

INAR

A CERTARA COMPANY

Produkt leczniczy Kyprolis®
(karfilzomib) w leczeniu dorosłych
pacjentów z nawrotowym lub
opornym szpiczakiem mnogim
- analiza problemu decyzyjnego

Instytut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, luty 2019 (pierwotna wersja)
wrzesień 2019 (wersja po MW)



SPIS TREŚCI

Spis Treści.....	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy.....	4
Indeks skrótów	5
1. Cel i metodyka.....	9
2. Problem zdrowotny.....	10
2.1. Wnioskowane wskazanie	10
2.2. Definicja i klasyfikacja problemu zdrowotnego.....	10
2.3. Etiologia i patogenezę	12
2.4. Rozpoznanie i obraz kliniczny.....	13
2.4.1. Rozpoznanie	13
2.4.2. Obraz kliniczny.....	14
2.5. Rokowanie i przebieg kliniczny.....	15
2.6. Jakość życia.....	17
2.7. Epidemiologia.....	19
2.7.1. Oszacowanie populacji	20
2.7.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku	22
2.7.3. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	22
2.8. Aktualne postępowanie medyczne	22
2.8.1. Polskie wytyczne praktyki klinicznej.....	23
2.8.2. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej	25
2.9. Interwencja	28
2.9.1. Informacje o interwencji ocenianej.....	28
2.9.2. Mechanizm działania	29
2.9.3. Wskazanie do stosowania (na podstawie ChPL).....	29
2.9.4. Zalecane dawkowanie i sposób podania we wnioskowanym wskazaniu	29
2.9.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji.....	32
2.9.6. Przeciwwskazania	33
2.9.7. Wpływ na płodność, ciążę i laktację	33
2.9.8. Działania niepożądane.....	34
2.10. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji.....	36
3. Interwencje opcjonalne.....	40
3.1. Wybór interwencji opcjonalnych – wstęp.....	40

3.2. Wybór komparatora – podsumowanie	47
3.3. Informacje o alternatywnych technologiach medycznych.....	48
3.3.1. Komparator główny.....	48
3.3.2. Komparatory dodatkowe.....	50
3.3.3. Dodatkowy opis technologii alternatywnych (DVD, KRd).....	53
4. Wyniki zdrowotne	57
5. Typ badania	59
6. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – schemat PICO(S).....	60
7. Kierunki i zakres analiz wchodzących w skład raportu HTA	61
8. Załączniki	62
8.1. Opis proponowanego programu lekowego.....	62
8.2. Charakterystyka leku skojarzonego z karfilzomibem	65
8.2.1. Deksametazon	65
8.3. Informacje dotyczące finansowania alternatywnych technologii medycznych w Polsce	67
9. Piśmiennictwo	75
10. Spis tabel	79
11. Spis schematów i wykresów	80

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

ZLECENIODAWCA	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
WYKONAWCA	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE] www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	[REDAKTOWANE]	
DATA UZUPEŁNIENIA ANALIZY WZGLĘDEM NIEZGODNOŚCI MW	[REDAKTOWANE]	

AUTORZY – Instytut Arcana

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

EKSPERCI KLINICZNI

Zakres prac

[REDAKTOWANE]	Oszacowanie wielkości populacji/ aktualna praktyka kliniczna
[REDAKTOWANE]	Oszacowanie wielkości populacji/ aktualna praktyka kliniczna

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę Amgen Biotechnologia Sp. z o. o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

ACS	Amerykańskie Towarzystwo Onkologiczne (ang. <i>American Cancer Society</i>)
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i>)
auto-HSCT	autologiczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych (ang. <i>autologous hematopoietic stem cell transplant</i>)
BBD	schemat bendamustyna + bortezomib + deksametazon
BCRP	białko oporności raka piersi (ang. <i>breast cancer resistance protein</i>)
BEN	bendamustyna
BIA	Analiza wpływu na budżet (ang. <i>Budget Impact Analysis</i>)
BLD	schemat bendamustyna + lenalidomid + deksametazon
BOR	bortezomib
BTD	schemat bendamustyna + talidomid + deksametazon
BTP	schemat bendamustyna + talidomid + prednizon
CADTH	Kanadyjska Agencja Leków i Technologii Zdrowotnych (ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CR	odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>)
CRAB	hiperkalcemia (ang. <i>calcium</i>), niewydolność nerek (ang. <i>renal insufficiency</i>), niedokrwistość (ang. <i>anemia</i>), zmiany kostne (ang. <i>bones</i>)
CTCAE	wspólne kryteria terminologiczne (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
CVZ	Holenderski Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego (hol. <i>College voor Zorgverzekeringen</i>)
CYK	cyklofosfamid
DAR	daratumumab
DEX	deksametazon
DFS	przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i>)
DMA	Duńska Agencja Leków (ang. <i>Danish Medicines Agency</i>)
DOX	doksorubicyna
DVd	Schemat daratumumab + bortezomib + deksametazon
DT-CE	schemat talidomid + deksametazon + cyklofosfamid + etopozyd
DT-PACE	schemat talidomid + deksametazon + cisplatyna + doksorubicyna + cyklofosfamid + etopozyd
EDAP	schemat etopozyd + cisplatyna + deksametazon + Ara-C
EFS	przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>)

ELO	elotuzumab
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EORTC	Europejska Organizacja na rzecz Badań i Leczenia Raka (ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
HAS	Wysoki Urząd ds. Zdrowia we Francji (fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>)
HC	Kanadyjskie Ministerstwo Zdrowia (ang. <i>Health Canada</i>)
HRQoL	jakość życia związana ze stanem zdrowia (ang. <i>health-related quality of life</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IHiT	Instytut Hematologii i Transfuzjologii
IL	Interleukina
IMWG	Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka (ang. <i>International Myeloma Working Group</i>)
IQWiG	Instytut Jakości i Skuteczności Ochrony Zdrowia (niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>)
ISS	Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna (ang. <i>International Staging System</i>)
IXA	iksazomib
KAR	karfilzomib
Kd	schemat karfilzomib + deksametazon
KRd	schemat karfilzomib + lenalidomid + deksametazon
LDH	dehydrogenaza mleczanowa
LEN	lenalidomid
MEL	melfalan
MGUS	gammopatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu (ang. <i>monoclonal gammopathy of undetermined significance</i>)
MM	szpiczak mnogi (ang. <i>multiple myeloma</i> , łac. <i>myeloma plasmocytium</i> , <i>myeloma multiplex</i>)
MRD	choroba resztkowa (ang. <i>minimal residual disease</i>)
MY20	kwestionariusz do oceny jakości życia pacjentów ze szpiczakiem
MW	Minimalne wymagania (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.)
NCCN	Narodowa Sieć Wielospecjalistycznych Centrów Onkologicznych (ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGF	cytometria następnej generacji (ang. <i>next generation flow</i>)
NGS	sekwencjonowanie następnej generacji (ang. <i>next generation sequencing</i>)

NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Kształcenia Klinicznego (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
OATP	polipeptydy transportujące aniony organiczne (ang. <i>organic-anion-transporting polypeptide</i>)
ODD	baza leków (ang. <i>Open Drug Database</i>)
ORR	całkowity odsetek odpowiedzi (ang. <i>overall response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PAN	panobinostat
PBAC	Australijska agencja HTA (ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PD	progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>)
Pd	schemat pomalidomid + deksametazon
PET	pozytonowa tomografia emisyjna (ang. <i>positron emission tomography</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PGSz	Polska Grupa Szpiczakowa
PHARMAC	Agencja Farmaceutyczna w Nowej Zelandii (ang. <i>Pharmaceutical Management Agency</i>)
PICOS	populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
POM	pomalidomid
PR	odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>)
PRE	prednizon
PTAC	Nowozelandzki Komitet Doradczy Farmakologii i Terapii (ang. <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane jakością (ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i>)
QLQ-C30	kwestionariusz do oceny jakości życia pacjentów z chorobą nowotworową
RCT	badanie z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
Rd	schemat lenalidomid + deksametazon
R-ISS	Zmodyfikowana Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna (ang. <i>Revised International Staging System</i>)
RRMM	nawrotowy lub oporny szpiczak mnogi (ang. <i>relapsed or refractory multiple myeloma</i>)
RTG	rentgenogram
RVd	schemat lenalidomid + bortezomib + deksametazon
SBU	Szwedzka Agencja Oceny Technologii Medycznych (szw. <i>Statens beredning för medicinsk och social utvärdering</i>)
sCR	rygorystyczna odpowiedź całkowita (ang. <i>stringent complete response</i>)
sFLC	stężenie wolnych łańcuchów lekkich w surowicy (ang. <i>serum free light chains</i>)
SLiM CRAB	Zmodyfikowane kryteria narządowego uszkodzenia związanego ze szpiczakiem plazmocytowym: 60 (ang. <i>sixty</i>), łańcuchy lekkie (ang. <i>light chains</i>), rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance</i>) hiperkalcemia

	(ang. <i>calcium</i>), niewydolność nerek (ang. <i>renal insufficiency</i>), niedokrwistość (ang. <i>anemia</i>), zmiany kostne (ang. <i>bones</i>)
SMC	Szkockie Konsorcjum Medyczne (ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>)
SMM	szpiczak tlący się (ang. <i>smouldering myeloma</i>)
TAL	talidomid
TK	tomografia komputerowa
TLV	Szwedzka agencja HTA (szw. <i>Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket</i>)
TTP	czas do progresji (ang. <i>time to progression</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Vd	schemat bortezomib + deksametazon
VGPR	bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. <i>very good partial response</i>)
VTd	schemat bortezomib + deksametazon + talidomid

1. CEL I METODYKA

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analiz HTA, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Kyprolis® (karfilzomib), stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem w terapii dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden, ale nie więcej niż trzy schematy leczenia.

Wnioskowane warunki refundacji dla produktu leczniczego Kyprolis® (karfilzomib): dostępny bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0) z zastosowaniem karfilzomibu”.

Na potrzeby niniejszej analizy schemat karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem określano skrótem Kd.

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

Określając poszczególne elementy PICOS przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację [2,3] – tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych, w tym opcjonalnych technologii refundowanych oraz wyboru technologii alternatywnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego, w ramach APD przeprowadzono przegląd polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej, a także interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych w leczeniu analizowanego problemu zdrowotnego.

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Wnioskowane wskazanie

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim (ang. *relapsed or refractory multiple myeloma*, RRMM), u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden, ale nie więcej niż trzy schematy leczenia.

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją, produkt leczniczy Kyprolis® (karfilzomib), stosowany w schemacie z deksametazonem (Kd), dla którego zostaną opracowane analizy HTA, miałby być finansowany w ramach programu lekowego w wyżej wymienionej populacji. Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym, przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Kyprolis® [5].

Szczegółowy opis programu lekowego przedstawiono w załączniku 8.1.

2.2. Definicja i klasyfikacja problemu zdrowotnego

ICD-10: C90.0 – Szpiczak mnogi [16]

Szpiczak mnogi, szpiczak plazmocytowy (łac. *myeloma plasmocytium*, *myeloma multiplex*; ang. *multiple myeloma*, MM) stanowi około 1% wszystkich nowotworów oraz około 15% pierwotnych hemocytopatii [21]. Jest chorobą przebiegającą wieloetapowo, którą charakteryzuje proliferacja i gromadzenie się monoklonalnych (nowotworowych) plazmocytów wytwarzających monoklonalną immunoglobulinę, bądź jej fragmenty [6, 8]. Patologiczna struktura immunoglobuliny, powstaje w wyniku mutacji genów odpowiedzialnych za wytwarzanie prawidłowych przeciwciał, zaburzając tym ich funkcjonowanie [21].

Szpiczak pozostaje chorobą nieuleczalną ze względu na nawroty i oporność na stosowane schematy leczenia [64].

Oporny szpiczak jest określany jako choroba, która nie reaguje na pierwszą, jak i kolejne linie terapii, bądź ma miejsce progresja choroby w przeciągu 60 dni od ostatniego włączonego leczenia. Wyróżnia się dwie kategorie opornego szpiczaka: **szpiczak nawrotowy i oporny** oraz **szpiczak pierwotnie oporny** [61].

Szpiczaka nawrotowego i opornego charakteryzuje brak odpowiedzi na terapię ratunkową lub progresja w przeciągu 60 dni od ostatniego stosowanego leczenia u pacjentów, którzy kiedykolwiek osiągnęli co najmniej minimalną odpowiedź na leczenie, a następnie doszło u nich do postępu choroby [61]. Natomiast **pierwotną oporność na leczenie** definiuje nieuzyskanie co najmniej częściowej odpowiedzi (ang. *partial response*, PR) po leczeniu I linii trwającym minimum 6 tygodni lub wystąpienie progresji choroby w trakcie leczenia I linii [64].

Zgodnie ze stanowiskiem Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka (ang. *International Myeloma Working Group*, IMWG), **szpiczak nawrotowy** uznawany jest jako nawrót choroby występujący po wcześniejszej odpowiedzi na leczenie. Jest on określony na podstawie kryteriów laboratoryjnych i radiologicznych do których można zaliczyć: wzrost stężenia białka monoklonalnego w surowicy lub moczu (białko M) o $\geq 25\%$ lub wzrost różnicy pomiędzy zaangażowanymi i niezaangażowanymi w proces nowotworowy wolnymi łańcuchami lekkimi w surowicy o $\geq 25\%$ od ich najniższego poziomu, zwiększenie objętości kości, bądź rozwój nowych plazmocytów, hiperkalcemia lub nasilenie objawów anemii [51]. Ostatnia aktualizacja kryteriów odpowiedzi na leczenie u pacjentów ze szpiczakiem mnogim miała miejsce w 2016 r. i stanowiła uzupełnienie dotychczas stosowanych kryteriów o nowe kategorie odpowiedzi [17]. Poniżej w tabeli przedstawiono kryteria niezbędne dla uzyskania poszczególnych kategorii odpowiedzi na leczenie.

Tabela 1. Kryteria odpowiedzi na leczenie według IMWG [17]

Odpowiedź	Kryteria
Odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response, CR</i>)	<ul style="list-style-type: none"> <5% plazmocytów w szpiku kostnym całkowite zniknięcie nowotworowych plazmocytów w tkankach miękkich ujemna immunofiksacja w surowicy i moczu
Rygorystyczna odpowiedź całkowita (ang. <i>stringent complete response, sCR</i>)	<ul style="list-style-type: none"> całkowita odpowiedź (zgodnie z definicją poniżej) nieobecność klonalnych komórek w szpiku badana immunohistochemicznie (proporcja komórek $\kappa/\lambda \leq 4:1$ lub $\geq 1:2$, ocena min. 100 plazmocytów)
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. <i>very good partial response, VGPR</i>)	<ul style="list-style-type: none"> białko M wykrywalne w surowicy i w moczu immunofiksacją, ale niewykrywalne w elektroforezie lub $\geq 90\%$ redukcja białka M w surowicy białko M w moczu <100 mg/24h
Odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response, PR</i>)	<ul style="list-style-type: none"> $\geq 50\%$ redukcja białka M w surowicy oraz $\geq 90\%$ redukcja białka M w moczu 24h lub do poziomu poniżej <200 mg/24h w przypadku braku mierzalnego białka M w surowicy i w moczu, $\geq 50\%$ redukcja różnicy pomiędzy stężeniem klonalnych i nieklonalnych wolnych łańcuchów lekkich jest wymagana, zamiast kryteriów dla białka M w przypadku braku mierzalnego białka M w surowicy i w moczu, jak również brak mierzalnych wolnych łańcuchów lekkich w surowicy, $\geq 50\%$ redukcja plazmocytów jest wymagana zamiast kryteriów dla białka M, pod warunkiem, że wyjściowo odsetek plazmocytów w szpiku wynosił $\geq 30\%$. Dodatkowo do ww. kryteriów, jeśli przy rozpoznaniu były obecne guzy plazmocytoma w tkankach miękkich, wymagana jest $\geq 50\%$ redukcja ich rozmiaru
Minimalna odpowiedź (ang. <i>minimal response</i>)	<ul style="list-style-type: none"> 25-49% redukcja białka M w surowicy i o 50-89% w moczu 24h. Dodatkowo do ww. kryteriów, jeśli przy rozpoznaniu były obecne guzy plazmocytoma w tkankach miękkich, wymagana jest $\geq 50\%$ redukcja ich rozmiaru.
Stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i>)	<ul style="list-style-type: none"> niespełnione kryteria odpowiedzi całkowitej, bardzo dobrej odpowiedzi częściowej, odpowiedzi częściowej, odpowiedzi minimalnej oraz progresji choroby nie zaleca się jako wskaźnika odpowiedzi. Stabilizację choroby najlepiej opisuje czas do progresji (TTP)
Nawrót kliniczny (ang. <i>clinical relapse</i>)	<p>Wymaga spełnienia jednego z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> bezpośrednie wskaźniki postępującej choroby i/lub dysfunkcja narządów (klasyfikacja CRAB) spowodowana w wyniku zaburzeń proliferacyjnych klonalnych komórek plazmatycznych; nie jest wykorzystywany w kalkulacji czasu do progresji lub przeżycia wolnego od progresji, jednak może być raportowany opcjonalnie lub do zastosowania w praktyce klinicznej; hiperkalcemia (>11 mg/dl) nadlepkość krwi związana z występowaniem paraprotein w surowicy nowe zmiany kostne lub guzy plazmocytowe obniżenie poziomu hemoglobiny o >2 g/dl niezwiązane z włączonym leczeniem oraz innymi niż MM chorobami współistniejącymi znamienne powiększenie rozmiarów istniejących plazmocytoma lub zmian kostnych, powiększenie o 50% (min. o 1 cm) łącznej sumy iloczynów przekątnych mierzalnych zmian zwiększenie poziomu kreatyniny o ≥ 2 mg/dl od momentu rozpoczęcia leczenia, związane z MM
Nawrót z CR (ang. <i>relapse from complete response</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ponowne pojawienie się białka M w surowicy lub moczu, w immunofiksacji lub elektroforezie wystąpienie jakiegokolwiek innego objawu progresji (np. nowa plazmocytoma, nowe ognisko osteolizy, hiperkalcemia) zwiększenie plazmocytów w szpiku $\geq 5\%$

Odpowiedź	Kryteria
Nawrót z MRD (-) (ang. <i>relapse from MRD negative</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ponowne pojawienie się białka M w surowicy lub moczu w immunofiksacji lub elektroforezie utrata MRD (-) (obecność klonalnych komórek plazmatycznych – NGF lub NGS, lub nawrót udokumentowany metodami obrazowania) wystąpienie jakiegokolwiek innego objawu progresji (np. nowa plazmocytoza, nowe ognisko osteolizy, hiperkalcemia) zwiększenie plazmocytów w szpiku $\geq 5\%$
Progresja choroby (ang. <i>progressive disease, PD</i>)	<p>>25% wzrost od najniższej potwierdzonej wartości w zakresie jednego z parametrów:</p> <ul style="list-style-type: none"> jeżeli białko M nie spadło poniżej 5 g/dl, PD definiuje wzrost o >1 g/dl; pojawienie się nowej zmiany/zmian, $\geq 50\%$ wzrost od wartości najniższej w zakresie SPD >1 zmiany lub $\geq 50\%$ wzrost najdłuższej średnicy poprzedniej zmiany >1cm w obrębie osi krótkiej; $\geq 50\%$ wzrost liczby krążących komórek plazmatycznych (min. 200 komórek/μL), jeżeli jest to jedyna miara choroby. stężenie białka M w moczu (absolutny wzrost powinien wynosić ≥ 200 mg/24h); stężenie białka M w surowicy (absolutny wzrost powinien wynosić $\geq 0,5$g/dl); w przypadku braku mierzalnego białka M w surowicy i w moczu – różnica pomiędzy stężeniem klonalnych i nieklonalnych wolnych łańcuchów lekkich (absolutny wzrost powinien wynosić >10 mg/dl); w przypadku braku mierzalnego białka M w surowicy i w moczu i braku mierzalnych klonalnych wolnych łańcuchów lekkich - odsetek plazmocytów w szpiku, niezależnie od wartości wyjściowej (absolutny wzrost powinien wynosić $\geq 10\%$);

sCR – rygorystyczna odpowiedź całkowita, CR – odpowiedź całkowita, VGPR – bardzo dobra odpowiedź częściowa, PR – odpowiedź częściowa, PD – progresja choroby, MRD – choroba resztkowa, TTP – czas do progresji, NGF – cytometria następnej generacji, NGS – sekwencjonowanie następnej generacji.

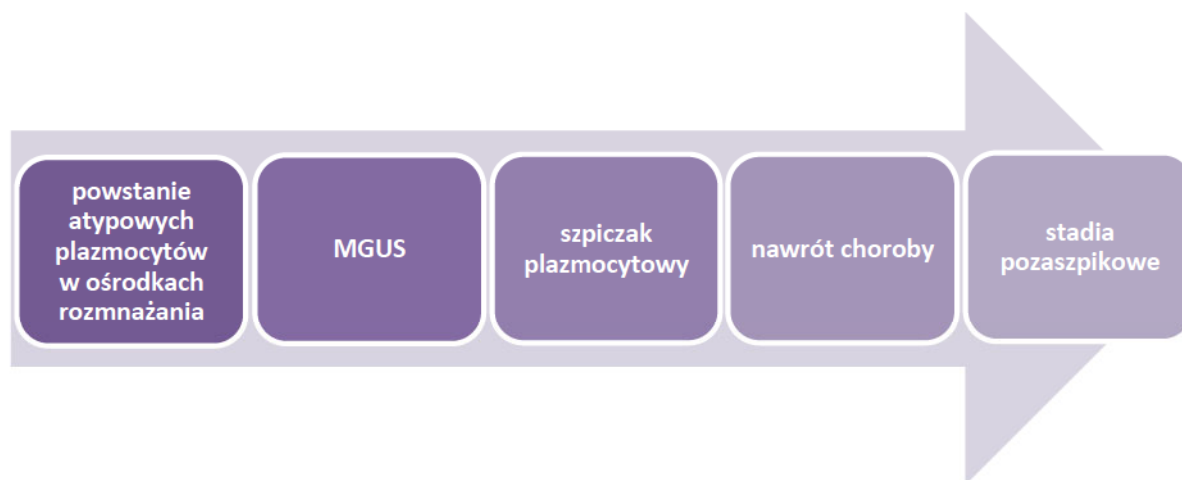
2.3. Etiologia i patogeneza

Etiologia szpiczaka plazmocytowego nie jest dobrze poznana. Wiadomo jednak, że istnieje szereg czynników zwiększających ryzyko zachorowania. Przypuszcza się, iż na rozwój choroby mogą mieć wpływ czynniki genetyczne, środowiskowe oraz długotrwała stymulacja antygenowa w przebiegu infekcji i przewlekłego stanu zapalnego [8, 10, 66]. Czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia szpiczaka mnogiego są: **nadwaga**, **obecność innych gammapati monoklonalnych** (zwiększa szansę na rozwój szpiczaka, w porównaniu do osób nie cierpiących na te choroby), **pleć** (częstsze występowanie u mężczyzn), **predyspozycje genetyczne** (nieco wyższe ryzyko zachorowania u osób z historią szpiczaka w rodzinie), **promieniowanie** (większe ryzyko zachorowania u osób narażonych na wysoki poziom promieniowania), **rasa** (odnotowano dwa razy częstsze występowanie szpiczaka mnogiego w populacji afro-karaibskiej niż w populacji białej), **wiek** (ryzyko zachorowania wzrasta wraz z wiekiem, szpiczak jest najczęściej rozpoznawany u osób powyżej 65 roku życia) oraz **wykonywana praca** (wzrost ryzyka zachorowania w związku z długotrwałą ekspozycją na substancje szkodliwe) [18, 59].

Zgodnie z aktualnymi poglądami na patogenezę choroby, składa się ona z kilku etapów prowadzących od przednowotworowego stadium MGUS (gammapatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu, ang. *monoclonal gammopathy of undetermined significance*) do końcowej fazy niekontrolowanej proliferacji atypowych komórek plazmatycznych, które uzyskały niezależność od mikrośrodowiska szpiku kostnego. Za czynnik inicjujący rozwój szpiczaka mnogiego uważa się przewlekłą stymulację antygenową, nasilającą podziały i różnicowanie komórek układu immunologicznego [67]. Taka dysfunkcyjna stymulacja przyczynia się do zwiększonego ryzyka wystąpienia przypadkowego błędu genetycznego i może doprowadzić do transformacji nowotworowej oraz rozwoju przednowotworowego stadium – MGUS. Przejściu MGUS w szpiczaka plazmocytowego sprzyjają niestabilność

kariotypu i dodatkowe aberracje genetyczne. Dodatkowo, coraz więcej danych naukowych sugeruje, iż mikrośrodowisko szpiku kostnego komórek nowotworowych odgrywa kluczową rolę w patogenezie choroby. Bezpośrednie oddziaływania między komórkami szpiczaka i komórkami zrębu szpiku kostnego odbywają się za pomocą powierzchniowych receptorów komórkowych takich jak: kadheryny, integryny, białek adhezyjnych, selektyny i syndekanu. Wzajemna interakcja bezpośrednio intensyfikuje przeżycie, wzrost, migrację, oporność na leki, zwiększa produkcję cząsteczek stymulujących angiogenezę oraz modyfikuje funkcje komórek zrębu szpiku kostnego (przez zwiększanie sekrecji cytokin, co sprzyja ciągłej proliferacji) [65].

Po uzyskaniu stadium MGUS, u części chorych, zachodzi dalsza stymulacja immunologiczna ze strony mikrośrodowiska szpiku, która wraz z wtórnymi zmianami genetycznymi prowadzi do przejścia do fazy szpiczaka tlącego się (ang. *smouldering myeloma*, SMM), a następnie objawowego szpiczaka mnogiego. W kolejnych etapach ewolucji nowotworu plazmocytozowego, w wyniku wtórnych zmian genetycznych, może wystąpić stadium szpiczaka mnogiego pozaszpikowego oraz końcowa faza w postaci wtórnej białaczki plazmocytozowej. Etapy rozwoju szpiczaka mnogiego przedstawiono na poniższym schemacie [65].



Schemat 1. Etapy rozwoju szpiczaka mnogiego [67]

2.4. Rozpoznanie i obraz kliniczny

2.4.1. Rozpoznanie

Szpiczak mnogi, jako nowotwór złośliwy, charakteryzuje się niekontrolowanym, patologicznym rozrostem klonalnych plazmocytozów w szpiku kostnym, występowaniem białka monoklonalnego w osoczu/moczu oraz zmian destrukcyjnych w kościach płaskich. Wyróżnia się **szpiczaka bezobjawowego** lub **objawowego**.

Rozpoznanie szpiczaka objawowego opiera się na spełnieniu **kryteriów szpiczaka** takich jak zidentyfikowanie co najmniej 10% klonalnych komórek plazmatycznych w szpiku kostnym oraz występowanie białka monoklonalnego w surowicy lub moczu. Natomiast u chorych na bezobjawowego szpiczaka choroba zostaje zdiagnozowana na podstawie obecności 30% monoklonalnych komórek plazmatycznych szpiku kostnego lub patomorfologicznego potwierdzenia szpiczaka w pobranych wycinkach [60].

Podstawę do rozpoznania szpiczaka objawowego stanowią **kryteria objawów narządowych**, w skrócie „CRAB”. Dotyczą one występowania lub braku (będących konsekwencją choroby) zaburzeń czynności narządów lub tkanek, m.in. hiperkalcemii, niedokrwistości, zaburzenia czynności nerek oraz zmian w kościach. Obecnie

wskazaniem do wdrożenia leczenia jest rozpoznanie co najmniej jednego z objawów wymienionego w zmodyfikowanych kryteriach objawów narządowych „SLIM CRAB”:

S – 60 (odsetek klonalnych plazmocytów w szpiku lub biopsji tkankowej co najmniej 60%);

Li – lekkie łańcuchy (stosunek stężenia klonalnych do nieklonalnych wolnych łańcuchów lekkich w surowicy co najmniej 100, przy czym stężenie łańcucha klonalnego w surowicy co najmniej 100 mg/dl);

M – rezonans magnetyczny (obecność co najmniej dwóch ogniskowych nacieków w badaniu rezonansu kośćca (Whole Body STIR) o wymiarze co najmniej 5mm każdy);

C – wapń (skorygowane stężenie wapnia w surowicy $>0,25$ mmol/l (>1 mg/dl) powyżej górnej granicy wartości referencyjnej lub $>2,75$ mmol/l (>11 mg/dl));

R – niewydolność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy >177 mmol/l (>2 mg/dl) lub klirens kreatyniny <40 ml/min);

A – anemia (stężenie hemoglobiny 2 g/dl poniżej dolnej wartości referencyjnej lub <10 g/dl);

B – choroba kości (jedna lub więcej zmian litycznych wykrytych w RTG szkieletu, TK lub PET/TK).

Jeżeli pacjent spełnia kryteria szpiczaka, ale nieobecne są tzw. kryteria narządowe, rozpoznaje się szpiczaka tłęcego się (ang. *smouldering myeloma*, SMM), inaczej zwanego również bezobjawowym. Tylko taka postać MM nie wymaga leczenia, konieczna jest jednak uważna obserwacja [7, 12, 60].

Badania diagnostyczne, mające pomóc w rozpoznaniu choroby obejmują: pełną morfologię krwi, elektroforezę białek i immunofiksację, stężenie wapnia, kreatyniny, badanie moczu na obecność białka M [11]. Aby potwierdzić obecność **klonalnych plazmocytów** niezbędne jest przeprowadzenie badania immunohistochemicznego trepanobiopsji albo badania immunofenotypowego szpiku, bądź biopsji tkankowej pozaszpikowego guza plazmocytowego [7]. Natomiast najprostszą, przesiewową metodą wykrycia **białka monoklonalnego** jest elektroforeza (proteinogram). Jednak do precyzyjnego rozpoznania konieczne jest wykonanie badania immunofiksacji białek, które określi rodzaj łańcuchów zarówno ciężkich (IgG, IgA, IgD, IgE, IgM), jak i lekkich (kappa, lambda) [12]. Zgodnie z zaleceniami PGSz z 2018/2019 roku, obecność białka monoklonalnego nie jest niezbędna do rozpoznania szpiczaka plazmocytowego, należy jednak zachować takie określenia jak szpiczak wydzielający i niewydzielający [7].

Zmiany kostne powstałe w skutek choroby wykrywa się standardowo za pomocą rentgenogramów kręgosłupa, klatki piersiowej, czaszki, miednicy, kości biodrowych i udowych. W sytuacji podejrzenia kompresji rdzenia kręgowego zalecane jest wykonanie tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego. Niezwykle ważny w diagnostyce chorych na szpiczaka jest starannie zebrany wywiad, dokładnie przeprowadzone badanie przedmiotowe oraz badania laboratoryjne [60]. W badaniu fizykalnym należy zwrócić uwagę na bledość skóry i spojówek, postawę sylwetki chorego czy też ewentualne zmniejszenie jego wzrostu, co zwykle wiąże się ze zmianami w obrębie kręgosłupa [52].

2.4.2. Obraz kliniczny

Pacjenci najczęściej skarżą się na bóle kostne wynikające z ubytków w kościach i złamań o nieznanym przyczynie, głównie trzonów kręgowych [10]. Bóle te zwykle dotyczą kręgosłupa lędźwiowego, miednicy, żeber, rzadziej czaszki i kości długich. Wywołane są przez zmiany osteolityczne i złamania patologiczne, m.in. kompresyjne złamania kręgow [8]. Ponadto często rozpoznaje się niedokrwistość, nawracające infekcje, zwłaszcza infekcje

dróg oddechowych związane z obniżonym stężeniem prawidłowych przeciwciał w krwi, uszkodzenie nerek oraz obwodowe uszkodzenie nerwów [10]. Do innych objawów zalicza się: zmęczenie, utratę apetytu, a w konsekwencji utratę masy ciała, nudności, zaparcia, powiększenie wątroby, żółtaki na dłoniach i podeszwach stóp, depresję i senność, spowodowane zbyt dużą ilością wapnia we krwi, który uwalnia się z uszkodzonych kości. Mogą również wystąpić zaburzenia krzepnięcia i nadmierna lepkość krwi, co skutkuje różnego rodzaju zaburzeniami widzenia lub zaburzeniami neurologicznymi, takimi jak: bóle głowy, zawroty głowy, spowolnienie myślowe, zaburzenia świadomości, drgawki, śpiączka. Ze względu na niespecyficzność tych objawów, szpiczaka mnogiego rozpoznaje się przeważnie w bardzo zaawansowanym stadium [8, 18].

Ważnym podkreślenia jest fakt, iż wyniki ostatnich badań nad szpiczakiem mnogim wskazują na bardzo duże różnicowanie choroby pod względem molekularnym, co potwierdza potrzebę zindywidualizowanego podejścia terapeutycznego, mimo podobnego morfologicznie i klinicznie obrazu rozrostu komórek plazmocytowych [67].

2.5. Rokowanie i przebieg kliniczny

Podstawę oceny zaawansowania choroby oraz rokowania przez wiele lat stanowiła przedstawiona przez *Durie* i *Salmon* w 1975 roku klasyfikacja zaawansowania klinicznego. Ocenia ona masę nowotworu na podstawie badania stężenia wapnia, hemoglobiny, białka monoklonalnego w surowicy i zmian osteolitycznych w kościach. Klasyfikacja ta jest coraz częściej zastępowana przez zmodyfikowaną Międzynarodową Klasyfikację Prognostyczną – R-ISS (ang. *Revised International Staging System*) (**Tabela 2**). Klasyfikacja R-ISS uwzględnia parametry takie jak: stężenie b2-mikroglobuliny (b2-M) i albuminy w surowicy, ocenę ryzyka cytogenetycznego oraz stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) [7, 11].

Tabela 2. Zmodyfikowana Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna dla szpiczaka mnogiego [7]

Stadium	Parametr	Odsetek przeżycia 5-letniego
R-ISS 1	<ul style="list-style-type: none"> • stężenie β_2-mikroglobuliny <3,5 mg/l • stężenie albuminy >3,5 g/dl • brak aberracji wysokiego ryzyka • stężenie LDH w normie 	82%
R-ISS 2	<ul style="list-style-type: none"> • niespełniający kryteriów R-ISS 1 lub R-ISS 3 	62%
R-ISS 3	<ul style="list-style-type: none"> • stężenie β_2-mikroglobuliny >5,5 mg/l • i del(17p) i/lub t(4; 14) i/lub t(14; 16) • lub/i LDH powyżej normy 	40%

R-ISS – zmodyfikowana Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna, LDH – dehydrogenaza mleczanowa

Standardem postępowania w szpiczaku plazmocytowym jest także ocena wskaźników prognostycznych: biochemicznych, fenotypowych i cytogenetycznych [7]. Poniżej zamieszczono tabelę z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi w szpiczaku mnogim.

Tabela 3. Niekorzystne czynniki rokownicze, Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej [6]

Grupa czynników	Czynniki
Ogólne	<ul style="list-style-type: none"> • III stadium kliniczne wg <i>Duriego-Salmona</i> lub wg Międzynarodowej Klasyfikacji Prognostycznej (ISS); • Klasa IgA łańcucha ciężkiego; • łańcuch lekki lambda; • Niewydolność nerek; • Wiek >65 lat; • Zły stan ogólny przed leczeniem;

Grupa czynników	Czynniki
Histologiczne	<ul style="list-style-type: none">• Plazmoblastyczny i niedojrzały typ rozrostu;• Zajęcie szpiku kostnego w postaci litego nacieku;
Biochemiczne	<ul style="list-style-type: none">• Duże stężenie rozpuszczalnej postaci CD56 (cząsteczki adhezji neuronów) w surowicy;• Duże stężenie wolnych łańcuchów lekkich (sFLC);• Duże stężenie β_2-mikroglobuliny w surowicy (>3 mg/l po uwzględnieniu niewydolności nerek);• Podwyższone stężenie białka C-reaktywnego w surowicy (>6 mg/l);• Podwyższone stężenie IL6 w surowicy;• Podwyższone stężenie dehydrogenaza mleczanowa w surowicy;
Immunologiczne	<ul style="list-style-type: none">• Duża ekspresja antygenów CD40 i CD28 na powierzchni komórek szpiczakowych;• Krążące plazmocyty we krwi;• Mała ekspresja receptorów CD49e (VLA-5) i CD11a (LFA-1) na powierzchni komórek szpiczakowych;• Obniżenie liczby limfocytów CD4⁺;• Zwiększenie liczby subpopulacji CD8⁺;

Wskaźniki przeżywalności są oparte na porównaniu osób ze szpiczakiem mnogim z rówieśnikami, którzy nie chorują na raka. Według *American Cancer Society* (ACS) w stadium (ISS) są to średnie współczynniki przeżycia w zależności od stadium choroby:

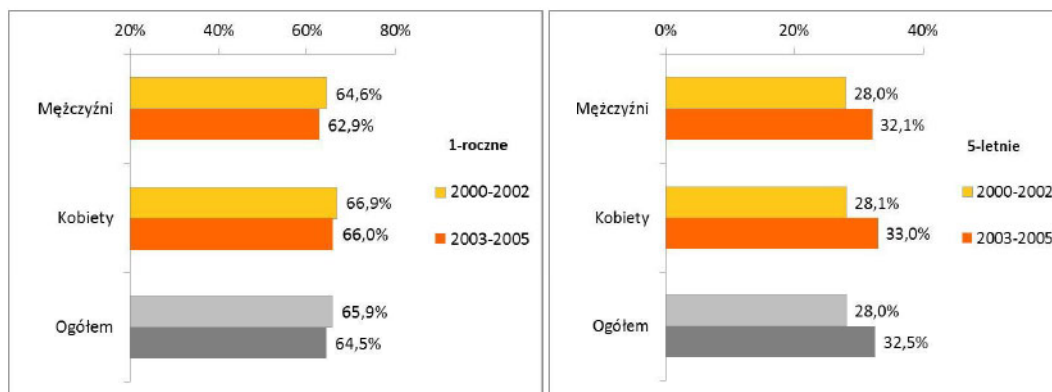
- Stadium I: 62 miesiące, czyli około pięciu lat;
- Stadium II: 44 miesiące, czyli około trzech do czterech lat;
- Stadium III: 29 miesięcy, czyli około dwóch do trzech lat [69].

W odniesieniu do zmodyfikowanego systemu oceny zaawansowania R-ISS, 5-letnie przeżycia wynoszą odpowiednio: dla R-ISS I – 82%; R-ISS II – 62%, a R-ISS III – 40% [7].

W latach 2007 – 2013 w skali całego świata pięcioletnie przeżycie chorych na szpiczaka mnogiego ogółem wyniosło 49,6%, co oznacza, że około 50 na 100 osób ze szpiczakiem mnogim przeżyło pięć lat po postawieniu diagnozy. Wynik ten jest znacznie lepszy, niż miało to miejsce 13 lat temu, kiedy to przeżywalności wynosiła 34,5% [68].

W Anglii i Szkocji w latach 2010-2011, 78% mężczyzn po zdiagnozowaniu szpiczaka przeżywało co najmniej jeden rok, a 50% - pięć lat lub dłużej [70].

W Polsce, według danych Krajowego Rejestru Nowotworów, wśród pacjentów, u których zdiagnozowano szpiczaka mnogiego w latach 2000-2002, 1-roczone wskaźniki przeżyć wynosiły 64,6% u mężczyzn i 66,9% u kobiet. Tymczasem w latach 2003-2005 wskaźnik przeżyć 1-roczych wynosił 62,9% i 66,0% odpowiednio u mężczyzn i kobiet. Przeżycia 5-letnie wśród pacjentów z szpiczakiem mnogim w ciągu pierwszej dekady XXI wieku nieznacznie wzrosły: u mężczyzn z 28,0% do 32,1%, natomiast u kobiet z 28,1% do 33,0% (rysunek 1) [10].



Rysunek 1. Wskaźniki 1-letnich oraz 5-letnich przeżyć względnych u chorych na szpiczaka w Polsce, dane z Krajowego Rejestru Nowotworów [10]

Większość przypadków zachorowań, bo aż 90% występuje u osób powyżej 50 roku życia, natomiast mediana wieku w czasie rozpoznania wynosi około 70 lat. Choroba rozwija się zwykle z bezobjawowej gammapatii monoklonalnej o nieokreślonym znaczeniu (MGUS), którą diagnozuje się u ponad 3% osób powyżej 50. roku życia. Prawdopodobieństwo rozwoju w kierunku szpiczaka objawowego wynosi około 10% rocznie w przebiegu pierwszych 5 lat, 3% rocznie w następnych 5 latach oraz 1% rocznie w kolejnych latach. Prawdopodobieństwo progresji jest jednak zależne od stężenia oraz rodzaju białka monoklonalnego, zawartości plazmocytów w szpiku, proporcji wolnych łańcuchów lekkich i współistnienia immunoparezy [7, 8, 10].

2.6. Jakość życia

Chorzy ze szpiczakiem mnogim doświadczają różnego rodzaju zdarzeń i objawów związanych z chorobą, takich jak: niszczenie kości skutkujące dolegliwościami bólowymi, zmniejszenie wysokości i zmiany kształtu ciała, niewydolność szpiku kostnego, niewydolność nerek, niedobór odporności, a także psychospołeczne obciążenie związane z rozpoznaniem raka. Wszystkie te aspekty mogą mieć różne znaczenie dla pacjenta w różnych okresach jego choroby. Ponadto, stosowane opcje terapeutyczne mogą powodować kłopotliwe działania niepożądane, upośledzające codzienne funkcjonowanie [71]. Wszystko to przyczynia się do obniżenia jakości życia pacjentów.

Pacjenci leczeni z powodu szpiczaka zgłaszają wiele innych dolegliwości, takich jak: zmęczenie (59%), senność (36%), zaburzenia czucia i parestezje (33%), skurcze mięśni (31%), zaparcia (28%), obrzęki obwodowe (26%), bezsenność (25%), zawroty głowy (19%), depresje (14%) [52].

U około 80-90% chorych dochodzi do rozwinięcia się choroby kostnej stanowiącej heterogenny zespół powikłań choroby nowotworowej, do których można zaliczyć obecność ognisk osteolitycznych, złamania patologiczne kości oraz uogólnioną osteoporozę. Niekiedy patologiczne złamania kostne prowadzą do inwalidztwa lub zniekształceń ciała, wpływających na zaburzenia nastroju. W związku z powyższym, wyposażenie pacjenta w sprzęt ortopedyczny (wózki, balkoniki, gorsety) może wpłynąć na poprawę komfortu życia chorych [52].

Okolo 70-80 % chorych na szpiczaka mnogiego odczuwa ból związany bezpośrednio z chorobą oraz będący następstwem procesu diagnostyki i leczenia przeciwnowotworowego. Przewlekły ból często przyczynia się do wyczerpania fizycznego i psychicznego oraz do ograniczenia udziału w życiu rodzinnym i zawodowym oraz możliwości pełnienia dotychczasowych ról społecznych. Chorzy często wymagają pomocy w wykonywaniu codziennych czynności i ciągłej opieki [58]. Poczucie beznadziei, depresja, strach, niepewność i lęk przed jutrem to tylko niektóre uczucia, z którymi zmagają się pacjenci [56].

Kluczowe znaczenie dla jakości życia pacjenta chorego na szpiczaka mnogiego ma wczesna diagnostyka i dostęp do optymalnego leczenia, które wydłuża znacznie czas życia pacjenta. Dzięki nowoczesnym terapiom, szpiczak

mnoży z choroby nieuleczalnej staje się chorobą przewlekłą. Ważny jest jednak dostęp do coraz to nowszych terapii, ponieważ oporny i nawrotowy charakter szpiczaka sprawia, że dotychczas stosowane opcje terapeutyczne stają się z czasem nieskuteczne [19, 20, 21, 49].

Wprowadzenie nowych leków pozwala na poprawę głębokości uzyskiwanych odpowiedzi oraz wydłużenie okresu remisji i przeżycia chorych. Jednak mimo coraz wyższego odsetka całkowitych remisji (CR), u większości pacjentów dochodzi z czasem do nawrotu choroby, którego przyczyną mogą być pozostałe po zakończeniu leczenia, niewielkie populacje klonalne plazmocytów w szpiku kostnym, definiowane jako minimalna choroba resztkowa (ang. *minimal residual disease*, MRD). Progностyczne znaczenie występowania MRD u chorych w stanie całkowitej remisji potwierdzono w wielu badaniach klinicznych, a ocena MRD stała się w ostatnim czasie rutynowym narzędziem w ocenie skuteczności najnowszych leków i schematów terapii [53].

Na początku XXI wieku wskaźnik 5-letnich przeżyć względnych u chorych na szpiczaka mnogiego w Polsce wynosił 28%. Obecnie w populacji europejskiej wskaźnik 5-letniego przeżycia wynosi około 55%, a prawdopodobieństwo przeżycia 10 lat—około 30% [53]. Wciąż jednak obecnie refundowane w Polsce terapie odbiegają od standardów leczenia w USA czy Europie Zachodniej, co ma swoje odzwierciedlenie w prawie dwukrotnie krótszym czasie przeżycia polskich pacjentów, wynoszącym 6-7 lat [57].

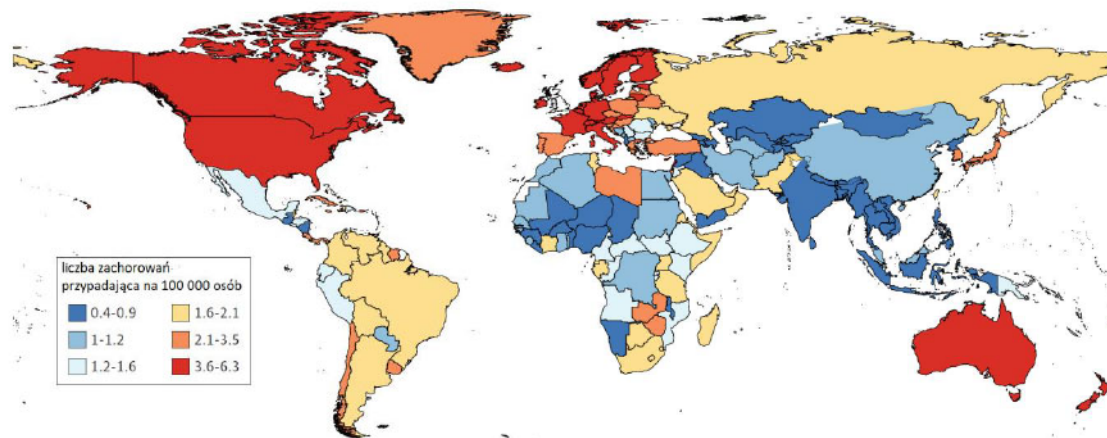
Wydłużenie czasu przeżycia chorych ze szpiczakiem mnogim przyczyniło się do wzrostu zapotrzebowania na ich rehabilitację, która powinna być dobrana w sposób zindywidualizowany i dopasowany do problemów obecnych u konkretnego pacjenta. Rehabilitacja powinna umożliwić pacjentom poprawę jakości życia chorych oraz ułatwić codzienne funkcjonowanie [54].

Zmiana naturalnego przebiegu choroby związana z wydłużeniem całkowitego przeżycia (ang. *overall survival*, OS) wpłynęła również na zwiększenie częstości występowania wtórnych nowotworów, w szczególności zespołów mielodysplastycznych i ostrej białaczki szpikowej, co jest istotnym problemem klinicznym. Wtórny charakter nowotworu wiąże się ze złym rokowaniem niezależnie od rodzaju uprzednio zastosowanego leczenia [55].

W ocenie jakości życia pacjentów ze szpiczakiem mnogim wykorzystuje się kwestionariusz EORTC (ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*). Składa się on z dwóch części: podstawowej QLQ-C30, która jest wspólna dla wszystkich nowotworów oraz dodatkowej, charakterystycznej dla danego typu nowotworu (dla szpiczaka jest to formularz z oznaczeniem MY20) [22]. Ocena jakości życia pacjentów związana ze zdrowiem (ang. *health related quality of life*, HRQoL) jest niezwykle istotna i powinna stanowić punkt końcowy w badaniach klinicznych u pacjentów z MM. Ponieważ wiele nowych terapii w MM może nie wpływa w istotnym stopniu na wydłużenie czasu przeżycia, HRQoL powinien stanowić główny punkt końcowy w większej liczbie badań [71].

2.7. Epidemiologia

Szpiczak to drugi co do częstości występowania nowotwór krwi, stanowiący 12% wszystkich diagnozowanych nowotworów hematologicznych. Na całym świecie choruje około 230 000 osób. Według szacunków rocznie wykrywanych jest 114 000 przypadków [63]. W latach 1990-2016 ilość przypadków zachorowania wzrosła o 126% na całym świecie. Największy wzrost liczby chorych w latach 1990 do 2016 miał miejsce w Azji Mniejszej (Chiny, Korea Północna i Tajwan) i wynosił 262%. Poniżej zamieszczono standaryzowane względem wieku współczynniki zachorowalności na szpiczaka mnogiego na całym świecie [62].



Rysunek 2. Współczynnik zachorowalności na szpiczaka mnogiego, dane z publikacji Cowan, 2018 [62].

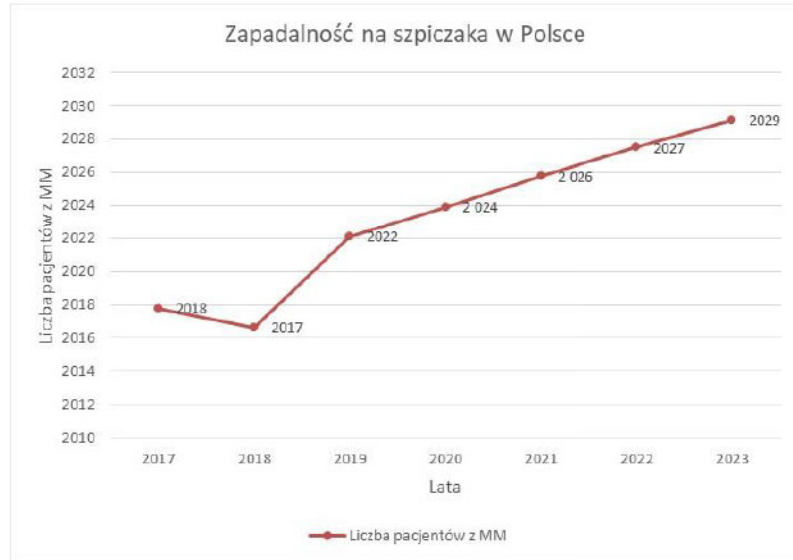
Krajowy rejestr nowotworów prowadzony w Polsce, wskazuje, iż szpiczak stanowi u mężczyzn około 0,8%, a u kobiet 1% zachorowań. Dane pochodzące z 2014 roku informują, iż liczba nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego wynosiła 1 489, w tym 727 u mężczyzn i 771 u kobiet. Większość zachorowań na szpiczaka dotyczy osób starszych (75% zachorowań występuje po 60 roku życia) [7, 10].

Nie odnaleziono szczegółowych danych dotyczących chorobowości opornego/nawrotowego szpiczaka mnogiego w Polsce. Najnowsza analiza weryfikacyjna dla leku Ninlaro potwierdza, że: „Brak jest danych epidemiologicznych dla nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego” [96]. W związku z powyższym, przeanalizowano dane przedstawione w AWA (2016-2018) dotyczące liczebności pacjentów ze szpiczakiem mnogim w Polsce. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Liczebność populacji wg danych z analiz weryfikacyjnych

Źródło danych	Informacje przedstawione w AWA
AWA dla leku Farydak (2016) [89]	„Zgodnie z opinią przedstawiciela stowarzyszenia pacjentów w Polsce jest około 3000 – 3500 osób z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim i 400-500 nowych przypadków w ciągu roku”
AWA dla leku Imnovid (2017) [90]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Konsultant wojewódzki w dziedzinie hematologii, dr hab. n. med. Marka Husa: „ok. 7000-7500 żyjących chorych w Polsce”; ▪ Liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym C90.0 wg danych NFZ wyniosła 9548 w 2016 r.
AWA dla leku Darzalex (2018) [91]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Liczba pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, ICD-10 C90.0 wg danych NFZ wyniosła 9190 w 2017 r.
AWA dla leku Kyprolis (2018) [100]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym C90.0 wg danych NFZ wyniosła 9110 w 2017 r. (dane za rok 2017 obejmują miesiące I-IX)
AWA dla leku Ninlaro (2019) [96]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ prof. Dominik Dytfeld: „Według eksperta liczba chorych na szpiczaka mnogiego w Polsce wynosi ok. 9000, a liczba nowych zachorowań w ciągu roku 1500”; ▪ Liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C90.0 wyniosła 9544 w 2016 r., 10026 w 2017 r. oraz 10 448 w 2018 r.

Roczna liczba zachorowań na szpiczaka plazmocytozy; prognoza na lata 2017-2023



[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.7.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Zgodnie z przedłożonym wnioskiem refundacyjnym produkt leczniczy Kyprolis® będzie stosowany w terapii dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim (ang. *relapsed or refractory multiple myeloma*, RRMM), u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden, ale nie więcej niż trzy schematy leczenia.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.7.3. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Produkt leczniczy Kyprolis® nie jest aktualnie refundowany w Polsce. [REDACTED]

2.8. Aktualne postępowanie medyczne

Obecnie w leczeniu szpiczaka mnogiego dostępnych jest 6 klas leków (leki immunomodulujące, inhibitory proteaz, inhibitory deacetylazy histonowej, przeciwciała monoklonalne, cytostatyki, kortykosteroidy) oraz

bisfosfoniany zapobiegające dalszym uszkodzeniom kości u pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Tabelę z podziałem dostępnych leków na klasy zamieszczono poniżej [82, 83].

Tabela 7. Dostępne leki w terapii szpiczaka mnogiego z podziałem na klasy [82, 83]

Klasa	Nazwa leku
inhibitory proteaz	karfilzomib bortezomib iksazomib
leki immunomodulujące	lenalidomid talidomid pomalidomid
cytostatyki	melfalan winkrystyna cyklofosfamid etopozyd doksorubicyna doksorubicyna liposomalna bendamustyna
kortykosteroidy	deksametazon prednizon
inhibitory deacetylazy histonowej	panobinostat
przeciwciała monoklonalne	daratumumab elotuzumab
bisfosfoniany	kwas zoledronowy denosumab

Analizę wytycznych praktyki klinicznej (polskich i zagranicznych) wykonano w oparciu o aktualne dokumenty opublikowane przez organizacje oraz towarzystwa naukowe. W tym celu przeszukano i przeanalizowano strony internetowe poniższych organizacji, które opracowują wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie z ostatnich 5 lat:

- *European Society for Medical Oncology (ESMO)* [14];
- *Instytut Hematologii i Transfuzjologii (IHT)* [76];
- *International Myeloma Working Group (IMWG)* [9];
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* [13];
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* [15];
- *Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz)* [7];
- *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)*[75];

2.8.1. Polskie wytyczne praktyki klinicznej

Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej (2018/2019) wskazują na możliwość zastosowania schematów 2-, 3- i 4-lekowych w leczeniu szpiczaka opornego lub nawrotu choroby. Autorzy wytycznych podkreślają, że ze względu na zróżnicowanie badanych grup chorych oraz brak badań randomizowanych bezpośrednio porównujących najnowsze dostępne terapie, utrudniona pozostaje ocena porównawcza skuteczności poszczególnych schematów, wykazująca wyższość jednego leczenia nad innym. W związku z powyższym, zaleca się zindywidualizowane podejście do chorego z uwzględnieniem ogólnych wytycznych.

Wybór leczenia

Na wybór metody leczenia istotny wpływ ma stopień zaawansowania choroby, wcześniejsze leczenie, czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie, wiek, kondycja fizyczna pacjenta, choroby współistniejące oraz dostęp do nowych terapii [7].

Podejmując decyzję odnośnie schematu leczenia powinno się uwzględnić przynajmniej jeden alternatywny lek nowej generacji, w połączeniu z kortykosteroidem i/lub cytostatykiem w układzie, na który nie rozwinęła się oporność i który nie przyczyni się do nieakceptowalnej toksyczności.

Za wysoce skuteczny uznawany jest schemat leczenia zawierający skojarzenie inhibitora proteasomu z lekiem immunomodulującym i deksametazonem [7]. Należy jednak uwzględnić, iż czas leczenia deksametazonem zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego powinien wynosić maksymalnie 8 cykli [47]. W pozostałych przypadkach należy je kojarzyć z kortykosteroidami (z reguły deksametazonem) oraz cytostatykami alkilującymi lub antracyklinowymi, co zwiększa odsetek odpowiedzi na leczenie [7].

Nie zalecane jest włączenia leczenia, które stosowano przy rozpoznaniu, ze względu na zwiększenie ryzyka rozwoju oporności. Natomiast rekomendowane jest, aby pacjenci byli kwalifikowani do badań klinicznych.

Polskie wytyczne z 2018/2019 roku uwzględniają talidomid, bortezomib, lenalidomid oraz pomalidomid, jak i inne leki nowej generacji dostępne w badaniach klinicznych jako terapie możliwe do zastosowania w leczeniu pierwszego jak i kolejnych nawrotów. Karfilzomib wymieniony zostaje jako potencjalna alternatywa.

W przypadku przeciwskażeń do stosowania bortezomibu 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.

U pacjentów opornych na bortezomib z RRMM i niewydolnością nerek zaleca się leczenie lenalidomidem, karfilzomibem lub pomalidomidem [7].

Wytyczne Instytutu Hematologii i Transfuzjologii oraz Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, dotyczące leczenia nawrotów i oporności w szpiczaku plazmocytowym zostały opracowane w 2013 roku, brak aktualniejszych zaleceń uwzględniających aktualnie dostępne dowody kliniczne [75, 76]. Rekomendują one w pierwszym nawrocie zastosowanie schematów leczenia zawierających bortezomib, natomiast w kolejnych nawrotach choroby terapię obejmującą lenalidomid [75, 76].

W wytycznych PTOK 2013 podano, iż w przypadku wytworzenia się oporności na bortezomib i lenalidomid należy rozważyć możliwość leczenia nowymi lekami: inhibitorem proteasomu II generacji — karfilzomibem — oraz nowym lekiem immunomodulującym — pomalidomidem [75].

Podsumowując, zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2018/2019 roku wymieniają karfilzomib w skojarzeniu z Rd jako potencjalną alternatywę w leczeniu chorych na szpiczaka opornego na terapię, po zastosowaniu co najmniej jednej linii leczenia. Karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem wymieniony jest jako jeden ze schematów leczenia u chorych opornych jak i nawrotowych [7].

Wytyczne Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2018/2019 podkreślają, że schemat Kd ulega obecnie modyfikacji na wygodne podawanie karfilzomibu raz w tygodniu, co zostało zatwierdzone przez FDA w 2018 r. na podstawie wyników badania ARROW.

Natomiast rekomendacje PTOK 2013 uwzględniają karfilzomib (jako lek niedawno zarejestrowany w momencie publikacji rekomendacji) w sytuacji, gdy u chorego wykształci się oporność na bortezomib i lenalidomid [76].

2.8.2. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej

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

Tabela 8. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu pacjentów z opornym/nawrotowym szpiczakiem mnogim

Organizacja/Rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego
<i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018 [13]</i>	<p>Rekomendowane schematy leczenia obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • powtórzenie terapii indukcyjnej (jeśli nawrót nastąpił po min. 6 msc.); <u>Dla pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną linię leczenia:</u> • schemat 2-lekowy: KAR+DEX, LEN+DEX; • schematy 3-lekowe: IXA+LEN+DEX, BOR+LEN+DEX, KAR+LEN+DEX, DAR+BOR+DEX, DAR+LEN+DEX, ELO+LEN+DEX.
<i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2018 [15]^</i>	<p><u>Pierwszy nawrót</u> KAR+DEX; BOR</p> <p><u>Nawrót po pierwszym przeszczepie</u> Ponowny autologiczny przeszczep komórek macierzystych jest zalecany u osób z zakończoną reindukcją terapii bez progresji i z odpowiedzią trwającą ponad 24 msc. po pierwszym przeszczepieniu.</p> <p><u>Kolejne nawroty</u> Schematy rekomendowane w: III i IV linia leczenia: IXA+LEN+DEX ≥III linii leczenia: LEN+DEX; PAN+BOR+DEX IV linia leczenia: DAR ≥IV linii leczenia: POM+DEX</p>
<i>European Society for Medical Oncology (ESMO) 2017 [14]</i>	<p><u>Pierwszy nawrót po indukcji opartej na lekach immunomodulujących:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • schemat 2-lekowy: KAR+DEX, BOR+DEX; • schemat 3-lekowy oparty na BOR. <p><u>Pierwszy nawrót po indukcji opartej na bortezomibie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • schemat 2-lekowy: LEN+DEX; • schemat 3-lekowy: DAR+LEN+DEX, KAR+LEN+DEX, IXA+LEN+DEX, ELO+LEN+DEX.
<i>Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) 2017 [61]</i>	<p><u>Pierwszy nawrót:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Podczas terapii podtrzymującej: Łagodny nawrót po leczeniu LEN: DAR+BOR+DEX lub IXA+CYK+DEX Łagodny nawrót po leczeniu BOR: IXA+LEN+DEX, DAR+LEN+DEX Nawrót podczas leczenia podtrzymującego LEN: KAR+POM+DEX lub DAR+BOR+DEX Nawrót podczas leczenia podtrzymującego BOR: DAR+LEN+DEX • Po przerwaniu leczenia Nawrót po przerwaniu leczenia z powodu głębokiej odpowiedzi na leczenie lub toksyczności terapii: KAR+LEN+DEX lub DAR+LEN+DEX Łagodny nawrót po przerwaniu leczenia LEN: IXA+LEN+DEX lub ELO+LEN+DEX <p><u>Drugi i kolejne nawroty:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Pojedyncza oporność</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Na leki immunomodulujące: DAR+BOR+DEX</u>

Organizacja/Rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Na inhibitor proteazy: DAR+LEN+DEX • Podwójna oporność (LEN+BOR/ IXA): DAR+POM+DEX lub DAR+POM+CYK+DEX lub KAR+POM+DEX lub KAR+LEN+DEX • Potrójna oporność (LEN+BOR/IXA+KAR): DAR+POM+DEX lub DAR+POM+CYK+DEX <p>Potrójna oporność (LEN+BOR/IXA+POM): schematy oparte na DAR lub na leku alkilującym lub schematy z inhibitorem proteazy+PAN;</p>
<p>International Myeloma Working Group (IMWG) 2016 [9]</p>	<p>Pierwszy nawrót:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie i przerwa od leczenia wyniosła 6-9 msc. można ponownie podać wcześniej przyjmowaną terapię. • U pacjentów, którzy w I linii nie mieli auto-HSCT lub mieli długotrwałą odpowiedź po jego przeprowadzeniu, należy rozważyć auto-HSCT. • U pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją stosowanego leczenia, należy wprowadzić schemat z co najmniej 1 nowym lekiem. • Wybór leków do schematów opartych na LEN, BOR lub obu równocześnie jest dobrowolny, uzależniony od indywidualnych preferencji i stanu zdrowia pacjenta. • Schematy 3- lub 4-lekowe są rekomendowane u pacjentów ze złymi cechami rokowniczymi w momencie nawrotu. • U pacjentów z opornym szpiczakiem i/lub nietolerancją na BOR i LEN zaleca się stosowanie KAR i POM w skojarzeniu z DEX. <p>Kolejne nawroty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rekomendowane jest podanie schematu ratunkowego z co najmniej jednym lekiem, dla którego nie wykazano oporności lub nietolerancji. • U pacjentów z agresywną postacią choroby rekomenduje się schematy 3- 4-lekowe. • Możliwe opcje terapeutyczne obejmują: <ul style="list-style-type: none"> ○ monoterapię: BOR, KAR, TAL, LEN; ○ schemat 2-lekowy: BOR+DEX, BOR+DOX, TAL+DEX, LEN+DEX, POM+DEX, LEN+BOR; ○ schemat 3-lekowy: BOR+TAL+DEX, CYK+BOR+PRE, CYK+LEN+DEX, CYK+TAL+DEX, LEN+BOR+DEX, BEN+BOR+DEX, BEN+LEN+DEX, TAL+DOX+DEX, KAR+LEN+DEX; ○ schemat 4-lekowy: CYK+BOR+TAL+DEX, LEN+MEL+PRE+TAL. • U pacjentów z opornością na LEN i BOR zaleca się schemat oparty na KAR lub POM.

/ - lub; LEN – lenalidomid, DEX – deksametazon, IXA-iksazomib,, KAR – karfilzomib, BOR – bortezomib, DAR – daratumumab, ELO - elotuzumab, POM – pomalidomid, DOX – doksorubicyna, CYK – cyklofosfamid, PAN - panobinostat, TAL – talidomid, auto-HSCT - autologiczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych, PRE – prednizon, MEL – melfalan; ^Najnowsze wytyczne NICE 2019 przedstawiono pod tabelką

Zagraniczne wytyczne (NICE 2018, NCCN 2018, ESMO 2017, IMWG 2016) rekomendują terapię karfilzomibem w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem mnogim. Wytyczne NCCN 2018 (ang. *Clinical Practice Guidelines in Oncology*), w oparciu o wyniki badania ENDEAVOR określają schemat KAR+DEX jako preferowaną opcję leczenia pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim [13]. Rekomendacje IMWG z 2016 roku zalecają stosowanie KAR+DEX u pacjentów z opornym szpiczakiem i/ lub posiadających nietolerancję na bortezomib i lenalidomid.

Amerykańskie wytyczne (mSMART 2017) uwzględniają jedynie schematy trójlekowe. Karfilzomib jest brany pod uwagę w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem i rekomendowany w sytuacji nawrotu po przerwaniu leczenia z powodu głębokiej odpowiedzi na leczenie lub ze względu na toksyczność terapii [61].

W ramach aktualizacji w związku z Wymaganiami Minimalnymi odnaleziono wytyczne kliniczne ASCO/CCO 2019 [98], w których stwierdza się, że:

- **Sposób leczenia** w przypadku nawrotu biochemicznego szpiczaka należy dobrać indywidualnie. W personalizacji terapii należy uwzględnić tolerancję wcześniej stosowanych leków, poziom markerów progresji choroby, ryzyko cytogenetyczne, obecność chorób współistniejących (m.in. niewydolności nerek), poziom kruchości (ang. *frailty*) i preferencje własne pacjenta.
- **Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka** (ze zmianami cytogenetycznymi wysokiego ryzyka i wczesnym nawrotem choroby po autoH SCT lub wstępnej terapii) powinni natychmiast rozpocząć leczenie kolejnej linii. Ścisła obserwacja jest odpowiednim postępowaniem w przypadku wolno postępującego i bezobjawowego nawrotu (jakość dowodów: średnia; siła zalecenia: umiarkowanie silne).
- Wszyscy pacjenci z klinicznym nawrotem choroby powinni niezwłocznie rozpocząć leczenie (jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silne);
- **Leczenie nawrotowego szpiczaka** można kontynuować aż do progresji choroby (jakość dowodów: średnia; siła zalecenia: umiarkowanie silne);
- Ustalając leczenie w przypadku pierwszego nawrotu choroby należy mieć na uwadze leki zastosowane w pierwszej linii. Powinno się rozważyć terapię z przeciwciałem monoklonalnym (daratumumab lub elotuzumab) w połączeniu z IMiD (lenalidomidem, talidomidem, pomalidomidem) i/ lub PI (bortezomib / karfilzomib / iksazomib), preferencyjnie schemat trójlekowy (jakość dowodów: niska; siła zalecenia: umiarkowanie silne);
- W ocenie odpowiedzi na leczenie stosuje się zmodyfikowane kryteria IMWG (Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka (*International Myeloma Working Group*)) (jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silne);
- Oceniając odpowiedź na leczenie, należy śledzić mierzalne parametry, w tym: stężenie łańcuchów lekkich i łańcuchów ciężkich (jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silne);
- Wszystkie składowe oceny odpowiedzi, z wyłączeniem analizy szp ku i obrazowania medycznego, powinny być potwierdzone zgodnie z kryteriami IMWG (jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silne);
- Ocenę odpowiedzi należy przeprowadzić po jednym cyklu terapii, a po zaobserwowaniu dobrego trendu odpowiedzi, ewaluacji można dokonywać co drugi cykl lub rzadziej, gdy pacjent znajduje się w plateau (jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silne).

Odnaleziono ponadto najnowsze wytyczne kliniczne NICE z 2019 r., w których wskazuje się, że [99]:

- **Karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem** jest rekomendowany jako opcja leczenia opornego szpiczaka plazmocytozy u dorosłych, którzy byli poddani jednej wcześniejszej terapii, która nie obejmowała bortezomibem.
- **Bortezomib w monoterapii** jest rekomendowany jako opcja leczenia w postępującym szpiczaku plazmocytozy, którzy mają nawrót po wcześniejszej terapii i nie kwalifikują się do przeszczepu komórek krwiotwórczych, spełniając następujące kryteria: odpowiedź na bortezomib jest mierzona za pomocą obecności białka M w surowicy po maksymalnie czterech cyklach leczenia, a leczenie jest kontynuowane tylko u osób, które mają pełną lub częściową odpowiedź (to znaczy zmniejszenie białka M w surowicy o 50% lub więcej lub, gdy pomiar obecności M białka w surowicy nie jest możliwy do ocenienia, należy zastosować odpowiednią alternatywę w postaci biochemicznej miary odpowiedzi)
- **Iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem** jest zalecany do stosowania jako opcja leczenia szpiczaka mnogiego u dorosłych tylko wtedy, gdy: pacjent miał już 2 lub 3 linie wcześniejszej terapii. Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest zalecany w ramach jego zarejestrowanego wskazania, jako opcja leczenia szpiczaka mnogiego tylko u osób, które otrzymały 2 lub więcej wcześniejszych terapii.
- **Panobinostat w schemacie z bortezomibem i deksametazonem** jest zalecany jako opcja leczenia szpiczaka mnogiego dorosłych pacjentów z nawrotem i / lub opornym szpiczakiem mnogim, którzy

otrzymali co najmniej 2 wcześniejsze schematy w tym bortezomib i środek immunomodulujący”, o ile firma zapewni panobinostat ze zniżką uzgodnioną w programie dostępu dla pacjentów

- **Daratumumab w monoterapii** jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy u dorosłych pacjentów, u których zastosowano poprzednią terapię obejmującą inhibitor proteasomu i leki immunomodulujące;
- **Pomalidomid w połączeniu z deksametazonem** w niskiej dawce jest zalecany jako opcja leczenia szpiczaka mnogiego u dorosłych przy trzecim lub kolejnym nawrocie; to znaczy po 3 poprzednich terapiach obejmujących zarówno lenalidomid, jak i bortezomib.

Podsumowując, wszystkie odnalezione wytyczne rekomendują stosowanie karfilzomibu u pacjentów z opornym szpiczakiem plazmocytozy. Karfilzomib jest wymieniany w skojarzeniu z deksametazonem, czy w schemacie z lenalidomidem i deksametazonem (przytaczane są również inne schematy, np. z cyklofosfamidem czy panobinostatem). Karfilzomib zalecany jest jako kolejna terapia u pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim.

2.9. Interwencja

2.9.1. Informacje o interwencji ocenianej

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Kyprolis® (substancja czynna: karfilzomib) podawany dożylnie w postaci infuzji, w skojarzeniu z deksametazonem, podawanym doustnie lub dożylnie.

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) Kyprolis® należy do grupy farmakoterapeutycznej: Leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX45. Produkt leczniczy Kyprolis® w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia.

Wszystkie informacje dotyczące ocenianej technologii przedstawiono w tym rozdziale na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Kyprolis® (karfilzomib) [5]. Charakterystykę leku deksametazon przedstawiono w Rozdziale 8.2.

Tabela 9. Podstawowe informacje w zakresie interwencji ocenianej [5]

Dane	
Nazwa handlowa	Kyprolis® 10 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji Kyprolis® 30 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji Kyprolis® 60 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Postać farmaceutyczna	Proszek do sporządzania roztworu do infuzji. Liofilizowany proszek barwy białej lub białawej
Skład jakościowy i ilościowy	<u>Kyprolis® 10 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji</u> Każda fiolka zawiera 10 mg karfilzomibu. <u>Kyprolis® 30 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji</u> Każda fiolka zawiera 30 mg karfilzomibu. <u>Kyprolis® 60 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji</u> Każda fiolka zawiera 60 mg karfilzomibu. Po rekonstytucji 1 ml roztworu zawiera 2 mg karfilzomibu. <u>Substancja pomocnicza o znanym działaniu</u>

	W każdym mililitrze roztworu produktu leczniczego po rekonstytucji znajduje się 7 mg sodu.
Wygląd produktu leczniczego	Kyprolis® jest dostępny w szklanych fiolkach jako proszek do sporządzania roztworu do infuzji barwy białej lub białawej, który należy rozpuścić przed użyciem. Roztwór po rekonstytucji jest przezroczysty i bezbarwny do jasnożółtego.
Numer(-y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/15/1060/002 EU/1/15/1060/003 EU/1/15/1060/001
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	19 listopada 2015
Podmiot odpowiedzialny	Amgen Europe B.V. Minervum 7061 NL-4817 ZK Breda Holandia
Status leku sierocego (TAK/NIE)	TAK

W dniu 3 czerwca 2008 roku Komisja Europejska uznała Kyprolis® za lek sierocy (lek stosowany w rzadkich chorobach) [74].

2.9.2. Mechanizm działania

Karfilzomib jest inhibitorem proteasomów z grupy tetrapeptydów epoksyketonowych. Wiąże się wybiórczo i nieodwracalnie z resztą N treoniny na końcu łańcucha zawierającego aktywne miejsca proteasomu 20S, rdzeniowym kompleksem katalitycznym w obrębie proteasomu 26S, ale nie działa lub działa w niewielkim stopniu na proteazy należące do innych klas. W modelach nieklinicznych karfilzomib wykazywał właściwości antyproliferacyjne i proapoptotyczne w nowotworach układu krwiotwórczego. U zwierząt karfilzomib hamował aktywność proteasomów we krwi i w tkankach, a także tempo wzrostu guza w modelach szpiczaka mnogiego. W badaniach in vitro wykazano niewielki toksyczny wpływ karfilzomibu na układ nerwowy oraz minimalną reakcję na proteazy inne niż proteasomalne [5].

2.9.3. Wskazanie do stosowania (na podstawie ChPL)

Kyprolis® w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub tylko z deksametazonem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia [5].

2.9.4. Zalecane dawkowanie i sposób podania we wnioskowanym wskazaniu

Dawkowanie

Dawkę wylicza się w oparciu o początkowe pole powierzchni ciała pacjenta (pc.). Pacjenci, u których pc. jest większe niż 2,2 m² powinni otrzymywać dawkę obliczoną dla pc. wynoszącego 2,2 m². Zmiany masy ciała nie większe niż 20% nie wymagają modyfikacji dawki.

Kyprolis® w skojarzeniu tylko z deksametazonem

W przypadku użycia w skojarzeniu z deksametazonem Kyprolis® jest podawany dożylnie w postaci infuzji trwającej 30 minut w dwa kolejne dni w każdym tygodniu przez okres trzech tygodni (dzień 1., 2., 8., 9., 15. i 16.),

po czym następuje 12-dniowy okres bez leczenia (od 17. do 28. dnia), patrz tabela poniżej. Każdy okres trwający 28 dni jest uważany za jeden cykl leczenia.

Kyprolis® jest podawany w dawce początkowej wynoszącej 20 mg/m² pc. w 1. i 2. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 44 mg). Jeśli lek jest dobrze tolerowany, dawkę należy zwiększyć do 56 mg/m² pc. w 8. dniu cyklu 1. (dawka maksymalna wynosi 123 mg).

Leczenie można kontynuować do czasu wykazania progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności.

Podczas leczenia skojarzonego produktem Kyprolis® z deksametazonem, deksametazon jest podawany doustnie lub dożylnie w dawce wynoszącej 20 mg w 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22., i 23. dniu cyklu leczenia trwającego 28 dni. Deksametazon należy podać w czasie od 30 minut do 4 godzin przed podaniem produktu Kyprolis® [5].

Tabela 10. Dawkowanie produktu leczniczego Kyprolis® w skojarzeniu tylko z deksametazonem [5]

Cykl 1 (28-dniowy)												
	Tydzień 1			Tydzień 2			Tydzień 3			Tydzień 4		
	Dzień 1	Dzień 2	Dni 3-7	Dzień 8	Dzień 9	Dni 10-14	Dzień 15	Dzień 16	Dni 17-21	Dzień 22	Dzień 23	Dni 24-28
Kyprolis® (mg/m² pc.)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Deksametazon (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
Cykl 2 (28-dniowy) i wszystkie następne												
	Tydzień 1			Tydzień 2			Tydzień 3			Tydzień 4		
	Dzień 1.	Dzień 2	Dni 3-7	Dzień 8	Dzień 9	Dni 10-14	Dzień 15	Dzień 16	Dni 17-21	Dzień 22	Dzień 23	Dni 24-28
Kyprolis® (mg/m² pc.)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Deksametazon (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

Więcej informacji o dawkowaniu leku Kyprolis® w skojarzeniu z deksametazonem uzyskano niedawno dzięki **badaniu klinicznemu III fazy A.R.R.O.W.**, porównującemu efektywność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania Kd raz lub dwa razy tygodniowo. Wyniki badania przeprowadzonego na 478 pacjentach z RRMM wykazały, iż karfilzomib podawany raz na tydzień w dawce 70 mg/m² w połączeniu z deksametazonem umożliwił przeżycie pacjentom z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim 3,6 miesiąca dłużej bez pogorszenia stanu zdrowia w porównaniu z podawanym dwa razy na tydzień karfilzomibem w dawce 27 mg/m² z deksametazonem. Ogólny profil bezpieczeństwa schematu stosowanego raz na tydzień był porównywalny z profilem leczenia przyjmowanym dwa razy na tydzień [84].

Zalecane zmiany dawki

Dawkę należy modyfikować w zależności od występowania toksyczności produktu Kyprolis®. Zalecane postępowanie i zmiany dawki podano w Tabeli 8. Schemat zmniejszania dawki jest przedstawiony w Tabeli 9.

Tabela 11. Zalecane postępowanie i zmiany dawki [5]

Toksyczność produktu leczniczego Kyprolis®	Zalecane postępowanie
Objawy toksyczności hematologicznej	
<ul style="list-style-type: none"> • Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $< 0,5 \times 10^9/l$ 	<ul style="list-style-type: none"> • Należy przerwać dawkowanie. <ul style="list-style-type: none"> - Po powrocie do wartości $\geq 0,5 \times 10^9/l$ należy kontynuować leczenie tą samą dawką. W przypadku następnych spadków $< 0,5 \times 10^9/l$ należy podjąć działania zalecone powyżej i, wznowiając leczenie produktem Kyprolis®, należy rozważyć zmniejszenie dawki o 1 rząd wielkości.
<ul style="list-style-type: none"> • Gorączka neutropeniczna • Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $< 0,5 \times 10^9/l$ i temperatura mierzona w jamie ustnej $> 38,5^\circ C$ lub wynik dwóch kolejnych pomiarów wykonanych w ciągu 2 godzin $> 38,0^\circ C$ 	<ul style="list-style-type: none"> • Należy przerwać dawkowanie. • Jeśli bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych powróci do wartości początkowej, a gorączka ustąpi, należy wznowić leczenie tą samą dawką.
<ul style="list-style-type: none"> • Liczba płytek krwi $< 10 \times 10^9/l$ lub oznaki krwawienia z trombocytopenią 	<ul style="list-style-type: none"> • Należy przerwać dawkowanie. <ul style="list-style-type: none"> - Po powrocie liczby płytek do wartości $\geq 10 \times 10^9/l$ i (lub) opanowaniu krwawienia należy kontynuować leczenie tą samą dawką. • W przypadku następnych spadków $< 10 \times 10^9/l$ należy podjąć działania zalecone powyżej i, wznowiając leczenie produktem Kyprolis®, należy rozważyć zmniejszenie dawki o 1 rząd wielkości
Pozahematologiczne objawy toksyczności (nefrotoksyczność)	
<ul style="list-style-type: none"> • Stężenie kreatyniny w surowicy krwi równe lub większe niż dwukrotność wartości początkowej; lub • Klirens kreatyniny $< 15 \text{ ml/min.}$ (albo zmniejszenie klirensu kreatyniny do $\leq 50\%$ wartości początkowej) lub konieczność wykonywania dializ. 	<ul style="list-style-type: none"> • Należy przerwać dawkowanie i stale monitorować czynność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy krwi lub klirens kreatyniny). • Należy wznowić podawanie produktu Kyprolis® po uzyskaniu poprawy czynności nerek w stopniu odpowiadającym 25% odchylenia od wartości początkowej; należy rozważyć wznowienie leczenia dawką zmniejszoną o 1 rząd wielkości. • U pacjentów dializowanych, którzy stosują produkt Kyprolis®, lek należy podać po zakończeniu sesji dializy.
Inne pozahematologiczne objawy toksyczności	
<p>Wszystkie pozostałe pozahematologiczne objawy toksyczności stopnia 3. lub 4.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Należy przerwać dawkowanie do czasu ustąpienia lub powrotu do stanu przed rozpoczęciem leczenia. • Należy rozważyć wznowienie leczenia w następnym wyznaczonym cyklu dawką zmniejszoną o 1 rząd wielkości.

Poniżej w tabeli przedstawiono schemat zmniejszenia dawki dla produktu leczniczego Kyprolis®.

Tabela 12. Schemat zmniejszenia dawki dla produktu leczniczego Kyprolis®

Schemat leczenia	Dawka produktu Kyprolis®	Pierwsze zmniejszenie dawki produktu Kyprolis®	Drugie zmniejszenie dawki produktu Kyprolis®	Trzecie zmniejszenie dawki produktu Kyprolis®
Kyprolis* i deksametazon	56 mg/m ² pc.	45 mg/m ² pc.	36 mg/m ² pc.	27 mg/m ² pc.

*Uwaga: Czas trwania infuzji produktu Kyprolis® pozostaje niezmienny podczas zmniejszania dawki. Jeżeli objawy nie ustąpią, należy przerwać leczenie produktem Kyprolis®.

Sposób podawania

Kyprolis® należy podawać dożylnie w postaci infuzji. Dawka 20/27 mg/m² pc. jest podawana przez 10 minut. Dawka 20/56 mg/m² pc. musi być podawana przez 30 minut.

Produktu Kyprolis® nie należy podawać we wstrzyknięciu lub w bolusie.

Liniję naczyniową do podawania wlewów dożylnych należy przepłukać fizjologicznym roztworem chlorku sodu lub 5% roztworem glukozy do wstrzykiwań bezpośrednio przed i po podaniu produktu Kyprolis®.

Nie należy mieszać produktu Kyprolis® ani nie podawać we wlewie dożylnym z innymi produktami [5].

2.9.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Karfilzomib jest metabolizowany głównie przez peptydazę i hydrolazę epoksydową, dlatego mało prawdopodobne jest, by jednocześnie stosowane inhibitory oraz induktory cytochromu P-450 wpływały na profil farmakokinetyczny karfilzomibu.

Z badań in vitro wynika, że karfilzomib nie indukuje aktywności ludzkich enzymów systemu CYP3A4 w hodowli ludzkich hepatocytów. W badaniu klinicznym przeprowadzonym z karfilzomibem w dawce 27 mg/m² pc. (2-10 minutowa infuzja), w którym zastosowano midazolam podawany doustnie w celu sprawdzenia interakcji związanych z CYP3A, wykazano, że jednocześnie podawany karfilzomib nie wpływa na farmakokinetykę midazolamu. W związku z tym uważa się, że karfilzomib nie będzie hamował metabolizmu substratów CYP3A4/5 i nie jest induktorem aktywności CYP3A4 u ludzi. Nie przeprowadzono badania z dawką 56 mg/m² pc. Jednakże nie wiadomo, czy karfilzomib w stężeniach terapeutycznych jest induktorem aktywności CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 i 2B6. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania karfilzomibu w skojarzeniu z produktami będącymi substratami tych enzymów, takimi jak doustne środki antykoncepcyjne. Należy podjąć skuteczne działania w celu uniknięcia zajścia w ciążę, a jeśli pacjentka przyjmuje doustne środki antykoncepcyjne, należy zastosować alternatywne metody skutecznej antykoncepcji.

Karfilzomib nie hamuje aktywności CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 i 2D6 w warunkach in vitro i w związku z tym nie przypuszcza się, że wpłynie na poziom ekspozycji na produkty będące substratami tych enzymów.

Karfilzomib jest substratem glikoproteiny P (P-gp), ale nie białka oporności wielolekowej w raku piersi (ang. *Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP). Jednak ze względu na to, że Kyprolis® podawany jest dożylnie i jest w znacznym stopniu metabolizowany, wpływ inhibitorów lub induktorów P-gp albo BCRP na profil farmakokinetyczny karfilzomibu jest mało prawdopodobny. W warunkach in vitro karfilzomib w stężeniach mniejszych (3 µM) niż przewidywane w przypadku podawania dawek terapeutycznych hamuje o 25% transport digoksyny (substratu P-gp) poza komórkę. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania karfilzomibu w skojarzeniu z substratami P-gp (np. digoksyną, kolchicyną).

In vitro karfilzomib hamuje wychwyt wątrobowych białek transportowych OATP1B1 o 50% przy stężeniu 2,01 µM, natomiast nie wiadomo czy karfilzomib może hamować wychwyt innych białek transportowych OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 i BSEP na poziomie ogólnoustrojowym. Karfilzomib nie hamuje ludzkiego UGT2B7, ale hamuje

ludzki UGT1A1 o 50% przy stężeniu 5,5 µM. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę szybką eliminację karfilzomibu, a zwłaszcza gwałtowne zmniejszenie stężenia ogólnoustrojowego 5 minut po zakończeniu infuzji, ryzyko występowania klinicznie istotnych interakcji z substratami OATP1B1 i UGT1A1 jest prawdopodobnie niewielkie [5].

2.9.6. Przeciwwskazania

Przeciwwskazania do stosowania produktu leczniczego Kyprolis®:

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- Karmienie piersią;
- Ponieważ Kyprolis® jest stosowany w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi należy zapoznać się z dodatkowymi przeciwwskazaniami wymienionymi w charakterystykach produktu leczniczego tych produktów [5].

2.9.7. Wpływ na płodności, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym [i (lub) ich partnerzy] muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 1 miesiąc po jego zakończeniu.

Nie można wykluczyć, że w trakcie leczenia karfilzomibem skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych będzie zmniejszona. Ponadto, ze względu na zwiększenie ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo - zatorowych w trakcie leczenia karfilzomibem, kobiety powinny unikać stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych związanych z ryzykiem zakrzepicy. Jeśli pacjentka aktualnie stosuje doustne środki antykoncepcyjne lub antykoncepcję hormonalną, które są związane z ryzykiem zakrzepicy, należy zalecić jej zmianę na alternatywną metodę skutecznej antykoncepcji.

Mężczyźni muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 3 miesiące po jego zakończeniu, jeśli ich partnerka jest w ciąży lub jest w wieku rozrodczym i nie stosuje skutecznych metod antykoncepcji.

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania karfilzomibu u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ na rozrodczość

Na podstawie mechanizmu działania oraz wyników badań na zwierzętach ustalono, że Kyprolis® podawany kobietom w ciąży może mieć szkodliwy wpływ na płód. Kyprolis® nie powinien być stosowany w czasie ciąży, chyba że oczekiwane korzyści przeważają potencjalne ryzyko dla płodu. Jeśli Kyprolis® stosowany jest u kobiety w ciąży lub jeśli podczas stosowania tego produktu kobieta zajdzie w ciążę, należy poinformować ją o możliwym zagrożeniu dla płodu.

Lenalidomid jest strukturalnie zbliżony do talidomidu. Talidomid jest substancją o znanym działaniu teratogennym, która powoduje ciężkie, zagrażające życiu wady rozwojowe u płodu. W przypadku przyjmowania lenalidomidu w czasie ciąży, można spodziewać się teratogennego wpływu leku u ludzi. Wszystkie pacjentki muszą spełnić warunki „Programu zapobiegania ciąży” określone dla lenalidomidu, chyba, że w sposób wiarygodny można udowodnić, że kobieta jest niezdolna do urodzenia dzieci. Należy zapoznać się z aktualną charakterystyką produktu leczniczego zawierającego lenalidomid.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy karfilzomib lub jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. W oparciu o właściwości farmakokinetyczne, ryzyko dla karmionego piersią dziecka nie może zostać wykluczone. Z tego względu, jako środek ostrożności, karmienie piersią jest przeciwwskazane w czasie leczenia produktem Kyprolis® i przez co najmniej 2 dni po jego zakończeniu.

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących płodności u zwierząt [5].

2.9.8. Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do ciężkich działań niepożądanych, które mogą wystąpić podczas leczenia produktem Kyprolis®, zalicza się: niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, zatrzymanie akcji serca, niedokrwienie mięśnia sercowego, chorobę śródmiąższową płuc, zapalenie płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej, ostrą niewydolność oddechową, nadciśnienie płucne, duszność, nadciśnienie w tym przełom nadciśnieniowy, ostre uszkodzenie nerek, zespół rozpadu guza, reakcję na infuzję, krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok wewnątrzczaszkowy, krwotok płucny, małopłytkowość, niewydolność wątroby, PRES, mikroangiopatię zakrzepową i TTP/HUS. W badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem produktu Kyprolis® działania kardi toksyczne i duszność występowały zazwyczaj we wczesnej fazie leczenia. Najczęściej występujące działania niepożądane (odnotowane u > 20% osób) to: niedokrwistość, zmęczenie, małopłytkowość, nudności, biegunka, gorączka, duszność, zakażenie dróg oddechowych, kaszel i neutropenia [5].

Tabela 13. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych [5]

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	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)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc; Zakażenie dróg oddechowych;	Posocznica; Zakażenie płuc; Grypa; Wirus półpaśca*; Zakażenie dróg moczowych; Zapalenie oskrzeli; Zapalenie żołądka i jelit; Zakażenie wirusowe; Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła; Zapalenie błony śluzowej nosa;	Zapalenie jelita grubego spowodowane zakażeniem bakterią <i>Clostridium difficile</i> , Zakażenia cytomegalowirusem	-
Zaburzenia układu immunologicznego	-	-	Nadwrażliwość na lek	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość; Neutropenia; Niedokrwistość; Limfopenia; Leukopenia;	Gorączka neutropeniczna	HUS	TTP Mikroangiopatia zakrzepowa
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia; Hiperglikemia; Zmniejszenie łaknienia;	Odwodnienie; Hiperkaliemia; Hipomagnezemia; Hiponatremia;	TLS	-

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	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)
		Hiperkalcemia; Hipokalcemia; Hipo fosfatemia; Hiperurykemia; Hipoalbuminemia;		
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność	Zaburzenia lękowe; Splątanie;	-	-
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy; Neuropatia obwodowa; Bóle głowy;	Parestezje; Niedoczulica;	Krwotok wewnątrz czaszkowy; Incydenty naczyniowo-mózgowe	PRES
Zaburzenia oka	-	Zaćma; Niewyraźne widzenie;	-	-
Zaburzenia ucha i błędnika	-	Szumy uszne;	-	-
Zaburzenia serca	-	Niewydolność serca; Migotanie przedsionków; Tachykardia; Zmniejszenie frakcji wyrzutowej; Kołatanie serca;	Zatrzymanie akcji serca; Zawał mięśnia sercowego; Niedokrwienie mięśnia sercowego; Zapalenie osierdzia; Wysięk osierdziowy;	-
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie	Zakrzepica żył głębokich; Niedociśnienie; Zaczerwienienie twarzy;	Przełom nadciśnieniowy; Krwotok	Stan zagrożenia w przebiegu nadciśnienia
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność; Kaszel;	Zatorowość płucna; Obrzęk płuc; Krwawienie z nosa; Ból jamy ustnej i gardła; Dysfonia; Świszczący oddech; Nadciśnienie płucne;	ARDS; Ostra niewydolność oddechowa; Krwotok płucny; Choroba śródmiąższowa płuc; Zapalenie płuc;	-
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty Biegunka Zaparcie Ból brzucha Nudności	Krwotok z przewodu pokarmowego; Niestrawność; Ból zęba;	Perforacja przewodu pokarmowego	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej; Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy; Hiperbilirubinemia;	Niewydolność wątroby; Cholestaza;	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	Wysypka; Świąd; Rumień;	-	-

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	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)
		Nadmierna potliwość;		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców; Bóle stawów; Ból kończyny; Skurcze mięśni	Ból kostno-mięśniowy; Ból kostno-mięśniowy w obrębie klatki piersiowej; Ból kości; Ból mięśni; Osłabienie siły mięśni;	-	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Ostre uszkodzenie nerek; Niewydolność nerek; Zaburzenia czynności nerek; Zmniejszenie klirensu nerkowego kreatyniny;	-	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka; Obrzęk obwodowy; Osłabienie; Zmęczenie; Dreszcze;	Ból w klatce piersiowej; Ból; Odczyny w miejscu podania infuzji; Objawy grypopodobne; Złe samopoczucie;	Zespół dysfunkcji wielonarządowych	-
Badania diagnostyczne	-	Zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego; Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi;	-	-
Uszkodzenia, zatrucia i powikłania po zabiegach	-	Reakcja na infuzję	-	-

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

2.10. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji

Przegląd rekomendacji finansowych przeprowadzono dla ocenianej interwencji – karfilzomibu (produkt leczniczy Kyprolis®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej, co najmniej jeden protokół leczenia, biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej i jej postać farmakologiczną, jak i nazwę handlową preparatu ją zawierającego. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 21.12.2018 roku (aktualizacja wyszukiwania: 16.09.2019 r.), w serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych.

Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak:

- AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [23],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [24],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [25],

- NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) [26],
- SMC (Scottish Medicines Consortium) [27],
- HAS (Haute Autorité de Santé) [28],
- IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) [29],
- SBU (Swedish Council on Technology Assessment in Health Care) [30]
- PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee) [31].

Na dzień 21.12.2018 roku zidentyfikowano 6 dokumentów dotyczących rekomendacji finansowania ocenianej interwencji. Pozytywne rekomendacje w populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym, bez żadnych ograniczeń, wydały **PBAC**, **CADTH**, **NICE** oraz **SMC**. Agencja Farmaceutyczna w Nowej Zelandii (**PTAC**) zamieściła informacje, iż jeszcze nie został złożony wniosek o refundację, natomiast na stronie Niemieckiej Agencji **IQWiG** widnieje informacja, iż Kd był oceniany i wykazano dodatkowe korzyści wynikające z zastosowania badanej interwencji w leczeniu chorych na szpiczaka mnogiego, którzy zastosowali co najmniej jedną linię leczenia.

W ramach aktualizacji wyszukiwania zidentyfikowano opinię nr 72/2019 z dnia 4 września 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Kyprolis (karfilzomib) we wskazaniu szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji **opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Kyprolis (karfilzomib) we wskazaniu szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych [97].**

Uzasadnienie: „Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib) we wskazaniu szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0). Zgodnie z odnalezionym przeglądem systematycznym Luo 2018 stosowanie karfilzomibu z deksametazonem w porównaniu z monoterpią deksametazonem wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji. Dodatkowo stosowanie wnioskowanej interwencji wiązało się z niższą o 82% szansą nie uzyskania odpowiedzi na leczenie. Wszystkie odnalezione wytyczne rekomendują stosowanie karfilzomibu u pacjentów z opornym szpiczakiem plazmocytowym. Karfilzomib jest wymieniany głównie w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem, jednak przytaczane są również inne schematy, np. z deksametazonem, cyklofosfamidem czy panobinostatem. Karfilzomib zalecany jest jako kolejna terapia u pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim” [97].

W pozostałych serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych nie odnaleziono żadnych informacji na ten temat.

Tabela 14. Wyniki wyszukiwania rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji wnioskowanej w Polsce i na świecie [data wyszukiwania: 21 grudnia 2018 roku; aktualizacja: 16.09.2019 r.]

Organizacja	Kraj	Rekomendacja
Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)	Polska	AOTMiT opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Kyprolis (karfilzomib) we wskazaniu szpiczak plazmocytowy (ICD-10: C90.0) <u>w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</u>
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC/PBS)	Australia	PBAC wydało pozytywną rekomendację dla karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem

		w leczeniu pacjentów, po niepowodzeniu przynajmniej jednej wcześniejszej terapii.
<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>	Kanada	Karfilzomib stosowany w schemacie z deksametazonem jest rekomendowany u chorych ze szpiczakiem mnogim, w dobrym stanie ogólnym, u których wcześniej zastosowano co najmniej jeden do trzech schematów leczenia, pod warunkiem ponownego rozpatrzenia stosunku kosztów do efektywności na akceptowalnym poziomie. Kd wykazuje wyższą skuteczność kliniczną niż zastosowanie Vd (różnica w wyniku PFS była istotna statystycznie i klinicznie, tendencja poprawy wyniku OS oraz utrzymanie jakości życia pacjentów). Komisja uznaje, że Kd wiąże się z możliwą do opanowania, ale nieistotną toksycznością. Jednak pod względem opłacalności kosztowej te terapie Kd i Vd nie są porównywalne.
<i>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>	Wielka Brytania	Kd jest rekomendowany u dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim, u których zastosowano wcześniej I linię leczenia (z wyłączeniem BOR) . Kd wykazuje wyższą skuteczność kliniczną niż Vd (lepszy wynik PFS). Skojarzenie Kd jest efektywne kosztowo wg NICE.
<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>	Szkocja	Karfilzomib stosowany w schemacie z deksametazonem jest rekomendowany u chorych z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano I-III linii leczenia. Karfilzomib w skojarzeniu z deksametazonem, w porównaniu z innym inhibitorem proteasomu w połączeniu z deksametazonem, wydłużał czas przeżycia wolnego od progresji u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali od I – III wcześniejszych linii leczenia . SMC uwzględnia również korzyści z dostępu pacjentów do systemu PAS (ang. <i>Patient Access Scheme</i>), który poprawia opłacalność kosztową karfilzomibu, która jest uzależniona od ciągłej dostępności PAS w NHS Scotland lub ceny rynkowej, która jest równa lub niższa.
<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i>	Francja	Nie zidentyfikowano
<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	Niemcy	Dostępna informacja, iż Kd był oceniany i wykazano dodatkowe korzyści związane z zastosowaniem badanej interwencji w leczeniu chorych na szpiczaka mnogiego, którzy zastosowali co najmniej jedną linię leczenia
<i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)</i>	Szwecja	Nie zidentyfikowano

Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)	Nowa Zelandia	Rejestracja leku we wskazaniu do leczenia nawracającego / opornego szpiczak mnogiego jest obecnie w toku. Wniosek o finansowanie nie został jeszcze złożony.
--	---------------	--

Pozytywna rekomendacja

3. INTERWENCJE OPCJONALNE

3.1. Wybór interwencji opcjonalnych – wstęp

Wyboru komparatorów na rzecz analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [2], [3] oraz opracowane przez AOTMiT Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [1].

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

- wykaz świadczeń gwarantowanych,
- analiza rynku sprzedaży leków,
- wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi,
- rejestry.

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

Aktualne wytyczne postępowania terapeutycznego, omówione szerzej w rozdziale 2.8, zalecają zindywidualizowany dobór schematu leczenia z uwzględnieniem stopnia zaawansowania choroby, uprzednio stosowanego schematu leczenia, czasu utrzymywania się odpowiedzi na leczenie, wieku chorego, kondycji fizycznej pacjenta, chorób współistniejących oraz dostępu do nowych terapii [7].

Poniżej zamieszczono wszystkie schematy leczenia chorych z RRMM, składające się z najnowszych dostępnych leków przedstawione w wytycznych **PGSz 2018/2019** [7]:

- Lenalidomid + deksametazon (Rd)
- Bortezomib + deksametazon (Vd)
- Lenalidomid + bortezomib + deksametazon (RVd)
- Bendamustyna + bortezomib + deksametazon (BBd)
- Bendamustyna + talidomid + prednizon (BTP)
- Bendamustyna + talidomid + deksametazon (BTd)
- Bendamustyna + lenalidomid + deksametazon (BLd)
- Lenalidomid + deksametazon + elotuzumab (Elo-Rd)
- Bortezomib + deksametazon + panobinostat (PanoVd)
- Pomalidomid + deksametazon (Pd)
- **Karfilzomib + deksametazon (Kd)**
- Karfilzomib + lenalidomid + deksametazon (KRd)

- Etopozyd + cisplatyna + deksametazon + Ara-C (EDAP)
- Talidomid + deksametazon + cisplatyna + dokсорubicyna + cyklofosfamid + etopozyd (DT-PACE)
- Talidomid + deksametazon + cyklofosfamid + etopozyd (DT-CE)
- Lenalidomid + deksametazon + iksazomib (Ixa-Rd)
- Daratumumab (D)
- Daratumumab + bortezomib + deksametazon (DVd)
- Daratumumab + lenalidomid + deksametazon (DRd)

W przypadku **pierwszego nawrotu** zagraniczne wytyczne kliniczne rekomendują zastosowanie schematów LEN+DEX, BOR+DEX, TAL+DEX, **KAR+DEX**, POM+DEX oraz zalecają włączenie terapii **KAR+DEX** i **LEN+DEX** u pacjentów, którzy przyjęli uprzednio co **najmniej jedną linię leczenia** (NCCN 2018). Ponadto, na podstawie danych z badania ENDEAVOR określają leczenie KAR+DEX jako preferowaną opcję leczenia pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim. Do zalecanych przez wytyczne NICE 2018 opcji leczenia w kolejnych nawrotach należą: IXA+LEN+DEX, LEN+DEX; PAN+BOR+DEX, DAR, POM+DEX.

W Polsce zalecany w **leczeniu pierwszego i kolejnych nawrotów** jest zastosowanie schematów bazujących na **BOR, LEN** lub **TAL** bądź innych lekach będących przedmiotem badań klinicznych. Za wysoce skuteczne uznawane jest zastosowanie deksametazonu w układzie wielolekowym, przy czym do leczenia nawrotu powinno się wybrać lek nowej generacji stanowiący alternatywę dla uprzednio stosowanego. Co najważniejsze nowa terapia nie powinna przyczynić się do rozwoju nieakceptowalnej toksyczności oraz pacjent nie powinien posiadać rozwiniętej już na nią oporności. W przypadku, gdy u chorego nie można wdrożyć leczenia z talidomidem lub bortezomibem w skojarzeniu z powodu polineuropatii, jak i w schematach dla opornych/nawrotowych postaci z talidomidem lub bortezomibem, alternatywę stanowi bendamustyna [7].

Obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania, z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [2, 3]. W związku z czym, poniżej przedstawiono substancje czynne refundowane w Polsce w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego, które mogłyby stanowić potencjalne komparatory dla schematu leczenia Kd [4].

Leki refundowane w obrębie (na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ z dnia 30.08.2019 r.):

Programu lekowego:

- **Lenalidomid + deksametazon** (program lekowy B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0)”,)
- **Pomalidomid + deksametazon** (program lekowy B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0)”)

oraz od **01 lipca 2019 r.:**

- **Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem** (program lekowy B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0)”)
- **Karfilzomib w skojarzeniu lenalidomidem i deksametazonem** (program lekowy B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0)”)

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

- Bortezomib, bendamustyna, bleomycyna, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna liposomalna pegylowana, epirubicyna, etopozyd, ifosfamid, melfalan, winkrystyna, pleryksafor;

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

- Talidomid;

Wykazu leków refundowanych:

- Deksametazon, prednizon, melfalan.

Mając na uwadze wybór komparatora umożliwiającego przeprowadzenie najbardziej wiarygodnego porównania skuteczności i bezpieczeństwa, **rozpatrywano leki, rekomendowane przez wytyczne kliniczne jak i znajdujące się w aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia, pod kątem ich wskazania rejestracyjnego tak, aby było ono zgodne ze wskazaniem stanowiącym przedmiot analizy oraz dedykowane dla tej samej, bądź jak najbardziej zbliżonej populacji pacjentów.** Dla karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem docelową populacją stanowią pacjenci z nawrotowym/opornym szpiczakiem mnogim, którzy stosowali co najmniej jeden, ale nie więcej niż trzy wcześniejsze protokoły leczenia.

W celu wyboru odpowiedniego komparatora analizowano w pierwszej kolejności następujące leki:

- **bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem (Vd)** – schemat rekomendowany w polskich wytycznych PGSz 2018/2019 [7], wymieniany jako podstawa leczenia po pierwszym nawrocie. Schematy oparte na bortezomibie są szczególnie wskazane w przypadkach upośledzenia funkcji nerek oraz przy zagrożeniu powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi. Bortezomib jest refundowany we wskazaniu „szpiczak mnogi zgodnie z aktualnymi zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej”. Bortezomib w monoterapii lub w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną lub deksametazonem jest wskazany do stosowania przez pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego, którzy otrzymali **co najmniej jedną linię leczenia**. Dodatkowo dostępne są dowody na temat skuteczności klinicznej dla porównania Kd vs Vd w postaci badania klinicznego ENDEAVOR (randomizowane badanie rejestracyjne fazy III) [4, 78]. Niniejsze informacje wskazują na zasadność wyboru schematu Vd jako komparatora dla Kd.
- **lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Rd)** – schemat rekomendowany przez polskie wytyczne PGSz 2018/2019 [7] w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego u pacjentów z pierwszym nawrotem (i dalszych) oraz z opornością na bortezomib lub gdy bortezomib był stosowany w pierwszej linii leczenia. Schemat Rd jest refundowany w ramach programu lekowego B.54 „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)”, do którego kwalifikowali się pacjenci, którzy stosowali co najmniej dwa poprzedzające protokoły leczenia lub stosowali uprzednio co najmniej jeden protokół leczenia i wystąpiła po nim polineuropatia obwodowa co najmniej 2 stopnia, jeśli ten protokół obejmował talidomid lub co najmniej 3 stopnia, jeśli ten protokół obejmował bortezomib. Wskazanie do stosowania zgodne z ChPL obejmuje pacjentów, którzy byli leczeni już co najmniej jednym nieskutecznym klinicznie schematem leczenia [4, 46]. W związku z powyższym Rd może stanowić wiarygodny komparator dla analizowanej interwencji.
- **pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Pd)** – w polskich wytycznych PGSz 2018/2019 [7] pomalidomid jest wymieniony jako możliwa opcja leczenia dla pacjentów opornych na bortezomib z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim. Lek ten w skojarzeniu z deksametazonem od 1 listopada 2018 roku stanowi nową refundowaną opcję terapeutyczną dla nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego. Jego wskazanie do stosowania zawarte w ChPL obejmuje pacjentów z RRMM,

którzy stosowali **co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid jak i bortezomib** [4, 79]. Populacja pacjentów, u których w polskiej praktyce klinicznej refundowany jest schemat z POM, stanowi **zawężenie populacji docelowej** rozważanej we wniosku refundacyjnym dla schematu Kd, ze względu na wymaganą oporność na bortezomib oraz lenalidomid i zastosowanie co najmniej dwóch linii leczenia. W związku z czym schemat zawierających pomalidomid może być rozpatrywany jako potencjalny komparator wyłącznie dla sprecyzowanej grupy pacjentów, którzy spełniają określone kryteria (znaczne zawężenie wnioskowanej populacji docelowej).

- **talidomid** – lek rekomendowany przez polskie wytyczne PGSz 2018/2019 [7] w leczeniu pierwszego, jak i kolejnych nawrotów. Refundowany w ramach katalogu świadczeń dodatkowych jako substancja czynna sprowadzana z zagranicy w trybie importu docelowego, stosowana w pierwszym rzucie w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem. [4, 80]. Talidomid ze względu na zarejestrowane wskazanie do stosowania **w pierwszej linii leczenia** nie powinien być rozważany jako adekwatny komparator dla ocenianej interwencji.
- **bendamustyna** – lek rekomendowany w polskich wytycznych PGSz 2018/2019 [7] w leczeniu nawrotowego szpiczaka mnogiego w przypadku oporności na schematy zawierające talidomid lub bortezomib. Jednak refundowany jest w ramach chemioterapii jedynie w szpiczaku mnogim i nowotworach złośliwych komórek plazmatycznych w drugiej i następnych liniach leczenia (ICD10 C90) ze względu na brak potwierdzonej w badaniach klinicznych skuteczności w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego. Jego wskazanie rejestracyjne nie pokrywa się z wnioskowanym wskazaniem dla leku Kyprolis®, ponieważ dotyczy stadium II z progresją lub stadium III według klasyfikacji Durie-Salmona – jako **leczenie pierwszego rzutu**, w skojarzeniu z prednizonem u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, którzy nie spełniają kryteriów do zabiegu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych oraz którzy w momencie rozpoznania mają objawy istotnej klinicznie neuropatii, uniemożliwiającej zastosowanie leczenia zawierającego talidomid lub bortezomib [81, 4]. Biorąc, zatem pod uwagę odmienne wskazanie, bendamustyny nie należy rozważać jako adekwatnego komparatora dla schematu leczenia Kd.

W wytycznych wymienia się również inne schematy zawierające w swoim składzie leki takie jak iksazomib, czy elotuzumab w niniejszym wskazaniu, jednak nie posiadają one pozytywnego statusu refundacyjnego w Polsce. Wytyczne wymieniają również daratumumab w schemacie trójlekowym **daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem oraz deksametazonem (DVD)**, który od lipca 2019 r. jest uzyskiwał w Polsce dostęp do refundacji (program lekowy B.54), podobnie jak **karfilizomib podawany w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (KRd)**. Mając powyższe na uwadze, w celu wyboru odpowiedniego komparatora analizowano również powyższe schematy: DVD oraz KRd.

Daratumumab stosowany w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, jak wspomniano powyżej, objęty jest refundacją z budżetu płatnika publicznego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (CD10 C90.0), w populacji „dorosłych (≥ 18 lat) chorych na nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytozy, którzy spełniają jedno z poniższych kryteriów: 1) Pacjenci u których zastosowano jedną linię leczenia, obejmującą bortezomib oraz przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i celowe jest ponowne leczenie bortezomibem zgodnie z zaleceniami klinicznymi pod warunkiem niewystępowania polineuropatii obwodowej lub bólu neuropatycznego ≥ 2 stopnia; 2) Pacjenci u których zastosowano 2 lub 3 poprzedzające linie leczenia, obejmujące bortezomib i lenalidomid.” Daratumumab jest zatem rekomendowany (w zgodzie z uregulowanym prawnie zakresem leczenia terapią DVD w szpiczaku mnogim), do stosowania wśród chorych po 2-3 wcześniejszych liniach leczenia z udziałem bortezomibu i lenalidomidu lub u których zastosowano jedną linię leczenia (obejmującą bortezomib oraz przeszczep) i celowe jest ponowne leczenie inhibitorem proteasomu w postaci bortezomibu.

[REDACTED]

Z kolei schemat karfilzomib podawany w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem jest objęty refundacją w ramach populacji pacjentów z cyt. „opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym w wieku 18 lat i powyżej, u których spełnione są następujące warunki: 1) stosowano jeden, dwa lub trzy poprzedzające protokoły leczenia; 2) w którymkolwiek z poprzedzających protokołów leczenia zastosowano bortezomib i/lub lek immunomodulujący (talidomid, lenalidomid lub pomalidomid); 3) nie uzyskano remisji częściowej po 4 cyklach wg protokołu zawierającego bortezomib lub stwierdzono progresję choroby po co najmniej 3 cyklach leczenia lenalidomidem i deksametazonem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta protokół leczenia; 4) pacjent kwalifikuje się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i przeszczepieniem komórek krwiotwórczych”, stanowiąc terapię pomostową do przeszczepu.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Podejście do wyboru komparatorów nie powinno ulec zmianie, a wybór komparatorów przyjęty w raporcie HTA złożonym w lutym 2019 r. należy uznać za uzasadniony.

W celu wyboru komparatora stanowiącego odzwierciedlenie praktyki klinicznej w Polsce sięgnięto ponadto po dane literaturowe, w tym po publikację *Subocz 2015* przedstawiającą analizę leczenia nawrotowych i opornych postaci szpiczaka mnogiego wśród polskich pacjentów monitorowanych na przełomie marca i kwietnia 2014 roku [43]. Dane pochodzą z dokumentacji medycznej 400 pacjentów z 21 ośrodków medycznych. Na ich podstawie określono, iż najczęściej stosowanymi schematami są:

- w II linii leczenia (analizowana liczba pacjentów: 139): **BOR+DEX (18%)**; BOR+DOX+DEX (16%); TAL (14%); MEL+PRE (13%);
- w III linii leczenia (analizowana liczba pacjentów: 64): **LEN+DEX (31%)**, TAL+DEX (13%) oraz BOR+DEX (9%).

Wyniki analizy wskazują, iż w II linii leczenia głównie stosowane są terapie oparte na bortezomibie, podczas gdy w III linii leczenia najczęściej przyjmowanym przez chorych był schemat zawierający lenalidomid. Należy jednak zaznaczyć, że otrzymane wyniki w dużej mierze wynikają z ograniczeń związanych z ówczesnym stosowaniem leków zgodnym z obowiązującym w Polsce wykazem leków refundowanych. Lenalidomid został refundowany w ramach programu lekowego dopiero od listopada 2013 roku, natomiast bortezomib był dostępny nieodpłatnie od lipca 2012. Może mieć to przełożenie na praktykę kliniczną będącą przedmiotem analizy w publikacji *Subocz 2015* – dane obejmują okres do stycznia 2014 r., kiedy to lenalidomid zaczynał być alternatywną opcją leczenia przeciwnowotworowego w opornym szpiczaku mnogim.

Dodatkowo, w publikacji *Coriu 2018* [77] przedstawiono dane obrazujące, jakiemu leczeniu podlegali pacjenci cierpiący na szpiczaka mnogiego w Polsce w okresie kwiecień 2015 – czerwiec 2016. Tabela przedstawia wartości procentowe dla stosowanych schematów, zaprezentowane w publikacji.

Tabela 15. Praktyka kliniczna w Polsce, dane z publikacji *Coriu 2018* [77]

I linia leczenia (n=12)		II linia leczenia (n=12)		III linia leczenia (n=15)		IV linia leczenia (n=8)	
schemat leczenia	%	schemat leczenia	%	schemat leczenia	%	schemat leczenia	%
oparty na TAL	46	oparty na BOR	57	oparty na LEN	87	oparty na LEN	48
oparty na BOR	30	oparty na TAL	30	oparty na BOR	13	oparty na BOR	34
oparty na BOR+TAL	11	oparty na LEN	10			oparty na TAL	19
inne	13	oparty na BOR+TAL	3			inne	44

BOR – bortezomib, TAL – talidomid, LEN – lenalidomid

Pomimo niewielkiej populacji będącej przedmiotem analizy, schematy zawierające lenalidomid lub bortezomib stanowiły najczęściej stosowane leczenie u polskich pacjentów.

Przedstawione powyżej dane literaturowe charakteryzują praktykę kliniczną w Polsce do stycznia 2014 r. (Subocz 2015) [43] i do czerwca 2016 r. (Coriu 2018) [77],

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

W związku z powyższym Rd należy uznać za główny komparator dla ocenianej interwencji.

Podsumowując analizę dostępnych leków z uwzględnieniem ich statusu refundacyjnego w Polsce, wskazań do stosowania w leczeniu nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego, aktualnych zaleceń polskich oraz zagranicznych wytycznych, jak i w oparciu o najnowsze dane o praktyce klinicznej w Polsce oraz [REDACTED] zdecydowano o wyborze lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (Rd) jako główną technologię alternatywną dla schematu Kd, natomiast dodatkowe komparatory stanowiąc będą schematy składające się z bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem (Vd) oraz pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem (Pd).

Zasadność wyboru bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem (Vd) jako komparatora umacnia dostępność wiarygodnych dowodów na temat skuteczności klinicznej dla takiego porównania (randomizowane badanie rejestracyjne fazy III – ENDEAVOR). Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem ze względu na rejestrację i refundację we wskazaniu do leczenia pacjentów z RRMM, którzy stosowali co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid jak i bortezomib, będzie stanowił komparator dla węższej populacji, niż ta będąca przedmiotem niniejszej analizy. Wybór trzech wyżej wymienionych komparatorów przekracza minimalny poziom wymagań, dotyczący porównania „z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną” (par. 4 ust. 3 pkt 1) [3].

3.2. Wybór komparatora – podsumowanie

W tabeli poniżej przedstawiono informacje zbiorcze dotyczące uzasadnienia wybranych interwencji alternatywnych.

Tabela 17. Podsumowanie wyboru komparatora

Potencjalny komparator	Wytyczne kliniczne polskie						Wytyczne kliniczne zagraniczne						Aktualna praktyka w Polsce (opinia ekspertów- wynik ankiety)	Refundacja w Polsce	Wskazanie rejestracyjne zgodne ze wskazanym dla analizowanej	Dostępne badania kliniczne z ocenianą interwencją - Kd	Porównywalna liczba leków w schemacie leczenia	Czy uwzględnić jako komparator?
	NCCN 2018	NICE 2018	EMO 2017	sSMART 2017	IMWG 2016	Rejestracja URPL lub EMA	Dane literaturowe leczenia RMM w Polsce**	Wskazanie rejestracyjne zgodne ze wskazanym dla analizowanej	Dostępne badania kliniczne z ocenianą interwencją - Kd	Porównywalna liczba leków w schemacie leczenia	Czy uwzględnić jako komparator?							
BOR (+DEX)	+	-	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
LEN (+DEX)	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	-	+	+	+	
POM (+DEX)	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	-	+	+	+	

**TAL i BEN stosowane w różnych schematach leczenia; ** publikacje Coriu, 2018 [77] oraz Subocz, 2015 [43].

3.3. Informacje o alternatywnych technologiach medycznych

Informacje dotyczące finansowania w Polsce technologii medycznych stosowanych w leczeniu szpiczaka mnogiego przedstawiono w rozdziale 8.3, na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.51) [4].

3.3.1. Komparator główny

Głównym komparatorem dla karfilzomibu stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Kd) będzie terapia skojarzona lenalidomid + deksametazon (schemat Rd). Ponieważ deksametazon to komponent występujący zarówno w schemacie Rd, jak i Kd, jego charakterystykę przedstawiono w Załączniku 8.2.

Poniżej zaprezentowano szczegółową charakterystykę alternatywnej technologii medycznej, wskazanej jako adekwatny komparator dla ocenianej interwencji.

Tabela 18. Charakterystyka alternatywnej technologii medycznej: lenalidomid na podstawie ChPL dla leku Revlimid® [46]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa, postać farmaceutyczna	Revlimid, kapsułki twarde
Kod ATC, grupa terapeutyczna	L04AX04, Inne leki o działaniu immunosupresyjnym
Substancja czynna	Każda kapsułka zawiera lenalidomid i substancję pomocniczą w postaci laktozy.
Mechanizm działania (na podstawie ChPL)	Mechanizm działania lenalidomidu obejmuje działanie przeciwnowotworowe, przeciwiangiogenetyczne, proerytropoetyczne i immunomodulacyjne. W szczególności lenalidomid hamuje proliferację niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym komórek szpiczakowych i tych z delecjami w obrębie chromosomu 5), zwiększa odporność komórkową zależną od komórek T i komórek typu Natural Killer (NK) oraz zwiększa liczbę komórek NKT, hamuje angiogenezę przez hamowanie migracji i adhezji komórek śródbłonna i tworzenia mikronaczyń, zwiększa wytwarzanie hemoglobiny płodowej przez hematopoetyczne komórki macierzyste CD34+ oraz hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. TNF- α i IL-6) przez monocyty.
Wskazanie do stosowania (na podstawie ChPL)	Szpiczak mnogi Produkt Revlimid w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia
Zalecane dawkowanie i droga podania we wnioskowanym wskazaniu	<u>Szpiczak mnogi u pacjentów, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia</u> Nie wolno rozpoczynać leczenia lenalidomidem, jeśli wartość ANC wynosi $< 1,0 \times 10^9 / l$ i (lub) liczba płytek krwi wynosi $< 75 \times 10^9 / l$ lub $< 30 \times 10^9 / l$, w zależności od nacieczenia szpiku kostnego przez komórkę plazmatyczną. <u>Zalecana dawka</u> Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1 do 21 powtarzanych 28-dniowych cykli. Zalecana dawka deksametazonu wynosi 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1 do 4, 9 do 12 i 17 do 20 każdego 28-

Informacje	Dane
	dniowego cyklu przez pierwsze 4 cykle leczenia, a następnie 40 mg raz na dobę w dniach 1-4 co 28 dni. Lekarz przepisujący lek powinien dokładnie ocenić, jaką dawkę deksametazonu zastosować, biorąc pod uwagę stan pacjenta oraz nasilenie choroby.
Sposób podawania	Do podawania doustnego
Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji	<p>Czynniki wpływające na erytropoezę lub inne leki mogące zwiększać ryzyko zakrzepicy, takie jak hormonalna terapia zastępcza, powinny być stosowane ostrożnie u pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących lenalidomid z deksametazonem.</p> <p>Podczas leczenia lenalidomidem zaleca się kontrolowanie stężenia digoksyny i warfaryny..</p> <p>Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia rhabdmiolizy w przypadku jednoczesnego podawania statyn i lenalidomidu, które może mieć charakter po prostu addytywny. Szczególnie w pierwszych tygodniach leczenia uzasadniona jest wzmożona kontrola kliniczna i laboratoryjna.</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</p> <p>Kobiety ciężarne;</p> <p>Kobiety mogące zażyć w ciążę, jeśli nie zostały spełnione wszystkie warunki programu zapobiegania ciąży.</p>
Działania niepożądane	<p><u>Szpiczak mnogi: pacjenci, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia</u></p> <p>W dwóch badaniach fazy III kontrolowanych placebo, grupie 353 pacjentów ze szpiczakiem mnogim podawano lenalidomid/deksametazon, natomiast grupie 351 pacjentów podawano placebo/deksametazon.</p> <p>Najcięższymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi częściej u pacjentów otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem, niż u pacjentów otrzymujących placebo/deksametazon były:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna) • Neutropenia 4. stopnia <p>Do obserwowanych działań niepożądanych, które występowały z większą częstością w związku z podawaniem lenalidomidu i deksametazonu, w porównaniu do placebo i deksametazonu, zbiorczo w badaniach klinicznych dotyczących szpiczaka mnogiego (MM-009 oraz MM-010) należą: zmęczenie (43,9%), neutropenia (42,2%), zaparcie (40,5%), biegunka (38,5%), kurcze mięśni (33,4%), niedokrwistość (31,4%), trombocytopenia (21,5%) i wysypka (21,2%).</p>
Podmiot odpowiedzialny	<p>Celgene Europe Limited</p> <p>1 Longwalk Road</p> <p>Stockley Park</p> <p>Uxbridge</p> <p>UB11 1DB</p> <p>Wielka Brytania</p>
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/07/391/004

Informacje	Dane
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	14 czerwca 2007
Status refundacyjny w Polsce	Refundowany

3.3.2. Komparatory dodatkowe

Komparatorami dodatkowymi dla karfilzomibu stosowanego w skojarzeniu z deksametazonem (schemat Kd) będą następujące schematy leczenia: bortezomib + deksametazon (schemat Vd) oraz pomalidomid + deksametazon (schemat Pd). Ponieważ komponent schematu Vd, Pd i Kd deksametazon jest wspólny, jego charakterystykę przedstawiono w Załączniku 8.2

Tabela 19. Charakterystyka alternatywnej technologii medycznej: bortezomib na przykładzie ChPL dla leku Bortezomib Accord® [78]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa, postać farmaceutyczna	Bortezomib Accord 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
Kod ATC, grupa terapeutyczna	L01XX32, Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe
Substancja czynna	Każda fiolka zawiera 3,5 mg bortezomibu (w postaci estru mannitolu i kwasu boronowego).
Mechanizm działania (na podstawie ChPL)	<p>Bortezomib jest wysoce selektywnym inhibitorem proteasomu. Został specjalnie zaprojektowany tak, by hamować podobną do chymotrypsyny czynność proteasomu 26S w komórkach ssaków. Hamowanie proteasomu przez bortezomib wpływa wielorako na komórki nowotworowe, w tym (lecz nie tylko) poprzez zmianę białek regulatorowych kontrolujących progresję cyklu komórkowego i aktywację czynnika jądrowego kappa B [ang. nuclear factor kappa B (NF-κB)].</p> <p>Zahamowanie proteasomu powoduje zatrzymanie cyklu komórkowego i apoptozę. NF-κB jest czynnikiem odpowiedzialnym za transkrypcję, którego aktywacja jest niezbędnym warunkiem wielu aspektów rozwoju nowotworu. Wpływa na wzrost i przeżycie komórki, rozwój naczyń, wzajemne oddziaływania między komórkami i przerzuty nowotworu. W szpiczaku bortezomib wpływa na zdolność komórek szpiczaka do wzajemnego oddziaływania z mikrośrodowiskiem szpiku.</p>
Wskazanie do stosowania (na podstawie ChPL)	<p>Bortezomib Accord jest wskazany w monoterapii lub w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną lub deksametazonem u dorosłych pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden inny program leczenia oraz u których zastosowano już przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych lub osób, które nie kwalifikują się do niego.</p> <p>Produkt leczniczy Bortezomib Accord w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych.</p> <p>Produkt leczniczy Bortezomib Accord w skojarzeniu z deksametazonem, lub deksametazonem i talidomidem wskazany jest w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych.</p>

Informacje	Dane
Zalecane dawkowanie i droga podania we wnioskowanym wskazaniu	<p><u>Dawkowanie w leczeniu postępującego szpiczaka mnogiego (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jeden inny program leczenia):</u></p> <p><u>Skojarzona terapia z deksametazonem</u></p> <p>Bortezomib Accord podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11 w 21 dniowym cyklu leczenia. Opisany trzytygodniowy okres jest uważany za jeden cykl leczenia.</p> <p>Pomiędzy podaniem kolejnych dawek produktu Bortezomib Accord powinny upłynąć co najmniej 72 godziny. Deksametazon podaje się doustnie w dawce 20 mg w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. cyklu leczenia Bortezomib Accord.</p> <p><u>Pacjenci uzyskujący odpowiedź lub stabilizację choroby po 4 cyklach terapii skojarzonej mogą kontynuować to samo skojarzone leczenie przez maksymalnie 4 dodatkowe cykle.</u></p>
Sposób podawania	<p>Bortezomib Accord jest dostępny do sporządzania roztworu do wstrzykiwań dożylnych lub podskórnych.</p> <p>Bortezomib Accord nie należy podawać inną drogą. Podanie dooponowe skutkowało zgonem.</p>
Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji	<p>Nie zaleca się jednoczesnego stosowania bortezomibu z silnymi induktorami CYP3A4 (np.: ryfampicyną, karbamazepiną, fenytoiną, fenobarbitalem i zielem dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>)).</p> <p>U pacjentów przyjmujących doustne leki przeciwcukrzycowe otrzymujących leczenie produktem VELCADE może być wymagana uważna obserwacja stężenia glukozy w osoczu krwi oraz dostosowanie dawek leków przeciwcukrzycowych.</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną, boron lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p>
Działania niepożądane	<p>Ciężkie działania niepożądane zgłaszane niezbyt często podczas terapii bortezomibem obejmowały niewydolność serca, zespół rozpadu guza, nadciśnienie płucne, zespół tylnej odwracalnej encefalopatii, ostre rozlane naciekowe choroby płuc oraz rzadko neuropatię autonomiczną.</p> <p>Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas terapii bortezomibem były nudności, biegunka, zaparcia, wymioty, zmęczenie, gorączka, trombocytopenia, niedokrwistość, neutropenia, obwodowa neuropatia (w tym czuciowa), ból głowy, parestezje, zmniejszenie apetytu, duszność, wysypka, pólpasiec i ból mięśni.</p>
Podmiot odpowiedzialny	<p>Accord Healthcare Limited Sage House 319, Pinner Road North Harrow Middlesex HA1 4HF Wielka Brytania</p>
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	<p>EU/1/15/1019/001</p>
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie	<p>05.11.2014</p>

Informacje	Dane
do obrotu	
Status refundacyjny w Polsce	Refundowany

Tabela 20. Charakterystyka alternatywnej technologii medycznej: pomalidomid na przykładzie ChPL dla leku Imnovid® [79].

Informacje	Dane
Nazwa handlowa, postać farmaceutyczna	Imnovid 1 mg kapsułki twarde
Kod ATC, grupa terapeutyczna	L04AX06, leki immunomodulujące
Substancja czynna	Każda kapsułka twarda zawiera 1 mg pomalidomidu
Mechanizm działania (na podstawie ChPL)	Pomalidomid wykazuje bezpośrednie działanie przeciwnowotworowe na szpiczaka, działanie immunomodulujące oraz hamuje wzrost szpiczaka mnogiego poprzez zahamowanie wzrostu guza. Pomalidomid hamuje w szczególności proliferację i indukuje apoptozę nowotworowych komórek hematopoetycznych. Ponadto, pomalidomid hamuje proliferację linii komórkowych szpiczaka mnogiego opornych na lenalidomid i wykazuje działanie synergistyczne z deksametazonem w indukowaniu apoptozy komórek guza, zarówno na linii komórkowe wrażliwe na lenalidomid, jak i na linii komórkowe odporne na lenalidomid. Pomalidomid zwiększa odporność komórkową zależną od komórek T i komórek NK (Natural Killer) oraz hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. TNF- α i IL-6) przez monocyty. Pomalidomid hamuje angiogenezę przez hamowanie migracji i adhezji komórek śródbłonna.
Wskazanie do stosowania (na podstawie ChPL)	Produkt leczniczy Imnovid w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.
Zalecane dawkowanie i droga podania we wnioskowanym wskazaniu	Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Imnovid to 4 mg raz na dobę, przyjmowana doustnie w dniach od 1 do 21, w powtarzanych 28-dniowych cyklach. Zalecana dawka deksametazonu to 40 mg przyjmowana doustnie raz na dobę w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego 28-dniowego cyklu leczenia Dawkowanie kontynuuje się lub modyfikuje na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych. W przypadku progresji choroby należy zaprzestać leczenia.
Sposób podawania	Podanie doustne.
Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji	Jeśli z pomalidomidem podawane są silne inhibitory CYP1A2 (np. cyprofloksacyna, enoksacyna i fluwoksamina), należy zmniejszyć dawkę pomalidomidu o 50%. W trakcie leczenia zalecane jest ścisłe monitorowanie stężenia warfaryny.
Przeciwwskazania	Ciąża; Kobiety mogące zajść w ciążę, chyba, że spełnione są wszystkie warunki programu zapobiegania ciąży; Pacjenci płci męskiej niezdolni do przestrzegania metod antykoncepcji lub postępowania zgodnie z ich wymaganiami;

Informacje	Dane
	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
Działania niepożądane	Najczęściej zgłaszanymi w badaniach klinicznych działaniami niepożądanymi były zaburzenia krwi oraz układu chłonnego, w tym niedokrwistość (45,7%), neutropenia (45,3%) oraz trombocytopenia (27%); zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, w tym zmęczenie (28,3%), gorączka (21%), obrzęk obwodowy (13%); zakażenia i zarażenia pasożytnicze, w tym zapalenie płuc (10,7%). Działania niepożądane dotyczące neuropatii obwodowej zgłoszono u 12,3% pacjentów, natomiast żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej - u 3,3% pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi 3. lub 4. stopnia były zaburzenia krwi i układu chłonnego, w tym neutropenia (41,7%), niedokrwistość (27%) i trombocytopenia (20,7%); zakażenia i zarażenia pasożytnicze, w tym zapalenie płuc (9%); zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, w tym zmęczenie (4,7%), gorączka (3%) oraz obrzęk obwodowy (1,3%). Najczęściej zgłaszanym ciężkim działaniem niepożądanym było zapalenie płuc (9,3%). Inne zgłaszane ciężkie działania niepożądane obejmowały gorączkę neutropeniczną (4%), neutropenię (2,0%), trombocytopenię (1,7%) oraz zdarzenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (1,7%).
Podmiot odpowiedzialny	Celgene Europe Ltd. 1 Longwalk Road Stockley Park Uxbridge UB11 1DB Wielka Brytania
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/13/850/001
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	05 sierpnia 2013
Status refundacyjny w Polsce	Refundowany

3.3.3. Dodatkowy opis technologii alternatywnych (DVd, KRd)

Poniżej zostało przedstawione uzupełnienie w zakresie opisu technologii opcjonalnych w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4331.41.2018.TI.3.

Z dniem 01.07.2019 r. nastąpiły zmiany w programie lekowym B.54: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD 10 C.90.0)”. Do programu weszły nowe technologie alternatywne: daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (DaraVd) oraz karfilzomib w skojarzeniu lenalidomidem i deksametazonem (KRd).

Karfilzomib w skojarzeniu lenalidomidem i deksametazonem - komponenta Rd została opisane w rozdziale 3.3.1 (lenalidomid) oraz Załączniku – rozdział 8.2 (deksametazon). Opis karfilzomibu przedstawiono w rozdziale 2.9.

Poniżej zaprezentowano szczegółową charakterystykę daratumumab. Komponenty wchodzące w skład skojarzenia zostały opisane w: rozdziale 3.3.2 (Tabela 19) dla bortezomibu oraz rozdziale 8.2.1. dla deksametazonu.

Tabela 21. Charakterystyka alternatywnej technologii medycznej: daratumumab na podstawie ChPL dla leku Darzalex® [95]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa, postać farmaceutyczna	Darzalex 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Kod ATC, grupa terapeutyczna	L01XC24, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, przeciwciała monoklonalne
Substancja czynna	Każda fiolka zawiera daratumumab (20 mg daratumumabu w 1 ml) i substancję pomocniczą w postaci sodu.
Mechanizm działania (na podstawie ChPL)	<p>Daratumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1κ, które łączy się z białkiem CD38 prezentowanym w dużej ilości na powierzchni komórek nowotworowych szpiczaka mnogiego, a także na innych rodzajach komórek i tkanek w różnych poziomach. Białko CD38 ma wiele funkcji, takich jak: receptor pośredniczący w adhezji komórek, przenoszenie sygnałów i aktywność enzymatyczna.</p> <p>Daratumumab wykazał w warunkach <i>in vivo</i> silne hamowanie wzrostu komórek nowotworowych z ekspresją CD38. Na podstawie badań <i>in vitro</i> stwierdzono, że daratumumab może wykorzystywać wiele funkcji efektorowych, skutkując immunologiczną śmiercią komórek nowotworowych. Te badania wskazują, że daratumumab może indukować lizę komórek nowotworowych za pomocą cytotoksyczności zależnej od układu dopełniacza, cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał i fagocytozy komórek zależnej od przeciwciał w nowotworach z ekspresją CD38. Liza indukowana daratumumabem zmniejszyła liczbę komórek supresorowych pochodzenia szpikowego (CD38+MDSCs), regulatorowych komórek T (CD38+Tregs) i komórek B (CD38+Bregs). Komórki T (CD3+, CD4+ i CD8+) także mają ekspresję CD38 zależną od etapu rozwoju i poziomu aktywacji. Podczas terapii daratumumabem stwierdzano istotne zwiększenie bezwzględnej liczby i odsetka limfocytów T CD4+ i CD8+ T w pełnej krwi obwodowej oraz szpiku kostnym. Ponadto, sekwencjonowanie DNA receptora komórek T potwierdziło, że podczas terapii daratumumabem zwiększała się klonalność komórek T, co wskazuje na właściwości immunomodulacyjne, które mogą wpływać na odpowiedź kliniczną.</p> <p>Daratumumab indukował apoptozę w warunkach <i>in vitro</i> po wiązaniu krzyżowym z udziałem receptora Fc. Ponadto, daratumumab modulował aktywność enzymatyczną CD38, hamując aktywność cyklazy i stymulując aktywność hydrolazy. Znaczenie tych działań <i>in vitro</i> nie jest do końca poznane w warunkach klinicznych ani nie wiadomo jakie są ich implikacje na rozwój komórek nowotworowych.</p>
Wskazanie do stosowania (na podstawie ChPL)	<p>Produkt leczniczy Darzalex® jest wskazany:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ w skojarzeniu z bortezomibem, melfalanem i prednizonem, w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych, ▪ w monoterapii u dorosłych pacjentów 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.
Zalecane dawkowanie i droga podania we wnioskowanym wskazaniu	<p><u>Szpiczak mnogi u pacjentów, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia:</u></p> <p>Schemat dawkowania w skojarzeniu z bortezomibem (schemat cyklu 3-tygodniowego): zalecana dawka produktu leczniczego Darzalex® wynosi 16 mg/kg masy ciała, podawana we wlewie dożylnym.</p>

Informacje	Dane
	<p>Daratumumab w dawce 16 mg/kg masy ciała jest podawany we wlewie dożylnym raz w tygodniu w tygodniach 1-9 (w sumie 9 dawek), co trzy tygodnie w tygodniach 10-24 (w sumie 5 dawek) oraz co 4 tygodnie od 25 tygodnia leczenia do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.</p> <p>Długość cyklu od 1 do 24 tyg. leczenia wynosi 3 tygodnie, a od 25 tyg. leczenia wynosi 4 tygodnie.</p>
Sposób podawania	<p>Darzalex® jest przeznaczony do stosowania dożylnego. Jest podawany w dożylniej infuzji po rozcieńczeniu w 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań. Instrukcje jak rozcieńczyć produkt leczniczy przed podaniem.</p>
Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji	<p><u>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.</u></p> <p>Jest mało prawdopodobne by dla daratumumabu, będącego przeciwciałem monoklonalnym IgG1κ, wydalanie nerkowe i metabolizm przy udziale enzymów wątrobowych były głównymi drogami eliminacji. W związku z tym nie oczekuje się, by zmiany aktywności enzymów metabolizujących leki mogły wpływać na eliminację daratumumabu. Ponieważ daratumumab ma duże powinowactwo do unikalnego epitopu na CD38, nie należy spodziewać się także, by wpływał on na aktywność enzymów metabolizujących leki.</p> <p>Badania farmakokinetyki klinicznej pomalidomidu, talidomidu i bortezomibu wykazały brak istotnych klinicznie interakcji pomiędzy produktem leczniczym Darzalex® i tymi lekami stosowanymi w terapii skojarzonej.</p> <p><u>Wpływ na wyniki pośredniego testu antyglobulinowego (pośredni test Coombs'a):</u> Daratumumab wiąże się z CD38 na erytrocytach i wpływa na wyniki testów zgodności, w tym testów przesiewowych i krzyżowych przeciwciał. Metody zmniejszające wpływ daratumumabu obejmują: użycie ditiotretolu (DTT) w badanej próbce, celem rozbitcia wiązania daratumumabu lub inne lokalnie uznane metody. Ponieważ układ grupowy Kell jest także wrażliwy na DTT, jednostki krwi Kell-ujemne można przetaczać tylko po wykluczeniu lub zidentyfikowaniu alloprzeciwciał z zastosowaniem RBCs potraktowanych DTT. Alternatywnie, można także rozważyć badanie fenotypu lub genotypu.</p> <p><u>Wpływ na wyniki elektroforezy białek surowicy oraz immunofiksacji:</u> daratumumab może być wykrywany za pomocą elektroforezy białek surowicy (ang. <i>serum protein electrophoresis</i>, SPE) oraz immunofiksacji (ang. <i>immunofixation electrophoresis</i>, IFE), stosowanych w monitorowaniu chorobowych immunoglobulin monoklonalnych (białka M). Może to skutkować fałszywie dodatnimi wynikami badań SPE i IFE u pacjentów z białkiem szpiczakowym IgG kappa, wpływającym na wstępną ocenę całkowitej odpowiedzi, wg kryteriów IMWG (ang. <i>International Myeloma Working Group</i>). U pacjentów z utrzymującą się bardzo dobrą częściową odpowiedzią, gdy podejrzewa się zakłócający wpływ daratumumabu, należy rozważyć zastosowanie zwalidowanej, swoistej dla daratumumabu metody oznaczania IFE, w celu odróżnienia daratumumabu od innych pozostałych endogennych białek M w surowicy pacjenta, aby umożliwić ocenę całkowitej odpowiedzi.</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą</p>
Działania niepożądane	<p>Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (≥ 20%) były: reakcje związane z infuzją, zmęczenie, nudności, biegunka, skurcze mięśni, gorączka, kaszel, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, czuciowa neuropatia obwodowa i zakażenie górnych dróg oddechowych. Ciężkimi działaniami niepożądanymi były: zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, obrzęk płuc, grypa, gorączka, biegunka i migotanie przedsionków.</p> <p><u>Reakcje związane z infuzją:</u> W badaniach klinicznych (monoterapia i terapii skojarzonej; N=1166) częstość występowania reakcji związanych z infuzją każdego stopnia wynosiła 40% podczas pierwszej (16 mg/kg mc., tydzień 1.) infuzji produktu leczniczego DARZALEX, 2% podczas infuzji w tygodniu 2. i 4% podczas następnym</p>

Informacje	Dane
	<p>infuzji. Mniej niż 1% pacjentów miało reakcje stopnia 3. związane z infuzją w tygodniu 2. i podczas następnych. Reakcje związane z infuzją stopnia 4. zgłoszono u 2/1166 (0,2%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia reakcji wyniosła 1,4 godzin (zakres: 0 do 72,8 godzin). Częstość modyfikacji infuzji z powodu reakcji wyniosła 37%. Mediany czasów trwania infuzji 16 mg/kg mc. dla infuzji w tygodniu 1., tygodniu 2. i kolejnych infuzji wynosiły odpowiednio 7; 4,3 i 3,4 godzin. Ciężkie reakcje związane z infuzją obejmowały skurcz oskrzeli, duszność, obrzęk krtani, obrzęk płuc, niedotlenienie i nadciśnienie tętnicze. Inne niepożądane reakcje, związane z infuzją, obejmowały: zatkanie nosa, kaszel, dreszcze, podrażnienie gardła, wymioty i nudności.</p> <p><u>Hemoliza:</u> Istnieje teoretyczne ryzyko hemolizy. W badaniach klinicznych i obserwacjach postmarketingowych będzie prowadzone ciągłe monitorowanie tego zagrożenia.</p>
Podmiot odpowiedzialny	Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgia
Numer/y pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/16/1101/001 EU/1/16/1101/002 EU/1/16/1101/003
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	20 maja 2016 r.
Status refundacyjny w Polsce	Refundowany w ramach programu lekowego B.54

4. WYNIKI ZDROWOTNE

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1], zgodnie, z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające ważną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

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

Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie informacji zamieszczonych w wytycznych EMA zawartych w dokumencie „Guideline on the use of minimal residual disease as a clinical endpoint in multiple myeloma studies” EMA/CHMP/459559/2018 [72], a także „Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man” EMA/CHMP/205/95 Rev.5 [44] oraz w wytycznych FDA z 2018 roku „Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry” [73].

Wytyczne EMA dla oceny leków przeciwnowotworowych i terapii biologicznych zalecają, aby jako pierwszorzędowych punktów końcowych uwzględnić: czas przeżycia wolny od progresji (ang. *progression-free survival, PFS*) / przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival, DFS*), odsetek wyleczeń (ang. *cure rate*) oraz przeżycie całkowite (ang. *overall survival, OS*). W przypadku badań jednoramiennych można również wziąć pod uwagę parametr całkowity odsetek odpowiedzi (ang. *objective response rate, ORR*). W przypadku wybrania PFS/DFS jako pierwszorzędowego punktu końcowego, OS powinien stanowić drugorzędowy punkt i *vice versa* [44].

Wybór pierwszorzędowego punktu końcowego należy rozważyć w oparciu o względną toksyczności badanego produktu leczniczego. Ocena toksyczności powinna być klasyfikowana zgodnie z ogólnie uznanym systemem, przykładowo z wykorzystaniem CTCAE, (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) opracowanym przez amerykański Narodowy Instytut ds. Nowotworów [45]. Kryteria te powinny stanowić standard dla oceny zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie prowadzonego badania klinicznego [44].

Jednak bez względu na to czy PFS czy OS będzie stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy, to takie parametry jak: całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) i odsetek stabilizacji nowotworu (ang. *rate of tumour stabilisation*) oraz ocena jakości życia zależnej od zdrowia (ang. *health-related quality of life, HRQoL*) powinny być również przedstawione. Do pozostałych zalecanych do uwzględnienia punktów końcowych zalicza się czas trwania odpowiedzi oraz monitorowanie prognostycznych i predykcyjnych markerów nowotworowych, które mogą stanowić dobry miernik obciążenia organizmu [44].

Zgodnie z **wytycznymi EMA dla nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego**, jako punkt końcowy uwzględniono odpowiedź na leczenie. Wytyczne EMA powołują się na dokument wydany przez *The International Myeloma Working Group (IMWG)*, gdzie zdefiniowano nowe kategorie odpowiedzi na leczenie w oparciu o wykrycie obecności małej liczby przetrwałych w organizmie komórek nowotworowych. Niewykrywalna minimalna choroba resztkowa (ang. *minimal residual disease, MRD(-)*) jest związana z poprawą punktów końcowych takich jak PFS, OS i CR. Potrzeba stworzenia dodatkowych kategorii odpowiedzi na terapię, umożliwiających określenie głębszej odpowiedzi od odpowiedzi całkowitej (CR) wynika z dynamicznego rozwoju

strategii leczenia, a tym samym wysokiego wskaźnik odpowiedzi na leczenie przy zastosowaniu najnowszych terapii przeciwnowotworowych. W związku z czym, wskaźnik odpowiedzi MRD może być stosowany jako pośredni punkt końcowy [72].

Najnowsze **wytyczne FDA z 2018 roku dla leków przeciwnowotworowych i terapii biologicznych** za istotne punkty końcowe uznają:

- ⇒ czas przeżycia wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) lub czas do progresji (ang. *time to progression*, TTP)
- ⇒ przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS) lub zdarzeń (ang. *event-free survival*, EFS)
- ⇒ całkowity odsetek odpowiedzi (ORR)
- ⇒ odpowiedź całkowita (CR)
- ⇒ biomarkery oznaczone w krwi lub płynach ustrojowy
- ⇒ punkty końcowe wiążące się z oceną objawów np. poprawa objawów, czas progresji objawów raka [73]

Mając na uwadze cytowane powyżej dane literaturowe, specyfikę choroby oraz dostępność danych w zakresie punktów końcowych analizowanych w zidentyfikowanych badaniach klinicznych dotyczących analizowanych jednostek chorobowych, w których stanowią one kluczowe punkty oceny nasilenia choroby oraz obrazują efektywność kliniczną zastosowanej terapii, do ostatecznej oceny w ramach analizy efektywności klinicznej wybrano:

- W ocenie skuteczności klinicznej:
 - przeżycie całkowite (OS);
 - czas do progresji (TTP);
 - czas przeżycia wolny od progresji (PFS);
 - czas trwania odpowiedzi (DOR);
 - odsetek odpowiedzi:
 - całkowity odsetek odpowiedzi (ORR);
 - bardzo dobra częściowa i lepsza odpowiedź (VGPR);
 - odpowiedź całkowita (CR);
 - częściowa odpowiedź (PR);
 - rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR);
 - jakość życia;
- W ocenie profilu bezpieczeństwa:
 - parametry laboratoryjne/biomarkery;
 - zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, śmiertelne AE;
 - czas obserwacji;
 - liczbę cykli leczenia;
 - przerwanie badania (z powodu: postępu choroby, AE, decyzji pacjenta/badacza, śmierci, wycofania zgody, niezgodności);
 - zgon (z powodu: AE, progresji choroby, nieznannej przyczyny, leczenia).

5. TYP BADANIA

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

Ponadto do analizy zostaną włączone inne (opublikowane) przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji.

Przewidziano ponadto możliwość poszerzenia zakresu analizy poprzez uwzględnienie badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną.

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

- dane z charakterystyki produktu leczniczego Kyprolis® oraz informacje/ostrzeżenia dotyczące stosowania ocenianej interwencji;
- okresowy raport o bezpieczeństwie – PSUR;
- informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA oraz URPL;
- inne badania zwłaszcza długoterminowe niespełniające kryteriów PICOS włączenia do przeglądu, a obejmujące ocenę bezpieczeństwa analizowanej interwencji;
- dane skierowane na bezpieczeństwo na podstawie przeglądów systematycznych.

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

Kryteria selekcji badań, zdefiniowane według schematu PICO(S) na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, dla analizy efektywności klinicznej (przegląd systematyczny) załączonej do wniosku o refundację produktu leczniczego Kyprolis®, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg PICO(S)

Kryteria włączenia	
Populacja	Populacja dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej 1, ale nie więcej niż 3 protokoły leczenia
Interwencja	Produkt leczniczy Kyprolis® (karfilzomib) stosowany w schemacie Kd (karfilzomib, deksametazon)*
Komparator	<u>KOMPARATOR GŁÓWNY:</u> Schemat Rd (lenalidomid, deksametazon) <u>KOMPARATOR DODATKOWY:</u> Schemat Vd (bortezomib, deksametazon) Schemat Pd (pomalidomid, deksametazon)
Wyniki zdrowotne	<u>Skuteczność kliniczna:</u> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS); • czas przeżycia wolny od progresji choroby(PFS); • czas do następnego leczenia (TTNT); • przeżycie całkowite od momentu progresji choroby; • czas trwania odpowiedzi (DOR); • czas uzyskania odpowiedzi na leczenie; • czas leczenia (DOT) • całkowity odsetek odpowiedzi (ORR); • odpowiedź całkowita lub lepsza; • rygorystyczna odpowiedź całkowita (sCR); • odpowiedź całkowita (CR); • bardzo dobra lub lepsza odpowiedź częściowa; • bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR); • odpowiedź częściowa (PR); • minimalna odpowiedź (MR); • stabilizacja choroby (SD); • progresja choroby (PD); • jakość życia; <u>Profil bezpieczeństwa:</u> <ul style="list-style-type: none"> • czas obserwacji; • liczba cykli leczenia; • zgony; • przerwanie leczenia (ogółem, z powodami); • zdarzenia niepożądane (AEs); • poszczególne zdarzenia niepożądane (AEs); • ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE).
Typ badań	Do analizy zostaną włączone badania analizujące efektywność eksperymentalną ocenianej interwencji na podstawie badań randomizowanych RCT: <ul style="list-style-type: none"> • publikacje dostępne w pełnej wersji tekstowej[^]; • publikacje w języku polskim, angielskim; oraz analizujące efektywność praktyczną ocenianej technologii w przypadku dostępności innych badań niższej wiarygodności (np. badania obserwacyjne, postmarketingowe, okresowy raport o bezpieczeństwie)

* Dawkowanie i sposób podania leków zgodnie z ChPL Kyprolis®[5]

[^] włączano abstrakty w przypadku dostępności aktualniejszych danych, nie zawartych w publikacjach w postaci pełnych tekstów;

7. KIERUNKI I ZAKRES ANALIZ WCHODZĄCYCH W SKŁAD RAPORTU HTA

Biorąc po uwagę informacje przedstawione w ramach analizy problemu decyzyjnego dla leku Kyprolis®, tj. wskazanie do stosowania leku, wytyczne postępowania terapeutycznego, opinię ekspertów klinicznych, dostępne dowody naukowe, jak również stan finansowania terapii ze środków publicznych w Polsce, w ramach analizy efektywności klinicznej dla leku Kyprolis® zostanie przeprowadzone porównanie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii Kd w porównaniu ze schematami Rd, Vd oraz Pd w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej jeden, ale nie więcej niż trzy protokoły leczenia.

Celem analizy ekonomicznej będzie ocena opłacalności leczenia z zastosowaniem karfilzomibu w skojarzeniu z deksametazonem (Kd) w porównaniu ze schematami Rd, Vd oraz Pd we wnioskowanej populacji. Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w ramach analizy kosztu-żyteczność oraz koszty-efektywność. W ramach analizy koszty-żyteczność oszacowany zostanie koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Year, QALY*) w przypadku zastąpienia Rd, Vd oraz Pd przez Kd. W ramach analizy koszty-efektywność oszacowany zostanie koszt uzyskania dodatkowego roku życia w przypadku zastąpienia Rd, Vd oraz Pd przez Kd.

W ramach analizy wpływu na budżet (ang. *budget impact analysis, BIA*) przedstawione zostaną wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku refundacji produktu leczniczego Kyprolis® (karfilzomibu) w docelowej populacji pacjentów. Wnioskowane warunki refundacji produktu leczniczego Kyprolis® obejmują utworzenie programu lekowego dedykowanego wnioskowanej populacji. W analizie wpływu na budżet porównane zostaną skutki dla budżetu refundacyjnego NFZ dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusza istniejącego, zakładającego brak refundacji karfilzomibu w leczeniu chorych z populacji wnioskowanej; przyjęte zostanie również, że w horyzoncie czasowym analizy zachowana zostanie obecna praktyka kliniczna w leczeniu chorych z populacji wnioskowanej;
- scenariusza nowego, w którym karfilzomib zostanie objęty refundacją zgodnie z wnioskowanymi warunkami.

8.2. Charakterystyka leku skojarzonego z karfilzomibem

Poniżej zaprezentowano szczegółową charakterystykę interwencji stosowanej w skojarzeniu z ocenianą technologią medyczną.

8.2.1. Deksametazon

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo charakterystykę deksametazonu na podstawie ChPL Dexamethasone Krka®.

Tabela 23. Charakterystyka leku skojarzonego z karfilzomibem (deksametazon) [47]

Substancja czynna/Nazwa/Skład	Deksametazon/Dexamethasone Krka®/tabletki
Grupa ATC	H02AB02 – kortykosteroidy do stosowania ogólnoustrojowego, glikokortykosteroidy
Mechanizm działania	<p>Deksametazon jest bardzo silnym glikokortykosteroidem o długim okresie działania i pomijalnym efekcie zatrzymywania sodu w organizmie, w związku z czym jest szczególnie użyteczny u pacjentów z niewydolnością serca i nadciśnieniem.</p> <p>Jego działanie przeciwzapalne jest 7 razy silniejsze niż prednizolonu, a ponadto, podobnie jak inne glikokortykosteroidy, deksametazon wykazuje działanie antyalergiczne, przeciwgorączkowe i immunosupresyjne.</p> <p>Deksametazon charakteryzuje się biologicznym okresem półtrwania wynoszącym 36–54 godzin i dlatego nadaje się do stosowania w leczeniu chorób, w przypadku których wymagane jest ciągłe działanie glikokortykosteroidu.</p>
Wskazanie	<p><u>Choroby dermatologiczne</u></p> <p>Pęcherzyca zwykła.</p> <p><u>Zaburzenia autoimmunologiczne i choroby reumatyczne</u></p> <p>Zapalenie mięśni.</p> <p><u>Choroby hematologiczne</u></p> <p>Idiopatyczna plamica małopłytkowa u dorosłych.</p> <p><u>Choroby onkologiczne</u></p> <p>Przerzutowy ucisk rdzenia kręgowego.</p> <p>Profilaktyka i leczenie wymiotów wywołanych przez cytostatyki, chemioterapię emetogenną wraz z innymi środkami przeciwwymiotnymi.</p> <p>Leczenie objawowego szpiczaka mnogiego, ostrej białaczki limfocytowej, ostrej białaczki limfoblastycznej, choroby Hodgkina i chłoniaka nieziarniczego, w połączeniu z innymi lekami.</p>
Dawkowanie i sposób podania	<p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Deksametazon jest zwykle podawany w dawkach od 0,5 mg do 10 mg na dobę, w zależności od leczonej choroby. W poważniejszych stanach chorobowych konieczne może być stosowanie dawek powyżej 10 mg na dobę. Dawka powinna być ustalana w zależności od reakcji indywidualnych pacjentów oraz nasilenia choroby. W celu zminimalizowania skutków ubocznych należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.</p> <p>Wymienione poniżej zalecenia dotyczące dawkowania mają wyłącznie charakter informacyjny. Początkowe i dobowe dawki należy zawsze określić w oparciu o reakcję indywidualną pacjentów oraz nasilenie choroby.</p> <p>Jeżeli lekarz nie zaleci inaczej, wskazane jest stosowanie następujących dawek:</p>

Substancja czynna/Nazwa/Skład	Deksametazon/Dexamethasone Krka®/tabletki
	<p><u>Leczenie objawowego szpiczaka mnogiego w połączeniu z innymi lekami:</u> zazwyczaj stosowana dawka to 40 mg lub 20 mg raz na dobę.</p> <p>Dawka i częstota podawania różnią się w zależności od protokołu terapii i innych przyjmowanych leków. Podawanie deksametazonu powinno odbywać się zgodnie z wytycznymi dotyczącymi dawkowania deksametazonu opisanymi w charakterystyce produktu leczniczego innego przyjmowanego leku, jeżeli zostały tam umieszczone. Jeżeli nie, należy postępować zgodnie z krajowymi lub międzynarodowymi protokołami i wytycznymi dawkowania. Lekarz przepisujący lek powinien dokładnie ocenić właściwą dawkę w każdym przypadku, biorąc pod uwagę stan pacjenta i status jego choroby.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Deksametazon należy przyjmować z posiłkiem lub po posiłku w celu zminimalizowania podrażnienia przewodu pokarmowego. Należy unikać spożywania napojów zawierających alkohol lub kofeinę.</p> <p>Dexamethasone Krka występuje w postaci tabletek 4 mg, 8 mg, 20 mg i 40 mg. Tabletki można podzielić na połowy co zapewnia dodatkową moc 2 mg i 10 mg i pozwala pacjentowi łatwiej połknąć tabletkę.</p> <p>Gdy schemat leczenia co drugi dzień nie jest możliwy, całą dawkę dobową glikokortykosteroidu zazwyczaj można podać rano jako dawkę pojedynczą; Jednakże, niektórzy pacjenci wymagają podzielenia dobowej dawki glikokortykosteroidów.</p>
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none">➤ 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.
Profil bezpieczeństwa/działania niepożądane	<p>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.</p> <p>Zwykle występujące skutki uboczne krótkotrwałej kuracji deksametazonem (dni/tygodnie) obejmują przyrost masy ciała, zaburzenia psychiczne, nietolerancję glukozy oraz przejściową niedoczynność kory nadnerczy. Długotrwałe leczenie deksametazonem (miesiące/lata) zwykle powoduje otyłość brzuszną, wrażliwość skórną, atrofię mięśni, osteoporozę, zahamowanie wzrostu i długotrwałą niewydolność nadnerczy.</p>

8.3. Informacje dotyczące finansowania alternatywnych technologii medycznych w Polsce

Ponizej ze zestawiono stan finansowania w Polsce zidentyfikowanych alternatywnych technologii medycznych na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2019 r. [4].

Tabela 24. Informacje dotyczące finansowania technologii opcjonalnej w Polsce [4]: lenalidomid, pomalidomid, daratumumab, karfilizomib w wykazie leków dostępnych w ramach programu lekowego

Substancja czynna	Nazwa postaci dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie zawierającego zakres objętych refundacją wg ICD 10	Załącznika wskazani	Poziom odpłatność
Lenalidomidum	Revlimid, kaps. twarde, 10 mg	21 kaps.	05909990086702	1120.0,	14276,96	14990,81	14990,81	<1>-B.54.; <2>-B.84.		bezpłatny
	Revlimid, kaps. twarde, 15 mg	21 kaps.	05909990086764	Lenalidomid	15059,12	15812,08	15812,08	B.54.		bezpłatny
	Revlimid, kaps. twarde, 2,5 mg	21 kaps.	05909991185626		18155,80	19063,59	19063,59	B.84.		bezpłatny
	Revlimid, kaps. twarde, 2,5 mg	7 kaps.	05909991185633		6051,93	6354,53	6354,53	B.84.		bezpłatny
	Revlimid, kaps. twarde, 25 mg	21 kaps.	05909990086771		16564,76	17393,00	17393,00	B.54.		bezpłatny
Revlimid, kaps. twarde, 5 mg	21 kaps.	05909990086696		13616,86	14297,70	14297,70	<1>-B.54.; <2>-B.84.			bezpłatny
Pomalidomidum	Imnovid, kaps. twarda, 1 mg	21 kaps.	05909991185589	1182.0,	37074,24	38927,95	9731,99	B.54.		bezpłatny
	Imnovid, kaps. twarda, 2 mg	21 kaps.	05909991185596	Pomalidomid	37074,24	38927,95	19463,98	B.54.		bezpłatny
	Imnovid, kaps. twarda, 3 mg	21 kaps.	05909991185602		37074,24	38927,95	29195,96	B.54.		bezpłatny
	Imnovid, kaps. twarda, 4 mg	21 kaps.	05909991185619		37074,24	38927,95	38927,95	B.54.		bezpłatny
Daratumumabum	Daralex, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fioł. 20 ml	05909991275235	1187.0,	7589,81	7969,30	7969,30	B.54.		bezpłatny
	Daralex, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fioł. 5 ml	05909991275228	Daratumumab	1897,45	1992,32	1992,32	B.54.		bezpłatny
Karfilizomib	Kyprolis, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 60 mg	1 fioł.	05909991256388	1189.0,	4369,68	4588,16	4588,16	B.54.		bezpłatny
				Karfilizomib						

Tabela 25. Informacje dotyczące finansowania technologii opcjonalnej w Polsce [4]: deksametazon, melfalan, prednizon w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeciwnań lub we wskazanym określonym stanie klinicznym.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka, zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres objętych refundacją	Wskazań	Poziom odpłatności
Dexamethasonum	Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg 20 szt.	05909991397524	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	234,36	246,08	265,27	265,27	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	ryczałt
	Dexamethasone Krka, tabl., 20 mg 20 szt.	05909991397258		241,92	254,02	273,21	273,21		ryczałt	ryczałt
	Dexamethasone Krka, tabl., 4 mg 20 szt.	05909991397319		48,38	50,80	60,65	60,45		ryczałt	ryczałt
	Dexamethasone Krka, tabl., 4 mg 20 szt.	05909991393984		46,98	49,33	59,18	59,18		ryczałt	ryczałt
	Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg 20 szt.	05909991297480		50,98	53,53	63,37	60,45		ryczałt	ryczałt
	Dexamethasone KRKA, tabl., 40 mg 20 szt.	05909991297879		502,20	527,31	553,19	553,19		ryczałt	ryczałt
	Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg 20 szt.	05909991297633		101,95	107,05	120,90	120,90		ryczałt	ryczałt
	Pabi-Dexamethason, 1 mg 20 szt.	05909990170517		17,05	17,90	22,08	15,11		ryczałt	ryczałt
	Pabi-Dexamethason, 500 µg 20 szt.	05909990170418		8,52	8,95	11,46	7,56		ryczałt	ryczałt
	Melfalanum	Alkeran, tabl.powł., 20 szt.	05909990283514	235.0, Leki przeciwnowotworowe - leki alkilujące - melfalan	292,04	306,64	326,81	326,81	Nowotwory złośliwe	ryczałt
Prednisolonum	Encorton, tabl., 5 mg 20 szt.	05909990170715	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	9,71	10,20	12,83	8,78	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	ryczałt
	Predasol, tabletki, 20 mg 20 tabl.	05909991356712		27,00	28,35	35,10	35,10		ryczałt	ryczałt
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg 20 szt.	05909990170616	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	7,56	7,94	8,32	1,18		ryczałt	ryczałt
	Encorton, tabl., 1 mg 20 szt.	05909990170616		7,56	7,94	8,32	1,18	Nowotwory złośliwe	ryczałt	ryczałt
Prednisonum	Encorton, tabl., 10 mg 20 szt.	05909990405312		16,20	17,01	20,34	11,84	We wszystkich zarejestrowanych	ryczałt	ryczałt

Prednisonum	Encorton, tabl., 10 mg, 20 szt.	05909990405312	16,20	17,01	20,34	11,84	Nowotwory złośliwe	wskazaniach na dzień wydania decyzji	bezpłatny do limitu	
Prednisonum	Encorton, tabl., 20 mg, 20 szt.	05909990405411	21,60	22,68	27,95	23,68	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt		
Prednisonum	Encorton, tabl., 20 mg, 20 szt.	05909990405411	21,60	22,68	27,95	23,68	Nowotwory złośliwe	bezpłatny do limitu		
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg, 100 szt.	05909990641192	22,45	23,57	29,60	29,60	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt		
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg, 100 szt.	05909990641192	22,45	23,57	29,60	29,60	Nowotwory złośliwe	bezpłatny do limitu		
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg, 20 szt.	05909990641185	9,72	10,21	12,09	5,92	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt		
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg, 20 szt.	05909990641185	9,72	10,21	12,09	5,92	Nowotwory złośliwe	bezpłatny do limitu		

Tabela 26 Informacje dotyczące finansowania technologii opcjonalnej w Polsce [4] w ramach wykazu leków stosowanych w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazanlu określonym stanem klinicznym – kod ICD 10: C.90 (szpiczak mnog)

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku, zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności
Bortezomibum	Bortezomib Accord, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg, 1 flol.	05055565718339		1080,00	1134,00	1134,00	C.76.	bezpłatny
	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg, 1 flol.	05906414000771		324,00	340,20	324,00	C.76.	bezpłatny
	Bortezomib Adamed, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg, 1 flol.	05906414000788	1054.0, Bortezomib	1134,00	1190,70	1134,00	C.76.	bezpłatny
	Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg, 1 flol.	05902020241461		280,80	294,84	294,84	C.76.	bezpłatny
	Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg, 1 flol.							

	Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg; 1 fioł.	05902020241478	982,80	1031,94	1031,94	C.76.	bezpłatny
	Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg; 1 fioł.	05909991250829	172,80	181,44	181,44	<1>C.76.;<2>C.76.b.	bezpłatny
	Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg; 1 fioł.	05909991250812	270,00	283,50	283,50	<1>C.76.;<2>C.76.b.	bezpłatny
Bleomycini sulphas	Bleomedac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiołek; 1 fioł.po 10 ml	05909990946983	97,20	102,06	102,06	C.3.	bezpłatny
	Carbomedac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fioł. po 100 ml	05909990816194	260,28	273,29	273,29	C.6.	bezpłatny
	Carbomedac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fioł. po 15 ml	05909990816163	39,96	41,96	41,96	C.6.	bezpłatny
	Carbomedac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fioł. po 45 ml	05909990816170	102,06	107,16	107,16	C.6.	bezpłatny
	Carbomedac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fioł. po 5 ml	05909990816156	18,25	19,16	19,16	C.6.	bezpłatny
	Carbomedac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fioł. po 60 ml	05909990816187	173,88	182,57	182,57	C.6.	bezpłatny
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fioł. 5 ml	05909990450015	24,62	25,85	25,85	C.6.	bezpłatny
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fioł.po 15 ml	05909990450022	45,90	48,20	48,20	C.6.	bezpłatny
Carboplatinum	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fioł.po 45 ml	05909990450039	139,32	146,29	146,29	C.6.	bezpłatny
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fioł.po 60 ml	05909990662753	186,84	196,18	196,18	C.6.	bezpłatny
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fioł. a 15 ml	05909990776733	36,72	38,56	38,56	C.6.	bezpłatny
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fioł. a 45 ml	05909990776740	104,76	110,00	110,00	C.6.	bezpłatny
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fioł.po 5 ml	05909990776726	12,74	13,38	13,38	C.6.	bezpłatny
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fioł.po 60 ml	05909990851058	131,76	138,35	138,35	C.6.	bezpłatny
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml; 1 fioł.po 15 ml	05909990477425	41,90	44,00	44,00	C.6.	bezpłatny
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml; 1 fioł.po 45 ml	05909990477432	102,28	107,39	107,39	C.6.	bezpłatny

	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml; 1 fioł.po 5 ml	05909990477418	24,84	26,08	26,08	C.6.	bezpłatny
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml; 1 fioł.a 100 ml	05909990958535	72,36	75,98	75,98	C.11.	bezpłatny
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml; 1 fioł.po 10 ml	05909990958481	9,03	9,48	9,48	C.11.	bezpłatny
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml; 1 fioł.po 50 ml	05909990958504	42,12	44,23	44,23	C.11.	bezpłatny
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml; 1 fioł. a 10 ml	05909990838745	6,26	6,57	6,57	C.11.	bezpłatny
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml; 1 fioł. a 100 ml	05909990894772	62,64	65,77	65,77	C.11.	bezpłatny
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml; 1 fioł. a 50 ml	05909990838769	31,32	32,89	32,89	C.11.	bezpłatny
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g; 1 fioł.po 75 ml	05909990241019	54,96	57,71	57,71	C.13.	bezpłatny
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg; 1 fioł.po 10 ml	05909990240913	14,58	15,31	11,54	C.13.	bezpłatny
	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg; 50 szt. (5 blister po 10 szt.)	05909990240814	72,52	76,15	76,15	C.13.	bezpłatny
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml; 1 fioł.po 5 ml	05909990640188	8,42	8,84	8,84	C.14.	bezpłatny
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml; 1 fioł.po 10 ml	05909990181216	42,12	44,23	44,23	C.14.	bezpłatny
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml; 1 fioł.po 20 ml	05909990181223	84,24	88,45	88,45	C.14.	bezpłatny
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml; 1 fioł.po 40 ml	05909990624935	168,48	176,90	176,90	C.14.	bezpłatny
Cytarabinum	Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g; 1 fioł. z prosz.	05909990314614	83,16	87,32	87,32	C.14.	bezpłatny
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 mg; 1 fioł.z prosz. + 1 amp.z rozp.	05909990154715	11,03	11,58	11,58	C.14.	bezpłatny
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 mg; 1 fioł. z prosz. (+ rozp.)	05909990314515	41,77	43,86	43,86	C.14.	bezpłatny

	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg; 10 fiol.po 100 mg	05909991029500		151,20	158,76	158,76	C.16.	bezpłatny
	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 1000 mg; 1 fiol.po 1000 mg	05909991029807	1012.0,	151,20	158,76	158,76	C.16.	bezpłatny
	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg; 10 fiol.po 200 mg	05909991029609	Dacarbazinum	302,40	317,52	317,52	C.16.	bezpłatny
	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzenia roztworu do infuzji, 500 mg; 1 fiol.po 500 mg	05909991029708		75,60	79,38	79,38	C.16.	bezpłatny
	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml; 1 fiol.po 25 ml	05909990471027	1014.1,	36,72	38,56	38,56	C.20.	bezpłatny
	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml; 1 fiol.po 5 ml	05909990471010	Doxorubicinum	10,93	11,48	11,48	C.20.	bezpłatny
Doxorubicinum	Caelyx, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml; 1 fiol.po 10 ml	05909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1462,86	1536,00	1536,00	C.22.	bezpłatny
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml; 1 fiol. a 25 ml	05909990851393		30,24	31,75	31,75	C.20.	bezpłatny
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml; 1 fiol.po 10 ml	05909991030599		15,66	16,44	16,44	C.20.	bezpłatny
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml; 1 fiol.po 100 ml	05909990851409	1014.1, Doxorubicinum	120,96	127,01	127,01	C.20.	bezpłatny
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml; 1 fiol.po 5 ml	05909990851386		6,70	7,04	7,04	C.20.	bezpłatny
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml; 1 fiol.po 50 ml	05909991141882		61,56	64,64	64,64	C.20.	bezpłatny
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg; 1 fiol.po 5 ml	05909991104313		27,00	28,35	28,35	C.23.	bezpłatny
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg; 1 fiol.po 50 ml	05909991104337		270,00	283,50	283,50	C.23.	bezpłatny
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 200 mg; 1 fiol.po 100 ml	05909991104344	1015.0, Epirubicinum	540,00	567,00	567,00	C.23.	bezpłatny
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 50 mg; 1 fiol.po 25 ml	05909991104320		135,00	141,75	141,75	C.23.	bezpłatny
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml; 1 fiol. a 100 ml	05909990796403		328,32	344,74	344,74	C.23.	bezpłatny

	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml; 1 fiol. a 25 ml	05909990796397	82,08	86,18	86,18	C.23.	bezpłatny
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml; 1 fiol. a 5 ml	05909990796373	16,42	17,24	17,24	C.23.	bezpłatny
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml; 1 fiol.po 10 ml	05909990796380	32,83	34,47	34,47	C.23.	bezpłatny
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml; 1 fiol.po 50 ml	05909991029869	164,16	172,37	172,37	C.23.	bezpłatny
	Famornubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml; 1 fiol.po 25 ml	05909990752515	128,50	134,93	134,93	C.23.	bezpłatny
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg; 1 fiol.po 5 ml	05909990776115	20,52	21,55	21,55	C.24.	bezpłatny
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 200 mg; 1 fiol.po 10 ml	05909990776214	41,04	43,09	43,09	C.24.	bezpłatny
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 400 mg; 1 fiol.po 20 ml	05909990776313	82,08	86,18	86,18	C.24.	bezpłatny
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 50 mg; 1 fiol.po 2,5 ml	05909990776016	12,31	12,93	12,93	C.24.	bezpłatny
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml; 1 fiol.po 10 ml	05909991233297	30,13	31,64	31,64	C.24.	bezpłatny
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml; 1 fiol.po 12,5 ml	05909991198138	28,08	29,48	29,48	C.24.	bezpłatny
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml; 1 fiol.po 20 ml	05909991233303	60,37	63,39	63,39	C.24.	bezpłatny
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml; 1 fiol.po 5 ml	05909991198121	11,88	12,47	12,47	C.24.	bezpłatny
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g; 1 fiol	05909990241118	120,42	126,44	126,44	C.31.	bezpłatny
ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g; 1 fiol	05909990241217	217,62	228,50	228,50	C.31.	bezpłatny
	Alkeran, tabl. powł., 2 mg, 25 szt.	05909990283514	292,04	306,64	306,64	C.39.	bezpłatny
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml; 1 fiol.po 1 ml	05909990669493	24,84	26,08	26,08	C.61.	bezpłatny
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml; 1 fiol.po 5 ml	05909990669523	124,20	130,41	130,41	C.61.	bezpłatny

Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine Accord, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml; 5 fioł,po 100 mg	05909991198183	1620,00	1701,00	1701,00	C.67.	bezpłatny	
	Bendamustine Accord, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml; 5 fioł,po 25 mg	05909991198145	486,00	510,30	425,25	C.67.	bezpłatny	
	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml; 5 fioł. (100 mg)	05902020241508	2587,68	2717,06	1701,00	C.67.	bezpłatny	
	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml; 5 fioł. (25 mg)	05902020241492	646,92	679,27	425,25	C.67.	bezpłatny	
	Bendamustine STADA, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml; 5 fioł,po 100 mg	05909991242022	1620,00	1701,00	1701,00	C.67.	bezpłatny	
	Bendamustine STADA, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml; 5 fioł,po 25 mg	05909991242039	405,00	425,25	425,25	C.67.	bezpłatny	
	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml; 5 fioł,po 100 mg	05909991267285	864,00	907,20	907,20	C.67.	bezpłatny	
	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml; 5 fioł,po 25 mg	05909991267292	216,00	226,80	226,80	C.67.	bezpłatny	
	Mozobil, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml; 1 fioł,po 1,2 ml	05909990728473	25142,40	26399,52	26399,52	C.71.	bezpłatny	
			1115,0, Bendamustyna					
Plenixaforum								

9. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.51).
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego : Karfilzomib® (last updated: 05/06/2019) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyprolis-epar-product-information_pl.pdf
6. Dmoszyńska A, et al. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozy oraz innych dyskracji plazmocytozy na rok 2017. *Acta Haematologica Polonica*, 2017, 48.2: 55-103.
7. Dmoszyńska A, et al. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozy oraz innych dyskracji plazmocytozy na rok 2018/2019. *Acta Haematologica Polonica*, 2018, 49.4: 157-206.
8. Interna Szczeklika 2016. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2016.
9. Laubach J., Garderet L., Mahindra A., et al. Management of relapsed multiple myeloma: Recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia* 2016; 30(5):1005-1017.
10. Krajowy Rejestr Nowotworów <http://onkologia.org.pl/> (dostęp: grudzień 2018 r.)
11. Dmoszyńska A. Postępy w rozpoznawaniu szpiczaka plazmocytozy oraz rekomendacje dotyczące leczenia. *Postępy Nauk Medycznych* 2011; 24(7):592-600..
12. Jurczyszyn A., Olszewska-Szopa M. Szpiczak plazmocytozy. *Gazeta dla Lekarzy* 2017; 6:11-15.
13. Kumar SK., Callander NS., Alsina M., et al. NCCN Guidelines Insights Multiple Myeloma, Version 3.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2018; 16(1):11-20.
14. Moreau P., San Miguel J., Sonneveld P., et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2017; 0:1-11.
15. Managing relapse of myeloma. NICE guideline, december 2018
16. ICD-10 Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, rewizja dziesiąta. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en> (dostęp: grudzień 2018 r.)
17. Kumar S., Paiva B., Anderson KC., et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma, *Lancet Oncol* 2016; 17:e328-346.
18. <http://www.ihit.waw.pl/przyczyny-i-czynniki-ryzyka-szpiczaka-plazmocytozy.html> (dostęp: grudzień 2018 r.)
19. Jakość życia pacjentów ze szpiczakiem mnogim jako chorobą przewlekłą, Warszawa 2018 r. <http://www.rynekzdrowia.pl/Serwis-Onkologia/Eksperci-lezczac-chorych-na-szpiczaka-musimy-dbac-o-jakosc-ich-zycia,181519,1013.html> (dostęp: grudzień 2018)
20. <https://pulsmedycyny.pl/jak-poprawic-jakosc-zycia-chorych-na-szpiczaka-885806>
21. Jakość życia pacjenta ze szpiczakiem mnogim w Polsce, Materiały prasowe, Warszawa 2011 r.
22. <https://qol.eortc.org/>
23. AOTMiT (Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji): <http://www.aotm.gov.pl>
24. PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*): <http://www.health.gov.au>
25. CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health): <http://www.cadth.ca/>
26. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence): <http://www.nice.org.uk/>
27. SMC (*Scottish Medicines Consortium*): <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
28. HAS (*Haute Autorité de Santé*): <http://www.has-sante.fr>
29. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen): <https://www.iqwig.de/>
30. SBU (Swedish Council on Technology Assessment in Health Care): <http://www.sbu.se/en/>

31. PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*): <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC>
32. BIL (Biuletynu Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami): <http://www.bil.aptek.pl>
33. PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency*) <http://pharmac.govt.nz/>
34. *Pharmaceutical Benefits Scheme* <http://www.pbs.gov.au/>
35. TLV (*Dental and Pharmaceutical Benefits Board*) <http://www.tlv.se>
36. DMA (*Danish Medicines Agency*) <http://www.medicinpriser.dk/>
37. CVZ (*College voor zorgverzekeringen*) <http://www.medicijnkosten.nl/>
38. AIF (*Agenzia Italiana del Farmacia*) <http://www.agenziafarmaco.it/en/>
39. MSPS (*Ministerio de Sanidad y Política Social*) <http://www.msssi.gob.es/>
40. MPD (*Medical Product Database*) http://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication?kieli=en
41. ODD (*Open Drug Database*) <http://ch.oddb.org/en/gcc/home/>
42. HC (*Health Canada*) www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php
43. Subocz E., Hałka J. Analiza leczenia nawrotowych i opornych postaci szpiczaka plazmocytoowego wśród polskich pacjentów, *Acta Haematologica Polonica* 2015; 46:385-392.
44. Oncology Working Party EMA. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf
45. National Cancer Institute NIH. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) – Version 4.0. https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf. 2009
46. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Revlimid https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170918138636/anx_138636_pl.pdf
47. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Dexamethasone Krka http://leki.urpl.gov.pl/files/31_DexamethasoneKrka_20_40.pdf (dostęp: grudzień 2018 r.).
48. Rajkumar SV, et al. International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 2011. 5;117(18):4691-5.
49. Hematoonkologia w Polsce. Raport instytutu ochrony zdrowia http://docs.wixstatic.com/ugd/065e7f_03c004c6c6884023b6cbc3137bc650b6.pdf
50. <http://www.ihit.waw.pl/Co-to-jest-szpiczak-plazmocytowy.html>
51. Sonneveld P, Broijl A. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *Haematologica*. 2016;101(4):396-406 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5004403/>
52. Michalak S, Rupa-Matysek J, Gil L, Pacjent ze szpiczakiem plazmocytoowym w gabinecie lekarza rodzinnego. *Med Rodz* 2016; 19(3): 152-157
53. Jamroziak K, Krzywdzińska A, et.al. Znaczenie minimalnej choroby resztkowej w szpiczaku plazmocytoowym — Stanowisko Polskiego Konsorcjum Szpiczakowego. *Hematologia* 2017; 8(4): 246-254
54. Czerwińska-Ledwig O, Szaporow T, et.al. Problemy rehabilitacji pacjentów ze szpiczakiem plazmocytoowym. *Przegląd Lekarski* 2018; 75(03): 131-135
55. Golos A, Paczek A, et.al. Współistnienie dyskrazji komórek plazmatycznych i zespołu mielodysplastycznego — opisy przypadków i przegląd piśmiennictwa. *Hematologia* 2017; 8 (2): 144-151
56. <http://www.szpiczak.org.pl/?katid=108>
57. <http://www.szpiczak.org/wp-content/uploads/aktualnosci/2018/Dziennik-Polski-Podstepny-i-trudny-do-rozpoznania-szpiczak-mnogi.pdf>
58. Szpiczak Mnogi wybrane zagadnienia tom II, pod red. A. Jurczyszyna, A.B. Skotnickiego, Kraków 2011 http://www.jurczyszyn.eu/images/ksiazki/szpiczak_mnogi_t2.pdf
59. <https://www.cancer.org/cancer/multiple-myeloma/causes-risks-prevention/risk-factors.html>
60. Palumbo A, Szpiczak mnogi. *Onkologia po dyplomie*, 2011, 8(5) :6 21
61. Dingli D. et. al. Therapy for Relapsed Multiple Myeloma: Guidelines From the Mayo Stratification for Myeloma and Risk-Adapted Therapy. *Mayo Clin Proc*. 2017; 92(4): 578–598
62. Cowan AJ, Allen C, Barac A, et al. Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *JAMA Oncol*. 2018;4(9):1221–1227
63. Brian G.M. Durie, MD. Szpiczak mnogi | Rak szpiku kostnego. Krótkie omówienie choroby i opcji leczenia. *International Myeloma Foundation*, 2015

64. Jamroziak K. Terapia nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytoowego. *Hematologia* 2011;2(2):116-130
65. Artur Jurczyszyn, Aleksander B. Skotnicki Historia odkrycia szpiczaka mnogiego. *Epidemiologia, patogeneza, przebieg, kryteria rozpoznania, czynniki prognostyczne i klasyfikacje zaawansowania choroby*. 2010 http://www.szpiczak.org/wp-content/uploads/dokumenty/ksiazki/szpiczak_mnogi_2010_rozdzial_1.pdf
66. Dhaval Shah et.al. Multiple Myeloma. <https://emedicine.medscape.com/article/204369-overview> (dostęp grudzień 2018)
67. Iskierka-Jażdżewska E, Jamroziak K, Etiologia i patogeneza szpiczaka plazmocytoowego. *Hematologia* 2015, tom 6, nr 3, 245–263
68. Multiple Myeloma Research Foundation, <https://themmr.org/multiple-myeloma/prognosis/> (dostęp : grudzień 2018)
69. Chun C. Outlook for People with Multiple Myeloma. <https://www.healthline.com/health/cancer/multiple-myeloma-outlook> (dostęp: grudzień 2018)
70. Cancer Research UK, <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/myeloma/survival#heading-Zero> (dostęp : grudzień 2018)
71. Kristin Kvam A, Waage A, Health-Related Quality Of Life In Patients With Multiple Myeloma - Does It Matter? *Haematologica* June 2015 100: 704-705
72. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on the use of minimal residual disease as a clinical endpoint in multiple myeloma studies, 2018 https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/draft-guideline-use-minimal-residual-disease-clinical-endpoint-multiple-myeloma-studies_en.pdf
73. FDA, Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf>
74. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/003790/WC500197695.pdf.
75. Jamroziak K. Nowotwory z komórek plazmatycznych. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 Tom II, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, VM Medica, 2013
76. Jamroziak K, Czyż J, Warzocha K. Szpiczak plazmocytowy — zasady postępowania w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii. *Hematologia* 2013, 4(4) 339–357
77. Coriu D. Et.al. Real-world multiple myeloma management practice patterns and outcomes in selected Central and Eastern European countries. *Pol Arch Intern Med*. 2018 Sep 28;128(9):500-511
78. Charakterystyka produktu leczniczego (ChPI) bortezomib (®Bortezomib Accord) https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150720132334/anx_132334_pl.pdf
79. Charakterystyka produktu leczniczego (ChPI) pomalidomid (Imnovid®) https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170524138055/anx_138055_pl.pdf
80. Charakterystyka produktu leczniczego (ChPI) talidomid (Celgene®) https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180208139808/anx_139808_pl.pdf
81. Charakterystyka produktu leczniczego (ChPI) bendamustyna (Bendamustyna medac®)
82. <https://www.myeloma.org/multiple-myeloma-drugs>
83. Drug Therapy for Multiple Myeloma, <https://www.cancer.org/cancer/multiple-myeloma/treating/chemotherapy.html>
84. Moreau P. Et.al. Once weekly versus twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018 Jul;19(7):953-964
85. Dmoszyńska A. Et.al. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskracji plazmocytowych na rok 2013. *Actahematologica Polonica*, 2013 (44); 3 – 4 7
86. [REDACTED] Produkt leczniczy Kyprolis® (karfilzomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden, ale nie więcej niż trzy schematy leczenia - analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Kraków 2019 praca nieopublikowana
87. MAHTA Sp. z o.o. Kyprolis® (karfilzomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w terapii dorosłych chorych ze szpiczakiem mnogim (plazmocytoowym) w II, III i IV linii leczenia Analiza wpływu na system ochrony zdrowia Wersja 1.2. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/AW/020_AW_4_OT.4331.4.2018_KYPROLIS_\[karfilzomib\]_szpiczak_mnogi_2018.05.23.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/AW/020_AW_4_OT.4331.4.2018_KYPROLIS_[karfilzomib]_szpiczak_mnogi_2018.05.23.pdf), data dostępu 30.01.2019 r.
88. [REDACTED]
89. 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/assets/files/zlecenia_mz/2016/146/AWA/146_AWA_OT_4351_24_2016_Farydak_MM_2016.08.12.pdf, data dostępu 15.04.2019 r.
90. AOTMiT. 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. Warszawa, 17.05.2017 r.
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/038/AWA/038_AWA%20_OT_4351_8_Imnovid_2017.05.17.pdf, data dostępu 15.04.2019 r.
91. AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Darzalex (daratumumab) w ramach programu lekowego: „Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD 10 C90.0)” Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4331.12.2018. Data ukończenia: 05.07.2018 r.
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/080/AWA/080_AWA_4331_12_2018_Darzalex.pdf, data dostępu 15.04.2019 r.
92. Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty/>, data dostępu 15.04.2019 r.
93. Rocznik Demograficzny, Główny Urząd Statystyczny, 2018 <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2018,3,12.html>, data dostępu 15.04.2019 r
94. Biuletyn Statystyczny Nr 1/2019 <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/inne-opracowania/informacje-o-sytuacji-spoeczno-gospodarczej/biuletyn-statystyczny-nr-12019,4,84.html>, data dostępu 15.04.2019 r.
95. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego DARZALEX 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_pl.pdf (dostęp: wrzesień 2019 r.).
96. AOTMiT, Wniosek o objęcie refundacją leku Ninlaro (iksazomib) w ramach programu lekowego „Iksazomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C.90)” Analiza weryfikacyjna, Nr: OT.4331.33.2019, Warszawa, 2019.
97. Opinia nr 72/2019 z dnia 4 września 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Kyprolis (karfilzomib) we wskazaniu szpiczak plazmocytozy (ICD-10: C90.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/175/REK/rdtl_72_2019_kyprolis_mkp_zaczerniona.pdf
98. Mikhael, Joseph, et al. Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline. Journal of Clinical Oncology 37.14 (2019): 1228-1263.
99. Managing relapse of myeloma, NICE Pathways, July 2019.
100. AOTMiT, Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD 10 C90.0)”, Analiza Weryfikacyjna, Nr: OT.4331.4.2018, Warszawa, 2018.

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria odpowiedzi na leczenie według IMWG [17]	11
Tabela 2. Zmodyfikowana Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna dla szpiczaka mnogiego [7]	15
Tabela 3. Niekorzystne czynniki rokownicze, Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej [6]	15
Tabela 4. Liczebność populacji wg danych z analiz weryfikacyjnych.....	19
.....	20
.....	21
Tabela 7. Dostępne leki w terapii szpiczaka mnogiego z podziałem na klasy [82, 83].....	23
Tabela 8. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu pacjentów z opornym/nawrotowym szpiczakiem mnogim	25
Tabela 9. Podstawowe informacje w zakresie interwencji ocenianej [5]	28
Tabela 10. Dawkowanie produktu leczniczego Kyprolis® w skojarzeniu tylko z deksametazonem [5]	30
Tabela 11. Zalecane postępowanie i zmiany dawki [5]	31
Tabela 12. Schemat zmniejszenia dawki dla produktu leczniczego Kyprolis®	32
Tabela 13. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych [5].....	34
Tabela 14. Wyniki wyszukiwania rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji wnioskowanej w Polsce i na świecie [data wyszukiwania: 21 grudnia 2018 roku; aktualizacja: 16.09.2019 r.]	37
Tabela 15. Praktyka kliniczna w Polsce, dane z publikacji <i>Coriu 2018</i> [77].....	45
.....	46
Tabela 17. Podsumowanie wyboru komparatora	47
Tabela 18. Charakterystyka alternatywnej technologii medycznej: lenalidomid na podstawie ChPL dla leku Revlimid® [46].	48
Tabela 19. Charakterystyka alternatywnej technologii medycznej: bortezomib na przykładzie ChPL dla leku Bortezomib Accord® [78]	50
Tabela 20. Charakterystyka alternatywnej technologii medycznej: pomalidomid na przykładzie ChPL dla leku Imnovid® [79].	52
.....	52
Tabela 21. Charakterystyka alternatywnej technologii medycznej: daratumumab na podstawie ChPL dla leku Darzalex® [95]	54
.....	54
Tabela 22. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg PICO(S). 60	60
Tabela 23. Charakterystyka leku skojarzonego z karfilzomibem (deksametazon) [47]	65
Tabela 24. Informacje dotyczące finansowania technologii opcjonalnej w Polsce [4]; lenalidomid, pomalidomid, daratumumab, karfilzomib w wykazie leków dostępnych w ramach programu lekowego.....	67
Tabela 25. Informacje dotyczące finansowania technologii opcjonalnej w Polsce [4]: deksametazon, melfalan, prednizon w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.	68
Tabela 26 Informacje dotyczące finansowania technologii opcjonalnej w Polsce [4] w ramach wykazu leków stosowanych w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym – kod ICD 10: C.90 (szpiczak mnogi)	69

11. SPIS SCHEMATÓW I WYKRESÓW

Schemat 1. Etapy rozwoju szpiczaka mnogiego [67].....	13
---	----