierwszego nawrotu zalecane podejście terapeutyczne zależy od typu nawrotu (o przebiegu indolentnym lub agresywnym), stanu zaawansowania pacjenta, cech molekularnych choroby i historii terapeutycznej, a podzielone jest w zależności od leczenia podtrzymującego lub nie w pierwszej linii oraz możliwości przestrzegania przez pacjenta ścisłych zaleceń terapeutycznych. Wśród wymienianych trójlekowych schematów terapeutycznych większość bazuje na DARA (są to skojarzenie DARA z lenalidomidem i DEX oraz z bortezomibem i DEX).</p> <p>W przypadku drugiego lub kolejnego nawrotu Decyzja odnośnie wyboru leku zależy od historii leczenia chorego i odpowiedzi na wcześniejsze leczenie. Preferowana jest terapia 3-składnikowa. Wśród wymienianych schematów terapeutycznych większość bazuje na DARA. U chorych z opornością na 4-leki nie kwalifikujących się do auto-HSCT również zaleca się schematy oparte na DARA oraz schematy oparte na innych lekach.</p>
<p>NICE (NICE 2016, NICE 2017, ID933, NICE TA454, ID974)</p>	<p>Wytyczne ogólne (NICE 2016)</p> <p>Pierwszy nawrót: monoterapia bortezomibem jest rekomendowana jako opcja terapeutyczna leczenia progresywnego PCM u chorych po pierwszym nawrocie choroby po jednym wcześniejszym schemacie leczenia oraz u chorych po transplantacji szpiku lub niekwalifikujących się do niego (leczenie jest kontynuowane jedynie u chorych z całkowitą lub częściową odpowiedzią; nałożony jest również warunek kosztowy).</p> <p>Drugie autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych proponuje się chorym z nawrotowym PCM, którzy ukończyli terapię indukcyjną bez progresji choroby i u których czas trwania odpowiedzi na leczenie wynosił ponad 24 miesiące po pierwszym autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych (można też je zaoferować jeżeli czas trwania odpowiedzi na leczenie wynosił 12-24 miesiące).</p> <p>Dalsza terapia: lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest rekomendowany, w ramach wskazania rejestracyjnego, jako opcja terapeutyczna leczenia PCM jedynie u chorych, którzy otrzymali dwie lub więcej wcześniejszych terapii (nałożony jest również warunek kosztowy); pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem nie jest rekomendowany w ramach wskazania rejestracyjnego w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym PCM, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.</p> <p>Poza lenalidomidem i pomalidomidem (oraz daratumumabem i elotuzumabem, dla których NICE nie przyjął stanowiska ze względu na brak wniosku od producentów) w leczeniu kolejnych linii, w przypadku chorych niekwalifikujących się do przeszczepu można stosować także karfilzomib (u dorosłych chorych leczonych uprzednio tylko jednym schematem, ale bez bortezomibu; NICE 2017).</p> <p>Wytyczne specyficzne dla daratumumabu</p> <p>W trakcie opracowywania zalecenia w odniesieniu do daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym PCM (ID974).</p> <p>Brak decyzji odnośnie stosowania daratumumabu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym PCM, ponieważ nie otrzymano odpowiedniej dokumentacji z Janssen-Cilag (zmiana może nastąpić, jeżeli firma zdecyduje się przedłożyć wniosek; NICE TA454).</p> <p>Zalecenia dotyczące daratumumabu w monoterapii w leczeniu dorosłych z nawrotowym i opornym na leczenie PCM, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia w trakcie opracowywania, jednakże zgodnie z dokumentem określającym stanowisko NICE terapia ta nie jest rekomendowana (powód: niewiarygodne oszacowanie opłacalności terapii; ID933).</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
BSH-UKMF (Bird 2014)	<p>Zalecenia w odniesieniu do szpiczaka nawrotowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> indywidualny dobór terapii w zależności od czasu nawrotu, wieku pacjenta, poprzedniej terapii, czynności szpiku kostnego, chorób współtowarzyszących oraz preferencji pacjenta; schematy zawierające lenalidomid, talidomid, bortezomib; w przypadku przeciwwskazań do leczenia talidomidem, należy zastosować bortezomib lub lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem oraz opcjonalnie dodatkową chemioterapią; ponowny autologiczny przeszczep komórek macierzystych, jeśli odpowiedź na pierwszy była wystarczająca (progresja choroby wystąpiła najwcześniej po 18 miesiącach); udział w badaniach klinicznych, najlepiej I/II fazy; dobra terapia wspomagająca ma istotne znaczenie. <p>U chorych z oporą na leczenie indukcyjne postacią PCM szczególnie zalecane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> udział w badaniach klinicznych; schematy z udziałem bortezomibu u chorych, którzy nie tolerują talidomidu bądź nie odpowiedzieli na I linię leczenia; schematy z udziałem lenalidomidu u chorych z neuropatią obwodową stopnia ≥ 2. <p>W wytycznych nie odnaleziono zaleceń postępowania w przypadku niepowodzenia co najmniej dwóch opcji terapeutycznych.</p> <p>Wśród strategii uwzględniających nowe leki w leczeniu chorych z nawrotowym PCM wymieniane są: pomalidomid, karfilzomib i bendamustyna.</p>
MSAG 2017	<p>Nie ma jednego standardowego schematu postępowania w przypadku nawrotowego PCM, a wybór terapii powinien być indywidualny i uwzględniać rodzaj poprzedniej terapii i jej toksyczność, czas odpowiedzi na poprzednią terapię, tempo progresji choroby oraz ogólny stan chorego.</p> <p>W nawrotowym lub opornym PCM MSAG zaleca schematy oparte na talidomidzie, lenalidomidzie, pomalidomidzie, bortezomibie oraz czynnikach alkilujących, antracyklinach i kortykosteroidach podawanych w monoterapii bądź w różnych skojarzeniach i w różnej kolejności w grupie chorych poddawanych auto-HSCT z chemioterapii dużymi dawkami (HDT). Nie określono najlepszej sekwencji leczenia, przy czym zaleca się zmianę typu leku (chyba że remisja była długa, tj. ponad rok, a toksyczność do zaakceptowania).</p> <p>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.</p> <p>Drugie auto-HSCT może być rozważone u chorych osiągających przynajmniej częściową odpowiedź na leczenie i trwałą remisję (>9 m-cy) choroby po pierwszym auto-HSCT.</p> <p>Jeśli wszystkie nowe leki i ich różne kombinacje zostały wyczerpane można rozważyć użycie cyklofosfamid w umiarkowanych dawkach, bendamustyny, melfalanu w dawkach niemieloablacyjnych lub kortykosteroidów w niskich dawkach w celu złagodzenia objawów choroby u pacjentów, którzy nie tolerują żadnych dalszych terapii.</p> <p>Wśród nowych leków, obecnie nierefundowanych w Australii, wymieniono m.in.: karfilzomib, iksazomib, daratumumab, elotuzumab i panabinostat.</p>

2.2 Wybór populacji docelowej

Populację docelową, wskazaną we wniosku stanowią dorośli (≥ 18 lat) chorzy na szpiczaka plazmocytoowego (ICD-10 C 90.0) spełniający kryteria włączenia do programu lekowego, tj.

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANE]

Należy zauważyć, że zgodnie z opinią ekspertów (afiliacje ekspertów patrz rozdz. 6.4, szczegóły dotyczące przeprowadzonej ankiety patrz Analiza ekonomiczna) aż [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Tak zdefiniowana populacja, która ma zostać objęta programem lekowym dla daratumumabu, jest znacznie zawężona w odniesieniu do wskazania rejestracyjnego, które dla daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem obejmuje dorosłych pacjentów z PCM, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. Pozwala to zapewnić leczenie nowoczesną terapią chorym najbardziej potrzebującym, którzy nie mają obecnie dostępu do tego typu terapii, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

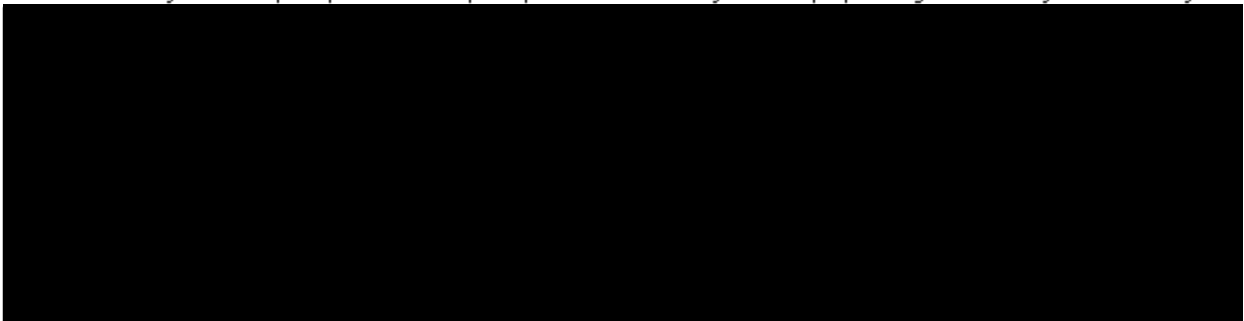
Jeszcze do niedawna w Polsce duża część chorych była leczona w 1. linii układem CTD +/- HDT/ASCT. W leczeniu 1. nawrotu podstawą leczenia u tych chorych powinien być układ z bortezomibem (2- lub 3-lekowy), a w razie przeciwwskazań do bortezomibu (np. polineuropatia co najmniej 2. stopnia) podstawą leczenia powinien być lenalidomid +/- deksametazon (Rd). Chorzy, u których stosowano w 1. linii protokoły leczenia zawierające bortezomib, w nawrocie powinni otrzymywać schematy zawierające lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem lub/i bortezomibem (PGSz 2017), jednakże leczenie lenalidomidem refundowane jest w ramach programu lekowego u chorych, u których zastosowano uprzednio co najmniej jeden protokół leczenia i wystąpiła po nim polineuropatia obwodowa co najmniej 2 stopnia, jeśli ten protokół obejmował talidomid lub co najmniej 3 stopnia, jeśli ten protokół obejmował bortezomib (Obwieszczenie MZ) – istnieje więc niezaspokojona potrzeba medyczna dla chorych bez polineuropatii obwodowej stopnia ≥ 2 .

Pomimo istotnej poprawy przeżycia chorych ze szpiczakiem plazmocytoowym (patrz rozdz. 2.1.4) chorzy z wysokim ryzykiem cytogenetycznym przeżywają jedynie 2-3 lata (patrz Tab. 7 w rozdz. 2.1.3). Jednym z najgorszych czynników prognostycznych jest wczesny nawrót choroby, szczególnie po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku kostnego i chorym tym powinno oferować się nowoczesne terapie (Mikhael 2017). W przeciwieństwie do chorych z nowozdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytoowym, chorzy z opornym/nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym słabo odpowiadają na leczenie lekami immunomodulującymi (ang. *immunomodulatory drugs*, IMiDs) i inhibitorami proteasomu (ang. *protease inhibitors*, PI). Mediana przeżycia wynosi tylko 1,5 roku u pacjentów z nawrotowym szpiczakiem plazmocytoowym, a przebieg kliniczny choroby u tych chorych charakteryzował się skróceniem czasu odpowiedzi przy rosnącej liczbie schematów ratujących (ang. *salvage regimens*). Pacjenci z podwójnie opornym szpiczakiem plazmocytoowym, tj. oporni zarówno na leki immunomodulujące, jak i inhibitory proteasomu, mają jeszcze gorsze rokowanie, z medianą przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia bez progresji choroby (PFS) odpowiednio 9 i 5 miesięcy (Cornell 2016). Odpowiedni cel leczenia

w pierwszym nawrocie może stanowić odpowiedź całkowita na leczenie (ang. *complete response*, CR), która u tych chorych przekłada się na dłuższe przeżycie całkowite i czas do progresji choroby (w drugim i kolejnych nawrotach celem leczenia jest już jedynie zapobieganie uszkodzeniom narządów i kontrola choroby, Sonneveld 2016). Ciągła terapia od pierwszego nawrotu do progresji choroby może potencjalnie podtrzymywać tłumienie choroby resztkowej, przedłużyć czas do kolejnego nawrotu i wydłużyć przeżycie całkowite (Sonneveld 2016). Jednakże szpiczak plazmocytozy pozostaje chorobą nieuleczalną i pomimo iż poczyniono postępy w odniesieniu do długości życia chorych ze zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytozym, istotną kwestią jest, aby zapewnić przy wydłużonym przeżyciu akceptowalną jakość życia chorym ze szpiczakiem plazmocytozym (Leleu 2017). Chorzy z nawrotowym szpiczakiem plazmocytozym są osłabieni ze względu na chorobę, wcześniejszą ekspozycję na chemioterapię, zmniejszenie liczby komórek szpiku kostnego (mielosupresję), długotrwałą ekspozycję na kortykosteroidy i uszkodzenie narządów (Sonneveld 2016). Na podtrzymanie jakości życia chorych pozwalają nowe leki stosowane w szpiczaku plazmocytozym (pomimo iż związane są z występowaniem zdarzeń niepożądanych mogących potencjalnie wpływać na samopoczucie chorych), zarówno w ramach warunków eksperymentalnych (patrz wyniki badania CASTOR w odniesieniu do terapii skojarzonej daratumumabem, bortezomibem i deksametazonem przedstawione w Analizie klinicznej dla analizowanego problemu decyzyjnego) oraz w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (6-miesięczne europejskie badanie obserwacyjne, w którym ok. 90% pacjentów było po jednej linii leczenia, Leleu 2017). Podsumowując, celem leczenia pacjentów z opornym/nawrotowym szpiczakiem plazmocytozym jest osiągnięcie kontroli choroby przy akceptowalnej toksyczności terapii i jakości życia, co można osiągnąć za pomocą nowych leków, najprawdopodobniej w schematach skojarzonych. Włączenie nowych leków do paradygmatu leczenia zmieniło postrzeganie szpiczaka plazmocytozy z nieuleczalnej choroby na chorobę, którą będzie można niedługo uznać za przewlekłą, przy wydłużeniu przeżycia długofalowego i utrzymaniu jakości życia chorych (Kurtin 2014). Zgodnie z wynikami analizy klinicznej daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem zmniejsza ryzyko zgonu i ryzyko progresji choroby lub zgonu u chorych leczonych wcześniej jedną linią leczenia (patrz Analiza kliniczna). Co więcej, skojarzenie to zmniejsza ryzyko przejścia do kolejnej linii leczenia i podtrzymuje jakość życia u chorych z opornym/nawrotowym szpiczakiem plazmocytozym a poprawę przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie daratumumabu obserwowano również u chorych z wysokim ryzykiem cytogenetycznym (patrz Analiza kliniczna).

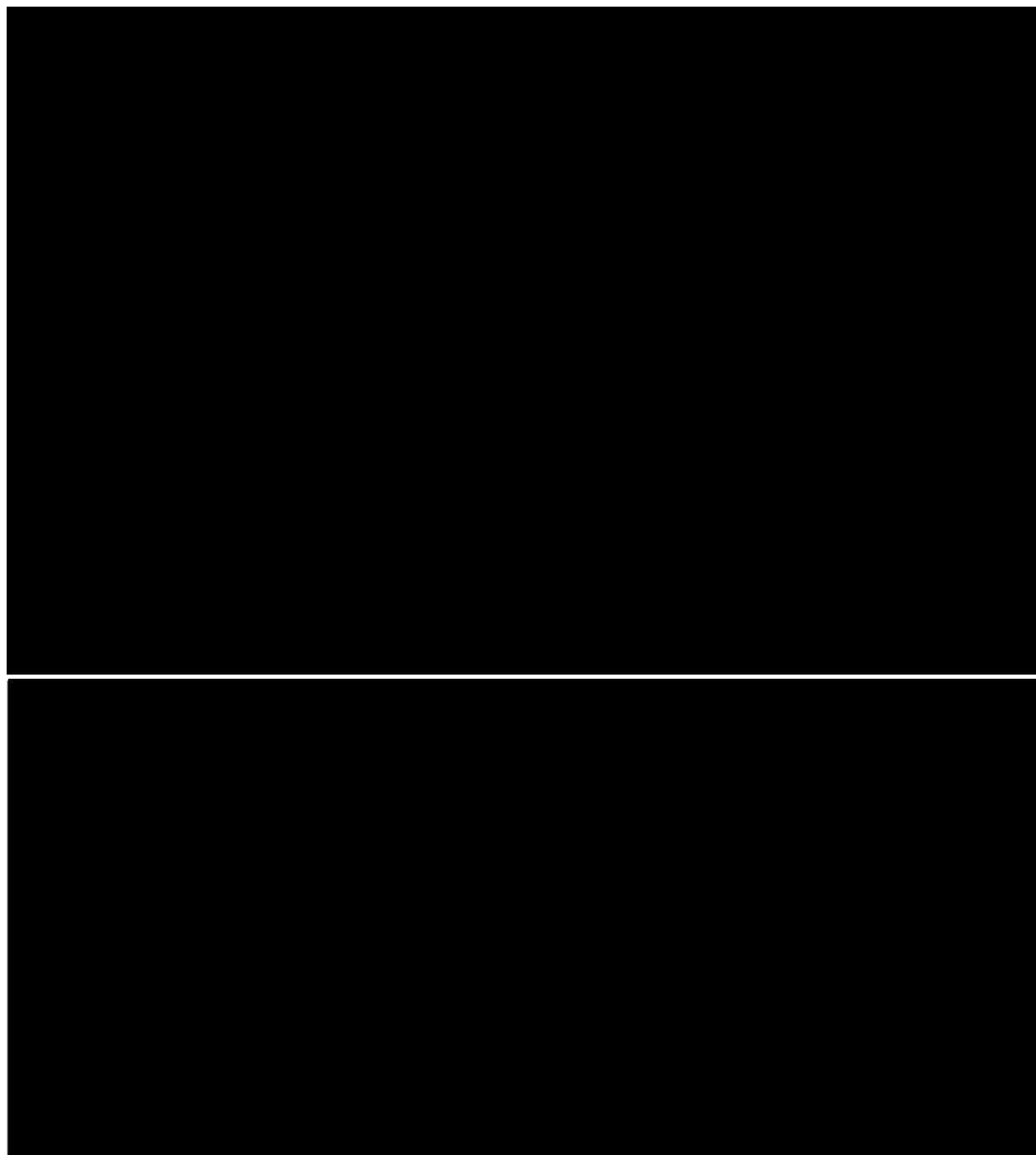
Zgodnie z praktyką leczniczą począwszy od trzeciej linii leczenia, większość pacjentów była już leczona inhibitorem proteasomu i lekiem immunomodulującym (talidomidem lub lenalidomidem; PGSz 201017). Ponadto znaczna część tych pacjentów jest oporna na jedną lub więcej z tych terapii. U pacjentów, którzy byli leczeni kilkoma (co najmniej dwoma) liniami leczenia i/lub którzy są oporni na zastosowane leczenie, liczba możliwych opcji terapeutycznych jest bardzo ograniczona i stanowi obszar niezaspokojonej potrzeby medycznej.

Włączone badanie CASTOR obejmuje dorosłych (≥ 18 lat) chorych z nawrotowym lub nawrotowym i opornym PCM, którzy leczeni byli wcześniej co najmniej jedną linią leczenia a więc populację szerszą niż wnioskowana w ramach programu lekowego. Jednakże, w ramach zidentyfikowanego badania pierwotnego włączonego do analizy dostępne są wyniki oceny skuteczności analizowanych terapii (Dvd vs Vd) w predefiniowanych subpopulacjach chorych leczonych



Umiejscowienie daratumumabu w porównaniu do lenalidomidu przedstawiono na poniższym rys.

Rys. 9. Programy lekowe dla lenalidomidu i daratumumabu – porównanie.



2.2.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, produkt leczniczy daratumumab (Darzalex®) zarejestrowany jest w następujących wskazaniach:

- w monoterapii u dorosłych z nawrotowym i opornym na leczenie PCM, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u

których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia (pierwotne wskazanie; DARA ChPL);

- w skojarzeniu z daratumumabem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z PCM, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię (rozszerzenie wskazania, EMA/CHMP/126505/2017, EC Darzalex, DARA ChPL).

Przedmiotem wniosku jest refundacja daratumumabu w leczeniu dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytoowym spełniających kryteria włączenia do programu lekowego (patrz rozdz. 6.1). W związku z powyższym wniosek refundacyjny dotyczy wskazania nr 2 w CHPL (terapia skojarzona z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z PCM, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię).

W oparciu o dane przedstawione z Analizy weryfikacyjnej dla pomalidomidu, w 2016 liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem C90.0 wg danych NFZ wyniosła 9 548 (Pomalidomid Analiza weryfikacyjna). W ramach opinii AOTMiT dotyczącej zasadności finansowania ze środków publicznych daratumumabu w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego w monoterapii, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej opublikowane niedawno dane NFZ wskazują na mniejszą liczebność pacjentów z rozpoznaniem C90.0 – 8 815 pacjentów w 2016 r. (AOTMiT 2017). W związku z tym, że liczebność populacji w obu publikacjach różni się o 733 pacjentów, w analizie przyjęto konserwatywnie dane świadczące o wyższej liczbie pacjentów z rozpoznaniem C.90 (Pomalidomid Analiza weryfikacyjna) i oszacowano, że liczebność pacjentów ze szpiczakiem mnogim wynosi ok. 9 500. Ponieważ konserwatywnie przyjęto wyższe dane NFZ dotyczące liczebności pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym (wyższe od najnowszych danych o 733 pacjentów), w niniejszym szacowaniu nie uwzględniono trendu wzrostowego liczby pacjentów z tym wskazaniem.

Zgodnie z danymi z rejestru Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) liczba nowych przypadków szpiczaka wynosi ok. 1 500 rocznie. Podobnie, zgodnie z danymi KRN ok. 1 500 chorych umrze z powodu szpiczaka plazmocytoowego. Liczba zachorowań i zgonów wg danych KRN patrz Rys. 4 i Rys. 5 w rozdz. 2.1.4.

Wyjściową populację chorych potencjalnie kwalifikujących się do rozpoczęcia leczenia daratumumabem, zdefiniowano jako chorych, u których w danym roku może dojść do zmiany decyzji terapeutycznej (może nastąpić progresja choroby), przyjmując, że w Polsce jest:

- ok. 9 500 chorych ze szpiczakiem plazmocytoowym (AWA Imnovid, patrz rozdz. 2.1.4);
- rocznie jest rozpoznawane ok. 1 500 nowych przypadków szpiczaka plazmocytoowego (patrz Rys. 4 w rozdz. 2.1.4);
- raportowane jest ok. 1500 zgonów (w oparciu o dane KRN, patrz Rys. 5 w rozdz. 2.1.4).

Założono, że zmiana decyzji terapeutycznej nie nastąpi u chorych z nowo rozpoznaną chorobą i ci chorzy będą kontynuować leczenie I linii. Podobnie założono, że u chorych którzy umrą w danym roku będzie stosowane leczenie najlepszą terapią wspomagającą (ang. *best supportive care*, BSC) i nie będzie dochodzić do zmian decyzji terapeutycznych.

Stąd, potencjalną liczbę chorych po co najmniej 1 linii, u których daratumumab może być zastosowany można oszacować na ok. 6 500 osób (9 500 wszystkich chorych pomniejszone o 1 500 nowych pacjentów oraz 1 500 pacjentów leczonych paliatywnie).

2.2.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

Liczebność populacji docelowej szacowano na podstawie wyników badania [REDAKTOWANE] zwalidowanych przez panel [REDAKTOWANE] ekspertów (patrz rozdz. 6.5).

Na podstawie danych NFZ i KRN potencjalną liczbę chorych po co najmniej 1 linii leczenia, u których daratumumab może być zastosowany, można oszacować na ok. 6 500 osób (tj. liczba wszystkich chorych na szpiczaka plazmocytozy pomniejszona o liczbę chorych stosujących terapię I linii i liczbę chorych leczonych paliatywnie (patrz rozdz. 2.2.1). Stąd około 6 500 chorych będzie kandydatami do zmiany decyzji terapeutycznej.

Ponieważ w rozdz. 2.2.1 w związku z opublikowaniem dwóch wersji opublikowanych danych NFZ dotyczących liczebności pacjentów z rozpoznaniem C90.0, konserwatywnie przyjęto wyższe dane (wyższe od najnowszych danych o 733 pacjentów) i w niniejszej analizie nie uwzględniono trendu wzrostowego liczby pacjentów z tym wskazaniem.

Zgodnie ze wskazaną przez ekspertów klinicznych medianą czasu odpowiedzi na leczenia oszacowano odsetek chorych, u których nastąpi zmiana decyzji terapeutycznej (progresja) w ciągu roku. Ekspertki wskazali, że uśredniony czas po którym u [REDAKTOWANE] chorych dochodzi do progresji choroby wynosi [REDAKTOWANE]. Przy założeniu rozkładu jednostajnego, [REDAKTOWANE] chorych będzie miało progresję w ciągu ok. [REDAKTOWANE], a w ciągu [REDAKTOWANE] odsetek chorych z progresją wyniesie ok. [REDAKTOWANE].

Finalnie liczbę chorych, u których może dojść do zmiany decyzji terapeutycznej (progresja choroby) w ciągu roku oszacowano na [REDAKTOWANE] chorych ([REDAKTOWANE] z 6 500 potencjalnych chorych) i liczebność ta stanowi wariant podstawowy analizy.

W związku z tym, że dane NFZ dotyczące liczebności populacji z rozpoznaniem C90.0 różnią się od siebie o 733 pacjentów, przyjęty wariant stanowi podejście konserwatywne ze względu na założenie wyższej wartości (patrz rozdz. 2.2.1).

Tab. 13 Oszacowanie liczebności pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozy zmieniających linię leczenia w ciągu roku - oszacowania przyjęte w analizie wpływu na budżet.

Wariant	Liczba osób
Liczebność pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozy zmieniających linię leczenia w ciągu roku	[REDAKTOWANE]

Należy podkreślić, że ocena populacji docelowej oparta na powyższych założeniach może być obarczona mniejszym błędem niż ewentualne liczebności chorych, u których w danym roku może dojść do progresji, uzyskane w bezpośrednim pytaniu skierowanym od ekspertów klinicznych.

Na podstawie oszacowanej liczebności chorych, u których w danym roku może dojść do zmiany decyzji terapeutycznej, oszacowano docelowe liczebności w zdefiniowanych

subpopulacjach. Wykorzystano dane z badania [REDACTED] zwalidowane przez panel [REDACTED] ekspertów.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Na podstawie oszacowanej liczebności chorych, u których w danym roku może dojść do zmiany decyzji terapeutycznej [REDACTED] chorych) oszacowano docelową liczebność chorych w zdefiniowanych subpopulacjach.

2.2.2.1 [REDACTED]

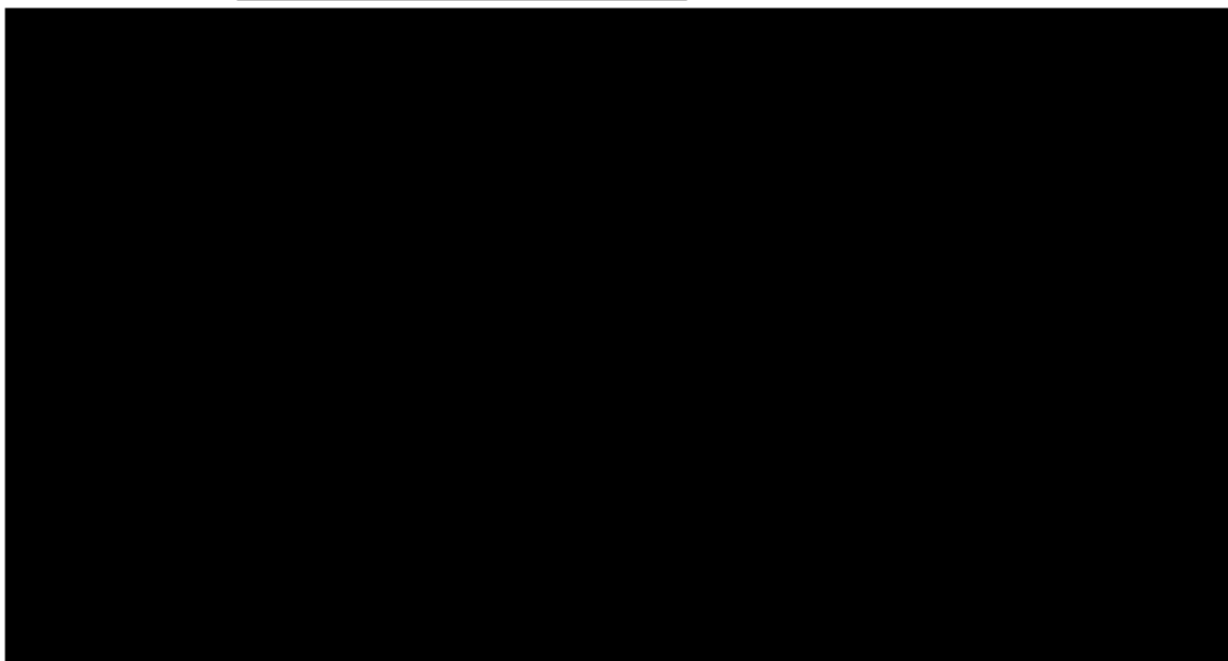
[REDACTED]

Analiza danych z badania [REDACTED]

[redacted]
[redacted] Mając na uwadze kryteria rozpoczęcia leczenia daratumumabem zdefiniowane w programie lekowym, [redacted]

patrz rys. poniżej.

Rys. 10. Odsetek pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozy [redacted]
– dane z badania [redacted]

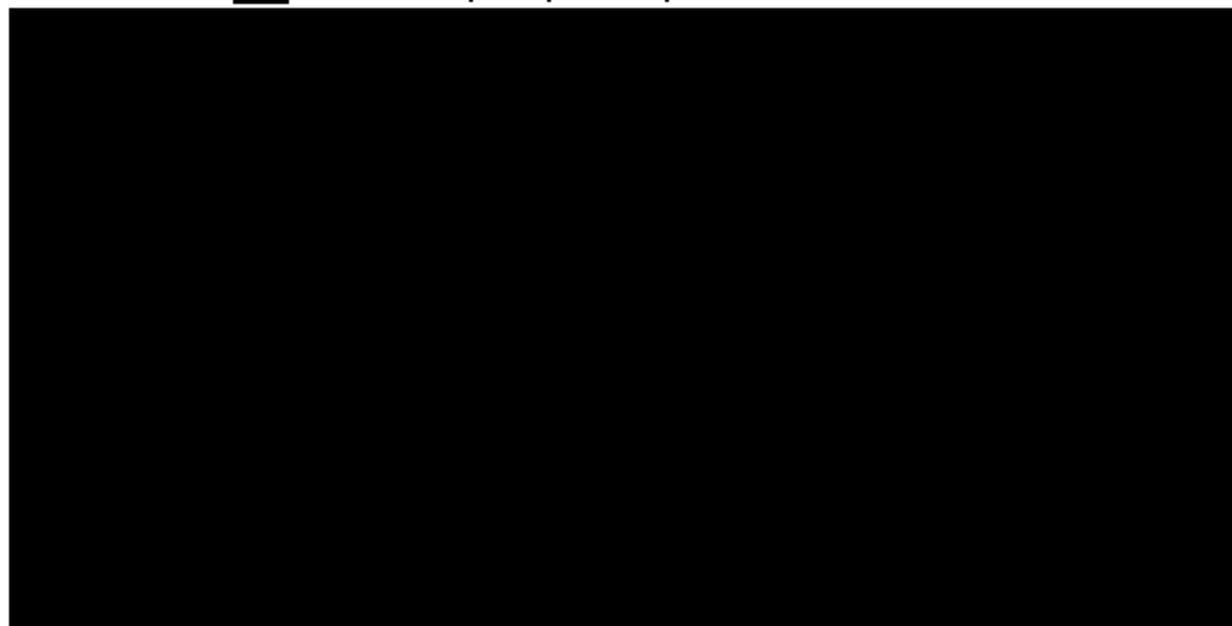


Zgodnie z wnioskami ze spotkania ekspertów (afiliacje patrz rozdz. 6.5) dane z badania [redacted]

Zgodnie z powyższym w oszacowaniu populacji docelowej, eksperci wskazali że zasadne jest [redacted]

do poziomu [redacted] – patrz rys. poniżej.

Rys. 11. Odsetek pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozy – dane z badania [redacted] zwalidowane przez panel ekspertów.



Bazując na chorych, u których w danym roku może dojść do zmiany decyzji terapeutycznej oraz uwzględniając powyższe odsetki chorych, docelową liczebność chorych spełniających warunki określonych w programie [redacted] analizy na [redacted] – patrz tabela poniżej.

Tab. 15 Liczebność pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozy [redacted]

Kategoria	I rok	II rok	Źródło
Liczebność pacjentów zmieniających linię leczenia		[redacted]	NFZ (Pomalidomid Analiza weryfikacyjna, KRN, opinia ekspertów
Odsetek pacjentów [redacted]		[redacted]	badanie [redacted]
Liczebność pacjentów [redacted]		[redacted]	-
Odsetek pacjentów [redacted]		[redacted]	badanie [redacted]
Liczebność pacjentów [redacted]		[redacted]	-
[redacted]	[redacted]	[redacted]	badanie [redacted] zwalidowane przez ekspertów
[redacted]	[redacted]	[redacted]	badanie [redacted] zwalidowane przez ekspertów
[redacted]	[redacted]	[redacted]	-
- populacja docelowa	[redacted]	[redacted]	

*kryterium wykluczenia.

2.2.2.2 Subpopulacja [redacted]

Poniżej przedstawiono sposób oszacowania liczebności pacjentów, u których zastosowano co najmniej [redacted]

[redacted]

2.2.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Zgodnie z danymi Wnioskodawcy aktualnie daratumumabem w ramach wskazania w monoterapii u dorosłych z nawrotowym i opornym na leczenie PCM, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia (pierwotne wskazanie; DARA ChPL) jest leczonych [REDACTED] chorych. W programie *Named Patient Program* (NPP) dla daratumumabu w monoterapii dotychczas udział wzięło [REDACTED] chorych. Populacja ta nie spełnia kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego. W ramach pełnopłatnego dostępu do daratumumabu w Polsce leczonych jest [REDACTED] pacjentów.

Tab. 18. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

Wskazanie	Liczebność	Źródło
Szpiczak plazmocytowy	[REDACTED]	dane Wnioskodawcy

2.2.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Przy oszacowaniu liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji, wykorzystano oszacowane w rozdz. 2.2.1 liczebności populacji docelowej oraz odsetki realnego zużycia daratumumabu przyjęte przez panel ekspertów (patrz rozdz. 6.5) dla I i II roku analizy.

[REDACTED] w praktyce klinicznej będą wynosić [REDACTED] w I roku i [REDACTED] w II roku finansowania. W ramach analizy wrażliwości odsetki te testowano zmieniając [REDACTED] punktów procentowych, co wynika z zakresu niepewności danych NFZ dotyczących liczby pacjentów z rozpoznaniem C90.0 w 2016 r. (patrz rozdz. 2.2.1). Niniejsze odsetki zastosowano do populacji docelowej oszacowanej na podstawie przyjętych konserwatywnie danych NFZ.

Na podstawie konsensusu ekspertów [REDACTED] daratumumabem w praktyce klinicznej będzie leczonych [REDACTED] w I roku i [REDACTED] chorych w II roku finansowania. W ramach analizy wrażliwości odsetki te testowano zmieniając o [REDACTED] punktów procentowych w I roku [REDACTED] punktów procentowych w II roku.

Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, oszacowano na:

- [REDACTED] pacjentów odpowiednio w I i II roku analizy w wariacie podstawowym dla [REDACTED]
- [REDACTED] pacjentów odpowiednio w I i II roku analizy w wariacie podstawowym dla [REDACTED]

Łącznie populację chorych, która będzie leczona daratumumabem w ramach wnioskowego programu lekowego (przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją), oszacowano na [REDAKTOWANE] pacjentów odpowiednio w I i II roku - patrz tabele poniżej.

Tab. 19 Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją - [REDAKTOWANE]

Kategoria	I rok	II rok	Źródło
Wariant podstawowy			
Populacja docelowa	■	■	sposób szacowania przedstawiono w rozdz. 2.2.2
Spodziewany odsetek chorych leczonych daratumumabu	■	■	panel ekspertów
Liczebność pacjentów stosujących daratumumab	■	■	-
Wariant minimalny			
Populacja docelowa	■	■	sposób szacowania przedstawiono w rozdz. 2.2.2
Spodziewany odsetek chorych leczonych daratumumabu	■	■	panel ekspertów
Liczebność pacjentów stosujących daratumumab	■	■	-
Wariant maksymalny			
Populacja docelowa	■	■	sposób szacowania przedstawiono w rozdz. 2.2.2
Spodziewany odsetek chorych leczonych daratumumabu	■	■	panel ekspertów
Liczebność pacjentów stosujących daratumumab	■	■	-

Tab. 20 Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją - [REDAKTOWANE]

Kategoria	I rok	II rok	Źródło
Wariant podstawowy			
Populacja docelowa	■	■	sposób szacowania przedstawiono w rozdz. 2.2.2
Spodziewany odsetek chorych leczonych daratumumabu	■	■	panel ekspertów
Liczebność pacjentów stosujących daratumumab	■	■	-
Wariant minimalny			
Populacja docelowa	■	■	sposób szacowania przedstawiono w rozdz. 2.2.2
Spodziewany odsetek chorych leczonych daratumumabu	■	■	panel ekspertów
Liczebność pacjentów stosujących daratumumab	■	■	-
Wariant maksymalny			

Kategoria	I rok	II rok	Źródło
Populacja docelowa	■	■	sposób szacowania przedstawiono w rozdz. 2.2.2
Spodziewany odsetek chorych leczonych daratumumabu	■	■	panel ekspertów
Liczebność pacjentów stosujących daratumumab	■	■	-

Tab. 21 Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją - populacja łączna.

Kategoria	I rok	II rok
Wariant podstawowy	■	■
Wariant minimalny	■	■
Wariant maksymalny	■	■

2.2.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji przedstawione w rozdz. 2.2.1-2.2.4 zestawiono w tabeli poniżej

Tab. 22. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.

Populacja	Liczebność populacji	Odnosińnik
Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	6 500	Rozdział 2.2.1
Populacja docelowa:		
■	■	Rozdział 2.2.2
■	■	
■	■	
Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■	Rozdział 2.2.3
Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją:		
■		Rozdział 2.2.4
wariant podstawowy	■	
wariant minimalny	■	
wariant maksymalny	■	
■		Rozdział 2.2.4
wariant podstawowy	■	
wariant minimalny	■	
wariant maksymalny	■	
Populacja łączna:		Rozdział 2.2.4
wariant podstawowy	■	
wariant minimalny	■	
wariant maksymalny	■	

3 Interwencja

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu warunkowym do obrotu daratumumabu w leczeniu szpiczaka plazmocytozy została wydana w dniu 20 maja 2016 r. (DARA ChPL). Należy podkreślić, że warunkowe zatwierdzenie pozwala Europejskiej Agencji Leków na dopuszczenie do obrotu leku będące w interesie zdrowia publicznego, gdy korzyści dla pacjentów wynikające z natychmiastowej dostępności leku przewyższają ryzyko związane z faktem, że dodatkowe dane są nadal wymagane (EMA press).

Następnie nastąpiła **zmiana statusu rejestracji leku** daratumumab z warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nieobjętym szczególnymi obowiązkami. Podmiot odpowiedzialny dostarczył dane w dniu 23 sierpnia 2016 r. – dane te stanowiły wypełnienie szczególnych obowiązków dotyczących warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (EMA/CHMP/126505/2017, EC Darzalex).

28 kwietnia 2017 r. miała miejsce data drugiej rejestracji w rozszerzonym wskazaniu, tj. w leczeniu skojarzonym z lenalidomidem i deksametazonem **lub bortezomibem i deksametazonem** (EMA/CHMP/126505/2017, EC Darzalex).

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) rozpatrywała wniosek dla daratumumabu jako **terapii przełomowej (ang. break-through therapy) na drodze szybkiej ścieżki** (ang. *fast track designation*). 16 listopada 2015 r. *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) zatwierdziło daratumumab w leczeniu szpiczaka plazmocytozy (u chorych leczonych wcześniej co najmniej 3 liniami leczenia; FDA 2015). 21 listopada 2016 nastąpiło rozszerzenie rejestracji przez FDA o leczenie skojarzone daratumumabem (z lenalidomidem i DEX oraz z BOR i DEX) u chorych leczonych wcześniej co najmniej 1 linią leczenia (FDA 2016). 16 czerwca 2017 r. nastąpiło kolejne rozszerzenie rejestracji przez FDA dla daratumumabu – o leczenie skojarzone z pomalidomidem i DEX u chorych leczonych wcześniej co najmniej 2 liniami leczenia (w tym lenalidomidem i inhibitorem proteasomu; FDA Darzalex SPC, JHOP 2017).

W poniższej tabeli przedstawiono status rejestracyjny w porównaniu z innymi zarejestrowanymi lekami stosowanymi jako podstawa schematów w leczeniu PCM w oparciu o dane wewnętrzne Wnioskodawcy.

Tab. 23. Status rejestracyjny leków stosowanych jako podstawa schematów w leczeniu PCM.

	Pomalidomid (IMNOVID®)	Panobinostat (FARYDAK®)	Carfilzomib (KYPROLIS®)	Elotuzumab (EMPLICITI®)	Daratumumab (DARZALEX®)		Iksazomib (NINLARO®)
					D	DRd/ DVd	
Europejska Agencja Leków (EMA)							
Data wydania pozwolenia	05.08.2013	28.08.2015	19.11.2015	11.05.2016	20.05.2016	28.04.2017	21.11.2016
Zatwierdzenie w trybie przyspieszonym (ang. <i>accelerated approval</i>)	X	X	✓	✓	✓	na	✓
Status leku sierociego	✓	✓	✓	X (negatywna opinia COMP, 16.02.2016)	✓	✓	✓
Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA)							
Data wydania pozwolenia	08.02.2013	23.02.2015	20.07.2012	30.11.2015	16.11.2015	21.11.2016	20.11.2015
Terapia przełomowa (ang. <i>break-through therapy</i>) ¹	X	X	X	✓	✓	✓	X

¹ Status terapii przełomowej (uchwalony 9 lipca 2012 r.) ma na celu maksymalne przyspieszenie czasochłonnej, administracyjnej procedury związanej z analizą dowodów naukowych oraz rozpatrywaniem wniosku o rejestrację nowego leku przeznaczonego do leczenia ciężkich stanów klinicznych, dla którego wstępne dowody naukowe wskazują na możliwość uzyskania znaczącej poprawy stanu zdrowia chorego, w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych względem aktualnego standardu postępowania (IZWOZ 2016).

	Pomalidomid (IMNOVID®)	Panobinostat (FARYDAK®)	Carfilzomib (KYPROLIS®)	Elotuzumab (EMPLICITI®)	Daratumumab (DARZALEX®)		Iksazomib (NINLARO®)
					D	DRd/ DVd	
Szybka ścieżka (ang. <i>fast track designation</i>) ²	✓	✗	✓	✗	✓		✗
Zatwierdzenie w trybie przyspieszonym ³	✓	✓	✓	✗	✓		✗
Status priorytetowej oceny (ang. <i>priority review</i>) ⁴	✗	✓	✗	✓	✓		✓
Status leku sierocego	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✓
Brak ostrzeżenia dotyczącego stosowania leku (ang. <i>no black-box warning</i>)	✗	✗	✓	✓	✓	✓	✓
Pozostałe dane							

² Program *fast track designation* dedykowany jest przyspieszeniu procesu przeglądu danych dotyczących leków testowanych pod kątem przyszłego wykorzystania w leczeniu chorych w ciężkich stanach klinicznych, dla których brak właściwej alternatywy terapeutycznej (ang. *unmet need*). Nowy lek może zostać objęty programem również na podstawie danych przedklinicznych (IZWOZ 2016).

³ Program *Accelerated approval* dedykowany jest przyspieszeniu procesu rozwoju i rejestracji obiecującego produktu leczniczego, ocenianego w badaniach pod kątem przyszłego wykorzystania w leczeniu chorych w ciężkich i zagrażających życiu stanach klinicznych. Warunkiem skorzystania z programu jest przedłożenie przez wnioskodawcę dowodów, wskazujących na dodatkową, istotną klinicznie korzyść terapeutyczną w porównaniu do dostępnych terapii. Należy zaznaczyć, że program umożliwia przyspieszoną rejestrację leku, dla którego wykazano wpływ na: 1) zastępcze punkty końcowe (surogaty) ale skorelowane z pierwszorzędowym (klinicznie istotnym) punktem końcowym, lub; 2) klinicznie istotne punkty końcowe, które mogą być zmierzone wcześniej niż wpływ leku na chorobowość lub umieralność (IZWOZ 2016).

⁴ Status priorytetowej oceny ukierunkowuje całą uwagę i zasoby na ocenę wniosków o leki, które, jeśli zostaną zatwierdzone, znacznie poprawiąby bezpieczeństwo lub skuteczność leczenia, diagnozowania lub zapobiegania poważnym chorobom w porównaniu ze standardowymi zastosowaniami. FDA w ramach priorytetowej oceny powinno podjąć działania w sprawie wniosku w ciągu 6 miesięcy (w porównaniu do 10 miesięcy w ramach przeglądu standardowego; FDA Approvals).

	Pomalidomid (IMNOVID®)	Panobinostat (FARYDAK®)	Carfilzomib (KYPROLIS®)	Elotuzumab (EMPLICITI®)	Daratumumab (DARZALEX®)		Iksazomib (NINLARO®)
					D	DRd/ DVd	
Badania na podstawie których wydano pierwsze pozwolenie	Faza 3 CC-4047-MM-003 (n=455)	Faza 3 CD2308 PANORAMA I (n=768)	Faza 3 PX-171- 009/ASPIRE (n=792)	Faza 3 CA204004 (n=646)	Faza 2 MMY2002(SIRIUS)/ GEN501 (n=148)	Faza 3 POLLUX (DRd)/CASTOR (DVd)	Faza 3 C16010 (n=722)
Schemat leczenia w opornym/nawrotowym PCM	+DEX	+BOR +DEX	+LEN +DEX	+LEN +DEX	Monoterapia	+BOR +LEN +DEX +POM	+LEN +DEX
Linia leczenia w opornym/nawrotowym PCM	≥3	≥1	≥1	≥1	≥1	≥1	≥1

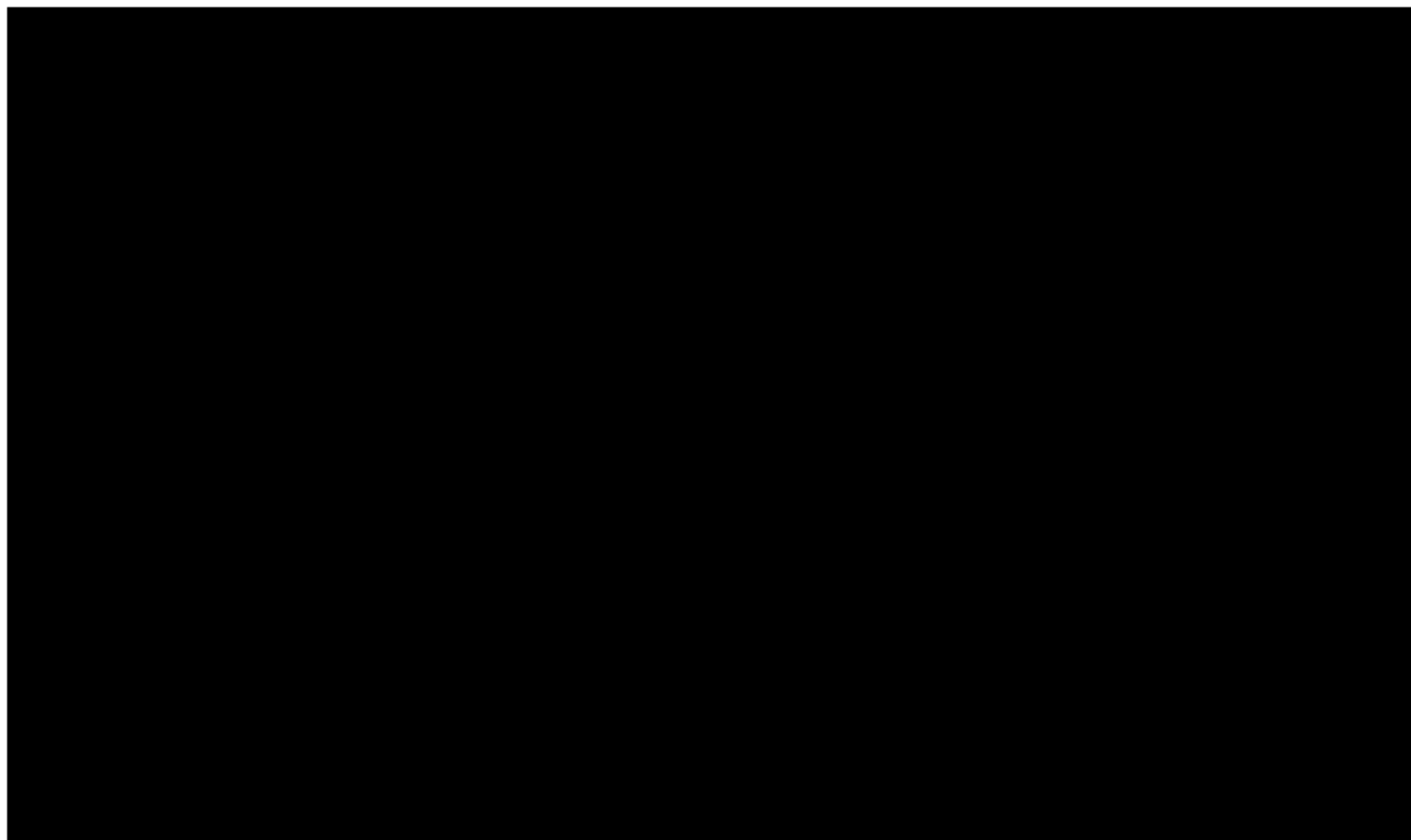
CCMP – Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych (ang. *Committee for Orphan Medicinal Products*); D – daratumumab; DRd – terapia skojarzona daratumumabem, lenalidomidem i deksametazonem; DVd – terapia skojarzona daratumumabem, bortezomibem i deksametazonem; LEN – lenalidomid; na - nie dotyczy; POM – pomalidomid.

Program rozwoju klinicznego dla daratumumabu

W programie badań klinicznych dla daratumumabu łącznie [REDACTED]

[REDACTED]. Na poniższym rysunku przedstawiono obszerny program dla daratumumabu dotyczący rozwoju klinicznego, obejmujący dziewięć trwających obecnie badań klinicznych, które koncentrują się na szerokim spektrum PCM i w których daratumumab jest analizowany zarówno w skojarzeniu, jak i w monoterapii.

Rys. 12. Program rozwoju klinicznego dla daratumumabu (dane wewnętrzne Wnioskodawcy).



3.1 Charakterystyka interwencji

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące daratumumabu (wnioskowane wskazania i dawkowanie przedstawiono dla daratumumabu stosowanego w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, zgodnie z wnioskowanym programem lekowym).

Dane odnoszące się do analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dla daratumumabu (DARA ChPL).

W celu uzyskania informacji na temat dawek i schematów dawkowania produktów leczniczych podawanych z daratumumabem patrz rozdz. 3.3.2 (Tab. 41) i 3.3.3 (Tab. 44).

Tab. 24. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu (DARA ChPL).

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Darzalex® 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Produkt Darzalex® jest dostępny we fiolkach 5 ml lub 20 ml. Każda fiołka 5 ml zawiera 100 mg daratumumabu (20 mg daratumumabu w 1 ml). Każda fiołka 20 ml zawiera 400 mg daratumumabu (20 mg daratumumabu w 1 ml). Nr pozwolenia w UE/kod EAN UCC nadany przez Urząd Rejestracji (dawka i wielkość opak.): EU/1/16/1101/001/5909991275228 (20 mg/ml, 1 fioł. 5 ml) i EU/1/16/1101/002/5909991275235 (20 mg/ml, 1 fioł. 20 ml)
Kod ATC i nazwa grupy	Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC24.
Substancja czynna	Daratumumab
Wskazanie rejestracyjne	W monoterapii u dorosłych z nawrotowym i opornym na leczenie PCM, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia (pierwotne wskazanie; DARA ChPL). W skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z PCM, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.
Wnioskowane wskazanie	Dorośli (≥ 18 lat) chorzy na nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytozowego, którzy spełniają jedno z poniższych kryteriów: pacjenci, u których zastosowano jedną linię leczenia obejmującą bortezomib oraz przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i celowe jest ponowne leczenie bortezomibem zgodnie z zaleceniami i klinicznymi pod warunkiem niewystępowania polineuropatii obwodowej albo bólu neuropatycznego ≥ 2 stopnia; pacjenci, u których zastosowano co najmniej 2 ale nie więcej niż 3 poprzedzające linie leczenia obejmujące bortezomib i lenalidomid.
Dawkowanie*	Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem (schemat cyklu 3-tygodniowego) – zalecana dawka DARA wynosi 16 mg/kg masy ciała podawana we wlewie dożylnym zgodnie ze schematem dawkowania:

	<p>tygodnie 1 do 9 – raz w tygodniu (w sumie 9 dawek); tygodnie 10 do 24 – co 3 tygodnie (w sumie 5 dawek); od tygodnia 25 do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności[†] – co 4 tygodnie.</p> <p>Po rozcieńczeniu daratumumab należy podać w infuzji dożylniej z następującą szybkością początkową:</p> <p>pierwsza infuzja – objętość rozcieńczenia 1000 ml, szybkość infuzji w 1. godz. 50 ml/godz.; druga infuzja – objętość rozcieńczenia 500 ml, szybkość infuzji w 1. godz. 50 ml/godz.; kolejne infuzje – objętość rozcieńczenia 500 ml, szybkość infuzji w 1. godz. 100 ml/godz..</p> <p>Można rozważyć stopniowe zwiększanie szybkości infuzji (50 ml/godzinę co godzinę do maksymalnej szybkości infuzji 200 ml/godzinę) tylko przy braku reakcji związanych z infuzją.</p>
Droga podania	Daratumumab jest przeznaczony do stosowania dożylnego. Jest podawany w dożylniej infuzji po rozcieńczeniu w 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Daratumumab wykazuje całkowicie nowy mechanizm działania leku w odniesieniu do obecnie zarejestrowanych leków w terapii PCM. Daratumumab jest pierwszym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1κ, które łączy się z białkiem CD38 prezentowanym w dużej ilości na powierzchni komórek nowotworowych szpiczaka plazmocytoowego, a także na innych rodzajach komórek i tkanek w różnych poziomach. Białko CD38 ma wiele funkcji, takich jak: receptor pośredniczący w adhezji komórek, przenoszenie sygnałów i aktywność enzymatyczna. Poprzez specyficzne oddziaływanie na komórki szpiczakowe CD38+, dzięki nowemu mechanizmowi działania, daratumumabu jest w stanie indukować śmierć tych komórek poprzez różne mechanizmy immunologiczne i apoptozę – bardziej szczegółowy opis mechanizmów w warunkach <i>in vivo</i> i <i>in vitro</i> znajduje się poniżej.</p> <p>Daratumumab wykazał w warunkach <i>in vivo</i> silne hamowanie wzrostu komórek nowotworowych z ekspresją CD38. Na podstawie badań <i>in vitro</i> stwierdzono, że daratumumab może wykorzystywać wiele funkcji efektorowych, skutkując immunologiczną śmiercią komórek nowotworowych. Te badania wskazują, że daratumumab może indukować lizę komórek nowotworowych za pomocą cytotoksyczności zależnej od układu dopełniacza, cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał i fagocytozy komórek zależnej od przeciwciał w nowotworach z ekspresją CD38. Liza indukowana daratumumabem zmniejszała liczbę komórek supresorowych pochodzenia szpiczkowego (CD38+MDSCs), regulatorowych komórek T (CD38+T_{reg}) i komórek B (CD38+B_{reg}). Komórki T (CD3+, CD4+ i CD8+) także mają ekspresję CD38 zależną od etapu rozwoju i poziomu aktywacji. Podczas terapii daratumumabem stwierdzano istotne zwiększenie bezwzględnej liczby i odsetka limfocytów T CD4+ i CD8+ T w pełnej krwi obwodowej oraz szpiku kostnym. Ponadto sekwencjonowanie DNA receptora komórek T potwierdziło, że podczas terapii daratumumabem zwiększała się klonalność komórek T, co wskazuje na właściwości immunomodulacyjne, które mogą wpływać na odpowiedź kliniczną.</p> <p>Daratumumab indukował apoptozę w warunkach <i>in vitro</i> po wiązaniu krzyżowym z udziałem receptora Fc. Ponadto daratumumab modulował aktywność enzymatyczną CD38, hamując aktywność cyklazy i stymulując aktywność hydrolazy. Znaczenie tych działań <i>in vitro</i> nie jest do końca poznane w warunkach klinicznych, ani nie wiadomo jakie są ich implikacje na rozwój komórek nowotworowych.</p>

[†] Przed i po infuzji daratumumabu należy podać leki w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją (IRR); w razie wystąpienia IRR o jakimkolwiek stopniu/nasileniu, należy natychmiast przerwać infuzję leku i podjąć leczenie objawów (odpowiednie postępowanie w przypadku ustąpienia objawów oraz leki podawane przed i po infuzji przedstawiono szczegółowo w ChPL). W badaniu rejestracyjnym MMY3004 DARA podawano w skojarzeniu z BOR i DEX: BOR był podawany we wstrzyknięciu podskórnym lub infuzji dożylniej w dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie (dni 1., 4., 8. i 11.) w powtarzalnych cyklach terapii trwających 21 dni (3-tygodnie) przez 8 cykli; DEX był podawany doustnie w dawce 20 mg w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. każdego z 8 cykli BOR (80 mg/tydzień przez dwa z trzech tygodni cyklu BOR) lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów > 75 lat, BMI < 18,5; zle kontrolowaną cukrzycą lub wcześniejszą nietolerancją terapii steroidami; w dniach infuzji DARA podawano przed infuzją 20 mg DEX.

[‡] patrz *Postępowanie w przypadku wystąpienia reakcji związanych z infuzją w ChPL* dla produktu leczniczego Darzalex;

¹ Rozcieńczenie w 500 ml można zastosować tylko przy braku IRR \geq 1 stopnia podczas pierwszych 3 godzin pierwszej infuzji. W przeciwnym razie, należy kontynuować stosowanie rozcieńczenia w 1000 ml i zaleceń jak dla pierwszej infuzji.

[†] Zmodyfikowane początkowe szybkości kolejnych infuzji (tj. od trzeciej infuzji) można stosować tylko przy braku IRR \geq 1 stopnia podczas końcowej szybkości infuzji \geq 100 ml/godz w pierwszych dwóch infuzjach. W przeciwnym razie, należy postępować według zaleceń jak dla drugiej infuzji.

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 25. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pierwsze pozwolenie (w monoterapii): 20 maja 2016 r., Decyzja Komisji Europejskiej (DARA ChPL). Rozszerzenie rejestracji z 28 kwietnia 2017 r., tj. data drugiej rejestracji w leczeniu skojarzonym, Decyzja Komisji Europejskiej (EMA/CHMP/126505/2017, EC Darzalex).
Zarejestrowane wskazania do stosowania	W monoterapii u dorosłych z nawrotowym i opornym na leczenie PCM, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia (pierwotne wskazanie; DARA ChPL). W skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z PCM, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię (EMA/CHMP/126505/2017, DARA ChPL).
Status leku sierocego	Przyznany przez Komisję Europejską 17 lipca 2013 w szpiczaku plazmocytoowym (inaczej szpiczak mnogi). W kwietniu 2016 Komisja powtórnie rozpatrzyła status daratumumabu jako leku sierocego i zdecydowała o utrzymaniu statusu leku sierocego (EU/3/13/1153).
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak (28 kwietnia 2017 r. nastąpiła zmiana statusu rejestracji leku daratumumab z warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nieobjętym szczególnymi obowiązkami; podmiot odpowiedzialny dostarczył dane w dniu 23 sierpnia 2016 r., które stanowiły wypełnienie szczególnych obowiązków dotyczących warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu).
Monitorowanie stosowania technologii	Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany (DARA ChPL). [*] Dodatkowe monitorowanie jest powszechnym zaleceniem EMA dla nowych produktów leczniczych.
Warunki dostępności	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (DARA ChPL)
Kompetencje personelu	Daratumumab powinien być podawany przez wykwalifikowanego pracownika opieki zdrowotnej, w warunkach umożliwiających wykonanie resuscytacji (DARA ChPL).

CHMP – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*).

^{*} Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie (PSUR) stosowania leku i wykona wymagane czynności w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Ponadto firma poinformuje pracowników służby zdrowia i pacjentów o możliwości wpływu daratumumabu na wyniki badania krwi (pośredniego testu Coombsa) wykonywanego w celu określenia możliwości przetoczenia krwi (DARA ChPL).

3.1.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (DARA ChPL).

3.1.3 Przedawkowanie

Nie było przypadku przedawkowania w badaniach klinicznych. W badaniu klinicznym podawano dożylnie dawki do 24 mg/kg. Nie ma specjalnego antidotum do stosowania przy przedawkowaniu daratumumabu. W razie przedawkowania należy obserwować pacjenta pod kątem jakichkolwiek objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych i wdrożyć niezwłocznie odpowiednie leczenie objawowe (DARA ChPL).

3.1.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dane dotyczące bezpieczeństwa opisane poniżej odzwierciedlają ekspozycję na daratumumab (16 mg/kg) u 820 pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym, w tym u 526 pacjentów w dwóch badaniach fazy 3 z aktywną kontrolą, którzy otrzymywali daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem (DRd; 283 analizowanych chorych; badanie MMY3003) lub bortezomibem (DVd; 243 analizowanych chorych; badanie MMY3004) i w pięciu otwartych badaniach klinicznych, w których pacjenci otrzymywali daratumumab w skojarzeniu z pomalidomidem (DPd; 103 analizowanych chorych) lub w skojarzeniu z lenalidomidem (35 analizowanych chorych) lub w monoterapii (156 analizowanych chorych; DARA ChPL).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (> 20%) w indywidualnych randomizowanych kontrolowanych badaniach klinicznych były: reakcje związane z infuzją, zmęczenie, nudności, biegunka, skurcze mięśni, gorączka, kaszel, duszność, neutropenia, trombocytopenia i zakażenie górnych dróg oddechowych. Ponadto w skojarzeniu z bortezomibem często zgłaszano: obrzęk obwodowy i obwodową czuciową neuropatię. Ciężkimi działaniami niepożądanymi były: zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, grypa, gorączka, biegunka i migotanie przedsionków (DARA ChPL).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów otrzymujących daratumumab zebrano w tabeli poniżej. Działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów uporządkowano wg. następujących kategorii częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

Reakcje związane z infuzją

W badaniach klinicznych (monoterapia i terapie skojarzone; N = 820) częstość występowania reakcji związanych z infuzją każdego stopnia wynosiła 46% podczas pierwszej infuzji daratumumabu, 2% podczas 2. infuzji, i 3% podczas następnych infuzji. Mniej niż 1% pacjentów miało reakcje stopnia 3 związane z infuzją podczas drugiej i następnych. Mediana czasu do wystąpienia reakcji wyniosła 1,4 godzin (zakres: 0,02 do 72,8 godzin). Częstość przerwania infuzji z powodu reakcji wyniosła 42%. Mediany czasów trwania infuzji dla pierwszej, drugiej i kolejnych infuzji wynosiły odpowiednio 7; 4,3 i 3,5 godzin. Ciężkie reakcje związane z infuzją (stopień 3) obejmowały skurcz oskrzeli, duszność, obrzęk krtani, obrzęk płuc, niedotlenienie i nadciśnienie tętnicze. Inne niepożądane reakcje związane z infuzją (każdego stopnia, $\geq 5\%$) to: zatkanie nosa, kaszel, dreszcze, podrażnienie gardła, wymioty i nudności (DARA ChPL).

Zakażenia

U pacjentów otrzymujących daratumumab w terapii skojarzonej i w schematach podstawowych stwierdzano zakażenia stopnia 3 lub 4 (DVd [DARA, BOR, DEX]: 21%, Vd [BOR, DEX]: 19%; DRd [DARA, LEN, DEX]: 27%, Rd [LEN, DEX]: 23%; DPd [DARA, pomalidomid, DEX]: 28%). Zapalenie płuc było najczęściej zgłaszanym w badaniach ciężkim zakażeniem (stopień 3 lub 4). Przerwanie leczenia stwierdzono u 2% do 5% pacjentów. Zakażenia zakończone

zgonem, głównie z powodu zapalenia płuc i posocznicy, stwierdzono w badaniach u 0,8% do 2% pacjentów (DARA ChPL).

Hemoliza

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

Tab. 26. Tabelaiczny wykaz działań niepożądanych u pacjentów z PCM leczonych daratumumabem (DARA ChPL).

Działania niepożądane	Kategoria częstości	Częstość(%)	
		Wszystkie stopnie	Stopień 3-4
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Zapalenie płuc [^]	Bardzo często	16	10
Zakażenie górnych dróg oddechowych [^]		52	5
Grypa	Często	5	1 [†]
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Neutropenia	Bardzo często	44	37
Trombocytopenia		37	23
Niedokrwistość		31	16
Linfopenia		10	8
Zaburzenia układu nerwowego			
Obwodowa czuciowa neuropatia	Bardzo często	20	2 [†]
Ból głowy	Bardzo często	13	<1 [†]
Zaburzenia serca			
Migotanie przedsionków	Często	3	1
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Kaszel [^]	Bardzo często	31	<1 [†]
Duszność [^]		22	3
Zaburzenia żołądka i jelit			
Biegunka	Bardzo często	34	4
Nudności		22	1 [†]
Wymioty		15	1 [†]
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Skurcze mięśni	Bardzo często	18	<1 [†]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Zmęczenie	Bardzo często	34	5
Gorączka		20	1 [†]
Obrzęk obwodowy [^]		19	1 [†]
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			
Reakcje związane z infuzją [†]	Bardzo często	48	6 [†]

[^] wskazuje zbiorczy termin; [†] brak stopnia 4; [†] reakcje związane z infuzją obejmują określone przez badaczy terminy związane z infuzją, patrz poniżej.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Obecnie w Polsce leczenie szpiczaka plazmocytozy daratumumabem nie jest refundowane zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (MZ).

3.2.1 Warunki refundacji dla daratumumabu

Oceniana technologia ma być dostępna w ramach programu lekowego - patrz tabele poniżej oraz aneks (rozdz. 6).

Tab. 27. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	[REDACTED]
Poziom odpłatności	[REDACTED]
Grupa limitowa	[REDACTED]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

Tab. 28. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	[REDACTED]
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[REDACTED]
Monitorowanie w programie	[REDACTED]

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej

Komisja Europejska przyznała daratumumabowi status leku sierociego w szpiczaku plazmocytoowym. W kwietniu 2016 Komisja powtórnie rozpatrzyła status daratumumabu jako leku sierociego i zadecydowała o utrzymaniu statusu leku sierociego (EU/3/13/1153). Niemniej obecnie w Polsce leki stosowane w leczeniu chorób sierocych podlegają takim samym przepisom i procedurom co pozostałe leki. W trakcie przygotowywania jest Narodowy Plan dla Chorób Rzadkich (NPCR).

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania daratumumabu ze środków publicznych w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego w ramach nowego programu lekowego.

Daratumumab wykazuje całkowicie nowy mechanizm działania leku w odniesieniu do obecnie zarejestrowanych leków w terapii PCM. Daratumumab jest pierwszym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1κ, które łączy się z białkiem CD38 prezentowanym w dużej ilości na powierzchni komórek nowotworowych szpiczaka plazmocytoowego, a także na innych rodzajach komórek i tkanek w różnych poziomach. Białko CD38 ma wiele funkcji, takich jak: receptor pośredniczący w adhezji komórek, przenoszenie sygnałów i aktywność enzymatyczna. Poprzez specyficzne oddziaływanie na komórki szpiczakowe CD38+, dzięki nowemu mechanizmowi działania, daratumumabu jest w stanie indukować śmierć tych komórek poprzez różne mechanizmy immunologiczne i apoptozę (DARA ChPL).

Daratumumab nie jest obecnie refundowany w żadnej grupie limitowej.

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

Obecnie istnieje program lekowy leczenia opornego lub nawrotowego PCM dla lenalidomidu.

Do programu lekowego dla lenalidomidu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim w wieku 18 lat i powyżej, u których spełniony jest co najmniej jeden z warunków:

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

Obecnie obie te grupy pacjentów nie mają dostępu do nowoczesnego leczenia ze względu na brak refundacji nowych leków w analizowanych wskazaniach.

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

W Analizie klinicznej wykazano, że stosowanie daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do dotychczas refundowanego bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem (brak możliwości wiarygodnego porównania z bendamustyną) – spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy zezwalających na utworzenie nowej grupy limitowej (Analiza kliniczna, Ustawa refundacyjna).

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

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

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

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

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.” (Ustawa refundacyjna).

Dla analizowanego problemu decyzyjnego nie zachodzą okoliczności wskazane w art. 13.3 ustawy refundacyjnej – wykazano przewagę daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem nad bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem (brak możliwości wiarygodnego porównania z bendamustyną) – patrz Analiza kliniczna. Odsetek PFS w 12. miesiącu wyniósł 60,7% w grupie DARA i 26,9% w grupie kontrolnej, a hazard względny (ang. *hazard ratio*, HR) w odniesieniu do progresji lub zgonu oszacowano na 0,39 [95%CI: 0,28;

0,53], $p < 0,001$. Całkowity odsetek odpowiedzi był istotnie wyższy w grupie DARA w porównaniu z grupą kontrolną (82,9% vs 63,2%, $p < 0,001$; CASTOR).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

3.2.4 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Daratumumab niedawno został oceniony przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) – patrz tabela poniżej.

RDTL ma umożliwić pacjentom dostęp do leków, które nie są refundowane w danym wskazaniu. Minister zdrowia będzie mógł wydać indywidualną zgodę na pokrycie kosztów takich leków, jeśli:

- będą one niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjentów,
- ich użycie będzie uzasadnione i poparte wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej oraz
- u pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania dostępne technologie medyczne.

AOTMiT uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, daratumumabu we wskazaniu: szpiczak plazmocytozy (ICD10: C90.0). **Zdaniem Rady należy w przyszłości rozważyć ocenę zasadności objęcia refundacją daratumumabu (w monoterapii i w terapii skojarzonej) w ramach programu lekowego.**

Tab. 34. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii daratumumabem.

Nr i data wy-dania	Uchwała/ Stanowisko/ Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Zlecenie MZ nr 126/2017 – Darzalex, daratumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka 400 mg/20 ml, we wskazaniu: szpiczak plazmocytowy (ICD: C90.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych	W trakcie opracowywania	W trakcie opracowywania
Zlecenie MZ nr 116/2017 – Darzalex, daratumumab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka 400 mg/20 ml, we wskazaniu szpiczak plazmocytowy (ICD-10 C90.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych: Opinia Rady Przejrzystości nr 322/2017 z dnia 2 października 2017 r. oraz Opinia Agencji nr 1/2017 z dnia 6 października 2017	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku DARZALEX (daratumumab) we wskazaniu: szpiczak plazmocytowy (ICD10: C90.0).</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Darzalex (daratumumab) zarejestrowany jest do stosowania w dwóch sytuacjach klinicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> w monoterapii u dorosłych z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia, w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię. <p>W obu wskazaniach rejestracyjnych terapia dotyczy chorych na szpiczaka mnogiego, który jest trzecią pod względem liczby nowych zarejestrowanych przypadków chorobą nowotworową układu limfoidalnego u dorosłych w Polsce. Według zaleceń NOCN, które oparte są o najnowsze dane kliniczne, bez analizy uwarunkowań farmakoeconomicznych, w leczeniu pierwszego rzutu wykorzystywane są cytostatyki w skojarzeniu z bortezomibem lub bortezomib w skojarzeniu z lenalidomidem i dexamethasonem. U chorych, u których uzyskano odpowiedź dokonuje się autologicznego przeszczepu szpiku kostnego z leczeniem podtrzymującym. Leczenie umożliwia uzyskanie remisji, wydłużenie przeżycia wolnego od choroby oraz przeżycia całkowitego, najczęściej nie prowadzi jednak do trwałego wyleczenia. Przy późnych nawrotach ponawia się schemat stosowany w pierwszej linii, w przypadkach opornych NOCN zaleca stosowanie leków immunomodulujących (daratumumab, karfilzomib, pomalidomid, elotuzumab, ixazomib), żaden z nich nie jest</p>	<p>Opinia: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Darzalex (daratumumab) we wskazaniu: szpiczak plazmocytowy (ICD10: C90.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p>Uzasadnienie opinii (dotyczy DARA w monoterapii): Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, uważa, że dostępne dowody nie są wystarczające aby jednoznacznie stwierdzić skuteczność wnioskowanej technologii względem komparatorów. Brak jest randomizowanych badań klinicznych, gdzie omawiana technologia byłaby porównywana z aktywnym leczeniem, z placebo czy też z opieką paliatywną. Dostępne są wyłącznie jednostronne badania kliniczne, co w ocenie zarówno Rady Przejrzystości jak i Prezesa Agencji, nie stanowi podstawy wiarygodnego wnioskowania o efektywności klinicznej leku. Aczkolwiek należy zaznaczyć, że wyniki wskazują na pozytywny wpływ stosowania daratumumabu na przebieg choroby. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa w zależności od badania wynosił: 29,2% - Lonial 2016; 36% - Lokhorst 2015; 60% - Lida 2017. Najlepszy wynik uzyskano w badaniu, które zostało przeprowadzone w populacji japońskiej liczącej jedynie 9 pacjentów. Do pozostałych badań włączono większą i bardziej zróżnicowaną populację pacjentów, dlatego też ich wyniki należy traktować jako bliższe możliwej skuteczności Darzalexu w rzeczywistej praktyce klinicznej w naszym kraju.</p> <p>Zgodnie z wytycznymi klinicznymi za leki stosowane w omawianym wskazaniu należy uznać: Emplititi (elotuzumab),</p>

	<p>obecnie refundowany w Polsce. Konsekwencją progresji choroby i oporności na leczenie jest zgon chorego.</p> <p>Darzalex (daratumumab) był oceniany w badaniach klinicznych odpowiadających sytuacjom klinicznym odzwierciedlonym we wskazaniach rejestracyjnych.</p> <p>Daratumumab w monoterapii u dorosłych z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, których wcześniej jsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia był oceniany w badaniu jednoramiennym Lonial 2016. W badaniu wykazano, że w tej populacji chorych zastosowanie daratumumabu przyniosło odpowiedź u 29% chorych, mediana czasu do progresji wyniosła 3,7 miesiąca. Po upływie roku od rozpoczęcia leczenia żyło 64,8% chorych. Ze względu na brak ramienia kontrolnego nie jest możliwego oszacowanie przeżyć, jakie można uzyskać w takiej sytuacji klinicznej przy zastosowaniu standardowych metod leczenia. Brak jest czynników predykcyjnych pozwalających wyodrębnić podgrupę chorych odnoszącą korzyść z leczenia daratumumabem.</p> <p>Daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię oceniany był w badaniu Dimopoulos 2016. W badaniu tym wykazano znacząco wyższy odsetek odpowiedzi u chorych leczonych daratumumabem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w porównaniu z ramiem kontrolnym (lenalidomid, dexamethason): 92,9% vs. 76,4%. Po 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia odsetek chorych bez progresji wynosił 83,2% vs. 60,1% w ramieniu kontrolnym. Podobny zysk w zakresie odsetka odpowiedzi i czasu do progresji wykazano w badaniu MM13004, w którym oceniano daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem. Zdaniem Rady we wskazaniu tym można mieć wątpliwości, czy lek spełnia kryterium terapii ratunkowej.</p> <p>Stosowanie daratumumabu wiąże się ze stosunkowo wysoką toksycznością. Do bardzo częstych działań niepożądanych wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Darzalex należą: zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, limfopenia, obwodowa neuropatia, ból głowy, kaszel, duszność, biegunka, nudności, wymioty, skurcze mięśni, zmęczenie, gorączka, obrzęk obwodowy, reakcje związane z infuzją. Ze względu na dużą częstość ciężkich działań niepożądanych Darzalex podlega dodatkowemu monitorowaniu EMA.</p> <p>W monoterapii u dorosłych z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, których wcześniej jsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia wydłużenie mediany czasu do progresji o (średnio) 3,7 miesiąca, wiąże się z wysokim ryzykiem wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. Brak jest wiarygodnych dowodów naukowych pozwalających ocenić wpływ zastosowania daratumumabu na przeżycie w porównaniu ze stosowanymi i obecnie w Polsce strategiami leczenia.</p> <p>Zastosowanie daratumumabu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię przynosi istotną korzyść w zakresie czasu do progresji choroby (badania MM13003 i MM13004). Dane dotyczące długoterminowych przeżyć całkowitych z badań MM13003 i MM13004 nie są jednak dostępne, a dotychczasowa obserwacja sięgająca 12 miesięcy nie wykazała istotnych klinicznie różnic skojarzenia daratumumabu z leczeniem standardowym, tj.</p>	<p>Kyprolis (karfilzomib), Ninlaro (iksazomib), Farydak (panobinostat), Imnovid (pomalidomid). Produkty Lecznicze Imnovid (pomalidomid) oraz Farydak (panobinostat) zostały oceniane przez Agencję, dlatego też były dostępne dla nich dane kosztowe. Oszacowano więc koszt jednego cyklu leczenia tymi substancjami. Uwzględniono wyłączenie koszt zakupu leków wnioskowanych (bez pozostałych leków, jeśli stosuje się leczenie skojarzone). Wyniki wskazują na to, że stosowanie Farydaku oraz Imnovidu jest tańsze od technologii wnioskowanej.</p>
--	--	---

	<p>lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem (Bhatnagar V, The Oncologist 2017). Zważywszy na stosunkowo wysoką częstość działań niepożądanych daratumumabu finansowanie tego leku wydaje się przedwczesne.</p> <p>Porównanie kosztów leczenia daratumumabu z innymi lekami jest trudne ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących te terapie. Koszt daratumumabu w jednym cyklu leczenia jest około [...] niż koszt jednego cyklu pomalidomidu i około [...] niż panobinostat.</p> <p>Opracowanie AOTMiT w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych wskazuje, że przy założeniu, że pacjenci z grupy docelowej będą leczeni 3 cyklami daratumumabu w monoterapii u dorosłych z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, których wcześniej szło leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia potencjalne obciążenie finansowe dla płatnika wyniesie około [...].</p> <p>Zastosowanie 3 cykli leczenia nie jest jednak zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego, który zaleca stosowanie leku do progresji. Zdaniem Rady u chorych, u których uzyskano odpowiedź powinno zastosować się większą liczbą cykli. Finansowanie daratumumabu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem we wcześniejszych liniach leczenia (bortezomib i lenalidomid są dostępne w Polsce) wiązałoby się ze znacznie wyższymi kosztami.</p> <p>Alternatywne technologie dla monoterapii u dorosłych z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, których wcześniej szło leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia obejmują inne leki immunomodulujące (karfilzomib, pomalidomid, elotuzumab, ixazomib). Żaden z tych leków nie jest obecnie finansowany w Polsce. Pomalidomid i panobinostat były oceniane przez AOTMiT i uzyskały negatywną rekomendację Prezesa ze względu na niezadawalającą efektywność kosztową. Tym samym, w aktualnej sytuacji refundacyjnej realną alternatywę stanowi paliatywna chemioterapia i leczenie wspomagające (opieka paliatywna), których bezpieczeństwo jest dobrze poznane, ograniczenie stanowi natomiast ich relatywnie niewielka skuteczność w przypadkach oporności na wcześniejsze linie leczenia.</p> <p>Alternatywą dla zastosowania daratumumabu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię jest z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem dostępne w Polsce w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii (bortezomid) lub w ramach programu leczenia chorych na szpiczaka mnogiego. Leczenie przy zastosowaniu lenalidomidu i deksametazonu lub bortezomibu i deksametazonu jest bardziej bezpieczne lecz mniej skuteczne (w odniesieniu do odsetka odpowiedzi i czasu do progresji) w porównaniu z terapią trójlekową.</p> <p>Zdaniem Rady należy w przyszłości rozważyć ocenę zasadności objęcia refundacją w ramach programu lekowego, w obu omawianych wskazaniach.</p>	
--	---	--

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

Wcześniejsze uchwały/ stanowiska/ rekomendacje/ opinie AOTMiT dotyczące innych terapii stosowanych w szpiczaku plazmocytozy przedstawiono poniżej. Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia odpowiednich zleceń (dostęp 16.11.2017 r.):

- stronę internetową AOTMiT ze zleceniami MZ – <http://bipold.aotm.gov.pl/>;
- stronę internetową Get Medi ze zleceniami MZ – <https://getmedi.pl/medi.pro/procesy-refundacyjne-zlecenia-MZ/>;
- stronę internetową AOTMiT ze zleceniami MZ – <http://bipold.aotm.gov.pl/>;
- dodatkowo wyszukiwanie prowadzono w wyszukiwarce google – <https://www.google.pl/>.

Tab. 35. Wcześniejse uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii w PCM.

Nr i data wy-dania	Uchwała/ Stanowisko / Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTWAOTMiT
<p>Zlecenie MZ nr 038/2017 – pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0):</p> <p>Stanowiska Rady Przejrzystości nr 50/2017 z dnia 29 maja 2017 r., nr 51/2017 z dnia 29 maja 2017 r., nr 52/2017 z dnia 29 maja 2017 r., nr 53/2017 z dnia 29 maja 2017 r.; Rekomendacja nr 31/2017 z dnia 2 czerwca 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Imnovid (pomalidomid): kaps. twarde, 1 mg, 21 kaps., kod EAN 5909991185589, kaps. twarde, 2 mg, 21 kaps., kod EAN 5909991185596, kaps. twarde, 3 mg, 21 kaps., kod EAN 5909991185602, kaps. twarde, 4 mg, 21 kaps., kod EAN 5909991185619, w ramach programu lekowego „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)”.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego lek Imnovid (pomalidomid) jest przeznaczony do stosowania, w kombinacji z deksametazonem, w pierwotnie opornej lub nawrotowej postaci szpiczaka mnogiego, u pacjentów dorosłych, uprzednio leczonych co najmniej dwoma schematami chemioterapii, zawierającymi lenalidomid i bortezomib, u których nastąpiła progresja choroby. Wskazanie to oparte jest na wynikach jednego badania randomizowanego, w którym efekty pomalidomidu w kombinacji z niską dawką deksametazonu porównano z efektami deksametazonu w wysokich dawkach, przy czym połowie pacjentów biorących udział w badaniu testowane leczenie stosowano jako co najmniej piątą linię leczenia. W badaniu tym pomalidomid z niską dawką deksametazonu, w porównaniu z monoterapią wysoką dawką deksametazonu, przedłużał medianę czasu do progresji choroby z 1,9 miesiąca do 4 miesięcy, a medianę czasu przeżycia z 8,1 do 13,1 miesiąca, przy czym efekt leczenia nie był uzależniony od liczby i rodzaju uprzednio stosowanych terapii (San Miguel i wsp., Hematologica 100(10);2015). Nie przedstawiono dokładnych danych na temat liczby pacjentów z badania MM-003, którzy przeszli z grupy deksametazonu na terapię pomalidomidem w połączeniu z deksametazonem.</p> <p>W Polsce schematy zawierające lenalidomid są stosowane w drugiej lub dalszych, a schematy zawierające bortezomib w trzeciej lub dalszych liniach leczenia szpiczaka mnogiego. W kolejnych liniach leczenia tej choroby finansowane są także talidomid, bendamustyna, melfalan i cyklofosfamid, przy czym żaden z tych leków nie jest stosowany w ramach programu lekowego.</p> <p>Wartość ICUR (z perspektywy NFZ) dla pomalidomidu, uwzględniająca i nieuwzględniająca RSS, znajduje się znacznie powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Racjonalna ocena miejsca, jakie powinien zająć pomalidomid w terapii szpiczaka mnogiego i ewentualnej celowości finansowania</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> Imnovid (pomalidomid), kaps. twarde, 1 mg, 21 kaps.; kod EAN 5909991185589; Imnovid (pomalidomid), kaps. twarde, 2 mg, 21 kaps.; kod EAN 5909991185596; Imnovid (pomalidomid), kaps. twarde, 3 mg, 21 kaps.; kod EAN 5909991185602; Imnovid (pomalidomid), kaps. twarde, 4 mg, 21 kaps.; kod EAN 5909991185619; <p>w ramach programu „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)”.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>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.</p> <p>Przedstawiona analiza ekonomiczna wskazuje, że wnioskowana technologia, nawet po uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka, w porównaniu z deksametazonem w wysokich dawkach jest nieefektywna kosztowo. Dodatkowo model ekonomiczny został oparty na analizie klinicznej, którą cechują znaczne ograniczenia, do których należy między innymi i fakt, że deksametazon nie jest jedyną refundowaną opcją terapeutyczną we wnioskowanym wskazaniu. Dlatego też oprócz porównania z deksametazonem (w monoterapii), wnioskodawca powinien przeprowadzić porównanie pośrednie pomalidomidu ze schematami opartymi na talidomidzie, bendamustynie, melfalanie i cyklofosfamidzie, stanowiące technologie opcjonalne do oceny. Pomimo niepewności co do wiarygodności oraz mając na uwadze ograniczenia metodologiczne porównań pośrednich, niniejsze porównanie dałoby pełniejszy obraz efektywności klinicznej i kosztowej, a także miejsca pomalidomidu w terapii nawrotowego, opornego szpiczaka mnogiego w stosunku do aktywnej terapii.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

	tego leku, w ramach programu lekowego, wymaga przedstawienia przez wnioskodawcę wyników porównań skuteczności tego leku i wspomnianych stosowanych w Polsce terapii alternatywnych.	
<p>Zlecenie MZ nr 146/2016 – panobinostat w leczeniu opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD- 10 C90.0):</p> <p>Stanowiska Rady Przejrzystości nr 90/2016 z dnia 22 sierpnia 2016 roku, nr 91/2016 z dnia 22 sierpnia 2016 roku, nr 92/2016 z dnia 22 sierpnia 2016 roku; Rekomendacja nr 53/2016 z dnia 26 sierpnia 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Farydak (panobinostat): kaps. twarda, 10 mg, 6 kaps., kod EAN 5909991231545, kaps. twarda, 15 mg, 6 kaps., kod EAN 5909991231590, kaps. twarda, 20 mg, 6 kaps., kod EAN 5909991231620, we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym i (lub) opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytozy (mnogim), którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący, w ramach programu lekowego „Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (mnogiego) (ICD-10 C90.0)”.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Dowody naukowe umiarkowanej jakości wskazują na skuteczność panobinostatu w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w wydłużeniu czasu przeżycia wolnego od progresji. Natomiast dotychczasowe wyniki dotyczące wydłużenia przeżycia całkowitego są niepewne i wymagają dalszych obserwacji. Brak jest badań dotyczących jakości życia chorych, co jest szczególnie istotne w tym przypadku, ponieważ lek wywołuje częste i poważne działania niepożądane. Cena produktu prowadzi do przekroczenia progu efektywności kosztowej, a jego refundacja spowodowałaby znaczne obciążenie budżetu nawet przy uwzględnieniu proponowanego RSS. HAS w rekomendacji z 2016 roku określiła rzeczywistą korzyść leku jako umiarkowaną, a w ramach poprawy rzeczywistej korzyści (ASMR), z uwagi na wysoką toksyczność i brak przekonujących dowodów na skuteczność, uznano, że lek nie dostarcza żadnej poprawy (ASMR V) u dorosłych pacjentów we wnioskowanym wskazaniu. Lek jest refundowany jedynie w dwóch krajach UE i EFTA o wyższych od Polski PKB per capita (Norwegia, Niemcy). Finansowanie leku na podstawie dotychczasowych wyników badań naukowych i na warunkach cenowych zaproponowanych przez wnioskodawcę należy uznać za przedwczesne.</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Farydak (panobinostat) w ramach programu lekowego „Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (mnogiego) (ICD-10 C90.0)”.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości stwierdza, że objęcie refundacją leku Farydak na podstawie dostępnych wyników badań i na warunkach cenowych zaproponowanych przez wnioskodawcę byłoby niezasadne.</p> <p>Analiza kliniczna wskazuje, że w porównaniu do schematu bortezomib+deksametazon oceniana technologia medyczna powoduje istotne statystycznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, jednakże nie powoduje istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia całkowitego. Brak jest badań dotyczących oceny jakości życia chorych w rozważanej populacji chorych, co jest ważne w przypadku omawianego leku, który wywołuje częste i poważne działania niepożądane, takie jak m.in. neutropenia, małopłytkowość i hipokaliemia.</p> <p>Francuska agencja Haute Autorité de Santé w rekomendacji z 2016 roku uznała, że stosowanie leku Farydak nie wiąże się z poprawą rzeczywistej korzyści pacjentów we wnioskowanym wskazaniu. Niemieckie Gemeinsame Bundesausschuss w 2016 roku uznało, że zakres wartości dodanej panobinostatu w ocenianym wskazaniu jest niewymierny.</p> <p>W porównaniu ze schematem bortezomib+deksametazon oceniana terapia jest nieefektywna kosztowo - nawet przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Wyniki porównania wskazującego na efektywność kosztową ocenianego schematu względem terapii lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem należy traktować z ostrożnością, gdyż bazują na wynikach porównania pośredniego, w których nie wykazano istotnych statystycznie różnic. Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na znaczny wzrost wydatków płatnika, wynoszący od 19 mln zł do 22 mln zł rocznie.</p> <p>Lek jest refundowany jedynie w dwóch, na 31 wskazanych, krajach UE i EFTA, które mają wyższy od Polski poziom PKB per capita.</p>
<p>Zlecenie MZ nr 054/2015 – fosforan etopozydu we wskazaniach zakwalifikowanych do kodów ICD- 10, m.in. C.90:</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 64/2015 z dnia 7 maja 2015 r.; Rekomendacja nr 38/2015 z dnia 7 maja 2015 r. Prezesa Agencji</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Fosforan etopozydu - podanie leku zawierającego substancję czynną fosforan etopozydu dla pacjentów, którzy wykazują objawy nietolerancji etopozydu lub inne przeciwwskazania do leków zawierających tę substancję czynną we</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie leku zawierającego substancję czynną fosforan etopozydu dla pacjentów, którzy wykazują objawy nietolerancji etopozydu lub inne przeciwwskazania do leków zawierających tę substancję czynną, jako świadczenie gwarantowane pod warunkiem tymczasowego objęcia refundacją na okres jednego roku lub dwóch lat i zweryfikowania na podstawie zebranych</p>

<p>Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>wskazaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10² jako świadczenia gwarantowanego, realizowanego m.in. w szpiczaku mnogim.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Dowody naukowe wskazują, iż pacjenci, u których występuje nadwrażliwość na etopozyd, mogą być bezpiecznie leczeni fosforanem etopozydu. Na podstawie badań biorównoważności, nie wykazano istotnych różnic dla etopozydu i fosforanu etopozydu. Dowody naukowe nie wykazały różnicy w częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy etopozydem a fosforanem etopozydu.</p>	<p>danych klinicznych i kosztowych ponownej oceny zasadności finansowania ocenianej terapii ze środków publicznych.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dostępne dowody naukowe potwierdzają biorównoważność wnioskowanej substancji z etopozydem.</p> <p>Aktualnie refundowany etopozyd występuje w czystej formie, która jest trudno rozpuszczalna w wodzie. U części osób przyjmujących etopozyd w tej formie, występują ciężkie reakcje nadwrażliwości uniemożliwiające kontynuację leczenia. Natomiast substancja wnioskowana jest łatwo rozpuszczalną solą. Zamiana czystej formy na sól etopozydu zmniejsza częstość występowania reakcji alergicznych na etopozyd. Finansowanie wnioskowanego leku może pozwolić na kontynuację leczenia, u osób z objawami nietolerancji etopozydu. Dodatkowo zamiana czystej formy na sól etopozydu pozwala na skrócenie czasu aplikacji leku poprzez stosowanie wyższych stężeń (ta sama dawka leku w mniejszych objętościach).</p> <p>Prezes Agencji, w związku z brakiem dowodów naukowych wysokiej jakości, które uzasadniłyby bezwarunkową refundację, wskazuje na konieczność ewaluacji terapii po roku od objęcia finansowaniem wnioskowanego świadczenia. Zebrane dane kosztowe oraz dane dotyczące rzeczywistej efektywności klinicznej, pozwolą na dokładniejszą ocenę omawianej technologii medycznej.</p>
<p>Zlecenie MZ nr 159/2014 – dokсорubicyna liposomalna niepegylowana w rozpoznaniu określonym kodem ICD-10: C49.9, Tkanka łączna i inne tkanki miękkie, umiejscowienie nieokreślone; C90.0 Szpiczak mnogi, Choroba Kahlera, Szpiczakowatość:</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 247/2014 z dnia 18 sierpnia 2014 r.; Rekomendacja nr 197/2014 z dnia 18 sierpnia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie dokсорubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C49.9 (nowotwór złośliwy: tkanka łączna i tkanka miękka, niekreślone) oraz C90.0 (szpiczak mnogi), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska (przedstawiono dla PCM):</p> <p>Odnaleziono 21 publikacji przedstawiających międzynarodowe i polskie zalecenia leczenia szpiczaka mnogiego (lata 2011-2014). Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, w leczeniu pierwszej linii szpiczaka mnogiego, niekwalifikującego się do przeszczepu komórek krwiotwórczych lub chemioterapii wyskokodawkowej, najczęściej zaleca się stosowanie schematów opartych na melfalanie, w następnej kolejności bortezomibie, talidomidzie i lenalidomidzie. Żadne z wytycznych nie uwzględniają zastosowania dokсорubicyny liposomalnej niepegylowanej w leczeniu szpiczaka mnogiego.</p> <p>Większość wytycznych uwzględnia natomiast zastosowanie dokсорubicyny liposomalnej pegylowanej w leczeniu postaci nawrotowych i opornych szpiczaka plazmocytozy w schemacie dwulekowym z bortezomibem. Dokсорubicyna liposomalna pegylowana jest refundowana w tym wskazaniu.</p> <p>Nie odnaleziono badań klinicznych, przeglądów systematycznych ani metaanaliz dotyczących stosowania dokсорubicyny liposomalnej niepegylowanej w szpiczaku mnogim.</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie dokсорubicyny liposomalnej niepegylowanej w wymienionych wskazaniach z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie dokсорubicyny liposomalnej niepegylowanej w wymienionych wskazaniach z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Nie odnaleziono badań randomizowanych wskazujących na skuteczność wnioskowanej substancji w terapii szpiczaka mnogiego, nowotworów złośliwych tkanki łącznej i tkanki miękkiej ani rekomendacji finansowych dla dokсорubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach C49.9 i C90.0.</p> <p>Odnaleziono rekomendacje kliniczne nie uwzględniające zastosowania dokсорubicyny liposomalnej niepegylowanej w terapii omawianych wskazań. Zidentyfikowane wytyczne dotyczące leczenia postaci nawrotowych i opornych szpiczaka mnogiego wymieniają zastosowanie dokсорubicyny liposomalnej pegylowanej w schemacie dwulekowym z bortezomibem. Dokсорubicyna liposomalna pegylowana jest refundowana w tym wskazaniu.</p> <p>W opinii ekspertów klinicznych brak jest uzasadnienia do finansowania ze środków publicznych wnioskowanej substancji w leczeniu nowotworów złośliwych tkanek miękkich.</p>

<p>Zlecenie MZ nr 070/2014 – bortezomib w leczeniu szpiczaka mnogiego:</p> <p>Stanowiska Rady Przejrzystości nr 172/2014 z dnia 9 czerwca 2014 r., nr 173/2014 z dnia 9 czerwca 2014 r.; Rekomendacja nr 146/2014 z dnia 9 czerwca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Velcade proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1/3,5 mg, 1 ampulka, EAN: 5909990000890, 5909990646968, w skojarzeniu z deksametazonem (schemat VD) lub deksametazonem i talidomidem (schemat VTD) we wskazaniu: indukcja leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Średniej jakości dowody naukowe, o wartości 3 punkty w skali Jadad oraz rekomendacje i wytyczne kliniczne, potwierdzają zasadność stosowania wnioskowanej technologii w wymienionym wskazaniu. Podkreślają to również w swoich opiniach eksperci. Proponowane we wniosku schematy leczenia z uwzględnieniem bortezomibu cechuje [...] w porównaniu z komparatorami dla wnioskowanej technologii. Także analiza działań niepożądanych wskazuje [...] ujętych we wniosku schematów postępowania terapeutycznego.</p> <p>Należy zwrócić uwagę, że niezależnie od wyższej w zakresie wielu analizowanych parametrów, efektywności klinicznej stosowania bortezomibu w schemacie z talidomidem i deksametazonem, technologia ta przy założonej liczebności populacji chorych, u których może być ona zastosowana, spowoduje dla płatnika publicznego [...] na leczenie w stosunku do kosztów ponoszonych przy obecnie stosowanych komparatorach w wymienionym wskazaniu. [...]</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <p>Velcade (bortezomib), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg, 1 fiol.;</p> <p>Velcade (bortezomib), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg, 1 fiol.;</p> <p>w istniejącej grupie limitowej, w ramach realizowanego już programu lekowego, ale poszerzonego o stosowanie bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem (schemat VD) lub deksametazonem i talidomidem (schemat VTD) w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że dostępne dowody naukowe potwierdzają efektywność kliniczną bortezomibu stosowanego we wnioskowanym wskazaniu. Proponowane schematy leczenia z uwzględnieniem bortezomibu cechuje w porównaniu z przyjętymi komparatorami wyższa lub porównywalna skuteczność kliniczna oraz korzystniejszy lub porównywalny profil działań niepożądanych.</p> <p>Za finansowaniem wnioskowanej technologii przemawiają również stanowiska polskich ekspertów klinicznych oraz odnalezione rekomendacje i wytyczne kliniczne.</p> <p>Prezes przychylił się do sugestii Rady Przejrzystości dotyczącej [...].</p>
<p>Zlecenie MZ nr 053/2014 – bendamustyn hydrochloridum we wskazaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C90-szpiczak mnogi i nowotwory złośliwe z komórek plazmatycznych, C90.0-szpiczak mnogi, C90.1-białaczka plazmatycznokomórkowa, C90.2-pozaszpiczkowa postać szpiczaka w drugiej i następnych liniach leczenia:</p> <p>Opinia Rady Przejrzystości nr 54/2014 z dnia 24 marca 2014 r.</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie produktów leczniczych Levact (bendamustyn hydrochloridum), ujętych w części C wykazu leków refundowanych „Leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym,” jako substancji stosowanych w drugiej i następnych liniach leczenia we wskazaniach zakwalifikowanych do kodów ICD10: C90, C90.1 i C90.2 (a zatem we wskazaniach odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego). Lek powinien być dostępny dla chorych bezpłatnie. Lek znajduje się w grupie limitowej Bendamustyna.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Pozbóm dowodów naukowych potwierdzających skuteczność bendamustyny w wymienionych wskazaniach jest niski. Brak jest badań porównawczych w innych niż pierwsza linia leczenia szpiczaka mnogiego. Odnalezione jednoramienne badania dla bendamustyny wskazują, że podejmowane są próby zastosowania jej w późniejszych etapach choroby. Zdaniem ekspertów klinicznych lek</p>	

	<p>jest skuteczny i znajduje zastosowanie u wybranych chorych, przede wszystkim w terapii II rzutu (i dalszych) szpiczaka mnogiego i nowotworów złośliwych z komórek plazmatycznych, w przypadku oporności na wcześniejsze stosowane leczenie. Podobne stanowisko wyrażono już wcześniej w opinii Rady i rekomendacji Prezesa Agencji z dnia 21 października 2013 r.</p>	
<p>Zlecenie MZ nr 325/2013 – plerixafor do zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotocznych do krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia pacjentom z chłoniakiem lub szpiczakiem nogim, u których mobilizacja tych komórek jest niewystarczająca” (ICD- 10: C81-85, C90):</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 266/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.; Rekomendacja nr 182/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją leku Mozobil (plerixafor) w ramach programu lekowego: „Pleryksafor w skojarzeniu z G-CSF dla zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia tym pacjentom z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, u których mobilizacja tych komórek innymi metodami jest niewystarczająca. (ICD- 10: C81-85, C90)”.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Rada nie neguje wyników badań naukowych, wskazujących na skuteczność pleryksaforu w mobilizacji krwiotwórczych komórek macierzystych, ale uważa, że efektywność kosztowa stosowania tego preparatu w populacjach chorych z wymienionymi wskazaniami, analizowanych w ramach badań randomizowanych, jest niewystarczająca.</p> <p>Rada nie znajduje również uzasadnienia dla utworzenia odrębnego programu lekowego wyłącznie dla stosowania pleryksaforu, który stanowi jedynie element w skojarzonym leczeniu mającym na celu lepszą mobilizację HSC u chorych, u których była ona niewystarczająca przy zastosowaniu innych schematów terapeutycznych.</p> <p>Stosowanie pleryksaforu (PXF) w skojarzeniu z G-CSF wymaga opracowania szczegółowego algorytmu postępowania klinicznego, diagnostycznego i terapeutycznego pozwalającego na precyzyjne zdefiniowanie i zawężenie grupy chorych ze wskazaniami do wykorzystania tego preparatu, celem zwiększenia efektywności oraz obniżenia kosztochłonności wnioskowanej technologii dla płatnika publicznego. Określone przez wnioskodawcę kryteria włączenia i wyłączenia chorych do programu nie spełniają tego warunku.</p> <p>Podstawą do utworzenia programu lekowego powinien być cały algorytm wymienionego wyżej postępowania, z uwzględnieniem kryteriów zastosowania PXF, umożliwiających zawężenie populacji do grupy chorych, dla których są ku temu wskazania. Nie jest jasne na jakich zasadach organizacyjnych i finansowych miałyby być kontynuowana w ramach programu terapia przy użyciu PXF w terapii skojarzonej, z wykorzystaniem preparatów finansowanych w inny sposób.</p> <p>Wnioskodawca konstruując projekt programu założył użycie określonej liczby dawek PXF, a nie uzyskanie określonego efektu</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją leku Mozobil (plerixafor) w ramach programu lekowego: „Pleryksafor w skojarzeniu z G-CSF dla zwiększenia mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych do krwi obwodowej w celu ich pobrania, a następnie autologicznego przeszczepienia tym pacjentom z chłoniakiem lub szpiczakiem mnogim, u których mobilizacja tych komórek innymi metodami jest niewystarczająca. (ICD-10: C81-85, C90)”.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Prezes Agencji, przychyliając się do stanowiska Rady Przejrzystości nie neguje wyników badań naukowych, wskazujących na skuteczność pleryksaforu w mobilizacji krwiotwórczych komórek macierzystych, ale uważa, że efektywność kosztowa stosowania tego preparatu w populacjach chorych z wymienionymi i wskazaniami, analizowanych w ramach badań randomizowanych, jest niewystarczająca.</p> <p>Niezasadne jest tworzenie odrębnego programu lekowego wyłącznie dla stosowania pleryksaforu, który stanowi jedynie element w skojarzonym leczeniu mającym na celu lepszą mobilizację HSC u chorych, u których była ona niewystarczająca przy zastosowaniu innych schematów terapeutycznych.</p> <p>Stosowanie pleryksaforu (PXF) w skojarzeniu z G-CSF (ang. granulocyte colony-stimulating factor) wymaga opracowania szczegółowego algorytmu postępowania klinicznego, diagnostycznego i terapeutycznego, pozwalającego na precyzyjne zdefiniowanie i zawężenie grupy chorych ze wskazaniami do wykorzystania tego preparatu, w celu zwiększenia efektywności oraz obniżenia kosztochłonności wnioskowanej technologii dla płatnika publicznego. Określone przez wnioskodawcę kryteria włączenia i wyłączenia chorych z programu nie spełniają tego warunku.</p> <p>Ocena efektywności kosztowej stosowania preparatu we wnioskowanym wskazaniu nie wypada korzystnie, a proponowany instrument dzielenia ryzyka niewiele poprawia szacowane w analizie wnioskodawcy koszty refundacji.</p> <p>Podstawą do utworzenia programu lekowego powinien być cały algorytm wymienionego wyżej postępowania, z uwzględnieniem kryteriów zastosowania PXF, umożliwiających zawężenie populacji do grupy chorych, dla których są ku temu wskazania. Nie jest jasne na jakich zasadach organizacyjnych i finansowych miałyby być kontynuowana w ramach programu terapia przy użyciu PXF w terapii skojarzonej, z wykorzystaniem preparatów finansowanych w inny sposób.</p> <p>Wnioskodawca konstruując projekt programu założył użycie określonej liczby dawek PXF, a nie uzyskanie określonego efektu leczenia. W praktyce klinicznej może zaistnieć tendencja przedłużania leczenia do momentu osiągnięcia maksymalnych korzyści, co może podważyć wnioski wynikające z przeprowadzonych analiz przedłożonych przez wnioskodawcę. Zaproponowany RSS</p>

	<p>leczenia. W praktyce klinicznej może zaistnieć tendencja przedłużania leczenia do momentu osiągnięcia maksymalnych korzyści, co może podważyć wnioski wynikające z AE oraz AWB przedłożonej przez wnioskodawcę. [...] Powstanie również ryzyko niedostosowania określone j przez wnioskodawcę rocznej wielkości dostaw PXF w stosunku do potrzeb świadczeniobiorców. [...].</p> <p>Konieczne jest również prowadzenie dalszych badań dotyczących działań niepożądanych PXF, także w kontekście ryzyka stymulacji i namnażania komórek nowotworowych przy użyciu antagonistów CXCR4 (chemokine receptor type 4). Konieczne są dalsze obserwacje (analizy) i prace badawcze w tym zakresie.</p>	<p>tym bardziej nie będzie miał wówczas istotnego wpływu na zmniejszenie kwoty refundacji przedmiotowego produktu leczniczego.</p> <p>W przypadku stosowania przez lekarzy PXF w większych ilościach w celu maksymalizacji efektu terapeutycznego, istnieje zagrożenie, iż określona przez wnioskodawcę roczna wielkość dostaw PXF, nie będzie wystarczająca aby zaspokoić potrzeby świadczeniobiorców.</p> <p>Zwraca uwagę porównywalny w grupach plejksaforu (PXF) w skojarzeniu z G-CSF w porównaniu z placebo (PLC) + G-CSF, odsetek pacjentów z udanym zagnieżdżeniem, przy jednakowej także medianie dni do zagnieżdżenia oraz niemal identyczny procent chorych odczuwających się 12-miesięcznym okresem przeżycia.</p> <p>Konieczne jest również prowadzenie dalszych badań dotyczących działań niepożądanych PXF, także w kontekście ryzyka stymulacji i namnażania komórek nowotworowych przy użyciu antagonistów CXCR4 (chemokine receptor type 4). Konieczne są dalsze obserwacje (analizy) i prace badawcze w tym zakresie.</p>
<p>Zlecenie MZ nr 229/2013 – bendamustyna w leczeniu szpiczaka mnogiego i nowotworów złośliwych z komórek plazmatycznych: Stanowisko Rady Przejrzystości nr 220/2013 z dnia 21 października 2013 r.; Rekomendacja nr 143/2013 z dnia 21 października 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej „Levact (bendamustyna) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C90 oraz C90.1”.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Poziom dowodów naukowych potwierdzających skuteczność bendamustyny w wymienionych wskazaniach jest niski. Zdaniem ekspertów klinicznych lek jest jednak skuteczny i znajduje zastosowanie u wybranych chorych, przede wszystkim w terapii II rzutu szpiczaka mnogiego i nowotworów złośliwych z komórek plazmatycznych, w przypadku opóźnienia na wcześniejsze stosowane leczenie. Ograniczone wyniki analizy efektywności-kosztowej wskazują na akceptowalny koszt terapii.</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie bendamustyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C.90; C.90.1 - rozumianego, jako wchodzące w skład programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej „Levact (bendamustyna) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C90 oraz C90.1”.</p> <p>Poziom dowodów naukowych potwierdzających skuteczność bendamustyny w wymienionych wskazaniach jest niski. Brak jest badań porównawczych w innych niż pierwsza linia leczenia szpiczaka mnogiego. Pozostałe odnalezione jednoramienne badania dla bendamustyny wskazują, że podejmowane są próby zastosowania jej w późniejszych etapach choroby (w różnych dawkach, w różnych skojarzeniach). W dostępnych Agencji publikacjach dla badania rejestracyjnego Poernisch 2006 brak jest danych (m.in. analizy w podgrupach) wskazujących na efektywność kliniczną bendamustyny w populacji zgodnej z charakterystyką produktu leczniczego.</p> <p>Jednak zgodnym zdaniem ekspertów klinicznych oraz Rady Przejrzystości lek jest skuteczny i znajduje zastosowanie u wybranych chorych, przede wszystkim w terapii II rzutu szpiczaka mnogiego i nowotworów złośliwych z komórek plazmatycznych, w przypadku opóźnienia na wcześniejsze stosowane leczenie.</p>

<p>Zlecenie MZ nr 226/2013 – lenalidomid w leczeniu szpiczaka mnogiego:</p> <p>Stanowiska Rady Przejrzystości nr 209/2013 z dnia 14 października 2013 r., nr 210/2013 z dnia 14 października 2013 r., nr 211/2013 z dnia 14 października 2013 r., nr 212/2013 z dnia 14 października 2013 r.;</p> <p>Rekomendacja nr 136/2013 z dnia 14 października 2013 r.</p> <p>Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>Stanowisko:¹</p> <p>Rada uważa za zasadne finansowanie leku Revlimid (lenalidomid; kody EAN: 5909990086696, 5909990086702, 5909990086764, 5909990086771) ze środków publicznych [...]. Lek powinien być dostępny bezpłatnie w ramach nowej grupy limitowej. Rada nie akceptuje zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka. Rada uważa za zasadne stworzenie jednolitego programu leczenia chorych na szpiczaka mnogiego.</p> <p>Rada uważa za zasadne stworzenie jednolitego programu leczenia chorych na szpiczaka mnogiego.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Zastosowanie lenalidomidu w połączeniu z deksametazonem lub melfalanem i prednizonem, lub innymi cytostatykami, może być skuteczną opcją terapeutyczną dla chorych na szpiczaka opornego/nawrotowego. We wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych zalecano schematy oparte na lenalidomidzie do stosowania u pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, szczególnie z neuropatią. Najczęściej rekomendowano jego skojarzenie z deksametazonem.</p> <p>Lenalidomid jest terapią doustną o poznanym profilu bezpieczeństwa stosowaną najczęściej ambulatoryjnie.</p> <p>W związku z faktem, iż wiarygodność analizy ekonomicznej oraz wpływu na budżet należy uznać za ograniczoną, zdaniem Rady konieczne jest zaproponowanie instrumentu podziału ryzyka, który obniży cenę leku poniżej ceny progowej zbytu netto wskazanej w wynikach analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.</p>	<p>Stanowisko:¹</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 5 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086696; Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 10 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086702; Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 15 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086764; Revlimid (lenalidomid), kaps. twarde, 25 mg, 21 szt, kod EAN: 5909990086771; <p>[...].</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:¹</p> <p>Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Revlimid (lenalidomid) [...].</p> <p>Dostępne dowody naukowe wskazują na skuteczność lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu do monoterapii deksametazonem zarówno u pacjentów stosujących wcześniej ≥ 1 oraz ≥ 2 terapie, w odniesieniu do takich punktów końcowych jak m.in. wydłużenie czasu do progresji choroby, zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie (ogółem, całkowitej i częściowej) oraz zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia: stabilizacji choroby, progresji choroby.</p> <p>Dodatkowo w populacji stosującej wcześniej ≥ 1 terapię w grupie pacjentów leczonych lenalidomidem w porównaniu do komparatora wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść badanej interwencji pod względem wydłużenia przeżycia całkowitego oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie oraz zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia zgonu.</p> <p>Mając na uwadze powyższe oraz światowe wytyczne kliniczne, które przemawiają na korzyść lenalidomidu w terapii skojarzonej z deksametazonem, finansowanie wnioskowanej technologii medycznej ze środków publicznych należy uznać za zasadne.</p> <p>Jednocześnie Prezes uważa za konieczne docelowe stworzenie jednolitego programu leczenia chorych na szpiczaka mnogiego, obejmującego kilka schematów leczenia.</p> <p>Zdaniem Prezesa, zaproponowany mechanizm podziału ryzyka jest niewystarczający i powinien zostać zmodyfikowany.</p>
<p>Zlecenie MZ nr 120/2012 – lenalidomid w leczeniu szpiczaka mnogiego:</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 49/2013 z dnia 25 lutego 2013 r.;</p> <p>Rekomendacja nr 31/2013 z dnia 25 lutego 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim” (u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia) realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej pod warunkiem obniżenia ceny preparatu do poziomu efektywności kosztowej.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Szpiczak mnogim jest chorobą przewlekłą, z powtarzającym się nawrotami. Uzyskanie kolejnej remisji jest możliwe dzięki lekom o mechanizmie działania innym niż poprzednio stosowane. Warunek</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia”. Warunkiem dalszego finansowania terapii powinno być obniżenie ceny preparatu do poziomu efektywności kosztowej.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze</p>

	<p>ten spełnia lenalidomid w skojarzeniu z dexametazonem. Tego rodzaju terapia wydłuża okres między remisjami oraz czas przeżycia, wyróżniając się nadto brakiem działania neurotoksycznego, spotykanego po innych lekach stosowanych w leczeniu szpiczaka mnogiego. Koszt leczenia jest bardzo wysoki i przekracza ustawowy próg opłacalności.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, po obniżeniu kosztów terapii poniżej ustawowego progu opłacalności, świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach terapeutycznych programów zdrowotnych: podanie lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których po stosowanym uprzednio co najmniej jednym schemacie leczenia nie uzyskano powodzenia lub wystąpiły objawy nietolerancji</p>	<p>szpiczakiem mnogim” realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej</p> <p>Jednocześnie, przychylając się do uzasadnienia zawartego w Stanowisku Rady Przejrzystości, Prezes Agencji uważa, iż warunkiem dalszego finansowania terapii powinno być obniżenie ceny preparatu do poziomu efektywności kosztowej. Choroba składa się z nawrotów i remisji, stąd większość chorych na szpiczaka mnogiego wymaga wielu linii leczenia. Celem aktualnie wprowadzanych schematów leczenia jest wydłużanie całkowitego przeżycia, a przyjęte sposoby kontynuacji leczenia po uzyskaniu najlepszej odpowiedzi oraz nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego przedłużają czas wolny od progresji.</p> <p>Blisko połowa chorych wykazuje oporność na leczenie I linii, a ci którzy odpowiedzieli na terapię, w miarę trwania choroby wykazują narastającą oporność. Progresja występuje u większości chorych, a czas trwania remisji po nawrocie skraca się z każdą kolejną linią leczenia.</p> <p>Uzyskanie kolejnej remisji wymaga zastosowania leku o innym mechanizmie działania.</p> <p>Wnioskowana terapia zapewnia większy wybór w zakresie kolejnej opcji leczenia, wydłuża okres między remisjami oraz czas przeżycia, wyróżniając się nadto brakiem działania neurotoksycznego.</p> <p>Koszt leczenia jest wysoki, przekracza ustawowy próg opłacalności, stąd Prezes Agencji uznaje za wskazane obniżenie kosztów terapii.</p>
<p>Zlecenie MZ nr 082/2012 – talidomid w leczeniu szpiczaka mnogiego: Stanowisko Rady Przejrzystości nr 114/2012 z dnia 12 listopada 2012 r.; Rekomendacja nr 106/2012 z dnia 12 listopada 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>Stanowisko: Rada uważa za zasadne finansowanie Thalidomide Celgene (talidomid) w leczeniu pierwszego rzutu nieleczzonego szpiczaka, w połączeniu z melfalanem i prednizonem, we wskazaniu zgodnym z wnioskiem, [...].</p> <p>Warunkiem refundacji jest obniżenie ceny leku do poziomu ceny 1 mg talidomidu obecnie finansowanego w ramach importu docelowego.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Dostępne analizy wskazują, że Thalidomide Celgene przy akceptowanym profilu działań niepożądanych jest lekiem wchodzącym w skład schematu leczniczego MPT (melfalan, prednizon, talidomid) stosowanego od dobrych kilku lat w kraju. Lek ma podobną skuteczność jak niedawno refundowany Velcade (bortezomib).</p>	<p>Stanowisko: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Thalidomide Celgene (talidomid) kapsułki twarde, 50 mg, 28 szt. (2 blistry po 14 kapsulek), EAN 5909990652976 we wskazaniu: Thalidomide Celgene w połączeniu z melfalanem i prednizonem w leczeniu pierwszego rzutu nieleczzonego szpiczaka mnogiego u pacjentów w wieku ≥ 65 lat lub u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej, pod warunkiem obniżenia ceny leku do poziomu ceny 1 mg talidomidu obecnie finansowanego w ramach importu docelowego.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Thalidomide Celgene (talidomid) w leczeniu pierwszego rzutu nieleczzonego szpiczaka mnogiego, w połączeniu z melfalanem i prednizonem, we wskazaniu zgodnym z wnioskiem. Warunkiem refundacji jest obniżenie ceny leku do poziomu ceny 1 mg talidomidu obecnie finansowanego w ramach importu docelowego. Lek powinien być wydawany bezpłatnie, w ramach odrębnej grupy limitowej; kategoria dostępności refundacyjnej: w ramach chemioterapii.</p> <p>Prezes Agencji, zgadza się z uzasadnieniem Rady, iż dostępne analizy wskazują, iż Thalidomide Celgene, posiada udowodnioną skuteczność oraz wchodzi w skład stosowanego w Polsce od kilku lat schematu MPT obejmującego: melfalan, prednizon i talidomid.</p> <p>Wyniki badań przedstawionych w analizie klinicznej pozwalają wnioskować, że schematy oparte o terapię skojarzoną melfalanem, prednizonem i talidomidem w</p>

		<p>porównaniu do terapii melfalanem w skojarzeniu z prednizonem, istotnie statystycznie wpływają m.in. na zmniejszenie ryzyka zgonu, zmniejszenie ryzyka progresji choroby oraz częstsze występowanie odpowiedzi całkowitej.</p> <p>Lek ma podobną skuteczność jak finansowany ze środków publicznych bortezomib - przedstawione w analizie klinicznej porównania pośredniej terapii skojarzonej melfalanem, prednizonem i talidomidem względem leczenia skojarzonego melfalanem, prednizonem i bortezomibem wskazują na porównywalne przeżycie całkowite oraz porównywalny czas do progresji choroby.</p> <p>Stosowanie talidomidu jest rekomendowane przez wytyczne krajowe i międzynarodowe oraz pozytywnie opiniowane przez ekspertów klinicznych.</p>
<p>Zlecenie MZ nr 055/2012 – bortezomib w leczeniu szpiczaka plazmatycznego komórkowego (plazmacytowego) (ICD-10 C90): Stanowiska Rady Przejrzystości nr 48/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r., nr 49/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r.; Rekomendacja nr 40/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Rada Przejrzystości rekomenduje finansowanie Velcade (bortezomib, kody EAN: 5909990646968, 5909990000890) w leczeniu szpiczaka mnogiego w ramach zaproponowanego zmodyfikowanego programu lekowego we wskazaniu zgodnym z wnioskiem (tj. leczenie w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem, pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami i cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego), bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>ostępne analizy wskazują, że bortezomib przy akceptowalnym profilu działań niepożądanych zwiększa skuteczność dotychczasowych metod leczenia systemowego (MP - melfalan, prednison) u chorych ze szpiczakiem mnogim w zakresie wydłużenia czasu do progresji choroby oraz w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego.</p> <p>Dodatkowe uwagi Rady dotyczące programu lekowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> Program lekowy wymaga usunięcia kryterium wykluczenia wieku \geq 75 lat i niewydolności nerek. Program lekowy nie powinien wykluczać pacjentów, którzy mogą otrzymywać chemioterapię wysokodawkową. Dostępne dane wskazują, że podskóne podawanie bortezomibu jest równie skuteczne co dożylnie, stąd niewskazane jest preferowanie jedynie dożylnej drogi podawania tego leku. Rada akceptuje przedstawioną propozycję instrumentów dzielenia ryzyka. Dopuszczyć stosowanie cyklofosfamid i deksametazonu. 	<p>Stanowisko:</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Velcade (bortezomib), 1 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; Velcade (bortezomib), 3,5 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w ramach programu lekowego: "Leczenie szpiczaka plazmatycznego komórkowego (plazmacytowego) (ICD-10 C90)" we wskazaniu: leczenie, w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami i cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego Velcade (bortezomib), 1 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; Velcade (bortezomib), 3,5 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w ramach programu lekowego: "Leczenie szpiczaka plazmatycznego komórkowego (plazmacytowego)" we wskazaniu leczenie skojarzone z melfalanem i prednizonem pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do leczenia wysokimi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem szpiku kostnego.</p> <p>Wnioskowany preparat posiada usankcjonowaną badaniami i klinicznymi skuteczność w leczeniu szpiczaka mnogiego nawracającego oraz opornego na leczenie i jest obecnie finansowany w Polsce z budżetu Państwa, zgodnie z załącznikiem do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28.06.2012 r., jako terapia wykazująca wysoką skutecznością oraz korzystny profil bezpieczeństwa we wskazaniu: leczenie opornych postaci szpiczaka mnogiego plazmacytowego (C90).</p> <p>Produkt leczniczy Velcade jest wysoko skuteczną i bezpieczną liniową terapią szpiczaka mnogiego. Dostępne analizy wskazują, że bortezomib przy akceptowalnym profilu działań niepożądanych zwiększa skuteczność dotychczasowych metod leczenia systemowego, u chorych ze szpiczakiem mnogim w zakresie wydłużenia czasu do progresji choroby oraz w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego. [...].</p>

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

- Włochy – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/> oraz <http://www.pbs.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Szwecja – <http://www.sbu.se/en/>;
- Norwegia – <http://www.kunnskapscenteret.no/en/publications/>.

Tab. 37. Rekomendacje refundacyjne dla daratumumabu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE (ID933)	Daratumumab w monoterapii w leczeniu dorosłych z nawrotowym i opornym na leczenie PCM, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.	Na podstawie dokumentu określającego stanowisko NICE (publikacja wytycznych w przygotowaniu): Monoterapia daratumumabem w ramach wskazania rejestracyjnego (tj. w leczeniu dorosłych z nawrotowym i opornym na leczenie PCM, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia) nie jest rekomendowana. Uzasadnienie: obecne wyniki w odniesieniu do opłacalności terapii są niewiarygodne, a zatem nie można było ustalić najbardziej prawdopodobnego inkrementalnego współczynnika efektywności kosztowej (ICER) dla daratumumabu. Ponowna ocena jest możliwa w przyszłości.
NICE lipiec 2017 (TA454)	Daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w leczeniu nawrotowego lub opornego PCM	NICE nie jest w stanie przedstawić zalecenia dotyczącego stosowania w NHS daratumumabu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w leczeniu nawracającego lub opornego PCM, ponieważ nie otrzymano dowodów z Janssen-Cilag. Decyzja może ulec zmianie, w przypadku złożenia wniosku.
NICE (ID974)	Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym lub opornym PCM.	W przygotowaniu; przewidywana data publikacji: 27 czerwiec 2018.
SMC 2017	Daratumumab w monoterapii w leczeniu dorosłych z nawrotowym i opornym na leczenie PCM, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u	Monoterapia daratumumabem w ramach wnioskowanego wskazania rejestracyjnego jest rekomendowana w leczeniu chorych na szpiczaka w czwartej linii.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.	
AWMSG 2016	Daratumumab w monoterapii w leczeniu dorosłych z nawrotowym i opornym na leczenie PCM, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.	Z powodu braku złożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny daratumumab w monoterapii nie może zostać zatwierdzony do stosowania. Oświadczenie może ulec zmianie w przypadku dostarczenia wniosku lub jeżeli NICE opublikuje ostateczne wytyczne dotyczące oceny technologii.
AWMSG 2017	Daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z PCM, którzy otrzymali co najmniej jedno wcześniejsze leczenie.	Z powodu braku złożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem nie może zostać zatwierdzony do stosowania. Oświadczenie może ulec zmianie w przypadku dostarczenia wniosku lub jeżeli NICE opublikuje ostateczne wytyczne dotyczące oceny technologii.
NCPE	Daratumumab w monoterapii w leczeniu dorosłych z nawrotowym i opornym na leczenie PCM, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.	NCPE nie zaleca refundacji daratumumabu, ponieważ nie został uznany za opcję opłacalną (w odniesieniu do stosunku kosztów do efektów leczenia).
HAS 2016	Daratumumab w leczeniu dorosłych z nawrotowym i opornym na leczenie PCM, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący, w tym pomalidomid.	Skuteczność w trakcie oceny.
NHCI	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
G-BA 2016	Daratumumab w monoterapii w leczeniu dorosłych z nawrotowym i opornym na leczenie PCM, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.	Wskazanie w chorobie rzadkiej zatwierdzone (decyzja ważna do końca listopada 2019 r.).
G-BA 2017	Daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z PCM, którzy otrzymali co najmniej jedno wcześniejsze leczenie.	Procedura przerwana tymczasowo - wznowienie procedury patrz G-BA 2017b
G-BA 2017b	Daratumumab w PCM	W przygotowaniu; przewidywana data: luty 2018 (dotyczy przekroczenia limitu obrotu [50 mln euro] dla leku sierocego).

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
IQWiG 2016	Daratumumab w monoterapii w leczeniu dorosłych z nawrotowym i opornym na leczenie PCM, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia.	Korzyść kliniczna jako leku sierocego nie podlega ocenie IQWiG, a jedynie ocena liczebności docelowej populacji i kosztów terapii, a następnie G-BA podejmuje decyzję - patrz G-BA 2016.
IQWiG 2017	Daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z PCM, którzy otrzymali co najmniej jedno wcześniejsze leczenie.	Patrz G-BA 2017b
Australian Government Department of Health	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
PBAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
PHARMAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
CADTH	Daratumumab w leczeniu pacjentów z PCM, 1) którzy otrzymali co najmniej 3 wcześniejsze linie leczenia, w tym inhibitor proteasomu (PI) i lek immunomodulujący (IMiD), lub 2) u których nie powiodło się leczenie lub nie tolerują PI i IMiD.	Negatywna rekomendacja refundacyjna (uzasadnienie: brak możliwości stwierdzenia na podstawie istniejących dowodów dodatkowej korzyści dla daratumumabu w porównaniu z innymi terapiami; niepewność dowodów skuteczności klinicznej przekłada się na niepewność oszacowania opłacalności stosowania DARA, poza tym spodziewane jest niskie prawdopodobieństwo kosztowej- opłacalności DARA w porównaniu z innymi terapiami).
CADTH	Daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych z PCM, którzy otrzymali co najmniej jedno wcześniejsze leczenie.	Pozytywna rekomendacja refundacyjna pod warunkiem znacznej poprawy opłacalności terapii oraz zaadresowania kwestii wykonalności podania leku chorym [częste dożylne podania i potencjalne reakcje związane z infuzją, co może prowadzić do długich okresów podawania leku i wzrostu zużycia zasobów z tym związanych]).
SBU	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
KUNNSKAPSENTRET	-	Nie odnaleziono rekomendacji.

3.2.7 Refundowane technologie medyczne

Daratumumab nie jest obecnie refundowany w Polsce. Wnioskowane jest finansowanie daratumumabu w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego w ramach programu lekowego. Obecnie istnieje jeden program lekowy w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego – B.54. Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (Obwieszczenie MZ).

W ramach innych katalogów (C i A1) refundowane są inne, głównie starsze, opcje lecznicze, m.in. cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, etopozyd, melfalan, winkrystyna.

Talidomid finansowany jest w ramach katalogu świadczeń dodatkowych - leczenie szpitalne - chemioterapia, części A (substancje czynne wchodzące w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP; Zarządzenie NFZ Nr 95/2017/DSOZ).

W tabeli Tab. 52 w aneksie (patrz rozdz. 6.3) zestawiono szczegółowe dane dotyczące finansowania terapii wybranych na komparatory w niniejszej analizie – bortezomib i deksametazon oraz bendamustyna (patrz rozdz. 3.3.1).

Bortezomib refundowany jest w ramach katalogu C. (Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym), m.in. w szpiczaku plazmocytoowym zgodnie z aktualnymi zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej (załącznik C.76. do Obwieszczenia MZ), w ramach grupy limitowej 1054.0, Bortezomib.

Deksametazon refundowany jest w ramach katalogu A 1. (Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji⁵ (oraz we wskazaniach pozarejestacyjnych objętych refundacją, takich jak leczenie wspomagające i premedykacja w nowotworach złośliwych) oraz w ramach grupy limitowej 81.2, (Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego; Obwieszczenie MZ).

Bendamustyna refundowana jest w ramach katalogu C. (Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym), m.in. w szpiczaku plazmocytoowym w drugiej i następnych liniach leczenia (załącznik C.67. do Obwieszczenia MZ), w ramach grupy limitowej 1115.0, Bendamustyna.

3.3 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej – z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu (Rozporządzenie MZ 2012).

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

⁵ Wskazania dla Dexamethasone Krka obejmują leczenie objawowego PCM; w przypadku Pabi-Dexamethason nie jest wymieniony PCM, ale wskazania pozarejestacyjne obejmują leczenie wspomagające nowotworów złośliwych (Rejestr PL).

3.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Wnioskowane jest finansowanie daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem w ramach programu lekowego u dorosłych (≥ 18 lat) chorych na szpiczaka plazmocytozy, którzy

-
-

W szpiczaku plazmocytozy stosowane są różne schematy lecznicze (patrz rozdz. 2.1.6) – leki fundowane patrz rozdz. 3.2.7. Należy również podkreślić, że brak jest precyzyjnych zaleceń dla tak szczegółowo zdefiniowanych populacji docelowej we wnioskowanym programie lekowym dla daratumumabu (patrz rozdz. 2.1.6).

Wybór komparatorów został dokonany na podstawie opinii ekspertów oraz w oparciu o dostępność wiarygodnych dowodów na temat skuteczności klinicznej (w badaniu rejestracyjnym fazy 3 z aktywną kontrolą – badanie MMY3004 – dla daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem komparator stanowi terapia bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem, patrz Analiza kliniczna; CASTOR; DARA ChPL).

Opinie ekspertów pochodzą z przeprowadzonego badania ankietowego na potrzeby analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet (szczegóły dotyczące przeprowadzonej ankiety patrz Analiza ekonomiczna). W badaniu wzięło udział

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

Zgodnie z analizą weryfikacyjną dla panobinostatu „Na podstawie przeprowadzonej analizy badania ankietowego wśród 6 ekspertów stwierdzono, że w Polsce w leczeniu PCM u dorosłych pacjentów, którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący u około 80% (zakres: 40-100%; mediana 89%) pacjentów stosowane są: lenalidomid z deksametazonem (średnio u 28,6% pacjentów), **bortezomib z deksametazonem (28,1% pacjentów)**, bortezomib z deksametazonem i talidomidem (17,7% pacjentów) oraz bortezomib w monoterapii (5,3% pacjentów).” „Dwóch z 6 ekspertów wskazuje na wysokie wykorzystanie schematów zawierających bendamustynę (w sumie na poziomie 40% pacjentów z analizowanej populacji), podczas gdy pozostali eksperci wskazują na znikome jej wykorzystanie (1 ekspert; na poziomie 4,3% pacjentów z analizowanej populacji) lub brak jej wykorzystania (3 ekspertów).” (AWA Farydak)

Wybór komparatorów (tj. placebo i BOR w skojarzeniu z DEX, talidomid w skojarzeniu z BOR i DEX, lenalidomid w skojarzeniu z DEX, bendamustyna w skojarzeniu z prednizonem) dokonany w oparciu o wyniki tej ankiety uznano za zasadny. Należy zauważyć, że populacja wnioskowana dla panobinostatu obejmuje chorych, którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący, a więc lenalidomid lub talidomid (we wnioskowanej populacji dla daratumumabu jest to BOR i LEN), w związku z czym chorzy mogą najpierw być leczeni talidomidem i bortezomibem a drogie leczenie lenalidomidem zostaje zarezerwowane na późniejsze linie leczenia stąd może wynikać dość duży odsetek terapii lenalidomidem z deksametazonem po dwóch liniach leczenia wskazywany przez ekspertów. Zgodnie z wynikami tej ankiety większość chorych dostaje schematy oparte na bortezomibie, w tym najczęściej wymienianym jest skojarzenie bortezomibu z deksametazonem, przyjęte jako komparator w niniejszej analizie. W przypadku bendamustyny istnieje niespójność między ankietowanymi.

Zgodnie z analizą weryfikacyjną dla pomalidomidu wg konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie hematologii, dr hab. n. med. Marka Husa, do terapii stosowanych w Polsce w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego po niepowodzeniu wcześniejszego

leczenia lenalidomidem i bortezomibem, tj. w linii 3 lub kolejnych liniach leczenia stosowane są (AWA Immunoid):

- auto-HSCT 10-15%,
- badania kliniczne 5-10%,
- bendamustyna+bortezomib 5-10%,
- bendamustyna+deksametazon 20-25% lub 3-5% (niespójność, schemat wymieniony dwa razy z różnym udziałem procentowym),
- bortezomib+deksametazon 3-5%,
- cyklofosfamid+talidomid+deksametazon 5%,
- cyklofosfamid+talidomid+deksametazon (CTD) 5-10%,
- cyklofosfamid+winkrystyna+karmustyna+melfalan+prednizon (CVMBP) 5%,
- deksametazon w wysokich dawkach 10-15%,
- etopozyd+cisplatyna+deksametazon+cytarabina (EDAP) 10-15%,
- melfalan+prednizon (MP) 3-5%,
- metyloprednizolon 5%,
- talidomid+deksametazon+cisplatyna+doksorubicyna+cyklofosfamid+etopozyd (DT-PACE) 5-10%,
- talidomid+deksametazon+cyklofosfamid+etopozyd (DT-CE) 5%.

Wśród wielu wymienionych przez ankietowanego schematów udział BOR+DEX stanowi jedynie kilka procent, a udział schematów opartych na bendamustynie jest trudny do określenia ze względu na niespójność danych (jeden schemat wymieniony jest dwukrotnie ze znacznie różnym udziałem procentowym). Nie jest możliwe spójne przełożenie wymienionej struktury komparatorów dla pomalidomidu na komparatory dla daratumumabu po BOR i LEN w leczeniu 3 i 4 linii, ponieważ wymienione komparatory dla pomalidomidu dotyczą nie tylko 3 i 4 linii, ale także kolejnych linii leczenia – a leczenie PCM w odległych liniach może znacznie się różnić. Należy jednakże zwrócić uwagę na brak wymienienia przez ankietowanego lenalidomidu z deksametazonem po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia lenalidomidem i bortezomibem, tj. w linii 3 lub kolejnych liniach leczenia. Jako komparator dla pomalidomidu stosowanym w skojarzeniu z deksametazonem wybrano deksametazon w monoterapii (porównanie bezpośrednie na podstawie badania klinicznego MM-003), jako najtańszą z terapii stosowanych w Polsce w analizowanym wskazaniu. Wybór ten uznano za zasadny, jednakże poza porównaniem z deksametazonem w monoterapii traktowanym jako najlepsza terapia wspomagająca (ang. *best supportive care*, BSC) Agencja uważa, że należałoby przeprowadzić porównanie pośrednie pomalidomidu z terapią aktywną (tj. ze schematami opartymi na talidomidzie, bendamustynie, melfalanie i cyklofosfamidzie; w niniejszej analizie jako komparatory dla daratumumabu wybrano terapie aktywne – patrz niżej).

Odnaleziono również opublikowane dane na temat praktyki klinicznej leczenia nawrotowych i opornych postaci szpiczaka plazmocytozy wśród polskich pacjentów, w oparciu o analizę dokumentacji medycznej pacjentów leczonych z powodu szpiczaka plazmocytozy w 21

ośrodkach w Polsce – monitorowano łącznie 400 pacjentów na przełomie marca i kwietnia 2014 roku. Dokładnie połowa pacjentów leczona była dwoma lub więcej liniami chemioterapii (33% chorych było leczonych dwoma, 10% trzema, 5% czterema oraz 2% pięcioma i więcej liniami leczenia). Zgodnie z wynikami analizy do najczęściej stosowanych schematów należą (Subocz 2015):

- w leczeniu II linii (139 chorych): Vd (bortezomib, deksametazon; 18%), PAD (bortezomib, doksorubicyna, deksametazon; 16%), talidomid (14%), MP (melfalan, prednizon; 13%);
- w leczeniu III linii (64 chorych): Rd (lenalidomid, deksametazon; 31%), Td (talidomid, deksametazon; 13%), Vd (bortezomib, deksametazon; 9%);
- w leczeniu IV linii (30 chorych): MPT (melfalan, prednizon, talidomid; 24%), deksametazon (14%), VCD (bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon; 10%), MP (melfalan, prednizon; 9%).

Podsumowując, bortezomib najczęściej stosowany był w pierwszym nawrocie, zaś lenalidomid w III linii. Po wykorzystaniu tzw. nowych leków sięgano często po melfalan. Talidomid w różnych kombinacjach lekowych był stosowany równie często w każdym kolejnym nawrocie. Obserwacje te wynikają z możliwości i ograniczeń stosowania powyższych leków w Polsce zgodnie z obowiązującym wówczas programem lekowym Narodowego Funduszu Zdrowia dla bortezomibu oraz warunkami stosowania lenalidomidu w ramach tzw. chemioterapii niestandardowej. Talidomid, którego zastosowanie nie było ograniczone programem lekowym, był stosowany równie często w każdej kolejnej linii leczenia nawrotu (Subocz 2015).

Należy jednak podkreślić, że w związku ze zmianą warunków refundacji dla bortezomibu i lenalidomidu oraz [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]
publikacji Subocz 2015 nie odpowiada niniejszemu problemowi decyzyjnemu.

Wybór komparatorów – podsumowanie

W związku z powyższym za komparator w [REDAKTOWANE] **bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem** a [REDAKTOWANE] przyjęto **bortezomib (w skojarzeniu z deksametazonem)** i **bendamustynę** (w monoterapii lub dowolnym schemacie).

Należy jednakże zwrócić uwagę na najnowsze doniesienia dotyczące bezpieczeństwa bendamustyny. Zgodnie z komunikatem skierowanym do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczącym produktów leczniczych zawierających substancję czynną chlorowodorek bendamustyny z lipca 2017 r. zaobserwowano **zwiększoną śmiertelność** w ostatnich badaniach klinicznych obejmujących stosowanie bendamustyny w niezatwierdzonych schematach w leczeniu skojarzonym lub poza zatwierdzonymi wskazaniami (URPL Komunikat). Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego bendamustyna wskazana jest w PCM (stadium II z progresją lub stadium III wg klasyfikacji Durie-Salmona) w leczeniu pierwszego rzutu w skojarzeniu z prednizonem, u chorych powyżej 65. roku życia, nie kwalifikujących się do zabiegu autologicznego przeszczepiania komórek macierzystych szpiku, u których obecność istotnej klinicznie neuropatii w czasie rozpoznania uniemożliwia

leczenie schematami zawierającymi talidomid lub bortezomib (BEN ChPL), podczas gdy wnioskowane wskazania refundacyjne dla daratumumabu dotyczą kolejnych linii leczenia PCM (2-4 linia). W związku ze wspomnianym komunikatem Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), zarejestrowanymi wskazaniami dla bendamustyny oraz znikomym prawdopodobieństwem porównania bendamustyny z najnowszymi lekami w PCM w ramach badań klinicznych **należy spodziewać się ograniczenia stosowania bendamustyny na rynku polskim, a tym samym znaczenia jego jako komparatora dla daratumumabu**. Poniżej przedstawiono w punktach podsumowanie ograniczeń bendamustyny jako komparatora dla terapii daratumumabem:

- alerty bezpieczeństwa wskazujące na zwiększoną śmiertelność (URPL),
- brak zarejestrowanych wskazań dla nawrotowego lub opornego szpiczaka plazmocytoowego (tj. w drugiej i kolejnych liniach leczenia PCM) w Charakterystyce Produktu Leczniczego (BEN ChPL),
- brak badań RCT w populacji z nawrotowym lub opornym szpiczakiem plazmocytoowym w porównaniu z innym aktywnym leczeniem (niepotwierdzona skuteczność; badania RCT w PCM dla bendamustyny albo dotyczą 1 linii leczenia, albo porównania różnych dawek bendamustyny, patrz Analiza kliniczna),
- brak uwzględnienia przez NICE w procesie oceny terapii DARA+BOR+DEX (ID933),

[Redacted text block]

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

3.3.2 Charakterystyka komparatorów – bortezomib

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące bortezomibu (BOR) na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej w Rejestrze Produktów Leczniczych (Rejestr PL) dla preparatu Bortezomib Accord (EAN 5055565718339 – preparat z największą sprzedażą zgodnie z najnowszym komunikatem Departamentu Gospodarki Lekami; komunikat DGL).

Tab. 41. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu – bortezomib.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Bortezomib Accord 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, EAN 5055565718339. 1 fiolka zawierająca 3,5 mg bortezomibu – po rozpuszczeniu 1 ml roztworu do wstrzykiwań podskórnych zawiera 2,5 mg bortezomibu, a 1 ml roztworu do wstrzykiwań dożylnych – 1 mg bortezomibu. Pod innymi nazwami handlowymi dostępny jest również bortezomib w postaci proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg (1 fiolka w opak.) – po rozpuszczeniu 1 ml roztworu do wstrzykiwań dożylnych zawiera 1 mg bortezomibu.
Kod ATC i nazwa grupy	Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX32.
Substancja czynna	Bortezomib
Wskazanie dotyczące PCM uprzednio leczonego	W monoterapii lub w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną dokсорubicyną lub deksametazonem u dorosłych pacjentów z progresją PCM, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden inny program leczenia oraz u których zastosowano już przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych lub osób, które nie kwalifikują się do niego.
Dawkowanie dla skojarzonej terapii z DEX	BOR podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m ² powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11 w 21 dniowym cyklu leczenia. Opisany trzytygodniowy okres jest uważany za jeden cykl leczenia. Pomiedzy podaniem kolejnych dawek BOR powinny upłynąć co najmniej 72 godziny. DEX podaje się doustnie w dawce 20 mg w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. cyklu leczenia BOR. Pacjenci uzyskujący odpowiedź lub stabilizację choroby po 4 cyklach terapii skojarzonej mogą kontynuować to samo skojarzone leczenie przez maksymalnie 4 dodatkowe cykle.*
Droga podania	Leczenie musi być prowadzone pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w stosowaniu chemioterapii. BOR musi być przygotowany do użycia przez wykwalifikowany personel medyczny. W przypadku postaci leku o mocy 1 mg BOR podaje się we wstrzyknięciu dożylnym, a o mocy 3,5 mg – we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym.

<p>Mechanizm działania na podstawie ChPL</p>	<p>BOR jest inhibitorem proteasomu. Został specjalnie zaprojektowany tak, by hamować podobną do chymotrypsyny czynność proteasomu 26S w komórkach ssaków. Proteasom 26S jest dużym kompleksem białkowym degradującym białka „wyznaczone” do degradacji przez ubikwitynę. Droga ubikwityna-proteasom odgrywa zasadniczą rolę w regulacji obrotu specyficznych białek, tym samym podtrzymując homeostazę wewnątrzkomórkową. Hamowanie proteasomu 26S zapobiega tej zaplanowanej proteolizie i wpływa na wielorakie kaskady przekazywania wiadomości wewnątrz komórki rakowej, prowadząc w końcu do jej śmierci.</p> <p>BOR jest wysoce selektywnym związkiem dla proteasomu. W stężeniach 10 µmoli BOR nie hamuje żadnego z wielu różnych receptorów i badanych proteaz. Jest jednocześnie ponad 1500 razy bardziej selektywny w stosunku do proteasomu w porównaniu do następnego preferowanego enzymu. Kinetykę hamowania proteasomu badano in vitro. Wykazano, że BOR rozłącza się z połączenia z proteasomem w czasie okresu półtrwania t_{1/2} wynoszącym 20 minut. Dowodzi to, że hamowanie proteasomu przez BOR jest odwracalne.</p> <p>Hamowanie proteasomu przez BOR wpływa wielorako na komórki nowotworowe, w tym (lecz nie tylko) poprzez zmianę białek regulatorowych kontrolujących progresję cyklu komórkowego i aktywację czynnika jądrowego kappa B [ang. nuclear factor kappa B (NF-kB)]. Zahamowanie proteasomu powoduje zatrzymanie cyklu komórkowego i apoptozę. NF-kB jest czynnikiem odpowiedzialnym za transkrypcję, którego aktywacja jest niezbędnym warunkiem wielu aspektów rozwoju nowotworu. Wpływa na wzrost i przeżycie komórki, rozwój naczyń, wzajemne oddziaływania między komórkami i przerzuty nowotworu. W szpiczaku BOR wpływa na zdolność komórek szpiczaka do wzajemnego oddziaływania z mikrośrodowiskiem szpiku.</p> <p>Z doświadczeń wynika, że BOR działa cytotoksycznie na wiele różnych typów komórek nowotworowych. Ponadto, komórki nowotworowe są bardziej wrażliwe na prowadzące do apoptozy działanie spowodowane hamowaniem proteasomu niż komórki zdrowe. BOR in vivo powoduje spowolnienie wzrostu nowotworu w licznych nieklinicznych modelach nowotworów, w tym w PCM.</p> <p>Dane dotyczące BOR pochodzące z badań in vitro i ex vivo oraz modeli zwierzęcych sugerują, że zwiększa on różnicowanie i czynność osteoblastów oraz hamuje czynność osteoklastów. Efekty te stwierdzano u pacjentów ze PCM z zaawansowaną chorobą osteolityczną i leczonych BOR.</p>
---	---

[†] Dostosowanie dawki: Leczenie BOR należy przerwać na początku jakiegokolwiek toksycznego działania niehematologicznego 3. stopnia lub na początku jakiegokolwiek toksycznego działania na układ krwiotwórczy 4. stopnia – nie dotyczy to neuropatii (szczególnie w ChPL). Po ustąpieniu działań toksycznych leczenie BOR można ponownie rozpocząć w dawce o 25% niższej (dawka 1,3 mg/m² zmniejszona do 1,0 mg/m²; dawka 1,0 mg/m² zmniejszona do 0,7 mg/m²). Jeżeli objawy toksyczności nie ustąpią lub dojdzie do ich powrotu po podaniu najmniejszej dawki produktu, należy rozważyć zakończenie stosowania BOR, chyba że korzyści z leczenia wyraźnie przeważają nad ryzykiem.

3.3.2.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny bortezomibu.

Tab. 42. Status rejestracyjny bortezomibu.

<p>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</p>	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 kwietnia 2008 / data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 styczeń 2014 (Velcade ChPL); decyzja Komisji Europejskiej.[†]</p>
<p>Zarejestrowane wskazania do stosowania</p>	<p>Szpiczak plazmocytozowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> u dorosłych chorych z progresją PCM, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden inny program leczenia oraz u których zastosowano już przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych lub osób, które nie kwalifikują się do niego; u dorosłych chorych z wcześniej nieleczonym PCM, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych; w indukcji leczenia u dorosłych chorych z wcześniej nieleczonym PCM, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych. <p>Chłoniak z komórek płaszczą.</p>
<p>Status leku sierocego</p>	<p>Brak</p>
<p>Warunki dopuszczenia do obrotu</p>	<p>Brak</p>

* W przypadku produktu referencyjnego, tj. Velcade: data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 kwietnia 2004; data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 styczeń 2014; Decyzja Komisji Europejskiej.

3.3.2.2 Przeciwwskazania

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

3.3.2.3 Przedawkowanie

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

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

3.3.2.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych – szpiczak plazmocytowy

Wymienione w poniższej tabeli działania niepożądane miały w opinii badaczy co najmniej możliwy lub prawdopodobny związek przyczynowy ze stosowaniem bortezomibu. Pochodzą one ze zintegrowanego zestawu danych od 5 476 pacjentów, z których 3 996 było leczonych bortezomibem w dawce 1,3 mg/m² pc. W sumie bortezomib w leczeniu PCM otrzymywało 3 974 pacjentów.

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

Tab. 43. Tabelaiczny wykaz działań niepożądanych bortezomibu u chorych z PCM.

Działanie niepożądane	Częstość DN
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Półpasiec (włącznie z postacią rozсіяną i oczną), zapalenie płuc*, opryszczka zwykła*, zakażenie grzybicze*	Często
Zakażenie ^e , zakażenia bakteryjne*, zakażenia wirusowe*, posocznica (w tym wstrząs septyczny)*, odoskrzelowe zapalenie płuc, zakażenie wirusem opryszczki*, opryszczkowe zapalenie opon mózgowych i mózgu ^f , bakteremia (w tym <i>staphylococcus</i>), jęczmień, grypa, zapalenie tkanki łącznej, zakażenie związane z obecnością cewnika, zakażenie skóry*, zakażenie ucha*, zakażenie gronkowcem*, zakażenie zęba*	Niezbyt często
Zapalenie opon mózgowych (w tym bakteryjne), zakażenie wirusem <i>Epstein-Barr'a</i> , opryszczka narządów płciowych, zapalenie migdałków, zapalenie wyrostka sutkowatego, powirusowy zespół zmęczenia	Rzadko
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Nowotwór złośliwy, białaczka plazmocytozy, rak nerkowokomórkowy, guz, ziarniniak grzybiasty, nowotwór łagodny*	Rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Małopłytkowość*, neutropenia*, niedokrwistość*	Bardzo często
Leukopenia*, limfopenia*	Często
Pancytopenia*, neutropenia z gorączką, koagulopatia*, leukocytoza*, limfadenopatia, niedokrwistość hemolityczna ^f	Niezbyt często
Rozsiane wykrzepianie śródnaczyniowego, trombocytoza*, zespół nadlepkości, inne nieokreślone zaburzenia płytek krwi, plamica małopłytkowa, inne nieokreślone zaburzenia krwi, skaza krwotoczna, naciek limfocytarny	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	
Obrzęk naczyniowy [#] , nadwrażliwość*	Niezbyt często
Wstrząs anafilaktyczny, amyloidozą, reakcja kompleksów immunologicznych Typu III	Rzadko
Zaburzenia endokrynologiczne	
Zespół Cushing'a*, nadczynność tarczycy*, nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego	Niezbyt często
Niedoczynność tarczycy	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Zmniejszenie apetytu	Bardzo często
Odwodnienie, hipokaliemia*, hiponatremia*, nieprawidłowa glikemia*, hipokalcemia*, nieprawidłowe wyniki badań enzymów*	Często
Zespół rozpadu guza, brak prawidłowego rozwoju ^g , hipomagnezemia*, hipofosfatemia*, hiperkaliemia*, hiperkalcemia*, hipematremia*, nieprawidłowe stężenie kwasu moczowego*, cukrzyca*, retencja płynów	Niezbyt często
Hipermagnezemia*, kwasica, zaburzenia równowagi elektrolitowej*, nadmiar płynów, hipochloremia*, hipowolemia*, hiperchloremia*, hiperfosfatemia*, choroba metaboliczna, niedobór witamin B, niedobór witaminy B ₁₂ , skaza moczaniowa, zwiększenie apetytu, nietolerancja alkoholu	Rzadko
Zaburzenia psychiczne	
Zaburzenia nastroju*, zaburzenia lękowe*, zaburzenia snu*	Często
Zaburzenia psychiczne ^e , omamy*, zaburzenia psychotyczne ^e , splątanie ^e , niepokój	Niezbyt często
Myśli samobójcze ^e , zaburzenia adaptacyjne, delirium, zmniejszenie libido	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	
Neuropatie*, obwodowa neuropatia czuciowa, dyzestezja*, nerwoból ^h	Bardzo często
Neuropatia ruchowa*, utrata świadomości (w tym omdlenie), zawroty głowy*, zaburzenia smaku*, letarg, ból głowy*	Często

Działanie niepożądane	Częstość DN
Drżenie, obwodowa neuropatia czuciowo-ruchowa, dyskineza*, zaburzenia koordynacji mózdkowej i równowagi*, zaburzenia pamięci (bez demencji)*, encefalopatia*, zespół tylnej odwracalnej encefalopatii#, neurotoksyczność, zaburzenia drgawkowe*, nerwoból poopryszczkowy, zaburzenia mowy*, zespół niespokojnych nóg, migrena, rwa kulszowa, zaburzenia uwagi, nieprawidłowe odruchy*, omam węchowy	Niezbyt często
Krwotok wewnątrzczaszkowy (w tym podpajęczynówkowy)*, obrzęk mózgu, przemijający napad niedokrwienności, śpiączka, brak równowagi układu autonomicznego, neuropatia autonomiczna, porażenie nerwów czaszkowych*, porażenie*, niedowład*, zamroczenie, zespół pnia mózgu, zaburzenia mózgowo-naczyniowe, uszkodzenie korzeni nerwowych, zwiększona aktywność psychomotoryczna, ucisk rdzenia kręgowego, inne nieokreślone zaburzenia poznawcze, zaburzenia ruchowe, inne nieokreślone zaburzenia układu nerwowego, zapalenie korzeni nerwowych, ślinienie się, hipotonia	Rzadko
Zaburzenia oka	
Obrzęk oka*, nieprawidłowe widzenie*, zapalenie spojówek*	Często
Krwotok w gałce ocznej*, zakażenie powieki*, zapalenie gałki ocznej*, podwójne widzenie, zespół suchego oka*, podrażnienie oka*, ból oka, nasilone łzawienie, wydzielina z oka	Niezbyt często
Uszkodzenie rogówki*, wytrzeszcz, zapalenie siatkówki, ubytek pola widzenia, inne nieokreślone zaburzenia oka (w tym powieki), nabyte zapalenie gruczołu łzowego, światłowstręt, fotopsja, neuropatia wzrokowa#, zaburzenie widzenia różnego stopnia (do ślepoty włącznie*),	Rzadko
Zaburzenia ucha i błędnika	
Zawroty głowy*	Często
Zaburzenie słuchu (w tym szumy)*, zaburzenia słuchu (do głuchoty włącznie), dyskomfort uszu*	Niezbyt często
Krwotok z uszu, zapalenie nerwu przedstonkowego, inne nieokreślone zaburzenia uszu	Rzadko
Zaburzenia serca	
Tamponada serca#, zatrzymanie krążenia i oddechu*, migotanie serca (w tym przedsionków), niewydolność serca (w tym lewej i prawej komory)*, arytmia*, tachykardia*, kołatania serca, dławica piersiowa, zapalenie osierdzia (w tym wysięk osierdziowy)*, kardiomiopatia*, dysfunkcja komór*, bradykardia	Niezbyt często
Trzepotanie przedsionków, zawał mięśnia sercowego*, blok przedsionkowo-komorowy*, zaburzenia sercowo-naczyniowe (w tym wstrząs kardiogeny), Torsade de pointes, dławica piersiowa niestabilna, zaburzenia zastawek serca*, niewydolność tętnic wieńcowych, zatrzymanie zatokowe	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe	
Niedociśnienie#, niedociśnienie ortostatyczne, nadciśnienie*	Często
Incydent naczyniowo-mózgowy#, zakrzepica żył głębokich*, krwotok*, zakrzepowe zapalenie żył (w tym żył powierzchniowych), zapaść krążeniowa (w tym wstrząs hipowolemiczny), zapalenie żył, nagłe zaczerwienienie*, krwiak (w tym okołonerkowy)*, słabe krążenie obwodowe#, zapalenie naczyń, przekrwienie (w tym gałki ocznej)*	Niezbyt często
Zatorowość obwodowa, obrzęk limfatyczny, błaźność, czerwienica bolesna kończyn, rozszerzenie naczyń, odbarwienie żył, niewydolność żylna	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Duszność#, krwawienie z nosa, zapalenie górnych lub dolnych dróg oddechowych*, kaszel*	Często
Zatorowość płucna, wysięk opłucnowy, obrzęk płuc (w tym ostry), krwawienie pęcherzykowe#, skurcz oskrzeli, POChP*, niedotlenienie krwi*, przekrwienie dróg oddechowych*, niedotlenienie narządów i tkanek, zapalenie opłucnej*, czkawka, wyciek z nosa, dysfonia, sapanie	Niezbyt często
Niewydolność oddechowa, zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), bezdech, odma opłucnowa, niedodma, nadciśnienie płucne, krwioplucie, hiperwentylacja, duszność typu orthopnoe, zapalenie płuc, zasadowica oddechowa, szybkie oddychanie, zwłóknienie płuc, zaburzenia oskrzeli*, hipokapnia*, śródmiąższowa choroba płuc, nacieki w płucach, udisk w gardle, suchość w gardle, zwiększone wydzielanie w górnych drogach oddechowych, podrażnienie gardła, zespół kaszlowy górnych dróg oddechowych	Rzadko

Działanie niepożądane	Częstość DN
Zaburzenia żołądka i jelit	
Nudności i wymioty*, biegunka*, zaparcia	Bardzo często
Krwotok żołądkowo-jelitowy (w tym śluzówkowy)*, niestrawność, zapalenie jamy ustnej*, rozdęcie brzucha, ból jamy ustnej i gardła*, ból brzucha (w tym ból żołądka i jelit)*, zaburzenia w jamie ustnej*, wzdęcia	Często
Zapalenie trzustki (w tym przewlekłe)*, krwawe wymioty, obrzęk warg*, niedrożność żołądka i jelit (w tym niedrożność jelita cienkiego, ileus)*, dyskomfort w jamie brzusznej, owrzodzenie jamy ustnej*, zapalenie jelit*, zapalenie żołądka*, krwawienie z dziąseł, choroba refluksowa żołądkowo-przetykowa*, zapalenie jelita grubego (w tym spowodowane bakteriami <i>clostridium difficile</i>)*, niedokrwienne	Niezbyt często
Zapalenie jelita grubego [#] , zapalenie żołądka i jelit*, dysfagia, zespół jelita drażliwego, inne nieokreślone zaburzenia żołądkowo-jelitowe, obłożony język, zaburzenia motoryki żołądka i jelit*, zaburzenia gruczołów ślinowych*	
Ostre zapalenie trzustki, zapalenie otrzewnej*, obrzęk języka*, wodobrzusze, zapalenie przetyku, zapalenie warg, nietrzymanie stolca, atonia zwieracza odbytu, kamienie katowe, owrzodzenia i perforacja żołądka i jelit*, przerosł dziąseł, okrężnica olbrzymia, wydzielina z odbytu, pęcherze w jamie ustnej i gardle*, ból warg, zapalenie ozębnej, szczelina odbytu, zmiana czynności jelit, ból odbytnicy, nieprawidłowe stolce	Rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Nieprawidłowe wartości enzymów wątrobowych*	Często
Hepatotoksyczność (w tym zaburzenia wątroby), zapalenie wątroby*, cholestaza	Niezbyt często
Niewydolność wątroby, hepatomegalia, zespół Budd-Chiari, cytomegalowirusowe zapalenie wątroby, krwotok wątrobowy, kamica żółciowa	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Wysypka*, świąd*, rumień, suchość skóry	Często
Rumień wielopostaciowy, pokrzywka, ostre neutrofilowe zapalenie skóry z gorączką, toksyczne wykwity skórne, toksyczno-rozplywna nekroliza naskórka, zespół Stevensa-Johnsona [#] , zapalenie skóry*, zaburzenia włosów*, wybroczyny, siniak, uszkodzenie skóry, plamica, guzki na skórze*, łuszczyca, zwiększona potliwość, nocne pocenie, odleżyny [#] , trądzik*, pęcherze*, zaburzenia pigmentacji*	Niezbyt często
Reakcja skórna, nacieki limfocytarne Jessner'a, zespół erytrodyzestezji dtoniowo-podeszwowej, krwotok podskórny, siniak marmurkowaty, stwardnienie skóry, grudki, reakcja nadwrażliwości na światło, tojotok, zimne poty, inne nieokreślone choroby skóry, przebarwienia skóry, owrzodzenia skóry, zmiany płytki paznokcia	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Ból mięśniowo-kościowy*	Bardzo często
Kurcze mięśni*, ból kończyn, osłabienie siły mięśniowej	Często
Drgania mięśniowe, obrzęk stawów, zapalenie stawów*, sztywność stawów, miopatie*, uczucie ciężkości	Niezbyt często
Rabdomioliza, zespół bólowo-dysfunkcyjny stawu skroniowo-żuchwowego, przetoka, wysięk stawowy, ból szczęki, choroba kości, zakażenia i zapalenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*, torbiel maziówkowa	Rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Zaburzenia nerek*	Często
Ostra niewydolność nerek, przewlekła niewydolność nerek*, zakażenie dróg moczowych*, objawy przedmiotowe i podmiotowe z dróg moczowych*, krwiomocz*, zastój moczu, zaburzenia oddawania moczu*, białkomocz, azotemia, skąpomocz*, częstomocz	Niezbyt często
Podrażnienie pęcherza moczowego	Rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Krwotok z pochwy, ból narządów płciowych*, zaburzenia erekcji	Niezbyt często
Zaburzenia jąder*, zapalenie gruczołu krokowego, zaburzenia piersi u kobiet, tkliwość najądrza, zapalenie najądrza, ból w miednicy, owrzodzenie pochwy	Rzadko

Działanie niepożądane	Częstość DN
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	
Aplazja, wady rozwojowe żołądka i jelit, rybia łuska	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Gorączka*, zmęczenie, astenia	Bardzo często
Obrzęki (w tym obwodowe), dreszcze, ból*, złe samopoczucie*	Często
Ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego*, obrzęk twarzy*, reakcja w miejscu wstrzyknięcia*, zaburzenia błon śluzowych*, ból w klatce piersiowej, zaburzenia chodu, uczucie zimna, wynaczynienie*, powikłania związane z zastosowaniem cewnika naczyniowego*, zmiany pragnienia*, dyskomfort w klatce piersiowej, uczucie zmiany temperatury ciała*, ból w miejscu wstrzyknięcia*	Niezbyt często
Zgon (w tym nagły), niewydolność wielonarządowa, krwotok w miejscu wstrzyknięcia*, przepuklina (w tym rozwór)*, upośledzone gojenie, zapalenie*, zapalenie żyły w miejscu wstrzyknięcia*, tkliwość, wrzód, drażliwość, ból w klatce piersiowej nie pochodzący od serca, ból wywołany wprowadzaniem cewnika naczyniowego, uczucie obcego ciała	Rzadko
Badania diagnostyczne	
Zmniejszenie masy ciała	Często
Hiperbilirubinemia*, nieprawidłowy proteinogram*, zwiększenie masy ciała, nieprawidłowe wyniki badania krwi*, zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego	Niezbyt często
Nieprawidłowe stężenie gazów we krwi*, nieprawidłowy zapis EKG (w tym wydłużenie odstępu QT)*, nieprawidłowy wynik INR (arg. International Normalised Ratio - wystandaryzowany współczynnik czasu protrombinowego)*, zmniejszenie pH żołądkowego, zwiększenie agregacji płytek, zwiększenie stężenia troponiny I, obecność wirusów i dodatnia serologia*, nieprawidłowe wyniki badania moczu*	Rzadko
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Upadek, kontuzja	Niezbyt często
Reakcja poprzetoczeniowa, złamania*, dreszcze*, uraz twarzy, uraz stawu*, oparzenia, skaleczenia*, ból wywołany procedurami medycznymi, urazy po napromienieniu*	Rzadko
Procedury medyczne i chirurgiczne	
Aktywacja makrofagów	Rzadko

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

3.3.3 Charakterystyka komparatorów – deksametazon

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące deksametazonu (DEX) na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej w Rejestrze Produktów Lecznich (Rejestr PL) dla preparatu Dexamethasone KRKA (EAN 5909991297763 – preparat refundowany w dawce najczęściej stosowanej w leczeniu szpiczaka plazmocytozy zgodnie z ChPL).

Tab. 44. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu – deksametazon.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Dexamethasone KRKA, tabletki, 20 mg, EAN 5909991297763. 20 sztuk tabl. po 20 mg. Deksametazon dostępny jest również w innych dawkach i postaciach farmaceutycznych.
Kod ATC i nazwa grupy	Leki kortykosteroidy do stosowania ogólnoustrojowego, glikokortykosteroidy, kod ATC: H02AB02.

Substancja czynna	Deksametazon
Wskazanie dotyczące PCM	Leczenie objawowego PCM.
Dawkowanie w PCM	Leczenie objawowego PCM, ostrej białaczki limfoblastycznej, choroby Hodgkina i chłoniaka nieziarniczego, w połączeniu z innymi lekami: zazwyczaj stosowana dawka to 40 mg lub 20 mg raz na dobę. W celu zminimalizowania skutków ubocznych należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę. Dawka i częstość podawania różnią się w zależności od protokołu terapii i innych przyjmowanych leków. Podawanie deksametazonu powinno odbywać się zgodnie z wytycznymi dotyczącymi dawkowania deksametazonu opisanymi w charakterystyce produktu leczniczego innego przyjmowanego leku, jeżeli zostały tam umieszczone. Jeżeli nie, należy postępować zgodnie z krajowymi lub międzynarodowymi protokołami i wytycznymi dawkowania. Lekarz przepisujący lek powinien dokładnie ocenić właściwą dawkę w każdym przypadku, biorąc pod uwagę stan pacjenta i status jego choroby. Zgodnie z ChPL dla BOR (patrz Tab. 41) DEX podaje się doustnie w dawce 20 mg w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. cyklu leczenia BOR.
Droga podania	Tabletki należy przyjmować doustnie z posiłkiem lub po posiłku w celu zminimalizowania podrażnienia przewodu pokarmowego.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	DEX jest bardzo silnym glikokortykosteroidem o długim okresie działania i pomijalnym efekcie zatrzymywania sodu w organizmie, w związku z czym jest szczególnie użyteczny u pacjentów z niewydolnością serca i nadciśnieniem. Jego działanie przeciwzapalne jest 7 razy silniejsze niż predyzolonu, a ponadto, podobnie jak inne glikokortykosteroidy, deksametazon wykazuje działanie antyalergiczne, przeciwgorączkowe i immunosupresyjne. DEX charakteryzuje się biologicznym okresem półtrwania wynoszącym 36-54 godzin i dlatego nadaje się do stosowania w leczeniu chorób, w przypadku których wymagane jest ciągłe działanie glikokortykosteroidu.

3.3.3.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny deksametazonu.

Tab. 45. Status rejestracyjny deksametazonu.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Lek dostępny od 1957 r.; data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu Dexamethasone KRKA: 13 października 2016; procedura zdecentralizowana.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Choroby dermatologiczne: pęcherzyca zwykła; Zaburzenia autoimmunologiczne i choroby reumatyczne: zapalenie mięśni; Choroby hematologiczne: idiopatyczna plamica małopłytkowa u dorosłych; Choroby onkologiczne: przerzutowy ucisk rdzenia kręgowego, profilaktyka i leczenie wymiotów wywołanych przez cytostatyki, chemioterapię emetogenną wraz z innymi środkami przeciwwymiotnymi, leczenie objawowego PCM, ostrej białaczki limfoblastycznej, choroby Hodgkina i chłoniaka nieziarniczego, w połączeniu z innymi lekami.
Status leku sierocego	Brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

*W przypadku innego produktu refundowanego, tj. Pabi-Dexamethason (EAN 5909990170517): data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 grudnia 1972 r.; data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 02 maja 2015; procedura narodowa – decyzja URPL.

3.3.3.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, zakażenie układowe, chyba że zostanie zastosowana specyficzna terapia przeciwniekcyjna, owrzodzenie żołądka lub dwunastnicy.

Wykonywanie szczepień z użyciem szczepionek żywych jest przeciwwskazane w trakcie leczenia dużymi terapeutycznymi dawkami deksametazonu (i innych kortykosteroidów) ze względu na możliwość wystąpienia infekcji wirusowej.

3.3.3.3 Przedawkowanie

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

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

3.3.3.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych – bez podziału na wskazanie

Tab. 46. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych deksametazonu.

Działanie niepożądane	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zwiększona podatność na (latentne) infekcje (takie jak posocznica, gruźlica, zaostrenie infekcji oka, ospa wietrzna, odra, zakażenia grzybicze i wirusowe) - którym towarzyszą maskowanie objawów klinicznych, infekcje oportunistyczne.
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukocytoza, limfopenia, eozynopenia, nadkrwistość, zaburzenia krzepliwości.

Działanie niepożądane	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje alergiczne obejmujące anafilaksję, immunosupresję.
Zaburzenia endokrynologiczne	Hamowanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-jajnikowej oraz indukcja zespołu Cushinga (typowe objawy: twarz księżycowata, hiperwoleミア, otyłość brzuszna), wtórna niewydolność nadnerczy i przysadki (zwłaszcza w sytuacjach stresu, takich jak uraz lub zabieg), zahamowanie wzrostu w okresie niemowlęcym, dzieciństwie i okresie dojrzewania, nieregularne miesiączki oraz brak miesiączki, hirsutyzm.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Przyrost masy ciała, ujemny bilans białkowy i wapniowy, zwiększony apetyt, zatrzymywanie sodu i wody w organizmie, utrata potasu (uwaga: zaburzenia rytmu serca), alkalozja hipokaliemiczna, wystąpienie objawów latentnej cukrzycy, upośledzenie tolerancji węglowodanów z zapotrzebowaniem na zwiększoną dawkę leków przeciwcukrzycowych, hipercholesterolemia, hipertrójglicydemia.
Zaburzenia psychiczne	Uzależnienie psychiczne, depresja, bezsenność, zaostrzona schizofrenia, choroba psychiczna, od euforii do objawowej psychozy.
Zaburzenia układu nerwowego	Zwiększone ciśnienie śródczaszkowe z obrzękiem tarczy nerwu wzrokowego u dzieci (guz rzekomy mózgu) zwykle po zakończeniu leczenia; objawy latentnej epilepsji, większa ilość ataków w czynnej epilepsji, zawroty głowy, ból głowy.
Zaburzenia oka	Podwyższone ciśnienie śródgałkowe, jaskra, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, zaćma, głównie podtorebkowa tylna, atrofia rogówki i twardówki, nasilenie wirusowych, grzybiczych i bakteryjnych infekcji oka, zaostrzenie objawów związanych z owrzodzeniem rogówki.
Zaburzenia serca	Pęknięcie mięśnia sercowego po niedawno przebyłym zawałe, zastoinowa niewydolność serca u podatnych pacjentów, dekompensacja serca.
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie, zapalenie naczyń, nasilona miażdżycza i ryzyko zakrzepicy / choroby zakrzepowo-zatorowej (zwiększenie krzepliwości krwi może prowadzić do powikłań związanych z chorobą zakrzepowo-zatorową).
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Czkawka.
Zaburzenia żołądka i jelit	Dyspepsja, wzdęcia brzucha, wrzody żołądka z perforacją i krwawieniem, ostre zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej przełyku, drożdżycza przełyku, gazy jelitowe, nudności, wymioty.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Hipertrichoza, atrofia skóry, teleangiektazja, rozstępy, rumień, trądzik steroidowy, wybroczyny, wybroczyny, alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, obrzęk naczyńioruchowy, wypadanie włosów, zaburzenia barwnikowe, zwiększona kruchość naczyń włosowatych, zapalenie skóry okolicy ust, nadmierna potliwość, skłonność do powstawania siniaków.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i klatki łąkowej	Przedwczesne zamknięcie nasad kości, osteoporoza, złamania kręgosłupa i kości długich, aseptyczna martwica kości udowych i ramiennych, naderwania ścięgna*, miopatia mięśni proksymalnych, osłabienie mięśni, utrata masy mięśniowej.
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Impotencja.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ostabiona reakcja na szczepienia i testy skórne. Wolniejsze gojenie się ran, dyskomfort, złe samopoczucie, zespół odstawienia steroidów: zbyt szybkie zmniejszenie dawki kortykosteroidów po długotrwałym leczeniu może prowadzić do ostrej niedoczynności nadnerczy, niedociśnienia i śmierci. Zespół odstawienia może objawiać się gorączką, bólem mięśni, bólem stawów, nieżytem nosa, zapaleniem spojówek, bolesnymi i swędzącymi guzkami na skórze i utratą masy ciała.

3.3.4 Charakterystyka komparatorów – bendamustyna

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące bendamustyny (BEN) na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej w Rejestrze Produktów

Lecznicych (Rejestr PL) dla preparatu Levact (EAN 5909990802234 – preparat z największą sprzedażą zgodnie z najnowszym komunikatem DGL).

Tab. 47. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu – bendamustyna.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml, EAN 5909990802234 5 fiolek po 100 mg chlorowodoru bendamustyny; 1 ml koncentratu roztworu do infuzji zawiera 2,5 mg chlorowodoru bendamustyny, jeśli zastosowano się do wskazań dotyczących rekonstytucji. Refundowane preparaty bendamustyny dostępne są również w w opak. zawierających 5 fiolek po 25 mg chlorowodoru bendamustyny.
Kod ATC i nazwa grupy	leki przeciwnowotworowe, cytostatyki alkilujące, kod ATC: L01AA09.
Substancja czynna	Bendamustyna
Wskazanie dotyczące PCM	PCM (stadium II z progresją lub stadium III wg klasyfikacji Durie-Salmona) - leczenie pierwszego rzutu w skojarzeniu z prednizonem, u chorych powyżej 65. roku życia, nie kwalifikujących się do zabiegu autologicznego przeszczepiania komórek macierzystych szpiku, u których obecność istotnej klinicznie neuropatii w czasie rozpoznania uniemożliwia leczenie schematami zawierającymi talidomid lub bortezomib.
Dawkowanie w PCM	Chlorowodorek bendamustyny w dawce 120 - 150 mg/m ² powierzchni ciała w dniach 1. i 2., prednizon w dawce 60 mg/m ² powierzchni ciała, dożylnie lub doustnie w dniach 1. do 4., co 4 tygodnie.*
Droga podania	Do infuzji dożylniej przez 30 - 60 minut. Podawanie leku musi odbywać się pod nadzorem lekarza przeszkolonego i doświadczonego w stosowaniu leków cytostatycznych.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Chlorowodorek bendamustyny jest alkilującym lekiem przeciwnowotworowym o wyjątkowych właściwościach. Działanie przeciwnowotworowe i cytobójcze tego leku wynika przede wszystkim z tworzenia wiązań krzyżowych pojedynczej i podwójnej nici DNA w drodze alkilacji. W rezultacie dochodzi do zaburzenia czynności macierzy DNA i upośledzenia syntezy i naprawy DNA. Skuteczność przeciwnowotworową chlorowodoru bendamustyny udowodniono w szeregu badań in vitro przeprowadzonych z wykorzystaniem różnych linii ludzkich komórek nowotworowych (raka piersi, niedrobnokomórkowego i drobnokomórkowego raka płuc, raka jajnika i różnych białaczek) oraz w badaniach in vivo na różnych doświadczalnych modelach nowotworowych z guzami pochodzenia mysiego, szczurzego i ludzkiego (czerniak, rak piersi, mięsak, chłoniak, białaczka i drobnokomórkowy rak płuc). W badaniach na liniach ludzkich komórek nowotworowych, chlorowodorek bendamustyny charakteryzował się działaniem odmiennym od działania innych leków alkilujących. Nie stwierdzono oporności krzyżowej lub stwierdzono jedynie niewielką oporność krzyżową na ten związek w ludzkich liniach komórek nowotworowych wykazujących różne mechanizmy oporności, co najmniej częściowo, z powodu względnie długotrwałej interakcji z DNA. Ponadto, w badaniach klinicznych wykazano, że nie istnieje pełna oporność krzyżowa pomiędzy bendamustyną a antracyklinami, związkami alkilującymi lub rytuksymabem. Jednakże liczba pacjentów ocenianych w badaniach była niewielka.

*Wyjściowe upośledzenie czynności szpiku może powodować większą toksyczność hematologiczną chemioterapii. Dlatego też leczenie nie należy rozpoczynać, jeśli liczba leukocytów i (lub) płytek krwi jest mniejsza niż, odpowiednio 3000/ μ l lub 75 000/ μ l. Leczenie należy przerwać lub odroczyć, jeżeli liczba leukocytów i (lub) płytek krwi zmniejszy się odpowiednio poniżej 3000/ μ l lub 75 000/ μ l. Leczenie można wznowić, gdy liczba leukocytów zwiększy się powyżej 4000/ μ l, a płytek krwi powyżej 100 000/ μ l. Najmniejszą liczbę leukocytów i płytek krwi obserwuje się po 14-20 dniach. Regeneracja następuje zazwyczaj po 3-5 tygodniach. Zaleca się ścisłe kontrolowanie morfologii krwi w trakcie przezw między kolejnymi podaniami leku. W przypadku wystąpienia toksyczności niehematologicznej, dawka powinna być zmniejszona w oparciu o najwyższy zaobserwowany stopień toksyczności wg klasyfikacji CTC (ang. *Common Toxicity Criteria*) w poprzednim cyklu leczenia. W przypadku wystąpienia toksyczności trzeciego stopnia, zalecane jest zmniejszenie dawki o 50%. W przypadku wystąpienia toksyczności czwartego stopnia, zalecane jest przerwanie leczenia. Jeśli konieczna jest zmiana dawkowania, nową obliczoną indywidualnie, zredukowaną dawkę należy zastosować zarówno w 1. jak i 2. dniu zmodyfikowanego cyklu leczenia.

3.3.4.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny bendamustyny.

Tab. 48. Status rejestracyjny bendamustyny.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Lek dostępny od 1963 r.; data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu preparatu Levact: 03 września 2010; procedura zdecentralizowana.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Przewlekła białaczka limfocytowa; Chłoniaki niezziarnicze o powolnym przebiegu; PCM (stadium II z progresją lub stadium III wg klasyfikacji Durie-Salmona).
Status leku sierocego	Brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

3.3.4.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, okres kamienia piersią, ciężka niewydolność wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy > 3,0 mg/dl), żółtaczka, ciężkie upośledzenie czynności szpiku i głębokie zmiany morfologii krwi (zmniejszenie liczby leukocytów poniżej 3000/ μ l i (lub) liczby płytek krwi poniżej 75 000/ μ l), duży zabieg chirurgiczny wykonany w okresie krótszym niż 30 dni przed rozpoczęciem leczenia. Zakażenia, zwłaszcza przebiegające z leukocytopenią, szczepienie przeciw żółtej febrze.

3.3.4.3 Przedawkowanie

Podczas podawania leku w 30-minutowym wlewie dożylnym, raz na trzy tygodnie, maksymalna tolerowana dawka BEN wynosiła 280 mg/m². Kardiologiczne objawy niepożądane stopnia 2. wg CTC z odpowiadającymi zmianami niedokrwienymi w EKG uznane zostały za objawy ograniczające dawkę.

W kolejnym badaniu, w którym chlorowodorek bendamustyny podawano w 30-minutowym wlewie w dniach 1. i 2., co trzy tygodnie, maksymalna tolerowana dawka wynosiła 180 mg/m². Toksyczność ograniczającą dawkę stanowiła trombocytopenia stopnia 4. Kardiologiczne objawy niepożądane nie miały wpływu na dawkowanie leku w tym badaniu.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Swoista odtrutka nie istnieje. Skutecznymi środkami zaradczymi ograniczającymi hematologiczne działania niepożądane mogą być: przeszczepienie szpiku kostnego, przetoczenie produktów krwiopochodnych (masa płytkowa, koncentrat krwinek czerwonych) lub podanie hematopoetycznych czynników wzrostu. Chlorowodorek bendamustyny i jego metabolity są usuwane z organizmu drogą dializy jedynie w ograniczonym stopniu.

3.3.4.4 Działania niepożądane

Pośmowianie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych – bez podziału na wskazanie

W poniższej tabeli wymieniono działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często (>1/10), często (>1/100 do < 1/10), niezbyt często (> 1/1 000 do < 1/100), rzadko (>1/10 000 do <1/1 000) i bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 49. Tabelaiczny wykaz działań niepożądanych bendamustyny.

Działanie niepożądane	Częstość DN
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Zakażenia niesklasyfikowane gdzie indziej (NOS), w tym oportunistyczne (np. wirusem półpaśca, wirusem cytomegalii, wirusem zapalenia wątroby typu B)	Bardzo często
Zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Niezbyt często
Posocznica	Rzadko
Pierwotne atypowe zapalenie płuc	Bardzo rzadko
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Zespół rozpadu guza	Często
Zespół mielodysplastyczny, ostra białaczka szpikowa	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Leukopenia zakażenia niesklasyfikowane nigdzie indziej (NOS), mała- płytkowość limfopenia	Bardzo często
Krwotok, niedokrwistość, neutropenia	Często
Pancytopenia	Niezbyt często
Niewydolność szpiku kostnego	Rzadko
Hemoliza	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	
Reakcje nadwrażliwości, zakażenia niesklasyfikowane gdzie indziej	Często
Reakcja anafilaktyczna, reakcja rzekomoanafilaktyczna	Rzadko
Wstrząs anafilaktyczny	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	
Ból głowy	Bardzo często
Bezsennać, zawroty głowy	Często
Senność, bezgłot	Rzadko
Zaburzenia smaku, parestezje, obwodowa neuropatia czuciowa, zespół antycholinergiczny, zaburzenia neurologiczne, ataksja, zapalenie mózgu	Bardzo rzadko
Zaburzenia serca	
Zaburzenia czynności serca takie jak kołatanie, dławica piersiowa, zaburzenia rytmu	Często
Wysiłek do osierdzia, zawał serca, niewydolność serca	Niezbyt często
Tachykardia	Bardzo rzadko
Migotanie przedsionków	Częstość nieznana
Zaburzenia naczyniowe	
Niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze	Często
Ostra niewydolność krążenia	Rzadko
Zapalenie żył	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Zaburzenia czynności płuc	Często

Działanie niepożądane	Częstość DN
Włóknienie płuc	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	
Nudności, wymioty	Bardzo często
Biegunka, zaparcia, zapalenie jamy ustnej	Często
Krwotoczne zapalenie przetyku, krwawienie z przewodu pokarmowego	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Łysienie, zaburzenia skórne niesklasyfikowane nigdzie indziej	Często
Rumień, zapalenie skóry, świąd, wysypka plamisto- grudkowa, nadmierna potliwość	Bardzo rzadko
Zespół Stevensa- Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka	Częstość nieznana
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Brak miesiączki	Często
Bezpłodność	Bardzo rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niewydolność wątroby	Częstość nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niewydolność nerek	Częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Zapalenie błon śluzowych, zmęczenie, gorączka	Bardzo często
Ból, dreszcze, odwodnienie, brak tętnienia	Często
Niewydolność wielonarządowa	Bardzo rzadko
Badania diagnostyczne	
Małe stężenie hemoglobiny, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie stężenia mocznika	Bardzo często
Zwiększenie aktywności AspAT/AlAT, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie stężenia bilirubiny, hipokaliemia	Często

AspAT – aminotransferaza asparaginianowa; AlAT – aminotransferaza alaninowa; NOS – niesklasyfikowane gdzie indziej (ang. *not otherwise specified*).

Odnotowano pojedyncze przypadki martwicy po przypadkowym podaniu pozanaczyniowym, zespołu rozpadu guza oraz anafilaksji.

U pacjentów, u których stosuje się leki alkilujące (w tym bendamustynę) obserwuje się zwiększone ryzyko rozwoju zespołu mielodysplastycznego i ostrej białaczki szpikowej. Do rozwoju wtórnego nowotworu może dojść nawet kilka lat po zakończeniu chemioterapii.

4 Efekty zdrowotne

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

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

Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych dla wybranych schorzeń onkologicznych, do akceptowalnych pierwszorzędowych punktów końcowych zaliczane są: odsetek wyleczeń, przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby/przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS; EMA wytyczne).

W wyjątkowych przypadkach pierwszorzędowymi punktami końcowymi mogą być: czas do progresji choroby (ang. *time to progression*, TTP) lub czas do niepowodzenia leczenia (ang. *time to treatment failure*, TTF), kontrola objawów, czas do progresji objawowej (ang. *time to symptomatic tumour progression*, TTSP). Niezależnie od wyboru pierwszorzędowego punktu końcowego (OS lub PFS), powinny być raportowane: odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*, tj. odsetek chorych, u których obserwowano całkowitą lub częściową odpowiedź) i odsetek stabilizacji nowotworu (np. w 3 i 6 miesiącu). Jako dodatkowe punkty końcowe w przypadku paliatywnego leczenia, przydatna jest ocena jakości życia zależnej od zdrowia lub samooceny wyników leczenia przez pacjenta (EMA wytyczne).

Zgodnie z załącznikiem do wspomnianych wytycznych EMA, dotyczących konkretnych nowotworów, w badaniach wstępnych obiektywna odpowiedź na leczenie może być akceptowalnym punktem końcowym we wczesnej ocenie leku, pomimo że mała częstość odpowiedzi na leczenie może powodować niedoszacowanie rzeczywistych korzyści klinicznych wynikających ze stosowania danego leku. W związku z tym, inne punkty końcowe pokazujące korzyści kliniczne (w tym kontrola bólu, utrata masy ciała, stan sprawności) powinny zostać uwzględnione w badaniu. Prognostyczne i predykcyjne markery molekularne i mechanizmy oporności powinny być aktywnie badane. W przypadku badań obejmujących terapie podtrzymujące w porównaniu do placebo/BSC (najlepsze leczenie objawowe, ang. *best supportive care*), rekomendowanym punktem końcowym jest OS (EMA wytyczne).

Zgodnie z wytycznymi FDA z 2007 r., dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapiach biologicznych, do ważnych punktów końcowych należą: (FDA wytyczne)

- przeżycie całkowite (OS; konieczna randomizacja, niekonieczne zaślepienia badania);
- wyniki końcowe dotyczące objawów (samoocena wyników leczenia przez pacjenta, ang. *patient-reported outcomes*, PROs; badania randomizowane zaślepienie),
- przeżycie wolne od choroby (DFS; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie);
- odsetek odpowiedzi obiektywnych (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- odpowiedź całkowita (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- przeżycie wolne od progresji choroby (w tym od zgonu, PFS) lub czas do progresji (TTP; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie).⁶

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz kliniczne uwarunkowania pozyskania danych ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS),
- czas do progresji choroby (TTP),
- przeżycie całkowite (OS),
- czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR),
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR),
- odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie:
 - całkowity odsetek odpowiedzi (ORR),
 - bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR) lub lepsza,
 - odpowiedź całkowita (CR) lub lepsza,
 - minimalna choroba resztkowa (MRD, patrz rodz. 4.1),
 - inne.

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono:

- poszczególne hematologiczne zdarzenia niepożądane (w tym stopnia 3-4),
- poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane (w tym stopnia 3-4),
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (łącznie i najczęstsza),

⁶ Preferowane PFS; TTP akceptowane w przypadku, gdy większość zgonów jest niezwiązana z rakiem.

- zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu łącznie oraz konkretne ZN prowadzące do zgonu,
- reakcje związane z infuzją (IRR),
- drugie pierwotne nowotwory (w tym stopnia 3-4).

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

4.1 Minimalna choroba resztkowa

W ramach prac nad aktualizacjami kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka (IMWG) zdefiniował nowe kategorie odpowiedzi MRD(-) z potwierdzonym lub bez potwierzonego braku choroby pozaszpikowej mając na celu ujednolicenie raportowania wyników. Aktualizacja kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie była konieczna w kontekście postępu jaki nastąpił w leczeniu szpiczaka w ostatniej dekadzie, m.in. dostępność nowych leków i standardów postępowania, w tym terapii wysokodawkowej, terapii konsolidacyjnej i terapii podtrzymującej. Jakość oraz głębokość uzyskanej odpowiedzi na leczenie poprawiła się w ciągu ostatnich 5-ciu lat. Biorąc pod uwagę wysokie wskaźniki odpowiedzi na leczenie przy nowych terapiach przeciwszpiczakowych, pojawiła się potrzeba zdefiniowania dodatkowych kategorii odpowiedzi, które pozwolą określić głębszą odpowiedź niż odpowiedź definiowana jako CR (Kordecka 2017).

W ramach dokumentu wydanego przez IMWG przedstawiono nowe kryteria definiowania odpowiedzi na leczenie ze szczególnym naciskiem na definicje i metody oceny MRD. Zwrócono uwagę, że poziom MRD, niewykrywany konwencjonalnymi metodami, jest prawdopodobnie jednym z najważniejszych cech przyczyniających się do zależności pomiędzy głębokością odpowiedzi a wynikami długoterminowymi (IMWG 2016b).

Dodatkowo w ramach wytycznych ESMO 2017 podkreśla się, że istnieje statystyczny związek pomiędzy osiągnięciem odpowiedzi CR a MRD(-) oraz PFS i OS (ESMO 2017).

Tym samym ocena MRD w badaniach klinicznych dla nowych leków, może stanowić istotny punkt końcowy analizy obok klasycznych OS czy PFS. Może być to szczególnie ważne w przypadku terapii, które istotnie wydłużają PFS/OS, i nie jest możliwe monitorowanie tych paramentów w horyzoncie badania klinicznego. Ocena MRD, która mogą być dokonywana w krótszym odstępie czasu po przeprowadzonym leczeniu (wykazując wysoki potencjał prognostyczny dla wyników PFS i OS), może dawać podstawy do wiarygodnego wnioskowania o długofalowych korzyściach leczenia.

4.2 Rodzaj i jakość dowodów

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

przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa daratumumabu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w porównaniu z bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem oraz w porównaniu z bendamustyną w monoterapii lub w dowolnym schemacie.

5 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania daratumumabu (Darzalex®; w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem) w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozy (ICD-10 C 90.0) spełniających kryteria włączenia do programu lekowego w porównaniu do bortezomibu (w skojarzeniu z deksametazonem) i bendamustyny (w monoterapii lub w dowolnym schemacie).

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

Tab. 50. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(s).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	
Interwencja (I)	daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem.
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem, bendamustyna w monoterapii lub dowolnym schemacie.
Efekty zdrowotne (O)	<p>ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), czas do progresji choroby (TTP), czas do kolejnej linii leczenia, przeżycie całkowite (OS), odpowiedź na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR) lub lepsza, odpowiedź całkowita (CR) lub lepsza, inne; czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (TTR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), negatywizacja wyniku minimalnej choroby resztkowej (MRD), jakość życia; <p>ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> poszczególne hematologiczne zdarzenia niepożądane (w tym stopnia 3-4), poszczególne niehematologiczne zdarzenia niepożądane (w tym stopnia 3-4), zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (łącznie i najczęstsza), zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu łącznie oraz konkretne ZN prowadzące do zgonu, kolejne nowotwory pierwotne, reakcje związane z infuzją (IRR).
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> efektywność kliniczna – badania randomizowane z grupą kontrolną,

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="555 232 1289 264">• opracowania wtórne – przeglądy systematyczne i raporty HTA,<li data-bbox="555 271 1366 329">• efektywność praktyczna – brak ograniczenia ze względu na typ badań.

6 Aneks

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header text]		
[Redacted header text]	[Redacted header text]	[Redacted header text]
[Redacted text]	[Redacted text]	[Redacted text]
[Redacted text]	[Redacted text]	[Redacted text]
[Redacted text]	[Redacted text]	[Redacted text]
[Redacted text]	[Redacted text]	[Redacted text]
[Redacted text]	[Redacted text]	[Redacted text]
[Redacted text]	[Redacted text]	[Redacted text]
[Redacted text]	[Redacted text]	[Redacted text]
[Redacted text]	[Redacted text]	[Redacted text]
[Redacted text]	[Redacted text]	[Redacted text]
[Redacted text]	[Redacted text]	[Redacted text]
[Redacted text]	[Redacted text]	[Redacted text]

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

6.2 Schematy leczenia chorych

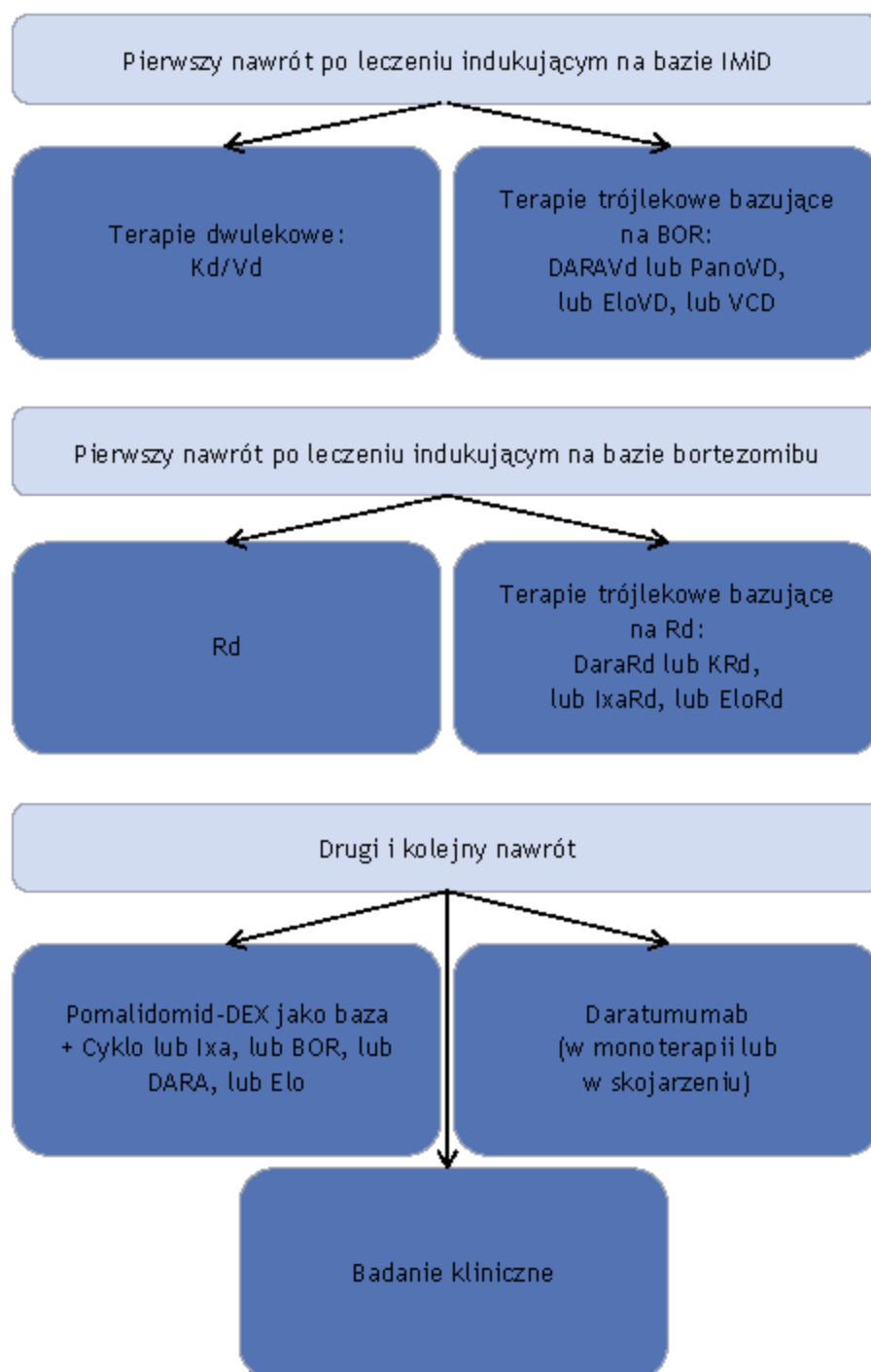
Tab. 51. Schematy leczenia chorych opornych/nawrotowych (PGSz 2017).

Lek	Dawka	Droga podania	Dzień stosowania	Uwagi
RD				
Lenalidomid	25 mg/d	p. o.	1-21	Cykle 28-dniowe W pierwszych 4 cyklach W pozostałych cyklach
Deksametazon	40 mg/d	p. o.	1-4; 9-12; 17-20	
Deksametazon	40 mg/d	p. o.	1-4	
Leczenie trwa do czasu progresji choroby lub wystąpienia działań niepożądanych				
VD				
Bortezomib	1,3 mg/m ² /d	i. v. /s. c.	1, 4, 8, 11	Cykle 21-dniowe
Deksametazon	20-40 mg	p. o.	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	
RVD				
Lenalidomid	25 mg/d	p. o.	1-21	Cykle 28-dniowe
Bortezomib	1,3 mg/m ²	i. v. /s. c.	1, 4, 8, 11	
Deksametazon	20-40 mg/d	p. o.	1-4, 9-12, 17-20	
Leczenie trwa do czasu progresji choroby lub wystąpienia działań niepożądanych				
BBD				
Bendamustyna	70 mg/m ² /d	i. v.	1, 8	3-4 cykle 28-dniowe, kwalifikacja do auto-HSCT
Bortezomib	1,3 mg/m ² /d	i, v. /s. c.	1, 4, 8, 11	
Deksametazon	20 mg/d	p. o.	1-4, 8-11	
BTP				
Bendamustyna	70 mg/m ² /d	i. v.	1, 2	Do 10 cykli 28-dniowych
Talidomid	100 mg/d	p. o.	Stosowanie ciągłe	
Prednizon	100 mg/d	p. o.	1, 8, 15, 22	
BTD				
Lenalidomid	60 mg/m ² /d	i. v.	1, 8, (15)	Cykle 28-dniowe
Talidomid	100 mg/d	p. o.	Stosowanie ciągłe	
Deksametazon	40 mg/d	p. o.	1, 8, 15, 22	
BLD				
Bendamustyna	75 mg/m ² /d	i. v.	1-2	28-dniowe
Lenalidomid	25 mg/d	p. o.	1-21	
Deksametazon	40 mg/d	p. o.	1, 8, 15, 22	
Elø-RD				
Lenalidomid	25 mg/d	p. o.	1-21	cykle 28-dniowe w tyg. bez podawania elotuzumabu w tyg. podawania elotuzumabu
Deksametazon	40 mg/d	p. o.		
Deksametazon	8 mg/d	i. v.	1, 8, 15 i 22 przez 2 cykle	
	28 mg/d	p. o.	1 i 15 od 3. cyklu	
Elotuzumab	10 mg/kg	i. v.	1, 8, 15 i 22 przez 2 cykle	
			1 i 15 od 3. cyklu	
Leczenie trwa do czasu progresji choroby lub wystąpienia działań niepożądanych				
PanoVD				
Bortezomib	1,3 mg/m ² /d	i. v. /s. c.	1, 4, 8 i 11 cykli 21-dniowych (cykle 1-8) oraz 1, 8, 22 i 29 cykli 42-dniowych (cykle 9-12)	Cykle 21 dniowe (cykle 1-8) oraz 42-dniowe (cykle 9-12)
Deksametazon	20-40 mg	p. o.	1, 2, 4, 5, 8, 9 i 11, 12 cykli 21-dniowych (cykle 1-8) oraz	

Lek	Dawka	Droga podania	Dzień stosowania	Uwagi
Panobinostat	20 mg	p. o.	1, 2, 8, 9, 22, 23 i 29, 30 cykli 42-dniowych (cykle 9-12) 1, 3, 5, 8, 10 i 12 cykli 21-dniowych (cykle 1-8) oraz 1, 3, 5, 8, 10, 12, 22, 24, 26, 29, 31 i 33 cykli 42-dniowych (cykle 9-12)	
PomDex				
Pomalidomid	1-4 mg/d	p. o.	1-21	Cykle 28-dniowe
Deksametazon	20-40 mg/d	p. o.	1, 8, 15, 22	
Kd				
Karfilzomib	20 mg/m ²	i. v.	1, 2	Cykl 1 Cykle 28-dniowe
	56 mg/m ²	i. v.	1, 2, 8, 9, 15, 16	
Deksametazon	20 mg/m ²	p. o.	1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23	
KRD				
Karfilzomib	20 mg/m ²	i. v.	1, 2, 8, 9, 15, 16	W cyklu 1 W cyklach 2-12 W cyklach 13-18 Cykle 28-dniowe
	27 mg/m ²	i. v.	1, 2, 8, 9, 15, 16	
	27 mg/m ²	i. v.	1, 2, 15, 16	
Lenalidomid	25 mg/d	p. o.	1-21	
Deksametazon	40 mg/d	p. o.	1, 8, 15, 22	
EDAP				
Etopozyd	100 mg/m ² /d	i. v.	1-4	Ciągły wlew 12-godzinny 500 ml 0,9% roztw. NaCl we wlewie przez 2 h
Cisplatyna	25 mg/m ² /d	i. v.	1-4	
Deksametazon	40 mg/d	i. v.	1-5	
Ara-C	1,0 g/m ² /d	i. v.	5	
G-CSF	5 µg/kg/d	s. c.	Od 6 do uzyskania bezpiecznej liczby granulocytów	
DT-PACE				
Talidomid	400 mg/d	p. o.	Stosowanie ciągłe	Do objawów nietolerancji
Deksametazon	40 mg/d	i. v.	1-4	
Cisplatyna	10 mg/d	i. v.	1-4	
Doksorubicyna	10 mg/m ² /d	i. v.	1-4	
Cyklofosfamid	400 mg/m ² /d	i. v.	1-4	
Etopozyd	40 mg/m ² /d	i. v.	1-4	
DT-CE				
Talidomid	400 mg/d	p. o.	Stosowanie ciągłe	Do objawów nietolerancji
Deksametazon	40 mg/d	i. v.	1-4	
Cyklofosfamid	400 mg/m ² /d	i. v.	1-4	
Etopozyd	40 mg/m ² /d	i. v.	1-4	
Ix-a-RD				
Lenalidomid	25 mg/d	p. o.	1-21	Cykle 28-dniowe
Deksametazon	40 mg/d	p. o.	1, 8, 15 i 22	
Iksazomib	4 mg/d	p. o.	1, 8, 15	
Leczenie trwa do czasu progresji choroby lub wystąpienia działań niepożądanych				
Daratumumab				
Daratumumab	16 mg/kg	Wlew i. v.		Co tydzień przez 8 tygodni, następnie co 2 tygodnie (tygodnie 9-24) i

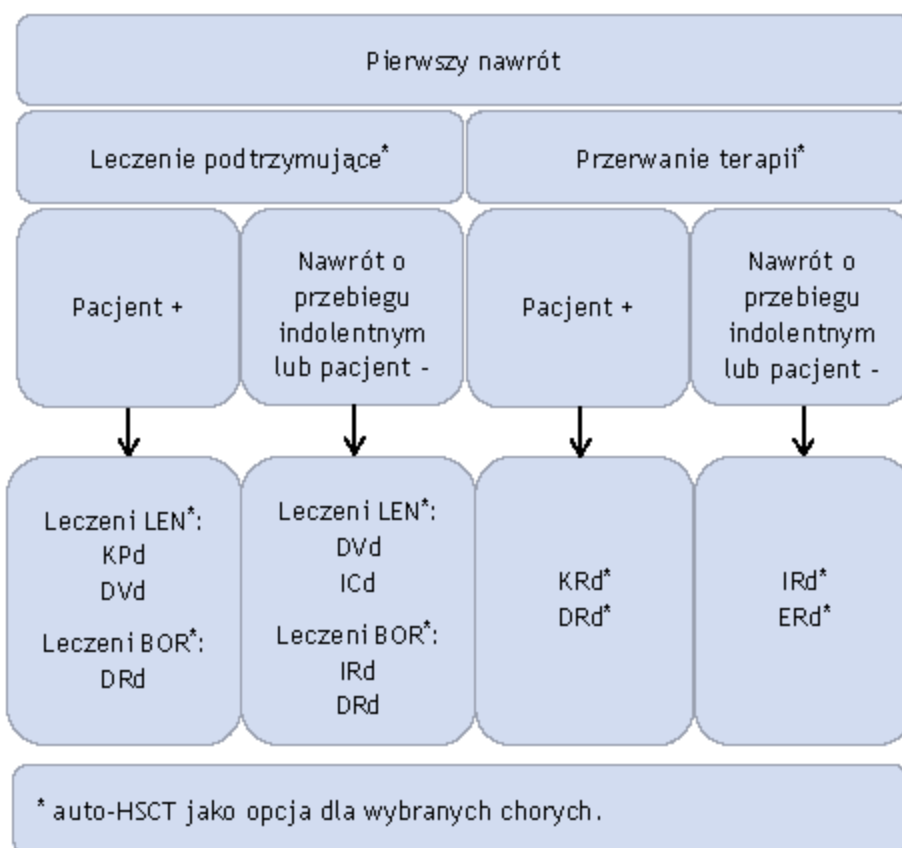
Lek	Dawka	Droga podania	Dzień stosowania	Uwagi
				co 4 tygodnie (od tygodnia 25 do progresji)
Dvd				
Daratumumab	16 mg/kg	i.v.	1, 8, 15 w cyklach 1-3; 1 w cyklach 4-8; co 4 tyg. w cyklach 9+	21-dniowe cykle 1-8 28-dniowe cykle 9+
Bortezomib	1,3 mg/m ²	s.c.	1, 4, 8, 11	Cykle 1-8
Deksametazon	20 mg/d	p.o.	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	Cykle 1-8
DRd				
Daratumumab	16 mg/kg	i.v.	1, 8, 15 w cyklach 1-2; 15 w cyklach 3-6; co 4 tyg. w cyklach 7+	Cykle 28-dniowe
Lenalidomid	25 mg/d	p.o.	1-21	
Deksametazon	40 mg/d	p.o.	1, 8, 15, 22	
Puls steroidowy wg Aleksaniana				
Deksametazon	2x20 mg/d	Wlew i.v.	1-4, 9-12, 17-21	

Rys. 15. Rekomendacje ESMO dotyczące leczenia nawrotu szpiczaka (ESMO 2017).



Cyklo – cyklofosfamid; DaraRd – daratumumab, lenalidomid, deksametazon; DaraVd – daratumumab, bortezomib, deksametazon; Elo – elotuzumab; EloRd – elotuzumab, lenalidomid, deksametazon; EloVd – elotuzumab, bortezomib, deksametazon; IMiD – lek immunomodulujący (ang. *immunomodulatory drug*); Ixa – izaksomib; IxaRd – izaksomib, lenalidomid, deksametazon; Kd – karfilzomib, deksametazon; KRd – karfilzomib, lenalidomid, deksametazon; PanoVd – panobinostat, bortezomib, deksametazon; Rd – lenalidomid, niskie dawki deksametazon; VCD – bortezomib, cyklofosfamid, deksametazon; Vd – bortezomib, deksametazon.

Rys. 16. Rekomendacje Mayo dotyczące leczenia nawrotu szpiczaka: pierwszy nawrót (Mayo 2017).

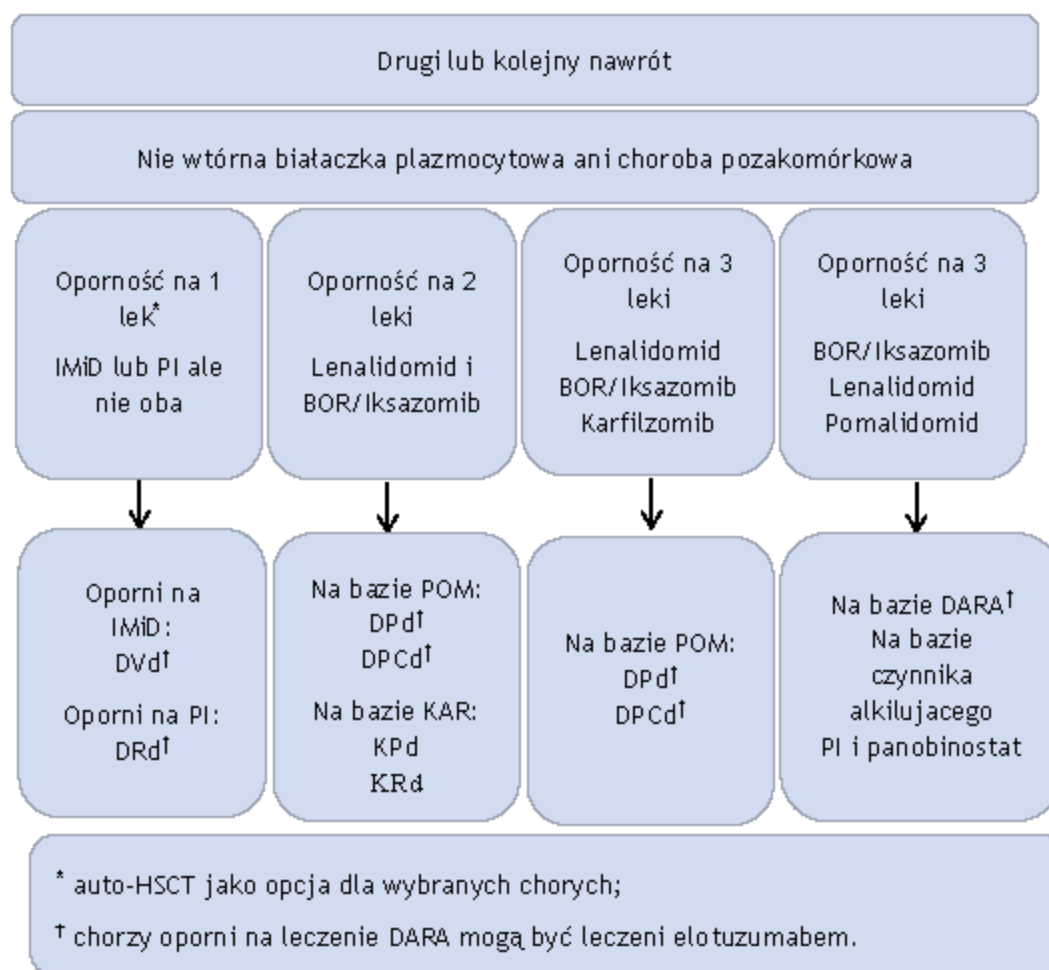


W ramach przyjętej strategii zdecydowano czy chory będzie przestrzegał (pacjent +) lub nie będzie przestrzegał (pacjent -) ścisłych zaleceń terapeutycznych.

Podejście zależy od typu nawrotu (o przebiegu indolentnym lub agresywnym), stanu zaawansowania pacjenta, cech molekularnych choroby i historii terapeutycznej.

DRd – daratumumab, lenalidomid i DEX; DVd – daratumumab, bortezomib i DEX; ERd – elotuzumab, lenalidomid i DEX; ICd – iksazumib, cyklofosfamid i DEX; IRd – iksazumib, lenalidomid i DEX; KPd – karfilzomib, pomalidomid i DEX; KRd – karfilzomib, lenalidomid i DEX.

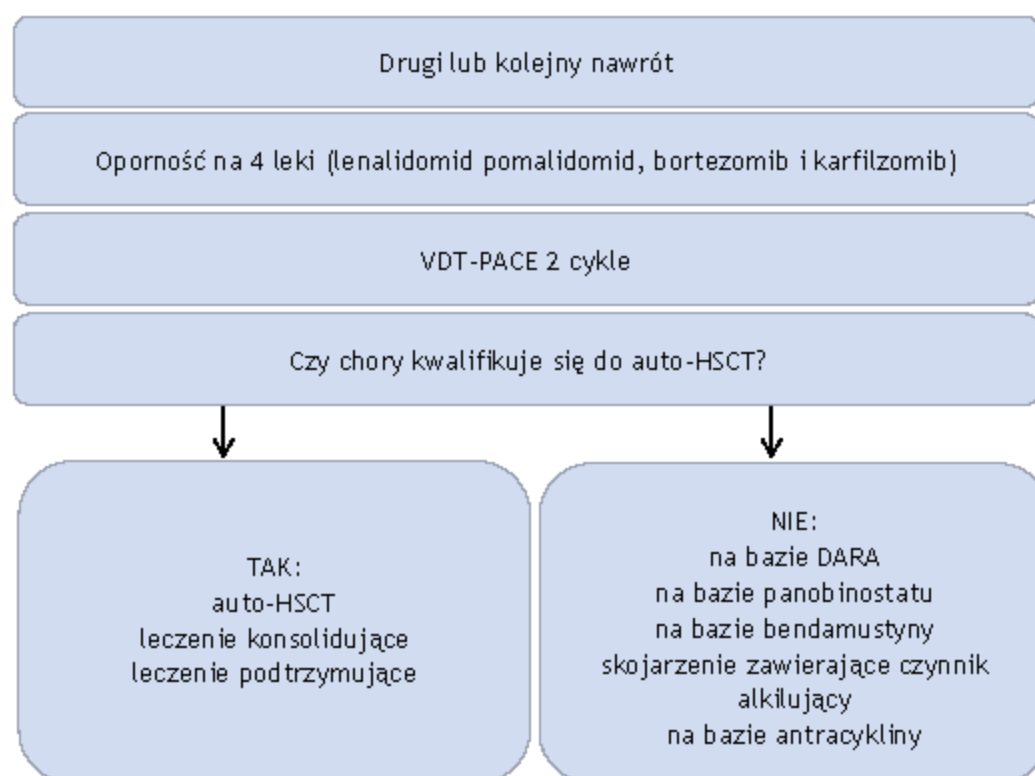
Rys. 17. Rekomendacje Mayo dotyczące leczenia nawrotu szpiczaka: drugi lub kolejny nawrót (Mayo 2017).



Decyzja odnośnie wyboru leku zależy od historii leczenia chorego i odpowiedzi na wcześniejsze leczenie. Preferowana jest terapia 3-składnikowa.

DPCd – daratumumab, pomalidomid, cyklofosfamid i DEX; DPd – daratumumab, pomalidomid i DEX; DRd – daratumumab, lenalidomid i DEX; DVd – daratumumab, bortezomib i DEX; IMiD – lek immunomodulujący; KPd – karfilzomib, pomalidomid i DEX; KRd – karfilzomib, lenalidomid i DEX; PI – inhibitor proteasomu; POM – pomalidomid.

Rys. 18. Rekomendacje Mayo dotyczące leczenia nawrotu szpiczaka: drugi lub kolejny nawrót – oporność na 4 leki (Mayo 2017).



Pacjenci z początkową opornością mają ograniczone opcje lecznicze. Powinno rozważyć się u nich auto-HSCT, jeśli się kwalifikują do przeszczepienia.

VDT-PACE – bortezomib, DEX, talidomid, cisplastyka, doxorubicyna, cyklofosfamid i etopozyd.

6.3 Refundowane technologie medyczne w leczeniu PCM

Tab. 52. Refundowane w PCM preparaty bendamustyny, bortezomibu i deksametazonu (O b w i e s z c z e n i e M Z).

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ, PLN	CHB, PLN	CD, PLN	WLF, PLN	PO	WDS, PLN
bendamustyna								
Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. po 100 mg	5909991198183	2592,00	2721,60	-	2721,60	bezpłatny	0,00
Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. po 25 mg	5909991198145	648,00	680,40	-	680,40	bezpłatny	0,00
Bendamustine Actavis, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. po 100 mg	5909991223274	2700,00	2835,00	-	2721,60	bezpłatny	0,00

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ, PLN	CHB, PLN	CD, PLN	WLF, PLN	PO	WDS, PLN
Bendamustine Actavis, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. po 25 mg	5909991223267	675,00	708,75	-	680,40	bezpłatny	0,00
Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (100 mg)	5902020241508	3240,00	3402,00	-	2721,60	bezpłatny	0,00
Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (25 mg)	5902020241492	810,00	850,50	-	680,40	bezpłatny	0,00
Bendamustine Intas, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. po 100 mg	5909991202415	1620,00	1701,00	-	1701,00	bezpłatny	0,00
Bendamustine Intas, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. po 25 mg	5909991202439	405,00	425,25	-	425,25	bezpłatny	0,00
Bendamustine Kabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	1 fiol. 100 mg	5909991296186	518,40	544,32	-	544,32	bezpłatny	0,00
Bendamustine Kabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	1 fiol. 25 mg	5909991296179	129,60	136,08	-	136,08	bezpłatny	0,00
Bendamustine Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	1 fiol. (100 mg)	5909991141189	648,00	680,40	-	544,32	bezpłatny	0,00
Bendamustine Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	1 fiol. (25 mg)	5909991141141	162,00	170,10	-	136,08	bezpłatny	0,00
Bendamustine STADA, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. po 100 mg	5909991242022	3132,00	3288,60	-	2721,60	bezpłatny	0,00
Bendamustine STADA, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. po 25 mg	5909991242039	783,00	822,15	-	680,40	bezpłatny	0,00
Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. po 100 mg	5909991267285	2700,00	2835,00	-	2721,60	bezpłatny	0,00
Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. po 25 mg	5909991267292	675,00	708,75	-	680,40	bezpłatny	0,00

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ, PLN	CHB, PLN	CD, PLN	WLF, PLN	PO	WDS, PLN
Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	5909990802234	4890,24	5134,75	-	2721,60	bezpłatny	0,00
Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	5909990802210	1222,56	1283,69	-	680,40	bezpłatny	0,00
bortezomib								
Bortezomib Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	5055565718339	2376,00	2494,80	-	2381,40	bezpłatny	0,00
Bortezomib Actavis, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	5909991253950	2003,40	2103,57	-	2103,57	bezpłatny	0,00
Bortezomib Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	5906414000771	648,00	680,40	-	680,40	bezpłatny	0,00
Bortezomib Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	5906414000788	2268,00	2381,40	-	2381,40	bezpłatny	0,00
Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	5902020241461	621,00	652,05	-	652,05	bezpłatny	0,00
Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	5902020241478	2172,96	2281,61	-	2281,61	bezpłatny	0,00
Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	5909991250829	572,40	601,02	-	601,02	bezpłatny	0,00
Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	5909991250812	2003,40	2103,57	-	2103,57	bezpłatny	0,00
Vortemyl, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	5909991234461	572,40	601,02	-	601,02	bezpłatny	0,00
Vortemyl, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	5909991234478	2084,40	2188,62	-	2188,62	bezpłatny	0,00
deksametazon								
Dexamethasone KRKA, tabl., 20 mg	20 szt.	5909991297763	254,88	267,62	286,81	286,81	ryczałt	28,44
Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg	20 szt.	5909991297480	50,98	53,53	63,37	60,45	ryczałt	8,61

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ, PLN	CHB, PLN	CD, PLN	WLF, PLN	PO	WDS, PLN
Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg	20 szt.	5909991297633	101,95	107,05	120,90	120,90	ryczałt	11,38
Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	20 szt.	5909990170517	17,06	17,91	22,09	15,11	ryczałt	10,18
Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg	20 szt.	5909990170418	8,53	8,96	11,47	7,56	ryczałt	7,11

UCZ - urzędowa cena zbytu; CD - cena detaliczna; CHB - cena hurtowa brutto; WLF - wysokość limitu finansowania; PO - poziom odpłatności; WDS - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

6.4 Badanie ankietowe – afiliacje ekspertów

W ankiecie udział wzięli następujący eksperci:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6.5 Spotkanie grupy ekspertów – afiliacje

W ramach spotkania grupy ekspertów udział wzięli:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Katedry i Kliniki Hematologii,
Onkologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego;

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Spis rysunków

Rys. 1. Etapy rozwoju szpiczaka plazmocytozy (Szczekliak 2016).	19
Rys. 2. Wskaźniki 1-roczych przeżyć względych u chorych na PCM w Polsce (KRN-PCM-C90).	21
Rys. 3. Wskaźniki 5-letnich przeżyć względych u chorych na PCM w Polsce (KRN-PCM-C90).	21
Rys. 4. Liczba zachorowań na PCM i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2014 oraz przewidywana liczba chorych w latach 2015-2019 w Polsce (w oparciu o dane liczbowe z KRN).	25
Rys. 5. Liczba zgonów z powodu PCM i nowotworów z komórek plazmatycznych w latach 1999-2014 oraz przewidywana liczba zgonów w latach 2015-2019 w Polsce (w oparciu o dane liczbowe z KRN).	25
Rys. 6. Trendy zachorowalności na PCM w Polsce w latach 1990-2010 w wybranych grupach wieku (KRN-PCM-C90).	26
Rys. 7. Trendy umieralności na PCM w Polsce w latach 1990-2010 w wybranych grupach wieku (KRN-PCM-C90).	26
Rys. 8. Zalecenie Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące leczenia pierwszego rzutu (PGSz 2017).	28
Rys. 9. Programy lekowe dla lenalidomidu i daratumumabu – porównanie.	40
Rys. 10. Odsetek pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozym [redacted] dane z badania [redacted].	44
Rys. 11. Odsetek pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozym [redacted] dane z badania [redacted] zwalidowane przez panel ekspertów.	45
Rys. 12. Program rozwoju klinicznego dla daratumumabu (dane wewnętrzne Wnioskodawcy).	54
[redacted].	86
[redacted].	88
Rys. 15. Rekomendacje ESMO dotyczące leczenia nawrotu szpiczaka (ESMO 2017).	118
Rys. 16. Rekomendacje Mayo dotyczące leczenia nawrotu szpiczaka: pierwszy nawrót (Mayo 2017).	119
Rys. 17. Rekomendacje Mayo dotyczące leczenia nawrotu szpiczaka: drugi lub kolejny nawrót (Mayo 2017).	120
Rys. 18. Rekomendacje Mayo dotyczące leczenia nawrotu szpiczaka: drugi lub kolejny nawrót – opomość na 4 leki (Mayo 2017).	121

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO (S).....	9
Tab. 2. Klasyfikacja stopnia zaawansowania objawowego PCM wg Duriego i Salmona (PTOK 2013).....	11
Tab. 3. Odpowiedzi na leczenie wg IMWG (Rajkumar 2011, AWA Imnovid).....	13
Tab. 4. Zmodyfikowane kryteria narządowego uszkodzenia związanego z PCM (SLiM CRAB; PGSz 2017).....	15
Tab. 5. Grupy ryzyka cytogenetycznego w szpiczaku plazmocytozowym wg <i>Intergroupe Francophone du Myéloma (IFM)</i> i <i>Mayo Clinic (mSMART)</i> (PGSz 2017).....	16
Tab. 6. Niekorzystne czynniki rokownicze w PCM (PGSz 2017).....	19
Tab. 7. Grupy ryzyka cytogenetycznego w szpiczaku plazmocytozowym wg <i>Intergroupe Francophone du Myéloma (IFM)</i> i <i>Mayo Clinic (mSMART)</i> (Chng 2014).....	20
Tab. 8. PCM – zachorowania i zgony według płci, Polska 2014 r. (PGSz 2017).....	23
Tab. 9. Dane epidemiologiczne w odniesieniu do zachorowań i zgonów na PCM i nowotwory z komórek plazmatycznych w latach 1999-2014 w Polsce w podziale na płeć chorych (KRN).....	23
Tab. 10. Definicje odpowiedzi na leczenie wg IMWG (PGSz 2017).....	28
Tab. 11. Definicje nawrotu szpiczaka wg IMWG (PGSz 2017).....	29
Tab. 12. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.....	31
Tab. 13 Oszacowanie liczebności pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozowym z [REDACTED] [REDACTED] - oszacowania przyjęte w analizie wpływu na budżet.	42
[REDACTED].....	43
Tab. 15 Liczebność pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozowym w [REDACTED] [REDACTED].....	45
Tab. 16 Liczebność pacjentów ze szpiczakiem plazmocytozowym [REDACTED] [REDACTED].....	46
Tab. 17 Liczebność populacji docelowej (łącznie).....	46
Tab. 18. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.	47
Tab. 19 Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją - [REDACTED] [REDACTED].....	48
Tab. 20 Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją - [REDACTED] [REDACTED].....	48
Tab. 21 Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją - populacja łączna.....	49
Tab. 22. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.	49

Tab. 23. Status rejestracyjny leków stosowanych jako podstawa schematów w leczeniu PCM.	51
Tab. 24. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu (DARA ChPL).	55
Tab. 25. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	57
Tab. 26. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych u pacjentów z PCM leczonych daratumumabem (DARA ChPL).	59
Tab. 27. Wnioskowany sposób finansowania.	60
Tab. 28. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	60
.....	63
.....	64
.....	64
.....	65
.....	65
Tab. 34. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii daratumumabem.	67
Tab. 35. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii w PCM.	71
.....	80
Tab. 37. Rekomendacje refundacyjne dla daratumumabu.	81
.....	86
.....	87
.....	91
Tab. 41. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu – bortezomib.	92
Tab. 42. Status rejestracyjny bortezomibu.	93
Tab. 43. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych bortezomibu u chorych z PCM.	95
Tab. 44. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu – deksametazon.	98
Tab. 45. Status rejestracyjny deksametazonu.	99
Tab. 46. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych deksametazonu.	100
Tab. 47. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu – bendamustyna.	102
Tab. 48. Status rejestracyjny bendamustyny.	103
Tab. 49. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych bendamustyny.	104
Tab. 50. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(s).	110
Tab. 51. Schematy leczenia chorych opornych/nawrotowych (PGSz 2017).	115

Tab. 52. Refundowane w PCM preparaty bendamustyny, bortezomibu i deksametazonu (Obwieszczenie MZ). 121

Bibliografia

- Analiza ekonomiczna** ██████████ Daratumumab (Darzalex®) w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2017.
- Analiza kliniczna** ██████████ Daratumumab (Darzalex®) w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego. Analiza kliniczna. Warszawa, 2017.
- Analiza wpływu na budżet** ██████████ Daratumumab (Darzalex®) w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytoowego. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2017.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- AWA Farydak** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Farydak (panobinostat) w ramach programu lekowego „Panobinostat w skojarzeniu z deksametazonem i bortezomibem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (mnogiego) (ICD-10 C90.0)”. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4351.24.2016.
<http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4653-146-2016-zlc> dostęp: 06.09.2017 r.
- AWA Imnovid** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Imnovid (pomalidomid) w ramach programu lekowego: „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)”. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4351.8.2017.
<http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4904-038-2017-zlc>, dostęp: 09.09.2017 r.
- Becker 2011** Becker N. Epidemiology of multiple myeloma. *Recent Results Cancer Res.* 2011;183:25-35.
- BEN ChPL** Rejestr produktów leczniczych. Szczegóły produktu leczniczego. Levact (bendamustyna).
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=23232>, dostęp: 05.09.2017 r.
- BOR ChPL** European Medicines Agency. Bortezomib Accord (bortezomib). Charakterystyka Produktu Leczniczego.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003984/human_med_001882.jsp&mid=WCOb01ac058001d124, dostęp: 05.09.2017 r.
- Bird 2014** Bird JM, Owen RG, D'Sa S, Snowden JA et al. on behalf of the Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology (BCSH), UK Myeloma Forum. https://academy.myeloma.org.uk/wp-content/uploads/sites/2/2014/08/MYELOMA_GUIDELINE_Feb_2014_for_BCSH1.pdf, dostęp: 28.08.2017 r.
- Brenner 2008** Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood.* 2008 Mar 1;111(5):2521-6.
- Cancer Research UK** Cancer Research UK. http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/myeloma/survival?_ga=2.175328802.1605546919.1503902544-815352918.1503902544#heading=Zero, dostęp: 28.08.2017 r.
- CASTOR** Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, Spicka I, Hungria V, Munder M, Mateos MV, Mark TM, Qi M, Schechter J, Amin H, Qin X, Deraedt W, Ahmadi T, Spencer A, Sonneveld P; CASTOR Investigators.

- Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016 Aug 25;375(8):754-66.
- Chng 2014** Chng WJ, Dispenzieri A, Chim CS, Fonseca R, Goldschmidt H, Lentzsch S, Munshi N, Palumbo A, Miguel JS, Sonneveld P, Cavo M, Usmani S, Durie BG, Avet-Loiseau H; International Myeloma Working Group. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. *Leukemia.* 2014 Feb;28(2):269-77.
- Cornell 2016** Cornell RF, Kassim AA. Evolving paradigms in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: increased options and increased complexity. *Bone Marrow Transplant.* 2016 Apr;51(4):479-91.
- DARA ChPL** European Medicines Agency. Darzalex (daratumumab). Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004077/human_med_001979.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, dostęp: 28.08.2017 r.
- DEX ChPL** Rejestr produktów leczniczych. Szczegóły produktu leczniczego. Dexamethasone Krka (deksametazon). <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33407>, dostęp: 05.09.2017 r.
- EC Darazalex** Komisja Europejska. Decyzja Wykonawcza Komisji z dnia 28.4.2017 w sprawie wydania pozwolenia na wprowadzenie do obrotu sierociego produktu leczniczego stosowanego u ludzi "Darzalex - Daratumumab" na mocy rozporządzenia (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady. Bruksela, dnia 28.4.2017. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170428137394/dec_137394_pl.pdf, dostęp: 04.10.2017 r.
- EMA/CHMP/126505/2017** European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion (post authorisation). Darzalex (daratumumab). 23 February 2017. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/004077/WC500222148.pdf, dostęp: 04.10.2017 r.
- EMA press** European Medicines Agency. New treatment for patients with multiple myeloma Darzalex recommended for conditional approval. EMA/CHMP/229074/2016. 1 April 2016. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2016/04/WC500204140.pdf, dostęp: 06.11.2017 r.
- EMA wytyczne** European Medicines Agency. Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anti-cancer medicinal products in man. Dec 2012;EMA/CHMP/703715/2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137127.pdf, dostęp: 07.09.2017 r.
- ESMO 2017** Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, Hajek R, Dimopoulos MA, Ludwig H, Einsele H, Zweegman S, Facon T, Cavo M, Terpos E, Goldschmidt H, Attal M, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017 Apr 27.
- EU/3/13/1153** European Medicines Agency. EU/3/13/1153. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2013/08/human_orphan_001232.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b, dostęp: 31.08.2017 r.
- FDA 2015** U.S. Food and Drug Administration. FDA approves Darzalex for patients with previously treated multiple myeloma. <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm472875.htm>, dostęp: 04.10.2017 r.

- FDA 2016** U.S. Food and Drug Administration. Daratumumab (Darzalex). <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm530249.htm>, dostęp: 29.08.2017 r.
- FDA Approvals** U.S. Food and Drug Administration. Fast Track, Breakthrough Therapy, Accelerated Approval, Priority Review. <https://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Fast/default.htm>, dostęp: 24.11.2017 r.
- FDA Darzalex SPC** U.S. Food and Drug Administration. Daratumumab (Darzalex) label. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761036s005lbl.pdf, dostęp: 04.10.2017 r.
- FDA wytyczne** Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. May 2007.
- Hoyos 2016** Hoyos V, Borrello I. The immunotherapy era of myeloma: monoclonal antibodies, vaccines, and adoptive T-cell therapies. *Blood*. 2016 Sep 29;128(13):1679-87.
- ID933** National Institute for Health and Care Excellence. Daratumumab for multiple myeloma [ID933]. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10076/documents>, dostęp: 29.08.2017 r.
- ID974** National Institute for Health and Care Excellence. Daratumumab with bortezomib for treating relapsed or refractory multiple myeloma [ID974]. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10174>, dostęp: 01.09.2017 r.
- HiT** Rekomendacje Instytutu Hematologii i Transfuzjologii (IHIT). <http://www.ihit.waw.pl/rekomendacje-ihit.html>, dostęp: 29.08.2017 r.
- MWG 2016** Laubach J, Garderet L, Mahindra A, Gahrton G, Caers J, Sezer O, Voorhees P, Leleu X, Johnsen HE, Streetly M, Jurczyszyn A, Ludwig H, Mellqvist UH, Chng WJ, Pilarski L, Einsele H, Hou J, Turesson I, Zamagni E, Chim CS, Mazumder A, Westin J, Lu J, Reiman T, Kristinsson S, Joshua D, Roussel M, O’Gorman P, Terpos E, McCarthy P, Dimopoulos M, Moreau P, Orłowski RZ, Miguel JS, Anderson KC, Palumbo A, Kumar S, Rajkumar V, Durie B, Richardson PG. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia*. 2016 May;30(5):1005-17.
- MWG 2016b** Kumar S., Paiva B., Anderson K.C., et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma, *Lancet Oncol* 2016, 17:328-346
- IWOZ 2016** Instytut Zarządzania o Ochronie Zdrowia. Mechanizmy wczesnego dostępu do leków innowacyjnych na świecie ze szczególnym uwzględnieniem terapii onkologicznych. Kierunki zmian. Warszawa, 2016.
- JHOP 2017** Journal of Hematology Oncology Pharmacy. FDA News - August 2017. <http://jhoponline.com/jhop-resources/jhop-online-only/17236-fda-news-august-2017>, dostęp: 04.10.2017 r.
- Jurszczyn 2011** Jurczyszyn A. Epidemiologia, diagnoza i objawy szpiczaka mnogiego. Kraków 2011.
- Kordecka 2017** Kordecka A, Walkiewicz E, Łazowska M, Łapa J, Maciejewska K, Kielar M, Sołtysiak E, Kordecki M. Znaczenie doboru punktów końcowych w badaniach klinicznych. *Onkologia Hematologia*. Kraków 2017.
- Komunikat DGL** Narodowy Fundusz Zdrowia. Aktualności Centrali. Komunikat DGL. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń - maj 2017), wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń - maj 2017). <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/>, dostęp: 05.09.2017 r.
- KRN** Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum

- Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie.
<http://onkologia.org.pl/raporty/>, dostęp: 28.08.2017 r.
- KRN – PCM** Krajowy Rejestr Nowotworów. Szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych. <http://onkologia.org.pl/szpiczak-mnogi-nowotwory-komerek-plazmatycznych/>, dostęp: 25.08.2017 r.
- KRN – PCM C90** Krajowy Rejestr Nowotworów. Epidemiologia. Szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych (C90). <http://onkologia.org.pl/szpiczak-mnogi-nowotwory-komerek-plazmatycznych-c90/>, dostęp: 25.08.2017 r.
- Kurtin 2014** Kurtin SE. Relapsed or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *AdvancedPractitioner.com* 2014;4(6,suppl1).
- Leleu 2017** Leleu X, Kyriakou C, Vande Broek I, Murphy P, Bacon P, Lewis P, Gilet H, Arnould B, Petrucci MT. Prospective longitudinal study on quality of life in relapsed/refractory multiple myeloma patients receiving second- or third-line lenalidomide or bortezomib treatment. *Blood Cancer J.* 2017 Mar 17;7(3):e543.
- Mayo 2017** Dingli D, Ailawadhi S, Bergsagel PL, Buadi FK, Dispenzieri A, Fonseca R, Gertz MA, Gonsalves WM, Hayman SR, Kapoor P, Kourelis T, Kumar SK, Kyle RA, Lacy MQ, Leung N, Lin Y, Lust JA, Mikhael JR, Reeder CB, Roy V, Russell SJ, Sher T, Stewart AK, Warsame R, Zeldenrust SR, Rajkumar SV, Chanan Khan AA. Therapy for Relapsed Multiple Myeloma: Guidelines From the Mayo Stratification for Myeloma and Risk-Adapted Therapy. *Mayo Clin Proc.* 2017 Apr;92(4):578-598.
- Mikhael 2017** Mikhael JR. Maintenance Lenalidomide After Transplantation in Multiple Myeloma Prolongs Survival-In Most. *J Clin Oncol.* 2017 Oct 10;35(29):3269-3271.
- MPZ Polska** Ministerstwo Zdrowia. Mapa potrzeb zdrowotnych dla Polski. <http://www.mpz.mz.gov.pl/>, dostęp: 04.10.2017 r.
- MSAG** Quach H, Prince HM. Clinical Practice Guideline: Multiple Myeloma. 2017;v4.
- NCCN 2017** National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Multiple Myeloma. Version 3.2017. <http://www.nccn.org>, dostęp: 28.08.2017 r.
- NFZ – statystyki JGP** Narodowy Fundusz Zdrowia, Statystyki Jednorodnych Grup Pacjentów. <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx>, dostęp: 28.08.2017 r.
- NICE** National Institute for Health and Care Excellence. Myeloma: diagnosis and management [NG35]. 10 February 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng35/resources/myeloma-diagnosis-and-management-1837394042821>, dostęp: 29.08.2017 r.
- NICE 2017** National Institute for Health and Care Excellence. NICE Pathways. Managing myeloma. <https://pathways.nice.org.uk/pathways/myeloma#path=view%3A/pathways/myeloma/managing-myeloma.xml&content=view-index>, dostęp: 29.08.2017 r.
- NICE TA454** National Institute for Health and Care Excellence. Daratumumab with lenalidomide and dexamethasone for treating relapsed or refractory multiple myeloma (terminated appraisal). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta454>, dostęp: 29.08.2017 r.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.105). <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/>, dostęp: 08.11.2017 r.
- PGSz 2017** Dmoszyńska A, Usnarska-Zubkiewicz L, Walewski J i in. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozowego oraz innych dyskrazji plazmocytozowych na rok 2017. *Acta Haematol Pol.* 2017.

PTOK 2013	Jamroziak K. Nowotwory z komórek plazmatycznych. [Red.] Krzakowski M, Warzocha K. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. Tom II. <i>Via Medica</i> 2013;855-77.
Raje 2015	Raje N, Longo DL. Monoclonal Antibodies in Multiple Myeloma Come of Age. <i>N Engl J Med.</i> 2015 Sep 24;373(13):1264-6.
Rajkumar 2011	Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, Blade J, Richardson P, Orlowski R, Siegel D, Jagannath S, Facon T, Avet-Loiseau H, Lonial S, Palumbo A, Zonder J, Ludwig H, Vesole D, Sezer O, Munshi NC, San Miguel J; International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. <i>Blood.</i> 2011 May 5;117(18):4691-5.
Rajkumar 2016	Rajkumar SV. Daratumumab in multiple myeloma. <i>Lancet.</i> 2016 Apr 9;387(10027):1490-2.
Rajkumar 2016b	Rajkumar SV, Kyle RA. Progress in Myeloma - A Monoclonal Breakthrough. <i>N Engl J Med.</i> 2016 Oct 6;375(14):1390-1392.
raport EMA	European Medicines Agency. Assessment report: Darzalex, Procedure No. EMEA/H/C/004077/II/0002. EMA/193295/2017. 23 February 2017.
RDTL	Ministerstwo Zdrowia. Rząd przyjął projekt ustawy, który wprowadza ratunkowy dostęp do technologii lekowych. 14.02.2017. http://www.mz.gov.pl/aktualnosci/rzad-przyjal-projekt-ustawy-ktory-wprowadza-ratunkowy-dostep-do-technologii-lekowych/ , dostęp: 10.10.2017 r.
Rejestr PL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Rejestr produktów leczniczych. http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/zagadnienia-rejestracyjne/rejestr-produkt%C3%B3w-leczniczych , dostęp: 05.09.2017 r.
Sonneveld 2016	Sonneveld P, Broijl A. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. <i>Haematologica.</i> 2016 Aug;101(8):995.
Subocz 2015	Subocz E, Hałka J. Analiza leczenia nawrotowych i opornych postaci szpiczaka plazmocytoowego wśród polskich pacjentów. <i>Acta Haematol Pol.</i> 2015;46:385-92.
Szczekliak 2016	Interna Szczeklika 2016. Zespół red. P. Gajewski i in. <i>Medycyna Praktyczna</i> , Kraków 2016.
TPZ 2012	Narodowy Fundusz Zdrowia. Łódzki Oddział Wojewódzki w Łodzi. Leczenie opornych postaci szpiczaka mnogiego (plazmocytoowego). https://nfz-lodz.pl/attachments/3439_Leczenie%20opornych%20postaci%20szpiczaka%20mnogiego-plazmocytoowego.pdf , dostęp: 25.08.2017 r.
URPL Komunikat	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący produktów leczniczych zawierających substancję czynną chlorowodurek bendamustyny - zwiększona śmiertelność obserwowana w ostatnich badaniach klinicznych bendamustyny. http://www.urpl.gov.pl/pl/komunikat-do-fachowych-pracownik%C3%B3w-ochrony-zdrowia-dotycz%C4%85cy-produkt%C3%B3w-leczniczych-zawieraj%C4%85cych , dostęp: 05.09.2017 r.
Ustawa refundacyjna	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
Velcade ChPL	European Medicines Agency. Velcade (bortezomib). Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000539/human_med_001130.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 , dostęp: 05.09.2017 r.

**Zarządzenie NFZ
Nr 95/2017/DSOZ**

Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenia Prezesa NFZ. Zarządzenie Nr 95/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 września 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii. <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/>, dostęp: 20.10.2017 r.