



IGNORANTIA NOCET

Darzalex[®] (daratumumab) w skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich (AL)

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 30.11.2022 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie Rejonowym dla m.st. Warszawy, XIII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Analiza problemu decyzyjnego została zaktualizowana 30 listopada 2022 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.53.2022.IT.2 z dnia 4.11.2022 r. Pierwotnie analiza została zakończona 22 lutego 2022 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy • Kontrola jakości • Kontrola merytoryczna
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego • Wyszukiwanie i opis wytycznych • Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych • Opis wyboru komparatorów • Opis interwencji • Opis komparatorów • Opis spodziewanych efektów zdrowotnych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Wyszukiwanie i opis wytycznych • Wyszukiwanie rekomendacji finansowych • Opis interwencji • Opis niezaspokojonej potrzeby klinicznej
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego • Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych • Opis spodziewanych efektów zdrowotnych • Opis niezaspokojonej potrzeby klinicznej

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie.....	7
1. Cel analizy.....	10
2. Metodyka.....	10
3. Problem zdrowotny.....	11
3.1. Populacja docelowa.....	11
3.2. Definicja i klasyfikacja.....	11
3.3. Etiologia i patogenezę	12
3.4. Rozpoznawanie	13
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	15
3.5.1. Rokowanie i powikłania.....	15
3.5.2. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	17
3.5.3. Monitorowanie postępów choroby	19
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	20
3.7. Aktualne postępowanie medyczne.....	22
3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	22
3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	50
3.7.3. Niezaspokojona potrzeba kliniczna	51
4. Interwencja – daratumumab	53
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania daratumumabu	58

4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji	58
4.1.2. Rekomendacje AOTMiT	63
5. Komparatory	65
5.1. CyBorD	66
6. Efekty zdrowotne	72
7. Rodzaj i jakość dowodów	74
7.1. Kierunki analiz – PICOS	76
8. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	79
9. Załączniki	80
9.1. Stanowisko Ekspertów Klinicznych	80
10. Spis tabel	82
11. Bibliografia.....	83

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
autoHSCT	ang. <i>autologous hematopoietic stem cell transplant</i> – autologiczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
b/d	brak danych
BDex	Schemat bortezomib i deksametazon
BLDex	Schemat chemioterapii składający się z bortezomibu, lenalidomidu, deksametazonu
BMDex	Schemat chemioterapii składający się z bortezomibu, melfalanu, deksametazonu
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CHMP	ang. <i>Committee for Human Medicinal Products</i> – Komitet ds. ludzkich produktów leczniczych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	ang. <i>complete response</i> – odpowiedź całkowita
cTn	ang. <i>cardiac troponin</i> – troponina sercowa
CTD	schemat chemioterapii składający się z cyklofosfamidu, talidomidu, deksametazonu
CyBorD	Schemat składający się z cyklofosfamidu, bortezomibu i deksametazonu
D+CyBorD	Daratumumab stosowany w schemacie z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem
dFLC	ang. <i>difference between involved and uninvolved light chain</i> – różnica między zajęтым i niezajętym wolnym łańcuchem lekkim
eGFR	ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i> – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. Leków
EMN	ang. <i>European Myeloma Network</i> – europejska sieć szpiczakowa
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FLC	ang. <i>immunoglobulin free light chain</i> – wolne lekkie łańcuchy immunoglobulin
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IMiDs	ang. <i>immunomodulatory drugs</i> – leczenie immunomodulujące
m.c.	masa ciała
MDex	schemat chemioterapii składający się z melfalanu, deksametazonu

Skrót	Rozwinięcie
MEL	melfalan
MP	schemat chemioterapii składający się z melfalanu, prednizonu
MRD	ang. <i>minimal residual disease</i> – minimalna choroba resztkowa
MZ	Minister Zdrowia
NCCN	ang. <i>National comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NT-proBNP	ang. <i>N-terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide</i> – N-końcowy prohormone mózgowego peptydu natriuretycznego
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
OS	ang. Overall survival – przeżycie całkowite
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PCM	ang. <i>plasma cell myeloma</i> – szpiczak plazmocytowy
PD	ang. <i>progression disease</i> – progresja choroby
PGS	Polska Grupa Szpiczakowa
PI	ang. <i>proteasome inhibitors</i> – inhibitory proteasomu
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PR	ang. <i>partial response</i> – odpowiedź częściowa
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowej
s.c.	łac. <i>sub cutem</i> – podskórnice
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków
UE	Unia Europejska
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VGPR	ang. <i>very good partial response</i> – bardzo dobra odpowiedź częściowa
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach tego dokumentu przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

<p>POPULACJA</p>	<p>Amyloidoza AL jest chorobą, w przebiegu której złogi, które odkładają się pozakomórkowo w tkankach w formie amyloidu powodują postępującą niewydolność zajętych narządów i bezpośrednio lub pośrednio przyczyniają się do zgonu chorych. Najczęściej amyloid odkłada się w mięśniu sercowym oraz w nerkach. Obraz kliniczny amyloidozy AL jest niejednorodny i zależy od liczby oraz rozległości zajęcia narządów.</p> <p>Do najczęstszych objawów zalicza się niewyjaśnioną utratę masy ciała i osłabienie, niedociśnienie ortostatyczne, zespół nerczycowy, zespół cieśni nadgarstka, wylewy okołoczołowe, polineuropatię obwodową lub autonomiczną, krwawienia, objawy zastoinowej niewydolności serca (w tym obrzęki), bóle kostne, zespół złego wchłaniania</p> <p>Populację docelową stanowią dorośli chorzy z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich (AL).</p> <p>Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego programu lekowego.</p> <p>Oszacowanie wielkości populacji docelowej zostanie przedstawione w analizie wpływu na system ochrony zdrowia.</p>
<p>NIEZASPOKOJONA POTRZEBA KLINICZNA</p>	<p>Objawy i powikłania związane z amyloidozą AL zależą od liczby i rodzajów zajętych chorobowo układów narządów oraz czasu pomiędzy wystąpieniem objawów a zainicjowaniem leczenia. Chorzy doświadczają znacznego obciążenia, które może prowadzić do upośledzenia codziennego funkcjonowania. Amyloidoza AL może prowadzić do odczuwania przez chorych niepokoju, frustracji czy depresji, ponieważ zmagają się oni z doświadczeniem powagi i rzadkością dotykającej ich choroby. Dodatkowo, chorzy doświadczają wielu innych dolegliwości takich jak: zmęczenie, zespół cieśni nadgarstka, wczesna sytość, utrata masy ciała, zaparcia czy biegunki. Wszystkie te objawy mają wpływ na ich jakość życia.</p> <p>Ze względu na niespecyficzny charakter objawów, początkowe rozpoznanie amyloidozy AL może nastąpić nawet po kilku miesiącach, a w przypadku niektórych chorych nawet po ponad roku od wystąpienia objawów. Równocześnie wczesne rozpoznanie oraz wdrożenie leczenia wpływa na poprawę rokowania chorych.</p> <p>Stosowane podejście terapeutyczne w leczeniu amyloidozy AL, a także sposób oceny skuteczności leczenia opiera się na podejściu stosowanym w leczeniu szpiczaka mnogiego, a rokowanie u chorych jest ściśle i bezpośrednio uzależnione od skuteczności terapii w powstrzymaniu wytwarzania monoklonalnych łańcuchów lekkich. Blokowanie procesu prowadzącego do końcowych uszkodzeń narządów uzyskanie może prowadzić do częściowej odpowiedzi hematologicznej lub stabilnej choroby i tym samym może nie przynosić realnych korzyści klinicznych, ponieważ trwająca produkcja łańcucha lekkiego może prowadzić do dalszego uszkodzania narządów.</p>

	<p>Niestety stosowanie obecnie dostępnych w leczeniu amyloidozy AL terapii wiąże się z wieloma ograniczeniami. Przykładowo, w przypadku ASCT są to ograniczenia związane z wykonalnością procedury oraz wysokim odsetkiem zgonów. Z kolei w przypadku stosowania leków immunomodulujących kluczowym ograniczeniem jest toksyczność.</p> <p>Stosowane w amyloidozie AL schematy leczenia dla szpiczaka mnogiego wykazują podobne lub słabsze odpowiedzi hematologiczne w porównaniu do chorych leczonych z powodu szpiczaka, są jednak związane z wyższą toksycznością. Chociaż schemat CyBorD jest obecnie uważany za standard opieki, niektóre podgrupy chorych (tj. ze stopniem III niewydolności serca, dFLC >180 mg/l i t(11;14)) nadal uzyskują niewystarczające efekty zdrowotne).</p> <p>Brak jest innych niż daratumumab skutecznych, zatwierdzonych przez FDA czy EMA opcji terapeutycznych, które pozwoliłyby na optymalne leczenie amyloidozy AL. Tym samym w analizowanej populacji istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna.</p> <p>Odpowiedzią na nią jest finansowanie ze środków publicznych daratumumabu stosowanego w skojarzeniu ze schematem CyBorD, który zapewnia skuteczne leczenie, mogące zapobiegać lub opóźniać niekorzystne konsekwencje choroby związane z uszkodzeniem narządów i utrzymać dobrą jakość życia chorych. Daratumumab w skojarzeniu z CyBorD wykazuje pozytywny stosunek korzyści do ryzyka u chorych z nowo rozpoznaną amyloidozą AL i zajęciem jednego lub więcej narządów oraz możliwy do kontrolowania profil bezpieczeństwa.</p>
<p>INTERWENCJA</p>	<p>Schemat Daratumumab+CyBorD</p> <p>Daratumumab podawany w schemacie z bortezomibem, cyklofosfamidem i deksametazonem (schemat z cyklami 4-tygodniowymi)</p> <p>Zalecana dawka wynosi 1 800 mg (s.c.) podawana w ciągu około 3-5 minut:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tygodnie 1. do 8.: raz w tygodniu (w sumie 8 dawek); • tygodnie 9. do 24.: co dwa tygodnie (w sumie 8 dawek); pierwszą dawkę schematu dawkowania co 2 tygodnie podaje się w 9. tygodniu; • od tygodnia 25. do progresji choroby: co cztery tygodnie; pierwszą dawkę schematu dawkowania co 4 tygodnie podaje się w 25. tygodniu <p>Cyklofosfamid jest podawany doustnie lub w infuzji dożylniej w dawce 300 mg/m² (maksymalna dawka tygodniowa wynosi 500 mg), raz w tygodniu (dni 1., 8., 15. i 22.) w powtarzalnych cyklach terapii trwających 28 dni (4-tygodnie) maksymalnie przez 6 cykli.</p> <p>Bortezomib jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 1,3 mg/m² p.c., raz w tygodniu (dni 1., 8., 15. i 22.) w powtarzalnych cyklach terapii trwających 28 dni (4-tygodnie) maksymalnie przez 6 cykli.</p> <p>Deksametazon jest podawany doustnie w dawce całkowitej wynoszącej 40 mg, raz w tygodniu (dni 1., 8., 15. i 22.) w powtarzalnych cyklach terapii trwających 28 dni (4-tygodnie) maksymalnie przez 6 cykli lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku > 70 lat, BMI < 18,5, ze źle kontrolowaną cukrzycą lub wcześniejszą nietolerancją terapii steroidami.</p> <p>Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego DARZALEX®. W razie toksyczności hematologicznej może być konieczne opóźnienie podania dawki, by umożliwić powrót liczby krwinek do normy.</p>
<p>KOMPARATOR</p>	<p>Praktyka kliniczna leczenia amyloidozy AL nie jest jednolita i zależy od specyficznego stanu klinicznego chorego. <u>Możliwe do zastosowania są różne schematy chemioterapii.</u></p>

	<p>[REDAKCE]</p> <p>[REDAKCE]</p> <p>[REDAKCE] jedynym komparatorem jest schemat CyBorD (cyklofosfamid, bortezomib i deksametazon)</p> <p>Dawkowanie zgodne z praktyką kliniczną.</p>
PUNKTY KOŃCOWE	Ocena czasu przeżycia całkowitego oraz czasu wolnego od progresji choroby (hematologicznej i narządowej), odpowiedź na leczenie (hematologiczna i narządowa), jakość życia oraz ocena profilu bezpieczeństwa
METODYKA	<ul style="list-style-type: none">• Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).• Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).• Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).• Badania jednoramienne.• Publikacje w językach: polskim lub angielskim.• Publikacje pełnotekstowe (dopuszczono włączenie danych opublikowanych w formie doniesień konferencyjnych jako uzupełniające źródła danych w przypadku badań dla interwencji badanej włączonych do analizy, jeśli zawierały one wyniki uzyskane w dłuższych okresach obserwacji).

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Darzalex® (daratumumab) stosowanego w skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem (D+CyBorD) w leczeniu dorosłych chorych z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich (AL) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W *Rozporządzeniu z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
 - proponowana interwencja (I);
-

-
- proponowane komparatory (C);
 - efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
 - rodzaj włączanych badań (S).

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Darzalex® jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich (AL) [ChPL Darzalex®].

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Darzalex® (daratumumab) w ramach Programu lekowego dotyczącego stosowania daratumumabu w skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich (AL).

Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego programu lekowego.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami ChPL Darzalex®.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Amyloidoza łańcuchów lekkich (amyloidoza AL) odnosi się do grupy chorób komórek plazmatycznych charakteryzujących się tworzeniem przez patologiczne plazmocyty immunoglobulin lub ich fragmentów (zwanym amyloidem), które odkładają się w różnych narządach ciała, co prowadzi do dysfunkcji narządów i przedwczesnego zgonu [Badar 2018, PGS 2021, PTOK 2020].

Amyloidoza może występować jako choroba układowa lub miejscowa [Badar 2018, PGS 2021, PTOK 2020]. Najczęstszym występującym typem układowej amyloidozy jest amyloidoza AL, która stanowi 4/5 wszystkich przypadków amyloidoz. W tym typie amyloidozy prekursorami

amyloidu są monoklonalne łańcuchy lekkie immunoglobulin, które produkowane są przez patologiczny rozrost plazmocytowy w szpiku kostnym lub rzadziej pozaszpikowo [PGS 2021].

Zlokalizowana (miejscowa) amyloidoza AL stanowi ok. 10% wszystkich przypadków amyloidozy i nie ulega ewolucji do układowej amyloidozy AL. W amyloidozie miejscowej nie stwierdza się obecności białka monoklonalnego (białka M) w surowicy i/lub moczu, a odkładanie amyloidu jest zazwyczaj ograniczone do pojedynczego narządu lub układu (np. drogi oddechowe, przewód pokarmowy, skóra) [PGS 2021].

Najczęściej (u ok. 80% chorych) amyloid odkłada się w mięśniu sercowym, co ostatecznie prowadzi do restrykcyjnej niewydolności serca. Następnym w kolejności najczęściej zajęтым narządem są nerki (ok 70% chorych) [Badar 2018, PGS 2021].

Częstość zajęcia narządowego u chorych na AL przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1.
Częstość zajęcia narządowego u chorych na AL

Zajęte narządy	Częstość (%)
Serce	74
Nerki	65
Tkanki miękkie	17
Obwodowy układ nerwowy	15
Autonomiczny układ nerwowy	14
Skaza naczyniowa	10
Przewód pokarmowy	8

Źródło: PGS 2021

Zgodnie z klasyfikacją Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD 10, ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems*) amyloidoza łańcuchów lekkich określona jest kodem ICD-10: E85.81 [Klasyfikacja ICD-10].

3.3. Etiologia i patogeneza

Etiologia amyloidozy nie została wyjaśniona. W patogenezie rolę odgrywa rozrost klonalnych komórek plazmatycznych produkujących patologiczne białko monoklonalne (białko M) [Gillmore 2015].

Na zdolność do tworzenia się amyloidu prawdopodobnie wpływają właściwości fizykochemiczne określonych łańcuchów lekkich immunoglobulin zależne od ich sekwencji aminokwasowej. Przemawia za tym fakt, że amyloidoza spowodowana monoklonalnymi łańcuchami klasy lambda występuje około 3-krotnie częściej niż kappa, a ponadto znacznie częstszym prekursorem amyloidu są łańcuchy lekkie zawierające produkt genu V lambda 6 [Gillmore 2015].

Pierwszym krokiem w patogenezie amyloidozy AL jest ekspansja klonalna zróżnicowanych komórek B CD38 dodatnich [Merlini 2017, Badar 2018]. Należą do nich monoklonalne limfocyty B postgerminalne lub krążące obwodowe komórki B [Bahlis 2006]. Mutacje genetyczne w domenach zmiennych genu łańcucha lekkiego Ig, które występują podczas odpowiedzi immunologicznej powodują, że klonalne komórki B wytwarzają nieprawidłowe białka łańcucha lekkiego Ig. Tylko niewielka część łańcuchów lekkich Ig jest amyloidalna [Merlini 2003]. Białko może mieć wewnętrzną skłonność do przyjmowania patologicznej konformacji, która staje się widoczna wraz ze starzeniem się lub przy utrzymujących się wysokich stężeniach w surowicy (np. beta2-mikroglobulina u chorych poddawanych długotrwałej hemodializie). Innym mechanizmem jest zastąpienie pojedynczego aminokwasu w białku, jak ma to miejsce w dziedzicznej amyloidozie. Trzecim mechanizmem jest proteolityczna przebudowa prekursora białka, jak w przypadku białka prekursorowego beta-amyloidu (APP) w chorobie Alzheimera. Mechanizmy te mogą działać niezależnie lub występować łącznie. Oprócz wewnętrznego potencjału amyloidogennego białka patogennego, inne czynniki mogą działać synergistycznie na odkładanie amyloidu. Na przykład prekursor białka musi osiągnąć krytyczne stężenie lokalne, aby wywołać tworzenie złogów, proces wzmocniony przez lokalne czynniki środowiskowe i interakcje z macierzą zewnątrzkomórkową [Merlini 2003].

3.4. Rozpoznawanie

Ponieważ amyloidoza układowa AL jest chorobą rzadką o niespecyficznym objawach, początkowa diagnoza stawiana jest nawet po kilku miesiącach. W przypadku niektórych chorych diagnoza stawiana jest nawet po ponad roku od wystąpienia objawów [Cook 2020, Roccatello 2020].

Międzynarodowa Grupa Robocza do spraw Szpiczaka (IMWG)¹ zaproponowała szczegółowe kryteria rozpoznania amyloidozy AL.

Zgodnie z nimi wszystkie cztery kryteria muszą być spełnione:

- obecność nieprawidłowości wtórnych do odkładania amyloidu zespołu układowego związanego z amyloidem (takich jak zajęcie serca, nerek, wątroby, przewodu pokarmowego i obwodowego układu nerwowego);
- potwierdzenie obecności amyloidu z dodatnim barwieniem czerwienią Kongo w biopsji tkankowej (w tkance tłuszczowej, szpiku kostnym, lub w biopsji narządowej);
- potwierdzenie że amyloid wywodzi się z łańcuchów lekkich immunoglobuliny w badaniu spektrometrii masowej lub mikroskopii elektronowej;
- potwierdzenie dyskrazji plazmocytów (białko monoklonalne w surowicy lub moczu, nieprawidłowy stosunek wolnych łańcuchów lekkich lub klonalne komórki plazmatyczne w szpiku kostnym) [Cook 2020, PGS 2021, PTOK 2020].

Okolo 2-3% chorych na układową amyloidozę łańcuchów lekkich nie spełnia wymaganych kryteriów rozpoznania [PGS 2021].

Badania diagnostyczne konieczne przy diagnostyce układowej amyloidozy AL, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Badania diagnostyczne zalecane do wykonania u chorych w czasie diagnostyki układowej amyloidozy łańcuchów lekkich

Badania diagnostyczne	
Diagnostyka tkankowa	<ul style="list-style-type: none"> • Biopsja tkanki tłuszczowej; • Biopsja błony śluzowej dziąsła lub odbytnicy; • Biopsja zajętego narządu;
Typowanie amyloidu	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie immunohistochemiczne (mikroskopia immunoelektronowa – jeśli jest dostępna); • Spektrometria mas; • Analiza DNA;
Badania wykrywające klonalne plazmocyty/limfocyty B	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie elektroforezy i immunofiksacji białek surowicy i moczu; • Badanie wolnych łańcuchów lekkich w surowicy; • Badanie histopatologiczne i cytometryczne szpiku kostnego; • FISH (opcjonalnie); • Badania obrazowe układu kostnego;

¹ IMWG – Międzynarodowa Grupa Szpiczakowa (ang. *International Myeloma Working Group*)

Badania diagnostyczne	
Ocena zajęcia narządowego	<p>Serce</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stężenie NT-proBNP (lub BNP); • Stężenie troponiny T lub I; • Badanie echokardiograficzne serca; • Badanie elektrokardiograficzne (dodatkowo badanie metodą Holtera); • Badanie rezonansu magnetycznego (jeśli jest wskazany); <p>Nerki</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dobowa zbiórka moczu na białko; • Stężenie kreatyniny w surowicy, klirens kreatyniny; <p>Wątroba</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badania oceniające funkcję wątroby (szczególnie stężenie fosfatazy alkalicznej); • Badanie ultrasonograficzne wątroby; <p>Nerwy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badanie przewodnictwa nerwowego; • Badanie całego ciała oceniające obecność złogów amyloidu; • 125I scyntygrafia SAP (jeśli jest dostępna).

Źródło: PGS 2021

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Rokowanie i powikłania

W historycznych badaniach mediana czasu przeżycia całkowitego u chorych na amyloidozę AL wynosiła około 2 lata od momentu rozpoznania. Obecnie rokowanie znacznie się poprawiło i u właściwie leczonych chorych bez zajęcia serca jest nawet lepsze niż u chorych na szpiczaka plazmocytozy [Wechalekar 2015]. Należy jednak zauważyć, że rokowanie jest niekorzystne u chorych z zaawansowanym zajęciem narządowym. Szczególnie jest to widoczne u chorych z zaawansowanym zajęciem serca, u których mediana OS w większości badań nadal nie przekracza kilku do kilkunastu miesięcy [PTOK 2020, Palladini 2020]. W przypadku chorych z zajęciem serca w stadium IIIb według klasyfikacji Mayo mediana OS wynosi ok. 2,5-3,5 miesiąca, natomiast w przypadku chorych w stadium IIIa mediana OS szacowana jest na ok. 9,5-25,9 miesiąca [Weiss 2014, Palladini 2012].

Wdrożenie leczenia odpowiednio wcześniej umożliwi zahamowanie lub opóźnienie postępujących uszkodzeń narządowych i wydłużenia czasu przeżycia chorych. Z uwagi na poziom ryzyka związanego z zastosowaniem chemioterapii, chorzy powinni być klasyfikowani do odpowiedniej grupy ryzyka (niska, pośrednia, wysoka) oraz monitorowani według

odpowiednich kryteriów odpowiedzi hematologicznej i narządowej (w szczególności serca i nerek) [PGS 2021].

Z uwagi na fakt, iż niewydolność serca i zaburzenia rytmu serca są najczęstszymi przyczynami zgonów wśród chorych na amyloidozę AL, najistotniejszym czynnikiem złego rokowania w tej chorobie jest zajęcie serca. Biomarkery sercowe, peptyd natriuretyczny typu B (NT-proBNP) i troponina T oraz ocena wolnych łańcuchów lekkich w surowicy stanowią podstawę obecnie zwalidowanych systemów oceny prognostycznej, na podstawie których identyfikuje się chorych o szczególnie wysokim ryzyku [Gillmore 2015].

Zgodnie z powyższym wprowadzono następujące grupy ryzyka u chorych na amyloidozę AL:

- niskiego, stanowiącą około 15-20% przypadków. Zaliczają się do niej chorzy o bardzo dobrej sprawności (0-1 wg WHO), prawidłowej czynności nerek oraz stężeniu troponiny T <0,06 ng/ml i NT-proBNP <5000 ng/l;
- pośredniego, stanowiącą około 60-70% przypadków. Zaliczają się do niej chorzy o dobrej sprawności (1-2 wg WHO), stężeniu NT-proBNP <8500 ng/l;
- wysokiego, stanowiącą około 15-20% przypadków. Zaliczają się do niej chorzy ze stężeniem NT-proBNP >8500 ng/l [PTOK 2020, PGS 2021].

W najnowszych wytycznych PGS z 2021 roku przedstawiono dodatkowe informacje o omawianych grupach ryzyka, zgodnie z którymi:

- do grupy niskiego ryzyka zazwyczaj klasyfikuje się chorych <65 roku życia, którzy kwalifikują się do autoHSCT (kryteria kwalifikacji do autoHSCT obejmują: stan sprawności 0-2 wg WHO, skurczowe ciśnienie tętnicze >90 mmHG, wydolność serca: NYHA I/II, frakcja wyrzutowa serca >45%, stężenie troponiny T <0,06 ng/ml, stężenie NT-proBNP <5000 ng/L, klirens kreatyniny >30 ml/min (z wyłączeniem chorych leczonych nerkozastępczo), pojemność dyfuzyjna dwutlenku węgla >50%, zajęcie narządowe: <3);
 - w grupie pośredniego ryzyka najczęściej znajdują się nowo zdiagnozowani chorzy, niekwalifikujący się do autoHSCT;
 - do grupy wysokiego ryzyka kwalifikują się chorzy charakteryzujący się zaawansowanym zajęciem mięśnia sercowego (stadium IIIb) i/lub niewydolnością mięśnia sercowego w stadium NYHA III-IV [PGS 2021].
-

Wyniki badania obejmującego 1 378 chorych z nowo rozpoznaną amyloidozą AL, wykazało że chorzy, którzy uzyskali wysoki stopień odpowiedzi FLC, ale nie spełniający kryteriów się do odpowiedzi całkowitej (definiowanej jako ujemny wynik immunofiksacji białek w surowicy i w moczu oraz znormalizowany wskaźnik FLC), osiągają krótsze przeżycie w porównaniu z chorymi którzy uzyskali tą odpowiedź. Badacze z Mayo Clinic stwierdzili, że chorzy, u których uzyskano stężenie iFLC <20 µmg/l lub normalizację iFLC, cechowali się dłuższym czasem przeżycia bez progresji, mieli większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi narządowej i przewagę w OS [Milani 2020].

U chorych na amyloidozą AL wpływ na rokowanie ma również translokacja t(11;14), która występuje u ok. 40-60% chorych i spośród anomalii cytogenetycznych występuje w tej populacji najczęściej [Kobayashi 2019, Gertz 2017]. Wskazuje się, że obecność t(11;14) jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym w zakresie czasu przeżycia całkowitego i zaawansowania zajęcia serca. Co więcej, u chorych z t(11;14), stwierdzono niższy odsetek odpowiedzi na leczenie oraz krótszy czas wolny od progresji choroby [Kobayashi 2019, Gertz 2017].

3.5.2. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Obraz kliniczny amyloidozy AL jest niejednorodny i zależy od liczby oraz rozległości zajęcia narządów [Badar 2018, Guinault 2016, PTOK 2020].

Do najczęstszych objawów można zaliczyć: niewyjaśnioną utratę masy ciała i osłabienie, niedociśnienie ortostatyczne, zespół nerczycowy, zespół cieśni nadgarstka, wylewy okołoczołowe, polineuropatię obwodową lub autonomiczną, krwawienia, objawy zastoinowej niewydolności serca (w tym obrzęki), bóle kostne, zespół złego wchłaniania [PTOK 2020].

Utrata masy ciała może wystąpić niezależnie od biegunki lub wymiotów, a mechanizm utraty masy ciała jest niejasny, ale może być też wynikiem postępującej niewydolności serca [Badar 2018, Vaxman 2019]. Specyficzne objawy amyloidozy AL obejmują powiększenie języka lub płamicę okołoczołową [Roccatello 2020].

Poniżej przedstawiono objawy związane z amyloidozą AL w podziale na organy, których zaburzenie funkcji wpływa na wystąpienie określonych symptomów.

Tabela 3.
Objawy diagnostyczne w amyloidozie AL

Organ	Najczęstsze objawy
Serce	<ul style="list-style-type: none"> • Dusznność wysiłkowa; • Dusznność w pozycji leżącej; • Napadowa dusznność nocna; • Obrzęk kończyn dolnych; • Wysięk opłucnowy; • Poszerzenie żył szyjnych; • Arytmia; • Omdlenia; • Angina;
Nerki	<ul style="list-style-type: none"> • Obrzęk kończyn dolnych; • Obrzęk skóry i tkanki podskórnej; • Mocznicza;
Wątroba	<ul style="list-style-type: none"> • Tkliwość w prawym górnym kwadrancie; • Wczesna sytość; • Utrata masy ciała;
Układ nerwowy	<ul style="list-style-type: none"> • Niedociśnienie ortostatyczne; • Wczesna sytość; • Zaburzenia motoryki jelit (pseudoniedrożność, wymioty, zaparcia naprzemienne z biegunką); • Zaburzenia erekcji; • Zaburzenia w oddawaniu moczu;
Przewód pokarmowy	<ul style="list-style-type: none"> • Biegunka; • Utrata masy ciała; • Nieprawidłowe wchłanianie pokarmów; • Hematochezja; • Smoliste stolce;
Tkanki miękkie	<ul style="list-style-type: none"> • Plamica okołoczołowa (lub górnej części ciała); • Makroglosja (stan, w którym język jest nieprawidłowo duży); • Artropia; • Miopatia; • Wybroczyny; • Klaudykacja żuchwy lub pośladków; • Cieśń nadgarstka (często obustronna).

Źródło: Bianchi 2021

Stopień zaawansowania klinicznego amyloidozy AL określany jest za pomocą skali opracowanej przez Mayo Clinic lub jej zrewidowanej wersji.

Klasyfikację zaawansowania klinicznego oraz rokowanie w zależności od stadium zaawansowania choroby przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4.
Klasyfikacje zaawansowania klinicznego amyloidozy AL wg skali Mayo Clinic

Skala	Markery oraz punkty odjęcia	Stadium zaawansowania	Rokowanie
Klasyfikacja Mayo Clinic	<ul style="list-style-type: none"> • NT-proBNP > 332 ng/l • cTnT > 0,035 ng/ml • (lub cTnI > 0,01 ng/ml) 	I. Żaden z markerów powyżej normy II. Jeden marker powyżej normy IIIa. Oba markery powyżej normy i NT-proBNP < 8 500 ng/l IIIb. Oba markery powyżej normy i NT-proBNP ≥ 8 500 ng/l	I. Mediana przeżycia nie osiągnięta, 60% przeżywa 10 lat II. Mediana przeżycia 49 miesięcy IIIa. Mediana przeżycia 14 miesięcy IIIb. Mediana przeżycia 5 miesięcy
Zrewidowana klasyfikacja Mayo Clinic	<ul style="list-style-type: none"> • NT-proBNP > 1 800 ng/l • cTnT > 0,025 ng/ml • dFLC > 180 mg/l 	I. 0 markerów powyżej normy II. 1 marker powyżej normy III. 2 markery powyżej normy IV. 3 markery powyżej normy	I. Mediana przeżycia nie osiągnięta, 55% przeżywa 10 lat II. Mediana przeżycia 57 miesięcy III. Mediana przeżycia 18 miesięcy IV. Mediana przeżycia 6 miesięcy

Źródło: PTOK 2020, PGS 2021

cTn (ang. *cardiac troponin*) – troponina sercowa; dFLC (ang. *difference between involved and uninvolved light chain*) – różnica między zajęтым i niezajętym wolnym łańcuchem lekkim; NT-proBNP (ang. *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) – N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B

3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

Obserwacja postępów choroby u chorych na amyloidozę AL wygląda podobnie jak w przypadku chorych na szpiczaka mnogiego [PTOK 2020]. Ocena odpowiedzi na leczenie obejmuje zarówno ocenę odpowiedzi hematologicznej (ocena stężenie sFLC), jak i ocenę skuteczności hamowania podaży białka prekursorowego amyloidu oraz jego wpływu na czynność zajętych organów, przede wszystkim serca (NT-proBNP) i nerek (kreatynina, białkomocz) [PTOK 2020, Merlini 2017].

Szczegółowe kryteria odpowiedzi hematologicznej oraz narządowej (sercowej oraz nerkowej) stosowane w terapii amyloidozy AL przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5.
Kryteria odpowiedzi hematologicznej oraz narządowej (sercowej oraz nerkowej) stosowane w terapii amyloidozy AL

Odpowiedź hematologiczna	Definicja
Całkowita odpowiedź (CR)	Ujemny wynik immunofiksacji surowicy krwi i moczu oraz normalizacja stosunku FLC
Bardzo dobra częściowa odpowiedź (VGPR)	dFLC < 40 mg/l
Częściowa odpowiedź (PR)	Zmniejszenie dFLC > 50% w porównaniu do wartości wyjściowych
Odpowiedź u chorych z niską wyjściową różnicą stężeń wolnych łańcuchów lekkich (low-dFLC response)	dFLC < 10 mg/l
Odpowiedź sercowa	Definicja
Wyjściowe \geq NT-proBNP 650 ng/l	Zmniejszenie NT-proBNP > 30% i 300 ng/l
Wyjściowa klasa NYHA III lub IV	Co najmniej redukcja o dwie klasy NYHA
Odpowiedź nerkowa	Definicja
Wyjściowy białkomocz \geq 0,5 g/24 godz.	Co najmniej 30% redukcja białkomoczu lub < 0,5 g/24 godz. w przypadku braku progresji nerkowej definiowanej jako redukcja eGFR większa niż 25% wartości wyjściowej

Źródło: PGS 2021

Kryteria odpowiedzi hematologicznej i narządowej (serca i nerek) pozwalają na szybką identyfikację chorych opornych na leczenie [Merlini 2017].

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Dane epidemiologiczne dotyczące amyloidozy AL różnią się w zależności od źródła. Zgodnie z danymi EMA amyloidoza AL jest chorobą rzadką. Dotyka ok. 1 na 10 000 osób w Unii Europejskiej [EMA 2020]. Z kolei Orphanet określa amyloidozę AL jako najczęstszy typ amyloidozy układowej w krajach zachodnich. W Europie i USA częstość jej występowania zawiera się w przedziale od 1/80 000-330 000, a chorobowość – od 1/17 000-50 000. Rozpowszechnienie zawiera się w przedziale od 1-9 na 100 000 osób [Orphanet 2021].

Zapadalność na amyloidozę AL szacuje się na około 1-1,5 nowych przypadków na 100 000 osób/ rok [PGS 2021, Theodorakakou 2021, Koh 2020]. Polskie wytyczne wskazują, że zachorowalność na amyloidozę AL w Polsce jest porównywalna z obserwowaną w innych krajach europejskich, co oznacza około 300 nowych zachorowań na rok [PSG 2021]. Dane dotyczące epidemiologii amyloidozy AL uważa się za niedoszacowane, ze względu na niejasny charakter wczesnych objawów i zmienny obraz kliniczny choroby [Bianchi 2021]. Do

30% chorych z nowo rozpoznanyim szpiczakiem mnogim ma utajone złogi amyloidowe w szpiku, a 5-20% chorych ze szpiczakiem mnogim może mieć współistniejącą amyloidozę AL [Cook 2020, PGS 2021, PTOK 2020].

W czasie ostatniej dekady chorobowość amyloidozy AL wzrosła z 1,5 do 4 przypadków na 100 000 osób/rok, prawdopodobnie ze względu na poprawę rozpoznawania i jej częstsze podejrzenie [Theodorakakou 2021, Quock 2018].

Częstość występowania choroby wzrasta wraz z wiekiem. Średnia wieku w momencie diagnozy wynosi 60-63 lata [PTOK 2020, Koh 2020]. Około 90% chorych jest po 50 roku życia. Mężczyźni chorują nawet 2-krotnie częściej niż kobiety [PGS 2021].

Szczegółowe oszacowanie wielkości populacji przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [BIA Darzalex®] będącej integralną częścią niniejszej analizy.

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu amyloidozy łańcuchów lekkich (AL) przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.7.1, 3.7.2), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne, jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce określoną na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych.

3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych chorych z układową amyloidozą łańcuchów lekkich (AL). Dodatkowo przeanalizowano sposób refundacji zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce.

W podsumowaniu wytycznych skupiono się głównie na I. linii leczenia, ponieważ wnioskowana populacja stanowi chorych nowo zdiagnozowanych. Dodatkowo przedstawiono opis wytycznych stosowanych w kolejnych liniach leczenia (Tabela 6).

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 3 dokumenty, opublikowane przez zagraniczne organizacje oraz 2 dokumenty wydanych przez polskie organizacje opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu dorosłych chorych z układową amyloidozą AL.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych odnaleziono również dokumenty wydane w 2014 roku i wcześniej, jednak w celu zaprezentowania jak najbardziej aktualnych zaleceń, zdecydowano o przedstawieniu jedynie tych dokumentów, które zostały opublikowane nie później niż w 2018 roku.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ²	Rok wydania	Cel
ESH-ISA	2022 [ESH-ISA 2022]	Leczenie układowej amyloidozy łańcuchów lekkich
NCCN	2022 [NCCN 2022]	Leczenie układowej amyloidozy łańcuchów lekkich
EMN	2018 [EMN 2018]	Leczenie rzadkich dyskrazji komórek plazmatycznych

Wytyczne polskie

Organizacja ³	Rok wydania	Cel
PGS	2021 [PGS 2021]	Leczenie szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskrazji plazmocytoowych
PTOK	2020 [PTOK 2020]	Leczenie depozytowych monoklonalnych immunoglobulin

Po potwierdzeniu rozpoznania amyloidozy AL należy przeprowadzić dalszą diagnostykę w celu oceny zajęcia poszczególnych narządów przez depozyty amyloidu. Rodzaj i liczba zajętych narządów w chwili rozpoznania wpływa na rodzaj leczenia. Zajęcie mięśnia sercowego uważa się za najważniejszy czynnik złego rokowania, ponieważ niewydolność mięśnia sercowego i zaburzenia rytmu serca stanowią najczęstsze przyczyny zgonów chorych na amyloidozę AL. Chorych klasyfikuje się do grup ryzyka (niskiego, średniego lub wysokiego) i w zależności od ryzyka podejmowana jest decyzja o wyborze odpowiedniego sposobu leczenia [NCCN 2022, ESH-ISA 2022, PGS 2021, PTOK 2020, EMN 2018]. Szczegółowy opis poszczególnych grup ryzyka zawiera rozdział 3.5.1.

Najważniejszym celem współczesnego leczenia amyloidozy AL jest eliminacja produkujących prekursorów amyloidu klonalnych plazmocytoów za pomocą schematów chemioterapii i immunoterapii opartych na terapiach stosowanych w szpiczaku plazmocytoowym. Należy podkreślić, że wczesne rozpoczęcie leczenia jest kluczowe dla opóźnienia powstania uszkodzeń narządowych i poprawy czasu przeżycia chorych [PGS 2021].

Standardowe strategie terapii pierwszej linii obejmują przede wszystkim różne schematy chemioterapii. Wybór terapii zależy od stanu klinicznego chorego i rodzaju oraz liczby zajętych

² EMN, ang. *European Myeloma Network* – europejska sieć szpiczakowa; NCCN, ang. *National comprehensive Cancer Network* – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów;

³ PGS, Polska Grupa Szpiczakowa; PTOK, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

narządów, a także innych czynników wpływających na ryzyko toksyczności. Rekomendowane schematy chemioterapii w I. linii leczenia obejmują:

- CyBorD (cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon);
- BDex, (bortezomib, deksametazon);
- BMDex (bortezomib, melfalan, deksametazon);
- BLDex (bortezomib, lenalidomid, deksametazon);
- MDex (melfalan, deksametazon).

Co istotne, najnowsze polskie wytyczne PGS 2021, zalecają w pierwszej kolejności zastosować schemat CyBorD [PGS 2021].

Według najnowszych wytycznych NCCN 2022 i ESH-ISA 2022 daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem/cyklofosfamidem/deksametazonem jest preferowanym leczeniem I linii u chorych nowo rozpoznanych, a także u chorych bez istotnej neuropatii, z wynikiem w klasyfikacji Mayo I-IIIa. Rekomendacja ta została oparta na dowodach wysokiej jakości, z jednogłośną zgodnością co do zasadności rekomendacji [NCCN 2022]. Daratumumab jest również zalecany chorym wcześniej leczonym, w przypadku nawrotu choroby lub oporności na leczenie [NCCN 2022, PGS 2021, PTOK 2020, EMN 2018, ESH-ISA 2022].

Autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych jest natomiast bezpiecznym i skutecznym postępowaniem jedynie u chorych niskiego ryzyka, chorzy pośredniego ryzyka nie kwalifikują się do autoHSCT. W przypadku chorych niskiego ryzyka wg Mayo, kwalifikujących się do przeszczepienia należy rozważyć indukcję za pomocą CyBorD, jeśli naciek szpiku kostnego wynosi >10%, a następnie terapię melfalanem w wysokich dawkach w skojarzeniu z autoHSCT. Jeśli chory nie jest kandydatem do HSCT w momencie rozpoznania, należy dokonać ponownej oceny po 2. cyklach leczenia systemowego [NCCN 2022, PGS 2021, EMN 2018].

Ze względu na bardzo istotną rolę odpowiedniego postępowania wspomagającego leczenie wymaga udziału wielodyscyplinarnego zespołu obejmującego kardiologa, nefrologa, neurologa i gastroenterologa. **Leczenie wspomagające** w okresie chemioterapii oraz po jej zakończeniu jest kluczowe dla ograniczenia powikłań i optymalnej ochrony funkcji zajętych narządów, szczególnie serca i nerek. Szczególnie istotne jest odpowiednie leczenie restrykcyjnej niewydolności serca, w którym podstawą terapii są leki moczopędne. Zaleca się ograniczenie spożywania soli oraz kontrolę masy ciała, stosowanie pończoch uciskowych w związku z niedociśnieniem, stosowanie oktreotydu w przypadku biegunki, natomiast w

przypadku bólu neuropatycznego stosowanie gabapentyny lub pregabaliny [PGS 2021, PTOK 2020, EMN 2018].

W **kolejnych liniach leczenia**, w przypadku nawrotu choroby lub oporności na leczenie, zaleca się m.in. schemat MDex, schemat pomalidomid/deksametazon lub wenetoklaks ± deksametazon, bendamustynę, lenalidomid, pomalidomid, karfilzomib, iksazomib.

Szczegółowe wytyczne przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia układowej amyloidozy AL oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce

Wytyczne	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja ⁴	
Zalecenia ogólne			
PGS 2021	Ogółem	<ul style="list-style-type: none"> najważniejszym celem współczesnego leczenia amyloidozy AL jest eliminacja produkujących prekursorów amyloidu klonalnych plazmocytozów za pomocą schematów chemioterapii i immunoterapii opartych na terapiach stosowanych w szpiczaku plazmocytozowym; wczesne rozpoczęcie leczenia jest kluczowe dla opóźnienia powstania uszkodzeń narządowych i poprawy czasu przeżycia chorych; skuteczność leczenia należy monitorować według opracowanych kryteriów odpowiedzi hematologicznej i odpowiedzi narządowych – kardiologicznej oraz nefrologicznej; 	n/d
PTOK 2020		<ul style="list-style-type: none"> aktualnym celem terapii amyloidozy AL jest możliwie szybkie ograniczenie produkcji amyloidogennych FLC, osiągane dzięki niszczeniu klonalnych plazmocytozów za pomocą chemioterapii; gdy za układową amyloidozę AL odpowiada pojedynczy guz typu <i>plasmocytoma</i>, lub w przypadku amyloidozy zlokalizowanej stosuje się chirurgiczną resekcję zmiany lub miejscową radioterapię; zmniejszenie stężenia amyloidogennych FLC ma za zadanie przede wszystkim zapobiegać progresji objawów choroby, jednak u części chorych może prowadzić do odpowiedzi narządowych; w związku z niską częstością i złożonym charakterem amyloidozy AL najlepiej, by terapia była prowadzona w wyspecjalizowanym hematologicznym ośrodku referencyjnym; 	

⁴ Klasyfikacje stadiów zaawansowania amyloidozy AL:

Mayo Clinic:

Markery oraz punkty odcięcia: NT-proBNP >332 ng/l; cTnT >0,035 ng/ml; (lub cTnI >0,01 ng/ml)

Stadium zaawansowania: I. 0 markerów powyżej normy; II. 1 marker powyżej normy; IIIa. 2 markery powyżej normy i NT-proBNP <8500 ng/l; IIIb. 2 markery powyżej normy i NT-proBNP ≥8500 ng/l

Zrewidowana Mayo Clinic:

Markery oraz punkty odcięcia: NT-proBNP >1800 ng/l; cTnT >0,025 ng/ml; dFLC >180 mg/l

Stadium zaawansowania: I. 0 markerów powyżej normy; II. 1 marker powyżej normy; III. 2 markery powyżej normy; IV. 3 markery powyżej normy

Wytyczne	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja ⁴	
		<ul style="list-style-type: none"> nie wypracowano standardowego postępowania u chorych z opornością na leczenie lub nawrotem amyloidozy AL; w przypadku uzyskania długotrwałej remisji po zastosowaniu określonego schematu leczenia należy rozważyć powtórzenie terapii [III, B]; jeżeli obserwowano oporność lub wczesny nawrót choroby zasadne wydaje się wybranie schematów zawierających nowe leki (bortezomib, talidomid, lenalidomid), szczególnie jeśli chory nie otrzymał ich w I linii terapii [III, A]; u chorych z nawrotem/opornością na leczenie należy rozważyć włączenie do badania klinicznego. 	
ESH-ISA 2022		<ul style="list-style-type: none"> wybór leczenia, jego schematu i stopnia intensywności nowo rozpoznanej amyloidozy AL musi być dostosowany do ryzyka, jakie może ponieść chory w czasie trwania terapii oraz do stopnia uszkodzenia narządów, stanu sprawności, wieku i wyników badań szpiku kostnego; dostępne metody leczenia amyloidozy AL obejmują autoHSCT oraz chemioterapię bez ASCT; leczenie podtrzymujące w amyloidozie AL nie jest rekomendowane [stopień rekomendacji C, poziom dowodów IV]; terapia konsolidacyjna nie jest zalecana u chorych na amyloidozę AL [stopień rekomendacji C, poziom dowodów IV], leczenie konsolidacyjne można rozważyć u chorych z VGPR lub CR z utrzymującą się MRD i brakiem odpowiedzi narządowej [stopień rekomendacji C, poziom dowodów IV]; u chorych z krwawieniem należy stosować standardową terapię, monitorując leczenie, aby uniknąć małopłytkowości, która może zwiększyć ryzyko poważnego, klinicznie istotnego krwawienia. W tej grupie chorych można rozważyć leczenie koncentratami czynników krzepnięcia, zgodnie ze wskazaniami. U chorych z niedoborem czynnika X i zagrażającym życiu krwawieniem można zastosować aktywowany czynnik VIIa. W przypadku braku czynników ryzyka zakrzepicy (takich jak ciężki zespół nerczycowy, choroba niedokrwienna serca lub udar mózgu w wywiadzie) można zastosować środek antyfibrynolityczny, kwas traneksamowy, w celu zmniejszenia szybkości krwawienia; dializoterapia chorych nie jest wskazaniem do wyboru określonego schematu leczenia, lecz wszystkie stosowane leki wymagają modyfikacji dawki w tej grupie chorych; wszystkie IMiDs mogą potencjalnie zwiększać stężenie NT-proBNP i pogarszać czynność nerek u chorych z nawrotową amyloidozą AL – oba te czynniki wymagają ścisłego monitorowania. 	
NCCN 2022		<ul style="list-style-type: none"> leczenie nowo rozpoznanej choroby obejmuje: włączenie do badania klinicznego, leczenie systemowe, BSC [2A]; ocenę poziomu ryzyka należy rozważyć u starszych dorosłych [2A]; chorych należy ocenić pod kątem kwalifikacji do przeszczepienia komórek macierzystych [2A]; 	

Wytyczne	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja ⁴	
EMN 2018		<ul style="list-style-type: none"> ze względu na charakterystykę choroby zaleca się podejście dostosowane do ryzyka, z dostosowaniem dawki, modyfikacjami harmonogramu i ścisłym monitorowaniem odpowiedzi hematologicznej i narządowej; leczenie I linii można powtórzyć, jeśli było korzystne; należy włączać chorych z amyloidozą AL do badań klinicznych, powinni oni być kierowani do specjalistycznych ośrodków. 	
Daratumumab			
PGS 2021	Daratumumab	<u>Nawrót/oporność na leczenie</u> <ul style="list-style-type: none"> najbardziej obiecującą nową metodą leczenia nawrotowej/opornej amyloidozy AL jest immunoterapia za pomocą przeciwciała monoklonalnego anti-CD38 – daratumumabu. Lek ten pozwala na osiągnięcie odpowiedzi hematologicznej u 76% chorych, w tym 36% CR, przy bardzo dobrej tolerancji leczenia. 	<p>Program lekowy: B.54</p> <p>Wskazanie: Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD10 C90.0)</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatnie</p> <p>Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce w analizowanym wskazaniu.</p>
PTOK 2020		<u>Nawrót/oporność na leczenie</u> <ul style="list-style-type: none"> u chorych z nawrotem choroby/opornością na leczenie. 	
ESH-ISA 2022		<ul style="list-style-type: none"> daratumumab wykazuje znaczną aktywność u chorych z nawrotową/oporną amyloidozą AL, a także w skojarzeniu z terapią opartą na bortezomibie u chorych z nowo rozpoznaną amyloidozą AL; daratumumab w skojarzeniu z CyBorD wykazuje skuteczność m.in. w zakresie poprawy wskaźników CR, całkowitego odsetka odpowiedzi hematologicznych, wskaźników VGPR w porównaniu z chorymi leczonymi CyBorD; D+CyBorD jest obecnie preferowaną opcją leczenia u chorych z amyloidozą AL bez istotnej neuropatii, z wynikiem w klasyfikacji Mayo I-IIIa [stopień rekomendacji A, poziom dowodów IA]; leczenie D+CyBorD z dostosowaniem dawki lub daratumumabem w monoterapii jest obecnie preferowaną metodą terapii u chorych z amyloidozą AL bez istotnej neuropatii, z wynikiem w klasyfikacji Mayo IIIb [odpowiednio: stopień rekomendacji C, poziom dowodów IVa; stopień rekomendacji B, poziom dowodów III]; daratumumab w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z bortezomibem jest preferowaną terapią u chorych z łagodną neuropatią; daratumumab w monoterapii jest preferowaną opcją leczenia u chorych z neuropatią [stopień rekomendacji C, poziom dowodów IV]; daratumumab nie był badany w populacji chorych z zaburzeniami czynności wątroby i istnieją ograniczone dane dotyczące potencjalnego działania toksycznego na wątrobę, jednak uważa się, że terapia daratumumabem jest mało prawdopodobną przyczyną klinicznie istotnego uszkodzenia wątroby; 	

Wytyczne	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja ⁴	
		<ul style="list-style-type: none"> daratumumab w skojarzeniu ze steroidami może być preferowanym leczeniem u chorych z zaburzeniami czynności wątroby, ze względu na niski potencjał hepatotoksyczności, jednak dane na ten temat są ograniczone; daratumumab może być bezpiecznie podawany u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub poddawanych dializie; <p><u>Nawrót choroby</u></p> <ul style="list-style-type: none"> daratumumab wykazuje skuteczność i bezpieczeństwo w nawrotowej amyloidozie AL. Jest skuteczny również w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w tej grupie chorych; daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, cyklofosfamidem i deksametazonem jest rekomendowanym alternatywnym leczeniem u chorych z przedłużoną odpowiedzią na leczenie 1. linii po zastosowaniu inhibitorów proteasomu lub u chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami proteasomu [poziom rekomendacji B, stopień rekomendacji III]; daratumumab w monoterapii oraz D-CyBorD jest rekomendowanym leczeniem u chorych leczonych wcześniej inhibitorami proteasomu, lecz nieleczonych daratumumabem [odpowiednio: poziom rekomendacji B, stopień rekomendacji IIb, poziom rekomendacji C, stopień rekomendacji IV]; daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem jest alternatywna rekomendowana opcją leczenia u chorych leczonych wcześniej inhibitorami proteasomu, lecz nieleczonych daratumumabem [poziom rekomendacji B, stopień rekomendacji III]. 	
NCCN 2022		<p><u>I linia leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> daratumumab w skojarzeniu z hialuronidazą-fihj/bortezomibem/ cyklofosfamidem/deksametazonem jest preferowanym leczeniem I linii nowo rozpoznanych chorych kwalifikujących się i niekwalifikujących się do HSCT [1]; daratumumab jest terapią dla chorych wcześniej leczonych (obejmuje zarówno daratumumab i.v., jak i daratumumab i hialuronidazę-fihj s.c. Daratumumab i hialuronidaza-fihj do s.c. mają inne dawkowanie i podanie w porównaniu z daratumumabem i.v.) [2A]. 	
EMN 2018		<p><u>Nawrót/oporność na leczenie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy niskiego ryzyka kwalifikujący się do przeszczepienia, oporni na leczenie PI powinni rozważyć daratumumab; chorzy pośredniego i wysokiego ryzyka, oporni na leczenie PI powinni rozważyć daratumumab. 	
Chemioterapia/leki cytostaticzne			
PGS 2021	Ogółem	<ul style="list-style-type: none"> chemioterapia powinna być prowadzona zgodnie z kwalifikacją chorego do odpowiedniej grupy ryzyka, a także, w miarę możliwości, w ośrodku referencyjnym (w związku z wysokim ryzykiem powikłań); 	Cyklofosamid

Wytyczne	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja ⁴	
		<ul style="list-style-type: none"> z uwagi na akceptowalne ryzyko powikłań u chorych pośredniego ryzyka powinno się prowadzić chemioterapię za pomocą standardowych schematów w pełnych dawkach; w przypadku chorych pośredniego ryzyka nowszą i częściej zalecaną opcją terapeutyczną są schematy z bortezomibem, jednak nie powinno się stosować tego leku u chorych z polineuropatią; u chorych wysokiego ryzyka⁵ leczenie powinno być oparte o schematy chemioterapii o zredukowanej intensywności z ewentualną modyfikacją dawek leków zależnie od tolerancji; jeżeli po leczeniu I linii uzyskano długotrwałą odpowiedź należy rozważyć powtórzenie tego samego schematu chemioterapii, natomiast w pozostałych sytuacjach (oporność, krótka remisja) należy zastosować inny zestaw leków; 	<p>Wykaz leków refundowanych (chemioterapia):</p> <ul style="list-style-type: none"> Wskazanie: m.in. leczenie amyloidozy/ skrobiawicy (ICD10 E85) oraz amyloidozy nieokreślonej (ICD10 E85.9) – załącznik C.13. Poziom odpłatności: ryczałt;
PTOK 2020		<ul style="list-style-type: none"> zasadniczo stosuje się schematy chemioterapii identyczne lub podobne do opracowanych dla PCM, jednak u chorych na amyloidozę AL wiążą się one z większym ryzykiem powikłań. Z powodu braku wystarczających danych dotyczących wyboru optymalnego postępowania pierwszego rzutu zaleca się włączenie chorego do badania klinicznego [IV, A]; decyzja o wyborze terapii I linii u danego chorego musi być poprzedzona szczegółową analizą ryzyka powikłań; wyбір terapii (w tym sposób dawkowania melfalanu) zależy od stanu klinicznego chorego i rodzaju oraz liczby zajętych narządów, a także innych czynników wpływających na ryzyko toksyczności; u chorych z zaawansowanym objawowym zajęciem wielu narządów i wysokim ryzykiem związanym z chemioterapią należy rozważyć postępowanie objawowe; aktualnym celem chemioterapii amyloidozy pierwotnej jest osiągnięcie co najmniej bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR, ang. <i>very good partial response</i>), co powinno zapewnić stopień redukcji sekrecji wolnych łańcuchów lekkich umożliwiającą zatrzymanie progresji lub nawet częściową regresję zmian narządowych; należy dążyć do uzyskania jak najgłębszej supresji klonu plazmocytowego, czyli odpowiedzi całkowitej lub nawet eradykacji minimalnej choroby resztkowej (MRD, ang. <i>minimal residual disease</i>); nie ustalono optymalnego okresu leczenia, przyjmuje się, że należy podać dodatkowe 1–3 cykle chemioterapii po osiągnięciu maksymalnej odpowiedzi; 	<p>Bortezomib</p> <p>Wykaz leków refundowanych (chemioterapia):</p> <ul style="list-style-type: none"> Wskazanie: m.in. leczenie amyloidozy nieokreślonej (ICD10 E85.9) – załącznik C.76. oraz C.76.b. Poziom odpłatności: bezpłatnie; <p>Deksametazon</p> <p>Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; Wskazanie pozarejestrycyjne: nowotwory złośliwe -
PTOK 2020	Bortezomib	<u>I linia leczenia</u>	

⁵ zaawansowane zajęcie serca (stadium IIIb) lub/i niewydolność serca w stadium NYHA III-IV

Wytyczne	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja ⁴	
		<ul style="list-style-type: none"> u chorych z grupy wysokiego ryzyka niekwalifikujących się do autoHSCT w stadium IIIb lub w klasie NYHA III–IV należy rozważyć zastosowanie bortezomibu z uwagi na potencjalną szybkość działania i uzyskania odpowiedzi; <p><u>Nawrót/oporność na leczenie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> jeżeli obserwowano oporność lub wczesny nawrót choroby zasadne wydaje się wybranie schematów zawierających nowe leki (m.in. bortezomib), szczególnie jeśli chory nie otrzymał go w I linii terapii [IIIA]; schematy oparte o bortezomib w przypadku nie stosowania inhibitorów proteasomu w I linii leczenia; 	<p>leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; nowotwory złośliwe – premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL;</p> <ul style="list-style-type: none"> Poziom odpłatności: ryczałt; <p>Program lekowy: B.120</p> <p>Wskazanie: Leczenie chorych na cukrzycowy obrzęk płamki (DME) (ICD-10 H 36.0)</p> <p>Melfalan</p> <p>Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wskazanie: nowotwory złośliwe; Poziom odpłatności: bezpłatnie do limitu; <p>Wykaz leków refundowanych (chemioterapia):</p> <ul style="list-style-type: none"> Wskazanie: m.in. leczenie amyloidozy/ skrobiawicy (ICD10 E85) oraz amyloidozy nieokreślonej ICD10 E85.9) – załącznik C.39. Poziom odpłatności: Bezpłatnie <p>Lenalidomid</p> <p>Program lekowy: B.54., B.84.</p> <p>Wskazanie: Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego</p>
ESH-ISA 2022		<ul style="list-style-type: none"> bortezomib, zarówno stosowany w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej, wykazuje wysoką aktywność; bortezomib podawany jest podskórnie, zwykle raz w tygodniu, w skojarzeniu z deksametazonem i środkiem alkilującym; schematy zawierające bortezomib są uważane za podstawową terapię amyloidozy AL w większości ośrodków w Europie, Stanach Zjednoczonych i regionie Azji i Pacyfiku; terapia oparta na bortezomibie w zmniejszonej dawce może być stosowana u chorych z łagodną neuropatią, należy zaś unikać stosowania bortezomibu jako pierwszego leczenia u chorych z ciężką neuropatią; zaleca się ściśle monitorowanie chorych z zaawansowanymi zaburzeniami czynności wątroby ze względu na występujące przypadki toksycznego działania bortezomibu na wątrobę; bortezomib na ogół nie wymaga dostosowania dawki w populacji chorych wymagających dializoterapii, ale powinien być podawany po dializie. 	
NCCN 2022		<ul style="list-style-type: none"> schematy zawierające bortezomib są rekomendowane jako inne, ale nie preferowane schematy leczenia w I linii [2A]; wiążą się z większym ryzykiem wystąpienia związanej z leczeniem neuropatii obwodowej, zwłaszcza u osób z wyjściową neuropatią związaną z chorobą. U niektórych chorych należy rozważyć ściśle monitorowanie lub zastosowanie alternatywnych terapii [2A]; bortezomib jest preferowany w podaniu podskórnym (s.c.) [2A]; właściwe mogą być zarówno tygodniowe, jak i dwutygodniowe schematy dawkowania bortezomibu (preferowane są schematy cotygodniowe) [2A]; 	
EMN 2018		<p><u>I linia leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> u chorych niskiego ryzyka kwalifikujących się do przeszczepienia należy rozważyć bortezomib po HSCT, jeśli nie uzyskano całkowitej odpowiedzi [1B]; w przypadku chorych wysokiego ryzyka wysoce zalecane są schematy leczenia oparte na bortezomibie, z dostosowaniem dawki [1B]; <p><u>Nawrót/oporność na leczenie</u></p>	

Wytyczne	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja ⁴	
		<ul style="list-style-type: none"> chorzy niskiego ryzyka kwalifikujący się do przeszczepienia, wcześniej nieleczeni PI powinni rozważyć bortezomib; chorzy pośredniego i wysokiego ryzyka, wcześniej nieleczeni PI powinni rozważyć bortezomib; 	(ICD10 C90.0); Lenalidomid w leczeniu pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q (ICD10 D46)
PGS 2021	CyBorD ⁶	<p><u>I linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> intensywny CyBorD (cykle 21-dniowe): <ul style="list-style-type: none"> bortezomib 1,3 mg/m² s.c. w dniu: 1., 4., 8., 11.; cyklofosfamid 350 – 500 mg mg/m² p.o. w dniu: 1., 8., 15. (250 mg/m² w przypadku eGFR <30 ml/min w pozostałych cyklach); deksametazon 20 mg i.v. lub p.o. w dniu: 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11., 12.; pośrednio intensywny CyBorD (cykle 35-dniowe): <ul style="list-style-type: none"> bortezomib 1,3 mg/m² s.c. w dniu: 1., 8., 15., 22.; cyklofosfamid 350 – 500 mg mg/m² p.o. w dniu: 1., 8., 15., 22. (250 mg/m² w przypadku eGFR <30 ml/min); deksametazon 20 mg i.v. lub p.o. w dniu: 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22., 23.; nisko dawkowany CyBorD (cykle 35-dniowe): <ul style="list-style-type: none"> bortezomib 1,0 mg/m² s.c. w dniu: 1., 8., 15., 22.; cyklofosfamid 350 – 500 mg mg/m² p.o. w dniu: 1., 8., 15., 22. (250 mg/m² w przypadku eGFR <30 ml/min); deksametazon 20 mg i.v. lub p.o. w dniu: 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22., 23. (w cyklu 1 deksametazon w d. 1. oraz 8., zwiększyć w przypadku dobrej tolerancji do dawek należnych w kolejnych cyklach); <p>Pozostałe zalecanie dotyczące stosowania CyBorD:</p> <ul style="list-style-type: none"> u chorych z wyjściowym odsetkiem klonalnych plazmacytów szpiku kostnego >10% przed autoHSCT zaleca się leczenie indukujące w postaci 2-4 cykli chemioterapii opartej na bortezomibie (CyBorD-cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon); sugerowane leczenie w grupie chorych pośredniego ryzyka potencjalnie kwalifikujących się do opóźnionej procedury autoHSCT jest schemat CyBorD umożliwiający późniejszą mobilizację komórek macierzystych, a także dobrze tolerowany i skuteczny u chorych z zajęciem nerek; 	<p>Poziom odpłatności: bezpłatnie;</p> <p>Talidomid Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce.</p> <p>Pomalidomid Program lekowy: B.54; Wskazanie: Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego (ICD10 C90.0) Poziom odpłatności: bezpłatnie;</p> <p>Wenetoklaks Program lekowy: B.103; Wskazanie: Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową wenetoklaksem (ICD10 C91.1)</p>

⁶ cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon

Wytyczne	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja ⁴	
		<ul style="list-style-type: none"> u chorych wysokiego ryzyka należy w pierwszym rzędzie (w miarę możliwości) rozważyć zredukowane schematy zawierające bortezomib (CyBorD) z uwagi na możliwość uzyskania szybkiego efektu terapeutycznego; 	Poziom odpłatności: bezpłatnie; <u>Bendamustyna</u> Wykaz leków refundowanych (chemioterapia): <ul style="list-style-type: none"> Wskazanie: leczenie m.in. szpiczaka mnogiego i nowotworów złośliwych z komórek plazmatycznych (ICD10 C90) oraz leczenie szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0) – załącznik C.67.; Poziom odpłatności: bezpłatnie;
PTOK 2020		<u>I linia leczenia</u> <ul style="list-style-type: none"> badania sugerują, że u chorych bez istotnej polineuropatii obwodowej i zaawansowanego zajęcia serca schematy zawierające bortezomib, szczególnie schemat CyBorD, powinny być preferowaną opcją leczenia [III, B]; u chorych niskiego ryzyka będącymi kandydatami do autoHSCT zaleca się leczenie indukujące przed autoHSCT wg schematu CyBorD, gdy klonalna liczba plazmocytów > 10% komórek szpiku kostnego lub chory odmawia autoHSCT w I linii leczenia; schemat to CyBorD preferowany jest u chorych pośredniego ryzyka niekwalifikujących się do autoHSCT w stadium I–IIIa w z zajęciem nerek oraz obecnością amp. 1q21, z zachowaniem możliwości mobilizacji komórek macierzystych; 	
ESH-ISA 2022		<ul style="list-style-type: none"> CyBorD jest najczęściej stosowanym schematem leczenia; preferowany jest cotygodniowy schemat dawkowania; cotygodniowy schemat dawkowania CyBorD jest dobrze tolerowany, nie powoduje istotnej mielosupresji, może być podawany z cyklofosfamidem doustnie lub dożylnie oraz nie wymaga dostosowania dawki do upośledzenia czynności nerek; CyBorD może być mniej skuteczny u chorych z klonem komórek plazmatycznych z translokacją chromosomalną; CyBorD jest rekomendowany jako alternatywne dla D-CyBorD leczenie u chorych z amyloidozą AL bez istotnej neuropatii, z wynikiem w klasyfikacji Mayo I-IIIa [stopień rekomendacji B, poziom dowodów IIA]; CyBorD z dostosowaniem dawki jest rekomendowany jako alternatywne dla D-CyBorD z dostosowaniem dawki leczenie u chorych z amyloidozą AL bez istotnej neuropatii, z wynikiem w klasyfikacji Mayo IIIb [stopień rekomendacji C, poziom dowodów IV]; leczenie skojarzone CyBorD jest alternatywnym leczeniem w amyloidozie związanej z IgM [stopień rekomendacji C, poziom rekomendacji IV]; standardowa terapia CyBorD jest stosowana w leczeniu chorych z ostrą lub przewlekłą niewydolnością nerek spowodowaną chorobami komórek plazmatycznych – szpiczakiem, amyloidozą AL lub innymi chorobami związanymi z monoklonalną gammopatią; <u>Nawrót choroby</u>	

Wytyczne	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja ⁴	
NCCN 2022		<ul style="list-style-type: none"> CyBorD jest rekomendowanym leczeniem u chorych z przedłużoną odpowiedzią na leczenie 1. linii po zastosowaniu inhibitorów proteasomu lub u chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami proteasomu [poziom rekomendacji B, stopień rekomendacji III]. 	
EMN 2018		<u>I linia leczenia</u> <ul style="list-style-type: none"> CyBorD jest rekomendowany w leczeniu I linii nowo rozpoznanych chorych kwalifikujących się i niekwalifikujących się do HSCT [2A] 	
PGS 2021		<u>I linia leczenia</u> <ul style="list-style-type: none"> należy rozważyć CyBorD u chorych pośredniego ryzyka z 1q21 lub niewydolnością nerek [1B]; w przypadku chorych niskiego ryzyka wg Mayo, kwalifikujących się do przeszczepienia należy rozważyć indukcję za pomocą CyBorD, jeśli naciek szpiku kostnego wynosi >10% [1B]. 	
PTOK 2020	BDex⁷	w przypadku nieuzyskania CR po autoHSCT należy rozważyć leczenie konsolidujące z zastosowaniem bortezomibu (m.in. BDex, bortezomib, deksametazon) rozpoczynane po 100 dniach od autoHSCT;	
NCCN 2022		<u>I linia leczenia</u> <ul style="list-style-type: none"> u chorych z grupy największego ryzyka toksyczności leczeniem z wyboru jest schemat BDex [III, B]; u chorych niskiego ryzyka będących kandydatami do autoHSCT zaleca się BDex jako leczenie podtrzymujące gdy po auto-HSCT nie uzyskano CR. 	
PGS 2021	BMDex⁸	<u>I linia leczenia oraz chorzy wcześniej leczeni</u> <ul style="list-style-type: none"> bortezomib ± deksametazon jest zalecany w I linii leczenia nowo rozpoznanych chorych kwalifikujących się i niekwalifikujących się do HSCT [2A]; bortezomib ± deksametazon jest terapią dla chorych wcześniej leczonych [2A]. 	
		<u>I linia leczenia</u> <ul style="list-style-type: none"> BMDex (cykle 1.-2. – 28 dniowe, cykle 3.-8. – 35 dniowe): <ul style="list-style-type: none"> bortezomib 1,3 mg/m² s.c. w dniu: 1., 4., 8, 11. (cykle 1-2)/w dniu: 1., 8., 15., 22. (cykle 3-8); melfalan 0,22 mg/kg m.c. p.o. w dniu: 1.-4.; deksametazon 40 mg i.v. lub p.o. w dniu: 1.-4.; 	

⁷ bortezomib, deksametazon

⁸ bortezomib, melfalan, deksametazon

Wytyczne	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja ⁴	
PTOK 2020		<p><u>I linia leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • preferowane leczenie w przypadku dFLC >180 mg/l u chorych z grupy pośredniego ryzyka niekwalifikujących się do autoHSCT w stadium I-IIIa; • coraz częściej stosuje się w I linii kombinacje zawierające bortezomib, najczęściej BMDex (bortezomib, melfalan, deksametazon); • z dotychczasowych analiz wynika, że bortezomib, skojarzony z melfalanem (schemat BMDex) wykazuje największą aktywność i szybkość działania; 	
ESH-ISA 2022		<ul style="list-style-type: none"> • BMDex jest jedyną terapią leczenia amyloidozy AL, która jest skuteczna w zakresie poprawy wskaźników przeżycia głównie u chorych z łagodną chorobą serca z wynikiem w klasyfikacji Mayo – II; • BMDex należy stosować ostrożnie u niektórych chorych, ze względu na możliwość wystąpienia neuropatii, kardiotoxyczności oraz toksyczności płucnej; • BMDex jest rekomendowany jako alternatywne dla D-CyBorD leczenie u chorych z amyloidozą AL bez istotnej neuropatii, z wynikiem w klasyfikacji Mayo I-IIIa [stopień rekomendacji A, poziom dowodów IA]; • BMDex z dostosowaniem dawki jest rekomendowany jako alternatywne dla D-CyBorD z dostosowaniem dawki leczenie u chorych z amyloidozą AL bez istotnej neuropatii, z wynikiem w klasyfikacji Mayo IIIb [stopień rekomendacji C, poziom dowodów IV]. <p><u>Nawrót choroby</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • BMDex jest rekomendowanym leczeniem u chorych z przedłużoną odpowiedzią na leczenie 1. linii po zastosowaniu inhibitorów proteasomu lub u chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami proteasomu [poziom rekomendacji B, stopień rekomendacji III]. 	
NCCN 2022		<ul style="list-style-type: none"> • BMDex jest rekomendowanym schematem leczenia I linii nowo rozpoznanych chorych niekwalifikujących się do HSCT [2A]; • BMDex jest terapią dla chorych wcześniej leczonych [2A]. • BMDex wydaje się najskuteczniejszą opcją u chorych z dużą różnicą między zaangażowanymi a niezaangażowanymi wolnymi łańcuchami lekkimi [1B] 	
EMN 2018		<p><u>I linia leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • należy rozważyć BMDex u chorych pośredniego ryzyka z neuropatią lub t (11;14); 	

Wytyczne	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja ⁴	
NCCN 2022	BLDex⁹	<u>I linia leczenia</u> <ul style="list-style-type: none"> BLDex jest rekomendowanym schematem leczenia I linii nowo rozpoznanych chorych kwalifikujących się i niekwalifikujących się do HSCT [2A]. 	
PGS 2021	MDex¹⁰	<u>I linia leczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> MDex (cykle 28-dniowe): <ul style="list-style-type: none"> melfalan 0,22 mg/kg m.c. p.o. w dniu: 1.-4.; deksametazon 40 mg i.v. lub p.o. w dniu: 1.-4.; 	
PTOK 2020		<u>I linia leczenia</u> <ul style="list-style-type: none"> w grupie pośredniego ryzyka za leczenie z wyboru uważano skojarzenie melfalanu z deksametazonem (preferowany w przypadku obecności polineuropatii oraz translokacji t(11:14)); u chorych z grupy największego ryzyka toksyczności leczeniem z wyboru jest zredukowany schemat MDex [III, B]; <u>Nawrót/oporność na leczenie</u> <ul style="list-style-type: none"> MDex lub auto-HSCT u chorych kwalifikujących się w przypadku nie stosowania leków alkilujących w I linii leczenia. 	
ESH-ISA 2022		<ul style="list-style-type: none"> MDex jest stosunkowo bezpieczną terapią u chorych kwalifikujących się do przeszczepu ASCT, z odsetkiem odpowiedzi hematologicznych do 76%, ale jest mniej skuteczny niż w skojarzeniu z BMDex. Stosowanie doustnego melfalanu i deksametazonu bez włączenia nowych leków uważa się obecnie za nieoptymalne u większości chorych; doustne leczenie MDex jest możliwą opcją terapeutyczną u chorych z neuropatią [stopień rekomendacji C, poziom dowodów IV]; <u>Nawrót choroby</u> <ul style="list-style-type: none"> MDex jest alternatywną rekomendowaną opcją leczenia u chorych z t(11;14) [poziom rekomendacji C, stopień rekomendacji IV]. 	
NCCN 2022		<u>I linia leczenia i chorzy wcześniej leczeni</u>	

⁹ bortezomib, lenalidomid, deksametazon

¹⁰ melfalan, deksametazon

Wytyczne	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja ⁴	
		<ul style="list-style-type: none"> MDex jest rekomendowanym schematem leczenia I linii nowo rozpoznanych chorych niekwalifikujących się do HSCT [2A]; MDex jest terapią dla chorych wcześniej leczonych [2A]; 	
EMN 2018		<p><u>I linia leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> należy rozważyć MDex u chorych pośredniego ryzyka z neuropatią lub t (11;14) [1B]; <p><u>Nawrót/oporność na leczenie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy niskiego ryzyka kwalifikujący się do przeszczepienia, wcześniej nieleczeni alkilatorami powinni rozważyć schemat MDex; chorzy pośredniego i wysokiego ryzyka, wcześniej nieleczeni alkilatorami, powinni rozważyć MDex. 	
PGS 2021		<ul style="list-style-type: none"> w grupie chorych pośredniego ryzyka znajdują się również chorzy potencjalnie kwalifikujący się do opóźnionej procedury autoHSCT w przypadku uzyskania wstępnej odpowiedzi hematologicznej i narządowej, dlatego nie zaleca się przekroczenia kumulatywnej dawki melfalanu 150 mg z uwagi na potencjalne trudności z mobilizacją komórek macierzystych; 	
PTOK 2020	Mel	<ul style="list-style-type: none"> preferowaną metodą leczenia u chorych z grupy niskiego ryzyka powikłań jest stosowanie HDMel (200 mg/m²) + autoHSCT [III, B]; kryteria klasyfikacji do HDMel + autoHSCT: <ul style="list-style-type: none"> wiek <65–70 lat; stan sprawności 0–2 wg WHO; skurczowe ciśnienie tętnicze >90 mm Hg; wydolność serca według NYHA I/II; frakcja wyrzutowa serca >45%; stężenie troponiny T <0,06 ng/ml; stężenie NT-proBNP <5000 ng/l; klirens kreatyniny >50 ml/min (z wyłączeniem chorych leczonych nerkozastępczo); pojemność dyfuzyjna dwutlenku węgla >50%; zajęcie <3 narządów; niektórzy eksperci sugerują kwalifikację chorych do HDMel + autoHSCT tylko w przypadku braku osiągnięcia przez chorych całkowitej remisji za pomocą chemioterapii I linii lub w nawrocie choroby [II, B]; procedurę HDMel + autoHSCT w amyloidozie AL można przeprowadzić bez terapii indukującej remisję ze względu na zwykle niewielką masę guza, niektóre badania wskazują jednak na korzyść wstępnej redukcji klonu nowotworowego za pomocą chemioterapii. W wypadku stosowania terapii indukującej przed autoHSCT nie powinna ona zawierać melfalanu; 	

Wytyczne	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja ⁴	
ESH-ISA 2022		<ul style="list-style-type: none"> melfalan wymaga dostosowania dawki i może być związany z nieprzewidywalną toksycnością hematologiczną u chorych z ciężką dysfunkcją nerek. 	
NCCN 2022		<ul style="list-style-type: none"> HDMel z HSCT jest terapią dla chorych wcześniej leczonych [2A]; dawkę melfalanu w ramach HSCT można dostosować na podstawie takich czynników, jak wiek, obecność/brak zajęcia serca i liczba zajętych narządów. Podejścia dostosowane do ryzyka nie były oceniane w badaniach z randomizacją [2A]; 	
EMN 2018		<u>I linia leczenia</u> <ul style="list-style-type: none"> chorym niskiego ryzyka, kwalifikującym się do przeszczepienia zaleca się Mel w dawce 200 mg/m². 	
PTOK 2020	CTD¹¹	<u>I linia leczenia</u> <ul style="list-style-type: none"> u chorych z grupy największego ryzyka toksyczności leczeniem z wyboru jest schemat CTD [III, B]. 	
PTOK 2020	MP¹²	<ul style="list-style-type: none"> u chorych z grupy największego ryzyka toksyczności leczeniem z wyboru jest klasyczny schemat MP [III, B]. 	
NCCN 2022	Pomalidomid/deksametazon	<ul style="list-style-type: none"> pomalidomid/deksametazon jest terapią dla chorych wcześniej leczonych [2A]; 	
ESH-ISA 2022	Wenetoklaks ± deksametazon	<ul style="list-style-type: none"> leczenie wenetoklaksem jest możliwą opcją terapeutyczną u chorych z neuropatią [stopień rekomendacji C, poziom dowodów IV]; <u>Nawrót choroby</u> <ul style="list-style-type: none"> wenetoklaks w monoterapii jest rekomendowaną opcją leczenia u chorych z t(11;14) [poziom rekomendacji B, stopień rekomendacji III]; wenetoklaks w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem jest alternatywną rekomendowaną opcją leczenia u chorych z t(11;14) [poziom rekomendacji C, stopień rekomendacji III]. 	
NCCN 2022		<ul style="list-style-type: none"> wenetoklaks t(11;14) ± deksametazon jest terapią dla chorych wcześniej leczonych [2A]; 	
PGS 2021	Bendamustyna	<u>Dalsze linie leczenia</u>	

¹¹ cyklofosfamid, talidomid, deksametazon

¹² melfalan, prednizon

Wytyczne	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja ⁴	
		<ul style="list-style-type: none"> skutecznym lekiem w nawrotowej amyloidozie AL jest bendamustyna. 	
PTOK 2020		<u>Nawrót/oporność na leczenie</u> <ul style="list-style-type: none"> bendamustyną u chorych opornych na bortezomib. 	
ESH-ISA 2022		<u>Nawrót choroby</u> <ul style="list-style-type: none"> bendamustyna z deksametazonem wykazuje dobre wskaźniki odpowiedzi klonalnej u ciężko leczonych chorych, ale obserwowana znaczna toksyczność hematologiczna uniemożliwia rutynowe stosowanie tego leku; w przypadku oporności na lenalidomid u chorych z nawrotową amyloidozą AL rekomendowanym alternatywnym leczeniem jest bendamustyna [poziom rekomendacji B, stopień rekomendacji IIa]. 	
NCCN 2022		<u>Dalsze linie leczenia</u> <ul style="list-style-type: none"> bendamustyna/deksametazon mogą być użyteczne w pewnych okolicznościach w kolejnych liniach leczenia [2A]; 	
EMN 2018		<u>Nawrót/oporność na leczenie</u> <ul style="list-style-type: none"> chorzy niskiego ryzyka kwalifikujący się do przeszczepienia, oporni na leczenie PI powinni rozważyć bendamustynę; chorzy pośredniego i wysokiego ryzyka, oporni na leczenie PI powinni rozważyć bendamustynę; 	
Przeciwciała monoklonalne			
ESH-ISA 2022	Rytuksymab	<ul style="list-style-type: none"> leczenie skojarzone rytuksymabu z bendamustyną jest preferowanym leczeniem w amyloidozie związanej z IgM [stopień rekomendacji B, poziom rekomendacji IIb]; leczenie skojarzone rytuksymabu z cyklofosfamidem i deksametazonem jest alternatywnym leczeniem w amyloidozie związanej z IgM [stopień rekomendacji C, poziom rekomendacji IV]; leczenie skojarzone rytuksymabu z bortezomibem i deksametazonem jest alternatywnym leczeniem w amyloidozie związanej z IgM [stopień rekomendacji C, poziom rekomendacji IV]. 	Rytuksymab Brak finansowania w ramach Programu lekowego: B.54, finansowanie w ramach Programu lekowego: B.33, B.75 a także wykazu C: C.51. Poziom odpłatności: bezpłatny
ESH-ISA 2022	Izatuksymab	<u>Nawrót choroby</u> <ul style="list-style-type: none"> izatuksymab jest rekomendowanym alternatywnym leczeniem u chorych leczonych wcześniej inhibitorami proteasomu, lecz nieleczonych daratumumabem [poziom rekomendacji C, stopień rekomendacji IV] 	Brak finansowania
Leczenie immunomodulujące (IMiDs, ang. immunomodulatory drugs)			

Wytyczne	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja ⁴	
PGS 2021	Lenalidomid	<ul style="list-style-type: none"> podstawę schematów terapeutycznych leczenia nawrotowej amyloidozy AL stanowią leki immunomodulujące tj. lenalidomid, w skojarzeniu ze steroidami lub rzadziej dodatkowo z lekami z innymi grup; u niektórych chorych z zajęciem nerek, szczególnie w starszym wieku, lenalidomid może prowadzić do pogorszenia ich funkcji i wzrostu białkomoczu; 	<p>Lenalidomid Program lekowy: B.54., B.84.; Wskazanie: Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD10 C90.0); Lenalidomid w leczeniu pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q (ICD10 D46) Poziom odpłatności: bezpłatnie;</p> <p>Pomalidomid Program lekowy: B.54; Wskazanie: Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD10 C90.0) Poziom odpłatności: bezpłatnie;</p>
PTOK 2020		<p><u>Nawrót/oporność na leczenie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> schematy oparte na lenalidomidzie u chorych opornych na bortezomib. 	
ESH-ISA 2022		<ul style="list-style-type: none"> u chorych na amyloidoze AL leczenie lenalidomidem należy rozpocząć od znacznego zmniejszenia dawki, ze względu na złe tolerowanie w pełnej dawce dobowej 25 mg (eskalacja w zależności od tolerancji); do częstych zdarzeń niepożądanych związanych z lenalidomidem u chorych na amyloidozę AL należą wysypki skórne, powikłania zakrzepowe, zakażenia, zmęczenie i pogorszenie funkcji nerek; leczenie skojarzone lenalidomidu z deksametazonem jest możliwą opcją terapeutyczną u chorych z neuropatią [stopień rekomendacji C, poziom dowodów IV]; IMiDs wymagają starannej oceny u chorych z wysokim ryzykiem krwawienia ze względu na złożoność bilansu ryzyka krwawienia i krzepnięcia oraz wyzwania związane ze stosowaniem profilaktyki przeciwzakrzepowej; terapia lenalidomidem była związana z rzadkimi przypadkami hepatotoksyczności o ciężkim nasileniu oraz z częściej występującym łagodnym zapaleniem wątroby; wśród IMiDs jedynie lenalidomid wymaga modyfikacji dawki w zależności od eGFR/CrCl u chorych wymagających dializoterapii; nie jest to konieczne w przypadku pomalidomidu i talidomidu. <p><u>Nawrót choroby</u></p> <ul style="list-style-type: none"> maksymalna tolerowana dawka lenalidomidu została ustalona jako 15 mg. Lenalidomid w skojarzeniu z cyklofosfamidem i deksametazonem, wykazuje wskaźnik odpowiedzi hematologicznej na poziomie około 60%, przy niskim CR. Schematy oparte na lenalidomidzie mogą być rozważane u chorych z neuropatią amyloidową; lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (± cyklofosfamidem) jest rekomendowanym leczeniem u chorych leczonych wcześniej inhibitorami proteasomu, lecz nieleczonych IMiDs [poziom rekomendacji B, stopień rekomendacji IIa] 	
NCCN 2022		<p><u>Dalsze linie leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> lenalidomid/ cyklofosfamid/ deksametazon jest terapią dla chorych wcześniej leczonych [2A]; chorzy z amyloidozą sercową powinni być uważnie monitorowani podczas leczenia lenalidomidem [2A]; 	

Wytyczne	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja ⁴	
		<ul style="list-style-type: none"> lenalidomid/ deksametazon jest terapią dla chorych wcześniej leczonych [2A]; 	
EMN 2018		<u>Nawrót/oporność na leczenie</u> <ul style="list-style-type: none"> chorzy niskiego ryzyka kwalifikujący się do przeszczepienia, oporni na leczenie PI powinni rozważyć lenalidomid; chorzy pośredniego i wysokiego ryzyka, oporni na leczenie PI powinni rozważyć lenalidomid; 	
PGS 2021	Pomalidomid	Nawrót choroby <ul style="list-style-type: none"> podstawę schematów terapeutycznych leczenia nawrotowej amyloidozy AL stanowią leki immunomodulujące tj. pomalidomid, w skojarzeniu ze steroidami lub rzadziej dodatkowo z lekami z innymi grup; pomalidomid charakteryzuje się szybkim działaniem i stanowi kolejną opcję terapeutyczną w przypadku oporności na leki alkilujące, inhibitory proteasomu oraz lenalidomid; 	
PTOK 2020		<u>Nawrót/oporność na leczenie</u> <ul style="list-style-type: none"> schematy oparte na pomalidomidzie u chorych opornych na bortezomib. 	
ESH-ISA 2022		<ul style="list-style-type: none"> pomalidomid wykazuje bezpieczniejszy profil nerkowy w porównaniu z lenalidomidem i przypuszcza się, że jest lepiej tolerowany u chorych z amyloidozą AL; leczenie pomalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem u chorych z nowo rozpoznaną AL wiąże się ze zwiększoną toksycznością i wczesnymi zgonami. <u>Nawrót choroby</u> <ul style="list-style-type: none"> maksymalna tolerowana dawka pomalidomidu została ustalona jako 4 mg. Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem wykazuje odpowiedź hematologiczną na poziomie 48%; w przypadku oporności na lenalidomid u chorych z nawrotową amyloidozą AL rekomendowanym leczeniem jest pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem [poziom rekomendacji B, stopień rekomendacji IIa]. 	
		<u>Nawrót/oporność na leczenie</u> <ul style="list-style-type: none"> chorzy niskiego ryzyka kwalifikujący się do przeszczepienia, oporni na leczenie PI powinni rozważyć pomalidomid; chorzy pośredniego i wysokiego ryzyka, oporni na leczenie PI powinni rozważyć pomalidomid; 	
EMN 2018			<u>Nawrót/oporność na leczenie</u> <ul style="list-style-type: none"> chorzy niskiego ryzyka kwalifikujący się do przeszczepienia, oporni na leczenie PI powinni rozważyć pomalidomid; chorzy pośredniego i wysokiego ryzyka, oporni na leczenie PI powinni rozważyć pomalidomid;

Wytyczne	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja ⁴	
Inhibitory proteasomu drugiej generacji			
PGS 2021	Karfilzomib	<u>Dalsze linie leczenia</u> <ul style="list-style-type: none"> w przypadku leczenia karfilzomibem należy zachować szczególną ostrożność u chorych z zajęciem serca, a w przypadku dostępności innych opcji terapeutycznych rozważyć alternatywne schematy chemioterapii; 	<p>Karfilzomib Program lekowy: B.54 Wskazanie: Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD10 C90.0) Poziom odpłatności: bezpłatnie;</p> <p>Iksazomib Program lekowy: B.54 Wskazanie: Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD10 C90.0) Poziom odpłatności: bezpłatnie;</p>
ESH-ISA 2022		<ul style="list-style-type: none"> toksyczność sercowo-naczyniowa karfilzomibu ogranicza jego stosowanie u chorych z amyloidozą AL, gdy dostępne są inne opcje terapeutyczne; karfilzomib jest bezpieczny u chorych z nowo rozpoznaną amyloidozą AL i neuropatią obwodową; karfilzomib w skojarzeniu z talidomidem i deksametazonem jest bezpieczny u chorych z nawrotową amyloidozą AL; leczenie karfilzomibem w skojarzeniu z deksametazonem jest możliwą opcją terapeutyczną u chorych z neuropatią [stopień rekomendacji C, poziom dowodów IV]; <u>Nawrót choroby</u> <ul style="list-style-type: none"> istnieją obawy dotyczące bezpieczeństwa karfilzomibu, stosowanego u chorych z nawrotem choroby, zwłaszcza w przypadku chorób serca i nerek. Zaleca się ostrożne dawkowanie i ścisłe monitorowanie leku. Stosowanie karfilzomibu może być korzystne u chorych z objawami neuropatii. 	
NCCN 2022		<u>Dalsze linie leczenia</u> <ul style="list-style-type: none"> karfilzomib w amyloidzie innej niż sercowa ± deksametazon jest terapią dla chorych wcześniej leczonych [2A]; karfilzomib może potencjalnie powodować toksyczność sercową i płucną, szczególnie u chorych w podeszłym wieku [2A]; karfilzomib może być stosowany raz lub dwa razy w tygodniu, w różnych dawkach [2A]; 	
PGS 2021	Iksazomib	<u>Dalsze linie leczenia</u> <ul style="list-style-type: none"> iksazomib jest bardzo dobrze tolerowany i skuteczny, szczególnie u chorych bez wcześniejszej ekspozycji na bortezomib; 	
PTOK 2020		<u>Nawrót/oporność na leczenie</u> <ul style="list-style-type: none"> schematy oparte na iksazomibie w przypadku nie stosowania inhibitorów proteasomu w I linii leczenia. 	
ESH-ISA 2022		<ul style="list-style-type: none"> Iksazomib charakteryzuje się mniejszą neurotoksycznością w porównaniu z bortezomibem; 	

Wytyczne	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja ⁴	
		<ul style="list-style-type: none"> • Iksazobmib w skojarzeniu z deksametazonem wykazuje skuteczność w zakresie wydłużenia czasu do pogorszenia stanu narządów, zgonu, progresji przeżycia wolnego od progresji choroby oraz wydłużenia czasu do zmiany terapii; <p><u>Nawrót choroby</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • iksazomib może być użytecznym środkiem w nawrocie choroby, przy jednocześnie dobrej tolerancji leku, z minimalną neuropatią. Może być on również stosowany w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem u chorych z nawrotem choroby; • iksazomib w skojarzeniu z deksametazonem jest rekomendowanym leczeniem u chorych z przedłużoną odpowiedzią na leczenie 1. linii po zastosowaniu inhibitorów proteasomu lub u chorych nieleczonych wcześniej inhibitorami proteasomu [poziom rekomendacji A, stopień rekomendacji Ib]; • iksazobmib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem jest rekomendowanym alternatywnym leczeniem u chorych leczonych wcześniej inhibitorami proteasomu, lecz nieleczonych IMiDs [poziom rekomendacji B, stopień rekomendacji IIb]. 	
NCCN 2022		<p><u>Chorzy wcześniej leczeni</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • iksazomib ± deksametazon jest terapią dla chorych wcześniej leczonych [2A]; • iksazomib/ lenalidomid/ deksametazon jest terapią dla chorych wcześniej leczonych [2A]; 	
EMN 2018		<p><u>Nawrót/oporność na leczenie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy niskiego ryzyka kwalifikujący się do przeszczepienia, wcześniej nieleczeni PI powinni rozważyć iksazomib; • chorzy pośredniego i wysokiego ryzyka, wcześniej nieleczeni PI powinni rozważyć iksazomib; 	
Terapie działające bezpośrednio na proces amyloidogenezy i złoży amyloidu			
PGS 2021	Doksycyklina	<ul style="list-style-type: none"> • doksycyklina należy do cząsteczek zapobiegających tworzeniu lub wywołujących resorpcję istniejących złogów amyloidu; • doksycyklinę stosuje się w dawce 2x100 mg/d, przewlekle, równolegle do chemioterapii, zwykle co najmniej przez pierwsze 12 miesięcy trwania choroby; 	<p><u>Doksycyklina</u></p> <p>Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; • Poziom odpłatności: 50%
EMN 2018		<ul style="list-style-type: none"> • agregacji nieprawidłowo sfałdowanych łańcuchów lekkich można zapobiec przez stosowanie doksycykliny; 	
Pozostałe			
ESH-ISA 2022	Ibrutinib	<ul style="list-style-type: none"> • leczenie skojarzone rytuksymabu z/bez rytuksymabu jest alternatywnym leczeniem w amyloidozie związanej z IgM [stopień rekomendacji C, poziom rekomendacji IV]. 	Ibrutinib

Wytyczne	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja ⁴	
			<p>Brak finansowania w ramach Programu lekowego: B.54, finansowanie w ramach Programu lekowego: B.92</p> <p>Wskazanie: Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD 10: C91.1)</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatnie</p>
Przeszczepienie			
PGS 2021	HSCT	<ul style="list-style-type: none"> • bezpieczne i skuteczne postępowanie z wyboru u chorych <u>niskiego</u> ryzyka; • kryteria kwalifikujące do autoHSCT: <ul style="list-style-type: none"> • wiek <65-70 lat; • stan sprawności 0-2 wg WHO; • skurczowe ciśnienie tętnicze >90 mmHg; • wydolność serca: NYHA I/II; • frakcja wyrzutowa serca >45%; • stężenie troponiny T <0,06 ng/ml; • stężenie NT-proBNP <5 000 ng/l; • klirens kreatyniny >30 ml/min (z wyłączeniem chorych leczonych nerkozastępczo); • pojemność dyfuzyjna dwutlenku węgla >50%; • zajęcie narządowe: <3; • w ramach procedury autoHSCT stosuje się standardowe kondycjonowanie MEL200. Zabieg można wykonać bez wstępnej chemioterapii (wyjątek stanowią chorzy z wyjściowym odsetkiem klonalnych plazmocytów szpiku kostnego >10% przed autoHSCT); • chorzy pośredniego ryzyka (ok. 70% chorych z nowo rozpoznaną amyloidozą AL) nie kwalifikują się do autoHSCT; • procedura autoHSCT może być rozważona jako metoda leczenia nawrotu amyloidozy, jeżeli nie stwierdza się przeciwwskazań do takiego postępowania; 	<p>autoHSCT</p> <p>JGP: S21 Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych;</p> <p>Przeszczepienie narządów</p> <p>JGP: L97 Przeszczepienie nerki i trzustki</p>
ESH-ISA 2022		<ul style="list-style-type: none"> • procedura autologicznego SCT jest preferowanym leczeniem w amyloidozie związanej z IgM [stopień rekomendacji B, poziom rekomendacji IIb] 	

Wytyczne	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja ⁴	
NCCN 2022		<ul style="list-style-type: none"> u chorych z bardzo małym obciążeniem nowotworowym terapia indukcyjna może nie być wymagana. Jeśli chory nie jest kandydatem do SCT w momencie rozpoznania, należy dokonać ponownej oceny po rozpoczęciu leczenia systemowego [2A]; chorzy kwalifikujący się do HSCT mogą zdecydować się na pobranie komórek macierzystych i opóźnienie HSCT na późniejszą linię leczenia [2A]. 	
EMN 2018		<p><u>I linia leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w przypadku chorych niskiego ryzyka wg Mayo, kwalifikujących się do przeszczepienia należy rozważyć indukcyjną za pomocą CyBorD, jeśli naciek szpiku kostnego wynosi >10%, a następnie terapię melfalanem w wysokich dawkach z ASCT [1B]; w przypadku chorych niskiego ryzyka wg Mayo jeśli uzyskana odpowiedź jest mniejsza niż CR, należy rozważyć bortezomib po ASCT [1B]; <p><u>Nawrót/oporność na leczenie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy niskiego ryzyka kwalifikujący się do przeszczepienia, wcześniej nieleczeni alkilatorami powinni rozważyć ASCT; chorzy pośredniego i wysokiego ryzyka, kwalifikujący się do przeszczepienia i wcześniej nieleczeni alkilatorami, powinni rozważyć ASCT. 	
PGS 2021	Przeszczepienie narządów	<ul style="list-style-type: none"> przeszczepienie nieodwracalnie uszkodzonego narządu w przebiegu amyloidozy AL może być rozważane po uzyskaniu, co najmniej VGPR; przeszczepienie serca z powodu jego niewydolności w przebiegu amyloidozy AL wydłuża OS, ale jest możliwe do wykonania jedynie u młodych chorych; przeszczepienie nerki u chorych na amyloidozę AL jest leczeniem wydłużającym OS i poprawiającym jego jakość; wyniki leczenia przeszczepieniem wątroby w zaawansowanej amyloidozy AL są złe. Roczny i 5-letni OS wynosi odpowiednio 33% i 22%; 	
NCCN 2022		<ul style="list-style-type: none"> przeszczepienie narządów, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (u chorych z nowo rozpoznaną chorobą); 	
EMN 2018		<ul style="list-style-type: none"> należy zastosować przeszczepienie narządów u chorych z uszkodzeniem narządów końcowych, którzy osiągnęli CR; 	
Leczenie wspomagające			
PGS 2021	Ogółem	<ul style="list-style-type: none"> leczenie wspomagające w okresie chemioterapii oraz po jej zakończeniu jest kluczowe dla ograniczenia powikłań i optymalnej ochrony funkcji zajętych narządów, szczególnie serca i nerek; 	Gabapentyna

Wytyczne	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja ⁴	
		<ul style="list-style-type: none"> szczególnie istotne jest odpowiednie leczenie restrykcyjnej niewydolności serca, w którym podstawą terapii są leki moczopędne; należy pamiętać, że leki z grup inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę, blokerów kanałów wapniowych i beta blokerów, mogą znacznie pogarszać stan kliniczny chorego poprzez powodowanie głębokich hipotonii w mechanizmie nadwrażliwości wynikającym z utajonego zajęcia autonomicznego układu nerwowego. Dlatego leki z tych grup powinny być stosowane tylko w przypadku bezwzględnych wskazań, a leczenie rozpoczynane od możliwie najmniejszej dawki i ściśle monitorowane; zaleca się ograniczenie spożycia soli oraz stosowanie diuretyków i monitorowanie masy ciała; w leczeniu polineuropatii stosuje się gabapentynę oraz pregabalinę; w przypadku hipotensji można rozważyć leczenie midodryną i stosowanie pończoch uciskowych, omdlenia na tle zaburzeń rytmu serca wymagają rozważenia wszczęcia układu stymulującego serca; przewlekłe biegunki mogą odpowiadać na leczenie oktreotydem; wykazano, że odpowiednia opieka dietetyka przekłada się na poprawę jakości życia oraz stanowi dodatkowo korzystny czynnik rokowniczy; 	<p>Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wskazanie: padaczka oporna na leczenie; Wskazanie pozarejestacyjne: ból inny niż określony w ChPL - leczenie wspomagające u chorych na nowotwory; Poziom odpłatności: ryczałt; <p>Pregabalina</p> <p>Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wskazanie: leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym; Wskazanie pozarejestacyjne: neuropatia u dzieci do 18 roku życia; Poziom odpłatności: ryczałt;
PTOK 2020		<ul style="list-style-type: none"> ze względu na bardzo istotną rolę odpowiedniego postępowania wspomagającego leczenie wymaga udziału wielodyscyplinarnego zespołu obejmującego dodatkowo: kardiologa, nefrologa, neurologa i gastroenterologa lub dostęp do konsultantów tych specjalności powinien być ułatwiony; 	
EMN 2018		<ul style="list-style-type: none"> zalecenia/leczenie wspomagające u chorych z pierwotną układową amyloidozą AL.: <ul style="list-style-type: none"> ograniczenie soli i kontrola masy ciała; diuretyki - nie zmniejszają objętości wewnątrznaczyniowej; inhibitory ACE powinny być stosowane w najmniejszej dawce z zachowaniem ostrożności z powodu niedociśnienia; stosowanie pończoch uciskowych w związku z niedociśnieniem; midodryna w związku z niedociśnieniem; stymulatory serca u chorych z nawracającymi omdleniami spowodowanymi arytmia (stosowanie wszczepialne kardiowertero-defibrylatory serca pozostaje kontrowersyjne); amiodaron jako lek antyarytmiczny, należy unikać digoksyny; należy zapewnić wsparcie w kwestii odżywiania; należy stosować oktreotydy w przypadku biegunki; w przypadku bólu neuropatycznego należy zastosować gabapentynę lub pregabalinę; należy zastosować przeszczepienie narządów u chorych z uszkodzeniem narządów końcowych, którzy osiągnęli CR; urządzenia wspomagające pracę lewej komory mogą służyć jako leczenie poprzedzające dla kandydatów do przeszczepienia serca 	<p>Midodryna</p> <p>Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce.</p> <p>Oktreotydy</p> <p>Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wskazanie: m.in. akromegalia; Wskazanie pozarejestacyjne: hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w

Wytyczne	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Terapia	Populacja ⁴	
			<p>ChPL; objawy hipersekcji występujące w przebiegu nowotworów neuroendokrynych innych niż określone w ChPL;</p> <ul style="list-style-type: none"> Poziom odpłatności: ryczałt; <p>Wykaz leków refundowanych (chemioterapia):</p> <ul style="list-style-type: none"> Wskazanie: m.in. leczenie zaburzeń wewnątrzwydzielniczych, nieokreślonych oraz przysadki (nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze gruczołów wydzielania wewnętrznego) – załącznik C.45.a oraz C.45.b; Poziom odpłatności: bezpłatnie <p>Amiodaron</p> <p>Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; Poziom odpłatności: ryczałt; <p>Digoksyna</p> <p>Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce.</p>

PTOK 2020

Siła rekomendacji

A – wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce

B – wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce

C – wskazania określone indywidualnie

Poziom dowodów

I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją

II – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)

III – dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych

IV – dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce lub/i opiniach ekspertów

ESH-ISA 2022

Poziom dowodów i stopień rekomendacji:

Poziom dowodów: Ia, stopień rekomendacji: A – dowody pochodzące z metaanalizy randomizowanych badań kontrolowanych

Poziom dowodów: Ib, stopień rekomendacji: A – dowody pochodzące z co najmniej jednego randomizowanego badania kontrolowanego

Poziom dowodów: IIa, stopień rekomendacji: B – dowody uzyskane z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania nierandomizowanego, w tym badań fazy II i badań kontrolnych

Poziom dowodów: IIb, stopień rekomendacji: B – dowody uzyskane z co najmniej jednego innego rodzaju dobrze zaprojektowanego badania quasi-eksperymentalnego, tj. badania bez planowanej interwencji, w tym badań obserwacyjnych

Poziom dowodów: III, stopień rekomendacji: B – dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanych, nieeksperymentalnych badań opisowych. Dowody uzyskane z metaanalizy, randomizowanych badań kontrolowanych lub badań II fazy, które są opublikowane jedynie w formie abstraktu

Poziom dowodów: IV, stopień rekomendacji: C – dowody uzyskane z raportów komisji ekspertów lub opinii i/lub doświadczenia klinicznego uznanych autorytetów

NCCN 2022

Siła rekomendacji:

1 – oparta na dowodach wysokiej jakości, jednogłówna zgodność NCCN do zasadności rekomendacji

2A – oparta na dowodach niższej jakości, jednogłówna zgodność NCCN do zasadności rekomendacji

2B – oparta na dowodach niższej jakości, zasadność rekomendacji oparta na konsensusie NCCN

3 – oparta na dowodach o dowolnym poziomie, brak zgodności NCCN co do zasadności rekomendacji

Preferowane interwencje – interwencje, które opierają się na najwyższej skuteczności, bezpieczeństwie i dowodach oraz, w stosownych przypadkach, przystępności cenowej

Inne rekomendowane interwencje – inne interwencje, które mogą być nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne lub oparte na mniej dojrzałych danych lub znacznie mniej dostępne w celu uzyskania podobnych wyników

Interwencje użyteczne w określonych okolicznościach – inne interwencje, które mogą być stosowane w wybranych populacjach chorych (określone z zaleceniem)

EMN 2018

Siła rekomendacji

1 – dowody zdecydowanie sugerują, że korzyści z procedury przewyższają potencjalne ryzyko lub ryzyko związane z procedurą przewyższają potencjalne korzyści

2 – dowody sugerują, że korzyści i ryzyko zabiegu są dobrze wyważone lub niepewne

Poziom dowodów

A – spójne dowody z przeglądów systemowych wysokiej jakości badań RCT lub wysokiej jakości badań obserwacyjnych

B – dowody z badań RCT i obserwacyjnych z ważnymi wadami metodologicznymi

C – dowody z badań RCT i obserwacyjnych z poważnymi wadami metodologicznymi lub innych źródeł dowodów (np. seria przypadków)

3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

W celu zweryfikowania praktyki klinicznej w Polsce przeprowadzono badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych w leczeniu nowo rozpoznanej amyloidozy łańcuchów lekkich (AL).

Następnie zgromadzone informacje poddano dyskusji w ramach spotkania doradczego (ang. *Advisory Board*) w kontekście zapisów proponowanego Programu lekowego definiującego populację docelową dla analizowanej interwencji.

Wynikiem powyższych działań było wypracowanie Stanowiska Ekspertów Klinicznych dotyczącego populacji docelowej oraz wyboru komparatorów dla leku daratumumab stosowanego w skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich (AL).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

¹³ kolejność nazwisk przedstawiono w porządku alfabetycznym. Numery ankiet, które załączono oddzielnie nie stanowią przypisania do nich odpowiednich nazwisk z niniejszej listy

3.7.3. Niezaspokojona potrzeba kliniczna

Amyloidoza AL jest rzadką i nieuleczalną chorobą, która wiąże się ze znaczną chorobowością i złym rokowaniem chorych [CADTH 2021]. Złogi, które odkładają się pozakomórkowo w tkankach w formie amyloidu powodują postępującą niewydolność zajętych narządów (m.in. serca, nerek, wątroby) i bezpośrednio lub pośrednio przyczyniają się do zgonu chorych [Palladini 2012, PTOK 2020].

Objawy i powikłania związane z amyloidozą AL zależą od liczby i rodzajów zajętych chorobowo układów narządów oraz czasu pomiędzy wystąpieniem objawów a zainicjowaniem leczenia [Bayliss 2017]. Chorzy doświadczają znacznego obciążenia, które może prowadzić do upośledzenia codziennego funkcjonowania. Amyloidoza AL może prowadzić do odczuwania przez chorych niepokoju, frustracji czy depresji, ponieważ zmagają się oni z doświadczeniem powagi i rzadkością dotykającej ich choroby [Bayliss 2017]. Dodatkowo, chorzy doświadczają wielu innych dolegliwości takich jak: zmęczenie, zespół cieśni nadgarstka, wczesna sytość, utrata masy ciała, zaparcia czy biegunki. Wszystkie te objawy mają wpływ na ich jakość życia [IAF 2020].

Ze względu na niespecyficzny charakter objawów, początkowe rozpoznanie amyloidozy AL może nastąpić nawet po kilku miesiącach, a w przypadku niektórych chorych nawet po ponad roku od wystąpienia objawów [Cook 2020, Roccatello 2020]. Równocześnie wczesne rozpoznanie oraz wdrożenie leczenia wpływa na poprawę rokowania chorych [Bayliss 2017].

Stosowane podejście terapeutyczne w leczeniu amyloidozy AL, a także sposób oceny skuteczności leczenia opiera się na podejściu stosowanym w leczeniu szpiczaka mnogiego, a rokowanie u chorych jest ściśle i bezpośrednio uzależnione od skuteczności terapii w powstrzymaniu wytwarzania monoklonalnych łańcuchów lekkich. Blokowanie procesu prowadzącego do końcowych uszkodzeń narządów uzyskanie może prowadzić do częściowej odpowiedzi hematologicznej lub stabilnej choroby i tym samym może nie przynosić realnych korzyści klinicznych, ponieważ trwająca produkcja łańcucha lekkiego może prowadzić do dalszego uszkodzania narządów. [Palladini 2012, EMA EPAR 2021].

Niestety stosowanie obecnie dostępnych w leczeniu amyloidozy AL terapii wiąże się z wieloma ograniczeniami. Przykładowo, w przypadku ASCT są to ograniczenia związane z wykonalnością procedury oraz wysokim odsetkiem zgonów. Z kolei w przypadku stosowania leków immunomodulujących kluczowym ograniczeniem jest toksyczność. Schematy oparte na talidomidzie i lenalidomidzie są związane z występowaniem ciężkich działań niepożądanych, w tym bradykardią, omdleniami i niewydolnością nerek. W przypadku leczenia karfilzomibem należy zachować szczególną ostrożność u chorych z zajęciem serca, a w przypadku dostępności innych opcji terapeutycznych rozważyć alternatywne schematy chemioterapii. Chociaż melfalan w wysokich dawkach w skojarzeniu z ASCT wykazuje wysoką skuteczność, tylko niewielka część chorych może zostać zakwalifikowana do tego leczenia (~20%), jednocześnie wiąże się ono ze znacznie wyższą śmiertelnością związaną z leczeniem w stosunku do chorych na szpiczaka mnogiego, u których to leczenie również się stosuje [EMA EPAR 2021].

Stosowane w amyloidozie AL schematy leczenia dla szpiczaka mnogiego wykazują podobne lub słabsze odpowiedzi hematologiczne w porównaniu do chorych leczonych z powodu szpiczaka, są jednak związane z wyższymi wskaźnikami toksyczności. Chociaż schemat CyBorD jest obecnie uważany za standard opieki, niektóre podgrupy chorych (tj. ze stopniem III niewydolności serca, dFLC >180 mg/l i t(11;14)) nadal uzyskują niewystarczające efekty zdrowotne [EMA EPAR 2021].

W związku z powyższym istnieje niezaspokojona potrzeba związana z dostępem chorych do skutecznych metod leczenia, które zapewniają lepszą jakość życia, tak by chorzy mogli wykonywać codzienne czynności, bez wyniszczających zdarzeń niepożądanych. Brak jest skutecznych, zatwierdzonych przez FDA czy EMA opcji terapeutycznych, zatwierdzonych schematów leczenia czy optymalnego leczenia amyloidozy AL [Palladini 2012, CADTH 2021, EMA EPAR 2021].

Odpowiedzią na tą niezaspokojoną potrzebę leczenia jest daratumumab stosowany w skojarzeniu ze schematem CyBorD, który zapewnia skuteczne leczenie, mogące zapobiegać lub opóźnić niekorzystne konsekwencje choroby związane z uszkodzeniem narządów i utrzymać dobrą jakość życia chorych. Daratumumab w skojarzeniu z CyBorD wykazuje pozytywny stosunek korzyści do ryzyka u chorych z nowo rozpoznaną amyloidozą AL i zajęciem jednego lub więcej narządów oraz możliwy do kontrolowania profil bezpieczeństwa [CADTH 2021, EMA EPAR 2021].

4. Interwencja – daratumumab

Produkt leczniczy DARZALEX® po raz pierwszy został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 20 maja 2016 roku w leczeniu szpiczaka mnogiego. Rejestrację w leczeniu nowo zdiagnozowanej amyloidozy AL u dorosłych chorych uzyskał 21 czerwca 2021 roku.

Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Janssen-Cilag International NV.

DARZALEX® w analizowanym wskazaniu dostępny jest w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych w dawce 1 800 mg.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 7.
Charakterystyka produktu leczniczego DARZALEX®

<p>Kod ATC¹⁴</p>	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, inhibitory CD38 (klaster różnicowania 38), kod ATC: L01FC01.</p>
<p>Działanie leku</p>	<p>Daratumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1k, które łączy się z białkiem CD38, występującym w dużej ilości na powierzchni komórek nowotworowych szpiczaka mnogiego, a także w różnych ilościach na innych typach komórek i tkanek. Białko CD38 ma wiele funkcji, tj.: receptora pośredniczącego w adhezji komórek, przekazywania 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, powodując śmierć komórek nowotworowych za pośrednictwem układu immunologicznego. Badania te wskazują, że DAR 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 DAR zmniejsza liczbę komórek supresorowych pochodzenia szpikowego (CD38+MDSCs), regulatorowych komórek T (CD38+Tregs) i komórek B (CD38+Bregs). Komórki T (CD3+, CD4+ i CD8+) również wykazują 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. Sekwencjonowanie DNA receptora komórek T potwierdziło, że podczas terapii DAR 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, modulował aktywność enzymatyczną CD38, hamując aktywność cyklazy i stymulując aktywność hydrolazy.</p>
<p>Zarejestrowane wskazanie</p>	<p>Produkt leczniczy DARZALEX® jest wskazany w skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich (AL).</p>
<p>Dawkowanie i sposób przyjmowania</p>	<p><u>Schemat dawkowania w skojarzeniu z bortezomibem, cyklofosfamidem i deksametazonem (schemat z cyklami 4-tygodniowymi)</u></p> <p>Zalecana dawka wynosi 1 800 mg (s.c.) podawana w czasie około 3-5 minut:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tygodnie 1. do 8.: raz w tygodniu (w sumie 8 dawek); • tygodnie 9. do 24.: co 2 tyg. (w sumie 8 dawek); pierwszą dawkę schematu dawkowania co 2 tygodnie podaje się w 9. tygodniu; • od tygodnia 25. do progresji choroby: co 4 tyg.; pierwszą dawkę schematu dawkowania co 4 tyg. podaje się w 25. tygodniu. <p><i>Pominięcie dawki</i></p> <p>W razie pominięcia zaplanowanej dawki, należy podać ją tak szybko jak to możliwe, a schemat dawkowania należy odpowiednio dostosować, utrzymując odstępy pomiędzy dawkami.</p> <p><i>Modyfikacje dawki</i></p> <p>Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego DARZALEX®. W razie toksyczności hematologicznej może być konieczne opóźnienie podania dawki, by umożliwić powrót liczby krwinek do normy.</p>

¹⁴ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

W badaniach klinicznych nie była wymagana modyfikacja szybkości ani dawki produktu leczniczego DARZALEX®, roztworu do wstrzykiwań podskórnych, w celu opanowania IRR.

Produkty lecznicze zalecane do jednoczesnego stosowania

Produkty lecznicze podawane przed wstrzyknięciem

W celu zmniejszenia ryzyka IRR należy wszystkim chorym, na 1-3 godzin przed każdym podaniem produktu leczniczego DARZALEX®, podać:

- kortykosteroid (długodziałający lub o średnim czasie działania):
 - monoterapia: metyloprednizolon 100 mg (lub lub równoważną dawkę innego kortykosteroidu). Po drugim wstrzyknięciu dawkę kortykosteroidu można zmniejszyć do 60 mg metyloprednizolonu;
 - terapia skojarzona: deksametazon 20 mg (lub odpowiednik), podawany przed każdym wstrzyknięciem. Jeśli w schemacie podstawowym znajduje się deksametazon, jego dawka terapeutyczna będzie zastępować premedykację w dniach podania DAR. Nie należy podawać dodatkowych kortykosteroidów, wchodzących w skład schematu podstawowego (np. prednizonu), w dniach podania DAR, jeśli chory otrzymał deksametazon (lub odpowiednik) w premedykacji;
- leki przeciwbólowe (paracetamol 650-1 000 mg);
- leki przeciwhistaminowe (doustnie lub dożylnie difenhydramina 25-50 mg lub lek równoważny).

Produkty lecznicze podawane po wstrzyknięciu

W celu zmniejszenia ryzyka późnych IRR po wstrzyknięciu należy podać:

- monoterapia: przez dwa dni, po każdym wstrzyknięciu (zaczynając od dnia po wstrzyknięciu DAR) należy podawać doustny kortykosteroid (20 mg metyloprednizolonu lub równoważną dawkę kortykosteroidu o średnim czasie działania lub długodziałającego, zgodnie z lokalnymi standardami);
- terapia skojarzona: należy rozważyć podanie małej dawki doustnego metyloprednizolonu (≤ 20 mg) lub odpowiednika, dzień po wstrzyknięciu produktu leczniczego DARZALEX®. Jeśli dzień po wstrzyknięciu produktu leczniczego DARZALEX® podawany jest kortykosteroid wchodzący w skład schematu podstawowego (np. deksametazon, prednizon), podanie dodatkowych produktów leczniczych po infuzji może nie być konieczne.

Jeśli po pierwszych 3 wstrzyknięciach chory nie doświadcza istotnych IRR, można przerwać stosowanie kortykosteroidów podawanych po wstrzyknięciu (z wyłączeniem kortykosteroidów ze schematu podstawowego).

U chorych z przewlekłą chorobą obturacyjną płuc w wywiadzie, należy rozważyć zastosowanie po wstrzyknięciu krótko- i długodziałających leków rozszerzających oskrzela oraz wziewnych kortykosteroidów. Według uznania lekarza, po pierwszych 4 wstrzyknięciach, jeśli chory nie doświadcza istotnych IRR, można rozważyć odstawienie leków wziewnych.

Sposób podania

Produkt leczniczy DARZALEX® roztwór do wstrzykiwań podskórnych, nie jest przeznaczony do podawania dożylnego i powinien być podawany wyłącznie we wstrzyknięciu podskórnym, w dawkach zalecanych dla tej drogi podawania.

Aby uniknąć zatkania się igły, należy umieścić ją lub zestaw do infuzji podskórnej na strzykawce bezpośrednio przed wstrzyknięciem.

Należy wstrzykiwać 15 ml roztworu DARZALEX® do wstrzykiwań podskórnych do tkanki podskórnej brzucha w odległości około 7,5 cm w prawo lub lewo od pępka przez około 3-5 minut. Nie należy wstrzykiwać roztworu w inne miejsca

	<p>ciała. Miejsca wstrzyknięć należy zamieniać naprzemiennie przy kolejnych wstrzyknięciach.</p> <p>Produktu leczniczego DARZALEX® nigdy nie należy wstrzykiwać w miejsca, w których skóra jest zaczerwieniona, zasiniona, wrażliwa, stwardniała lub w miejsca, gdzie występują blizny.</p> <p>Należy wstrzymać lub spowolnić szybkość podawania, jeśli chory odczuwa ból. W przypadku, gdy ból nie zmniejsza się po spowolnieniu wstrzyknięcia, można wybrać drugie miejsce wstrzyknięcia po przeciwnej stronie brzucha, aby podać resztę dawki.</p> <p>Informacje dotyczące stosowania leków podstawowych w schemacie D+CyBoRD</p> <p>Leczenie powinno być podawane w następującej kolejności: premedykacja deksametazonem → daratumumab → cyklofosfamid → bortezomib → pozostała dawka deksametazonu [ANDROMEDA].</p> <p>Leczenie podstawowe w schemacie D+CyBoRD stosuje się w następujący sposób:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cyklofosfamid p.o. lub i.v. w dawce 300 mg/m² (max. dawka tygodniowa 500 mg), podawany cotygodniowo (w dniu 1., 8., 15. i 22.) w każdym 28-tygodniowym cyklu, przez max. 6 cykli; • bortezomib s.c. w dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała, podawany cotygodniowo (w dniu 1., 8., 15. i 22.) w każdym 28-tygodniowym cyklu, przez max. 6 cykli; • deksametazon p.o. lub i.v. w dawce 40 mg/tydzień (w dniu 1., 8., 15. i 22) przez max. 6 cykli [ANDROMEDA].
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>Program lekowy: <i>Leczenie dorosłych chorych z nowo rozpoznaną układową amyloidozę łańcuchów lekkich (AL) (ICD10 E85.81).</i></p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Produkt leczniczy DARZALEX® powinien być podawany przez wykwalifikowanego pracownika opieki zdrowotnej, a pierwsza dawka powinna zostać podana w warunkach umożliwiających wykonanie resuscytacji.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p>Ważne jest, aby upewnić się (sprawdzając etykiety fiolek), że choremu zostanie podana odpowiednia postać (dożylna lub podskórna) i właściwa, zalecana dla danej postaci dawka.</p> <p>Przed i po wstrzyknięciu DAR należy podać produkty lecznicze w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją (IRR, ang. <i>infusion related reactions</i>).</p> <p>Należy rozważyć profilaktykę przeciwwirusową zapobiegającą reaktywacji wirusa półpaśca.</p> <p>Nie przeprowadzono badań DAR u chorych z zaburzeniami czynności nerek oraz wątroby. Na podstawie populacyjnych analiz farmakokinetyki, nie wymaga się dostosowania dawki u chorych z zaburzeniami czynności nerek. Nie wymaga się również dostosowania dawki u chorych z zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p>Podczas terapii produktem leczniczym DARZALEX®, nie należy podawać innych produktów leczniczych do stosowania podskórnego w to samo miejsce, co DAR.</p> <p>DARZALEX® może powodować ciężkie i/lub poważne reakcje związane z infuzją (IRR, ang. <i>infusion related reactions</i>), w tym reakcje anafilaktyczne. Przed i po wstrzyknięciu DAR należy podać produkty lecznicze w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia IRR.</p> <p>Produkt leczniczy DARZALEX® może nasilić neutropenię i trombocytopenię indukowaną podstawowym schematem terapii. Należy okresowo w trakcie terapii badać całkowitą liczbę krwinek, zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych stosowanych w schemacie podstawowym.</p> <p>U chorych leczonych produktem DARZALEX® stwierdzano reaktywację wirusa zapalenia wątroby typu B, w niektórych przypadkach zakończoną zgonem. U</p>

	<p>wszystkich chorych przed rozpoczęciem leczenia, należy wykonać badanie przesiewowe na obecność HBV.</p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia oraz przez 3 miesiące od zakończenia stosowania DAR.</p> <p>Wiadomo, że przeciwciała monoklonalne IgG1 przenikają przez łożysko po pierwszym tryestrze ciąży. Dlatego DAR nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że korzyści z leczenia dla kobiety przewyższają ryzyko dla płodu. Jeśli kobieta zajdzie w ciążę w trakcie leczenia, należy poinformować ją o możliwym ryzyku dla płodu.</p> <p>Matczyne IgG przenikają do mleka ludzkiego, lecz nie przedostają się do krwioobiegu noworodka lub niemowlęcia w znaczących ilościach. Nieznany jest wpływ DAR na noworodki/niemowlęta. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy też przerwać leczenie, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.</p> <p>Produkt leczniczy DARZALEX® nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże u chorych przyjmujących DAR zgłaszano uczucie zmęczenia i należy wziąć to pod uwagę w razie prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p>Należy obserwować chorych z neutropenią, czy nie występują objawy zakażenia. Opóźnienie podania produktu leczniczego DARZALEX®, może być konieczne by umożliwić powrót liczby krwinek do normy.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia DAR należy przeprowadzić typowanie i screening chorych. Można rozważyć badanie fenotypu przed rozpoczęciem leczenia, zgodnie z lokalną praktyką. DAR nie wpływa na wyniki badań genotypu erytrocytów.</p> <p>W razie planowanego przetoczenia krwi, należy poinformować ośrodek krwiodawstwa o zaburzonych wynikach testów antyglobulinowych.</p> <p>U chorych z pozytywnymi wynikami badań serologicznych na obecność HBV należy monitorować kliniczne i laboratoryjne objawy reaktywacji HBV, w trakcie i przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Należy postępować zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi a w razie potrzeby klinicznej rozważyć konsultację ze specjalistą z dziedziny chorób wątroby.</p> <p>Chorzy z rzadką dziedziczną nietolerancją fruktozy (HFI) nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Produkt leczniczy DARZALEX® jest finansowany w ramach programu lekowego B.54. <i>Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozowego (ICD10 C90.0)</i>. Poziom odpłatności: bezpłatnie.</p> <p>Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce w analizowanym wskazaniu.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL DARZALEX®

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania daratumumabu

4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

Poszukiwano rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji¹⁵ w analizowanym wskazaniu wydanych przez zagraniczne organizacje.

W tym celu przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://awmsg.nhs.wales/>;
- CADTH (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- HAS (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/>;
- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- G-BA (połączony komitet federalny) – <https://www.g-ba.de/>.

W wyniku przeprowadzonego przeszukania zidentyfikowano 4 rekomendacje finansowe dotyczące daratumumabu stosowanego w skojarzeniu z cyklofosfamidem, bortezomibem i deksametazonem w populacji chorych na nowo rozpoznaną amyloidozę AL.

Dokumenty wydane przez HAS, G-BA i SMC zawierają rekomendacje pozytywne, natomiast rekomendacja wydana przez CADTH to rekomendacja pozytywna warunkowa¹⁶.

¹⁵ Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

¹⁶ na stronie NICE zidentyfikowano wstępną wersję rekomendacji dla D+CyBorD. Ze względu na fakt, iż nie jest to ostateczna wersja dokumentu odstąpiono od jej szczegółowego omówienia

Warunki wskazane przez CADTH, zgodnie z którymi możliwe jest objęcie finansowania analizowanej interwencji ze środków publicznych obejmują rozpoznanie AL, przebieg choroby, stan kliniczny chorego. Wskazano również na konieczność obniżenia ceny leku.

Kryteria wykluczenia z leczenia schematem D+CyBorD obejmują:

- 1) wcześniejsze leczenie amyloidozy AL lub szpiczaka mnogiego lekami celowanymi na CD38;
- 2) wcześniejszą lub aktualną diagnozę szpiczaka mnogiego, w tym obecność w tym obecność choroby przebiegającej ze zmianami litycznymi kości, plazmocytomy, $\geq 60\%$ komórek plazmatycznych w szpiku kostnym lub hiperkalcemii;
- 3) planowane ASCT w czasie pierwszych 6 cykli leczenia.

Kryteria zakończenia terapii z zastosowaniem D+CyBorD obejmują wystąpienie następujących zdarzeń:

- 1) stwierdzenie progresji hematologicznej lub narządowej;
- 2) wystąpienie nieakceptowalnej toksyczności;
- 3) terapia powinna trwać maksymalnie 24 miesiące.

Monitorowanie odpowiedzi hematologicznej i progresji powinno obejmować oznaczenie stężenia białka M, FLC (w surowicy i moczu), markerów sercowych (troponina i NTproBNP/BNP), kreatyninę w surowicy, elektrolity, fosfatazę alkaliczną. Pomiary powinny następować co miesiąc przez pierwszych 6 miesięcy a następnie co 3 miesiące do 24 miesiąca leczenia.

Zgodnie z zapisami, dokument CADTH zawiera rekomendację dotyczącą obniżenia ceny D+CyBorD o co najmniej 21%, aby możliwe było osiągnięcie ICER wynoszącego 50 tys. dolarów/QALY w porównaniu do schematu CyBorD.

Należy podkreślić, że CADTH wskazała na znacząco wyższe efekty zdrowotne uzyskiwane przez chorych poddanych terapii D+CyBorD w porównaniu z tymi, którzy przyjmowali schemat bez daratumumabu, jak również na korzystny profil bezpieczeństwa stosowania schematu D+CyBorD.

G-BA rekomenduje objęcie refundacją daratumumabu w skojarzeniu z CyBorD we wskazaniu nowo rozpoznanej układowej AL, u chorych, dla których preferowanym leczeniem jest CyBorD.

Jednocześnie nie rekomenduje objęcia refundacją daratumumabu u chorych z nowo rozpoznaną układową AL, dla których preferowanym leczeniem jest inne niż CyBorD.

W pozytywnej rekomendacji HAS podkreślono, że produkt leczniczy Darzalex® odpowiada na niezaspokojoną potrzebę chorych na AL w zakresie dodatkowego wpływu na całkowitą odpowiedź hematologiczną. Dodatkowo, dostrzeżono wysoki stosunek korzyści do ryzyka związanego ze stosowaniem tej interwencji. Uznano, że produkt leczniczy Darzalex® jest preferowanym leczeniem u chorych z nowo rozpoznaną AL.

W dokumencie wydanym przez SMC oprócz pozytywnej rekomendacji D-CyBorD w nowo rozpoznanej układowej AL, zawarto również informację o możliwym wysokim wskaźniku kosztów efektywności takiego leczenia ze względu na status daratumumabu jako leku sierocego.

Charakterystykę zawartości poszczególnych dokumentów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
D+CyBorD	CADTH 2022	Pozytywna, warunkowa	Dorośli chorzy na nowo zdiagnozowaną amyloidozę łańcuchów lekkich (AL)	<p>CADTH zaleca objęcie refundacją leczenia D+CyBorD w populacji dorosłych chorych z nowo rozpoznaną amyloidozą AL, pod warunkiem spełnienia wszystkich określonych poniżej kryteriów, w tym m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • histopatologiczne rozpoznanie układowej amyloidozy AL w oparciu o wykrycie metodą IHC i mikroskopii w świetła polaryzacyjnego zielonego dwójtomności w próbkach tkankowych barwionych czerwienią Kongo lub charakterystyczny obraz próbki pod mikroskopem elektronowym; • choroba mierzalna (białko M w surowicy $\geq 0,5$ g/dl lub wskaźnik dFLC ≥ 50 mg/l); • zajęcie co najmniej 1 narządu; • adekwatna funkcja hematologiczna, wątroby i nerek (eGFR ≥ 20 ml/min/1,73m²); • obniżenie ceny D+CyBorD o 21%.
	G-BA 2022	Pozytywna	Chorzy na układową amyloidozę łańcuchów lekkich (AL)	<p>Dodatkowe korzyści kliniczne ze stosowania daratumumabu w skojarzeniu z CyBorD zostały wykazane w populacji dorosłych chorych z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich, dla których preferowanym leczeniem jest CyBorD.</p> <p>Istotną korzyść kliniczną w populacji chorych przyjmujących D+CyBorD stwierdzono w zakresie ciężkiego uszkodzenia narządów, czasu do wystąpienia progresji duszności, czasu do pogorszenia funkcjonowania emocjonalnego. Nie zidentyfikowano istotnych różnic w zakresie oceny częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą chorych przyjmujących D+CyBorD w porównaniu z chorymi leczonymi CyBorD.</p> <p>Nie wykazano dodatkowych korzyści klinicznych ze stosowania daratumumabu w populacji dorosłych chorych, dla których preferowanym leczeniem jest inne niż CyBorD.</p> <p>Rekomendację oparto na wynikach z badania <i>ANDROMEDA</i>.</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	HAS 2022	Pozytywna	Chorzy na amyloidozę łańcuchów lekkich (AL)	<p>Daratumumab w skojarzeniu z CyBorD zapewnia dodatkową znaczącą korzyść kliniczną w porównaniu z leczeniem CyBorD, w leczeniu dorosłych chorych z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich (AL) i jest on preferowaną opcją terapeutyczną w tym wskazaniu.</p> <p>Dodanie daratumumabu do CyBorD jest korzystne w zakresie poprawy całkowitej odpowiedzi hematologicznej u nowo zdiagnozowanych chorych na amyloidozę AL z co najmniej jednym zajęтым narządem.</p>
	SMC 2022	Pozytywna	Dorośli chorzy na układową amyloidozę łańcuchów lekkich (AL)	<p>W badaniu III fazy u chorych z nowo rozpoznaną amyloidozą AL oraz z co najmniej jednym zajęтым narządem, dodanie daratumumabu do CyBorD wiązało się z istotną poprawą odsetka całkowitych odpowiedzi hematologicznych.</p> <p>Leczenie D+CyBorD jest dobrze tolerowane i charakteryzuje się porównywalnym profilem bezpieczeństwa do CyBorD.</p> <p>W związku z tym, że daratumumab jest lekiem sierocym, SMC akceptuje większą niepewność w aspekcie ekonomicznym po refundacji terapii D+CyBorD.</p>

4.1.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania daratumumabu w analizowanym wskazaniu. Łącznie odnaleziono 1 dokument [OP daratumumab 2019b].

W 2019 roku wydano negatywną opinię Prezesa AOTMiT dotyczącą zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego DARZALEX® (daratumumab), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej w populacji chorych na amyloidozę serca, nerek oraz szpiku [OP daratumumab 2019b].

Szczegółowy opis zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 9.
Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Daratumumab	Opinia Prezesa 2019	negatywna	Chorzy na amyloidozę serca, nerek oraz szpiku.	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz konkurencyjność cenową uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych terapii daratumumabem u pacjentów z amyloidozą serca, nerek oraz szpiku, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><u>Uzasadnienie opinii</u></p> <p>W ramach oceny skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii odnaleziono 3 publikacje dotyczące opisów i serii przypadków oraz 1 badanie retrospektywne oceniające skuteczność daratumumabu w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, w leczeniu chorych z amyloidozą pierwotną.</p> <p>W publikacjach wskazywano na uzyskiwanie odpowiedzi (w postaci normalizacji stężenia łańcuchów lekkich w surowicy) lub częściowej remisji w wyniku terapii daratumumabem. Jednak wskazane wyniki odnoszą się do zastępczych punktów końcowych. Profil bezpieczeństwa ocenianej technologii wykazał, że najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były reakcje związane z infuzją leku.</p> <p>Jednak należy zwrócić uwagę na ograniczenia przedstawionych danych wynikające z małej liczby włączonych chorych oraz niskiej jakości badań, a także fakt, że włączone publikacje odnoszą się do populacji szerszej niż populacja zdefiniowana w zleceniu MZ – chorzy z amyloidozą i chorobami współistniejącymi.</p> <p>Powyższe obniża wiarygodność wnioskowania.</p> <p>Koszt terapii daratumumabem jest istotnie wyższy od kosztów leczenia dla alternatywnych technologii medycznych wymienianych w standardach postępowania w leczeniu amyloidoz (lenalidomid, pomalidomid i bendamustyna).</p>

5. Komparatory

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) [AOTMiT 2016] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ 2021] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [Ustawa 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Na podstawie informacji przedstawionych w rozdziale opisującym opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu amyloidozy łańcuchów lekkich (AL) (rozdział 3.7) stwierdzono, że wytyczne wskazują w leczeniu tej choroby wiele opcji terapeutycznych stosowanych również w leczeniu szpiczaka mnogiego. Należy jednak podkreślić, że ze względu na fakt, iż poszczególne opcje leczenia są dedykowane specyficznym grupom chorych, w leczeniu amyloidozy AL kluczowe jest, aby wybór odpowiedniej terapii uwzględniał dokładne dane o stanie klinicznym chorego. Jest to warunek niezbędny do zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania jak najkorzystniejszego efektu zdrowotnego.

Uwzględniając powyższe dane, charakterystykę kliniczną chorych kwalifikujących się do wnioskowanego Programu lekowego [REDAKTOWANE] uznano, że jedynym komparatorem dla daratumumabu stosowanego w skojarzeniu ze schematem CyBorD w populacji docelowej, stanowiącym aktualną praktykę kliniczną jest schemat CyBorD (cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon).

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

5.1. CyBorD

Komparatorem dla analizowanej interwencji, tj. daratumumabu stosowanego w skojarzeniu ze schematem CyBorD w populacji docelowej jest schemat CyBorD (cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon).

Cyklofosfamid jest podawany doustnie lub w infuzji dożyłnej w dawce 300 mg/m² (maksymalna dawka tygodniowa wynosi 500 mg), raz w tygodniu (dni 1., 8., 15. i 22.) w powtarzalnych cyklach terapii trwających 28 dni (4-tygodnie) maksymalnie przez 6 cykli. [ANDROMEDA].

Bortezomib jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 1,3 mg/m² p.c., raz w tygodniu (dni 1., 8., 15. i 22.) w powtarzalnych cyklach terapii trwających 28 dni (4-tygodnie) maksymalnie przez 6 cykli. [ANDROMEDA].

Deksametazon jest podawany doustnie lub w infuzji dożyłnej w dawce całkowitej wynoszącej 40 mg/tydzień, raz w tygodniu (dni 1., 8., 15. i 22.) w powtarzalnych cyklach terapii trwających 28 dni (4-tygodnie) maksymalnie przez 6 cykli lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u chorych w wieku > 70 lat, BMI < 18,5, z hiperwolemią, ze źle kontrolowaną cukrzycą lub wcześniejszą nietolerancją terapii steroidami. [ANDROMEDA].

Dawkowanie poszczególnych leków w schemacie CyBorD przedstawione powyżej jest zgodne z praktyką kliniczną.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianego komparatora.

Tabela 10.
Charakterystyka komparatora

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób podawania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
<p>Cyklofosfamid Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, leki alkilujące Kod ATC: L01AA01</p>	<p>01.09.1993 r., Baxter Polska Sp. z o.o. ul. Kruczkowskiego 8 00-380 Warszawa</p>	<p>Cyklofosfamid jest nieaktywny <i>in vitro</i> i ulega aktywacji w wyniku działania enzymów mikrosomalnych wątroby do 4-hydroksycyklofosfamidu, który znajduje się w równowadze ze swoim tautomerem - Idofosfamidem. Działanie cytotoksyczne cyklofosfamidu polega na interakcji między jego alkilującymi metabolitami, a DNA. Alkilacja powoduje fragmentację łańcuchów DNA oraz tworzenie wiązań pomiędzy łańcuchami DNA i wiązań krzyżowych DNA-białko. W cyklu komórkowym, opóźnieniu ulega przejście przez fazę G2. Działanie cytotoksyczne nie jest specyficzne dla fazy cyklu komórkowego, ale dla samego cyklu komórkowego.</p>	<p>Produkt leczniczy Endoxan® jest zarejestrowany we wskazaniach: białaczka, chłoniaki złośliwe, złośliwe guzy lite z/bez przerzutów i w leczeniu immunosupresyjnym w przeszczepach organów.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Dawkowanie należy dobierać indywidualnie dla każdego chorego. Dawki i czas trwania leczenia i/lub przerwy w leczeniu zależą od wskazania terapeutycznego, schematu terapii skojarzonej, ogólnego stanu zdrowia chorego i funkcjonowania narządów, a także od wyników kontrolnych badań. W leczeniu skojarzonym z innymi lekami cytostatycznymi o podobnej toksyczności może być konieczne zredukowanie dawki lub wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi cyklami leczenia. W celu zmniejszenia ryzyka toksycznego działania na drogi moczowe w trakcie lub niezwłocznie po podaniu, należy podać odpowiednią ilość płynów doustnie lub w postaci infuzji w celu wymuszenia diurezy. Dlatego cyklofosfamid powinien być podawany rano. 	<p>Wykaz leków refundowanych (chemioterapia):</p> <ul style="list-style-type: none"> Wskazanie: m.in. leczenie amyloidozy/skrobiawicy (ICD10 E85) oraz amyloidozy nieokreślonej (ICD10 E85.9) – załącznik C.13. Poziom odpłatności: ryczałt

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób podawania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
				<p>Dawkowanie w schemacie CyBorD</p> <p>Cyklofosfamid p.o. lub i.v. w dawce 300 mg/m² (max. dawka tygodniowa wynosi 500 mg), raz w tygodniu (dni 1., 8., 15. i 22.) w powtarzalnych cyklach terapii trwających 28 dni (4-tyg) max. przez 6 cykli.</p> <p>Sposób podawania</p> <p><i>Stosowanie dożylnie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leki przeznaczone do podawania pozajelitowego należy przed podaniem ocenić wzrokowo w kierunku obecności nierozpuszczalnych cząstek lub zmiany zabarwienia, o ile pozwalają na to właściwości roztworu i rodzaj opakowania. • Podanie dożylnie należy najlepiej przeprowadzać w postaci wlewu. Aby zmniejszyć ryzyko działań niepożądanych cyklofosfamid należy podawać w postaci bardzo powolnego wstrzyknięcia lub wlewu. Czas trwania wlewu powinien być także dostosowany do objętości i rodzaju płynu użytego jako nośnik we wlewie. 	

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób podawania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
				<ul style="list-style-type: none"> W przypadku podawania w bezpośrednim wstrzyknięciu, cyklofosfamid do podawania pozajelitowego należy rozpuścić w soli fizjologicznej (0,9% sodu chlorek). W celu przygotowania wlewu, cyklofosfamid należy rozpuścić w jałowej wodzie i podawać dożylnie. Przed podaniem pozajelitowym substancja musi być całkowicie rozpuszczona. 	
<p>Bortezomib <u>Grupa farmakoterapeutyczna:</u> Leki przeciwnowotworowe <u>Kod ATC:</u> L01XX32</p>	<p>23.07.2021 r., Accord Healthcare S.L.U. World Trade Center Moll de Barcelona s/n, Edifici Est 6 planta 08039 Barcelona Hiszpania</p>	<p>Bortezomib jest inhibitorem proteasomu. Hamuje podobną do chymotrypsyny czynność proteasomu 26S w komórkach ssaków, który jest dużym kompleksem białkowym rozkładającym białka prezentowane przez ubikwitynę. Droga ubikwityna proteasom odgrywa kluczową rolę w regulacji obrotu specyficznych białek, tym samym podtrzymując homeostazę wewnątrz komórki. Hamowanie aktywności proteasomu 26S zapobiega tej zaplanowanej proteolizie i wpływa na różne kaskady przekazywania sygnałów w komórce rakowej,</p>	<p>Produkt leczniczy Bortezomib Accord® jest zarejestrowany we wskazaniach: m.in. progresja szpiczaka mnogiego, wcześniej nieleczony szpiczak mnogi, który nie kwalifikuje się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w skojarzeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych.</p>	<p>Dawkowanie w schemacie CyBorD</p> <p>Bortezomib jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 1,3 mg/m² p.c., raz w tygodniu (dni 1., 8., 15. i 22.) w powtarzalnych cyklach terapii trwających 28 dni (4-tygodnie) maksymalnie przez 6 cykli.</p> <p>Sposób podawania <i>Wstrzyknięcie podskórne</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Bortezomib Accord 2,5 mg/ml roztwór do wstrzykiwań należy podawać w postaci podskórnego wstrzyknięcia w udo (prawe lub lewe) lub brzuch (po prawej lub lewej stronie). Roztwór należy wstrzykiwać 	<p>Wykaz leków refundowanych (chemioterapia):</p> <ul style="list-style-type: none"> Wskazanie: m.in. leczenie amyloidozy nieokreślonej (ICD10 E85.9) – załącznik C.76. oraz C.76.b. Poziom odpłatności: bezpłatnie

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób podawania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
		co w ostateczności prowadzi do jej śmierci.		<p>podskórnym, pod kątem 45-90°. Należy zmieniać strony podczas kolejnych wstrzyknięć;</p> <ul style="list-style-type: none"> W razie wystąpienia miejscowej reakcji po wstrzyknięciu podskórnym produktu leczniczego Bortezomib Accord zaleca się podawać podskórnym roztwór Bortezomib Accord o mniejszym stężeniu (1 mg/ml zamiast 2,5 mg/ml) lub zmianę na podawanie dożylnym. 	
<p>Deksametazon Grupa farmakoterapeutyczna: glikokortykosteroidy Kod ATC: H02AB</p>	<p>3.10.2016 r., KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia</p>	<p>Deksametazon jest monofluorowanym kortykosteroidem o właściwościach antyalergicznym, przeciwzapalnym i stabilizującym błony komórkowe. Wpływa również na metabolizm węglowodanów, białek i tłuszczów. Deksametazon wykazuje działanie glikokortykosteroidowe 7,5 razy silniejsze niż prednizon i prednizon. W porównaniu do hydrokortyzonu jest 30 razy silniejszy. Nie wykazuje działania mineralokortykosteroidowego.</p>	<p>Produkt leczniczy Dexamethasone Krka® jest zarejestrowany we wskazaniach: choroby dermatologiczne, zaburzenia autoimmunologiczne i choroby reumatyczne, choroby hematologiczne, choroby onkologiczne.</p>	<p>Dawkowanie w schemacie CyBorD</p> <p>Deksametazon jest podawany doustnie lub w infuzji dożylnym w dawce całkowitej wynoszącej 40 mg/tydzień, raz w tygodniu (dni 1., 8., 15. i 22.) w powtarzalnym cyklach terapii trwających 28 dni (4-tygodnie) maksymalnie przez 6 cykli lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u chorych pacjentów w wieku > 70 lat, BMI < 18,5, z hiperwolemyą, ze źle kontrolowaną cukrzycą lub wcześniejszą nietolerancją terapii steroidami.</p> <p>Sposób podania</p> <ul style="list-style-type: none"> Deksametazon należy przyjmować z posiłkiem lub 	<p>Deksametazon</p> <p>Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; Wskazanie pozarejestracyjne: nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; nowotwory złośliwe - premedykacja - w

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób podawania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
		Glikokortykosteroidy, takie jak deksametazon wywierają biologiczne działanie przez aktywację transkrypcji genów zależnych od kortykosteroidów. Działanie przeciwzapalne, immunosupresyjne i antyproliferacyjne jest spowodowane przez różne czynniki, w tym zmniejszone powstawanie, uwalnianie i aktywność mediatorów zapalnych oraz przez hamowanie czynności i migracji specyficznych komórek zapalnych. Dodatkowo, kortykosteroidy mogą zapobiegać oddziaływaniu aktywowanych limfocytów T i makrofagów na komórki docelowe.		po posiłku w celu zminimalizowania podrażnienia przewodu pokarmowego; <ul style="list-style-type: none"> Należy unikać spożywania napojów zawierających alkohol lub kofeinę. 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 połączyć tabletkę. 	<p>przypadkach innych niż określone w ChPL;</p> <ul style="list-style-type: none"> Poziom odpłatności: ryczałt

Źródło: opracowanie własne na podstawie odpowiednich *Charakterystyk produktów leczniczych* [ChPL Endoxan, ChPL Bortezomib Accord, ChPL Dexamethasone Krka], Obwieszczenia MZ [Obwieszczenie MZ] oraz badania ANDROMEDA

*jeśli dotyczy

**opisano dawkowanie dla analizowanego wskazania

6. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

W ramach analizy klinicznej dla daratumumabu stosowanego w schemacie z CyBorD w populacji docelowej raportowane będą m.in. następujące kategorie punktów końcowych:

- odpowiedź na leczenie (zarówno odpowiedź hematologiczna, jak również narządowa czas trwania odpowiedzi na leczenie, czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie);
- przeżycie całkowite chorych (czas przeżycia całkowitego chorych, częstość występowania zgonów); przeżycie całkowite chorych (czas przeżycia całkowitego chorych, częstość występowania zgonu);
- przeżycie wolne od progresji choroby (czas przeżycia wolnego od progresji choroby oraz częstość występowania progresji choroby);
- jakość życia związana z chorobą (czas do pogorszenia jakości życia, częstość występowania poprawy lub pogorszenia jakości życia);
- profil bezpieczeństwa (ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Kluczowym efektem zdrowotnym dla chorych na amyloidozę AL jest poprawa czasu przeżycia. Uzyskanie całkowitej odpowiedzi hematologicznej przekłada się na poprawę czasu przeżycia całkowitego u chorych na amyloidozę AL [Gertz 2007]. Badania wykazują, iż pacjenci z lepszą odpowiedzią hematologiczną osiągają lepsze wyniki dla całkowitego przeżycia. To znaczy że chorzy, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą na leczenie, przeżywają dłużej niż ci, którzy uzyskali odpowiedź częściową [Gertz 2007, Kastritis 2015].

W dokumencie EMA EPAR 2021 dotyczącym produktu leczniczego Darzalex® całkowita odpowiedź hematologiczna została uznana jako właściwy pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach fazy III dotyczących zastosowania chemioterapeutyków u nowo zdiagnozowanych, nieleczonych wcześniej chorych na amyloidozę AL bez zaawansowanego zajęcia serca [EMA EPAR 2021].

Zasadniczym celem leczenia amyloidozy AL jest osiągnięcie całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CR) lub co najmniej bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR). Jest to związane z zapobieganiem dalszemu uszkodzaniu narządów, cofnięciu istniejącej dysfunkcji oraz wydłużeniem czasu przeżycia całkowitego. Osiągnięcie przez chorego na amyloidozę AL częściowej odpowiedzi hematologicznej lub stabilizacji choroby może nie stanowić korzyści klinicznej, ponieważ trwająca produkcja łańcucha lekkiego może skutkować uszkodzeniem narządu. Co więcej, częściowa odpowiedź na leczenie powinna być zawsze oceniana łącznie z odpowiedzią narządową [EMA EPAR 2021].

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniami AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale również oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

7. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytocznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [Rozporządzenie MZ 2021].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwiła uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

7.1. Kierunki analiz – PICOS

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy ChPL Darzalex®, wnioskowanego programu lekowego, wytycznych klinicznych i aktualną praktykę kliniczną w Polsce, zdefiniowano schemat PICOS (opisany w tabeli poniżej) określających ramy dalszych analiz i wskazujący ich zakres..

Tabela 11.
Schemat PICOS

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Dorośli chorzy z nowo rozpoznaną układową amyloidozą łańcuchów lekkich (AL)	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. szpiczak plazmocytowy
Interwencja	<p>Daratumumab podawany w schemacie z bortezomibem, cyklofosfamidem i deksametazonem (schemat z cyklami 4-tygodniowymi)</p> <p>Zalecana dawka wynosi 1 800 mg (s.c.) podawana w ciągu około 3-5 minut:</p> <ul style="list-style-type: none"> tygodnie 1. do 8.: raz w tygodniu (w sumie 8 dawek); tygodnie 9. do 24.: co dwa tygodnie (w sumie 8 dawek); pierwszą dawkę schematu dawkowania co 2 tygodnie podaje się w 9. tygodniu; od tygodnia 25. do progresji choroby: co cztery tygodnie; pierwszą dawkę schematu dawkowania co 4 tygodnie podaje się w 25. tygodniu <p>Cyklofosfamid jest podawany doustnie lub w infuzji dożylniej w dawce 300 mg/m² (maksymalna dawka tygodniowa wynosi 500 mg), raz w tygodniu (dni 1., 8., 15. i 22.) w powtarzalnych cyklach terapii trwających 28 dni (4-tygodnie) maksymalnie przez 6 cykli.</p> <p>Bortezomib jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 1,3 mg/m² p.c., raz w tygodniu (dni 1., 8., 15. i 22.) w powtarzalnych cyklach terapii trwających 28 dni (4-tygodnie) maksymalnie przez 6 cykli.</p> <p>Deksametazon jest podawany doustnie w dawce całkowitej wynoszącej 40 mg, raz w tygodniu (dni 1., 8., 15. i 22.) w powtarzalnych cyklach terapii trwających 28 dni (4-tygodnie) maksymalnie przez 6 cykli lub w zmniejszonej dawce 20 mg/tydzień u pacjentów w wieku > 70 lat, BMI < 18,5, ze źle kontrolowaną cukrzycą lub wcześniejszą nietolerancją terapii steroidami.</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego DARZALEX®. W razie toksyczności hematologicznej może być konieczne opóźnienie podania dawki, by umożliwić powrót liczby krwinek do normy.	
Komparatory	Schemat CyBorD (cyklofosfamid, bortezomib, deksametazon) Dawkowanie zgodne z praktyką kliniczną.	Niezgodny z założonym
Punkty końcowe	Ocena czasu przeżycia całkowitego oraz czasu wolnego od progresji choroby (hematologicznej i narządowej, odpowiedzi na leczenie (hematologiczna i narządowa), wolnych łańcuchów lekkich, jakości życia oraz ocena profilu bezpieczeństwa	Inne niż założone
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa). Badania jednoramienne. Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie. 	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe.
	Publikacje w językach: polskim lub angielskim.	
	Publikacje pełnotekstowe (dopuszczono włączenie danych opublikowanych w formie doniesień konferencyjnych w przypadku badań dla interwencji badanej włączonych do analizy, jeśli dotyczyły wyników uzyskanych w dłuższych okresach obserwacji).	
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

8. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 12.

Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 5

[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]

10. Spis tabel

Tabela 1. Częstość zajęcia narządowego u chorych na AL.....	12
Tabela 2. Badania diagnostyczne zalecane do wykonania u chorych w czasie diagnostyki układowej amyloidozy łańcuchów lekkich	14
Tabela 3. Objawy diagnostyczne w amyloidozie AL	18
Tabela 4. Klasyfikacje zaawansowania klinicznego amyloidozy AL wg skali Mayo Clinic	19
Tabela 5. Kryteria odpowiedzi hematologicznej oraz narządowej (sercowej oraz nerkowej) stosowane w terapii amyloidozy AL	20
Tabela 6. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia układowej amyloidozy AL oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce	26
Tabela 7. Charakterystyka produktu leczniczego DARZALEX®	54
Tabela 8. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje.....	61
Tabela 9. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT	64
Tabela 10. Charakterystyka komparatora	67
Tabela 11. Schemat PICOS.....	76
Tabela 12. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	79

11. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
ANDROMEDA (Kastritis 2021)	Kastritis E., Palladini G., Minnema M.C., i in., ANDROMEDA Trial Investigators. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. <i>N Engl J Med.</i> 2021 Jul 1;385(1):46-58
AOTMIT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016
Badar 2018	Badar T., D'Souza A., Hari P., Recent advances in understanding and treating immunoglobulin light chain amyloidosis, <i>F1000Research</i> 2018, 7: 1348
Bahlis 2006	Bahlis N.J., Lazarus H.M., Multiple myeloma-associated AL amyloidosis: is a distinctive therapeutic approach warranted?, <i>Bone Marrow Transplantation</i> 2006, 38(1): 7–15
Bayliss 2017	Bayliss M., McCausland K.L., Guthrie S.D. i in., The burden of amyloid light chain amyloidosis on health-related quality of life, <i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i> , 12:15, 2017
Bianchi 2021	Bianchi G. Zhang Y., Comenzo R.L., AL Amyloidosis: Current Chemotherapy and Immune Therapy Treatment Strategies, <i>JACC CardioOncol.</i> 2021, 3(4): 467–487
ChPL Bortezomib Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Bortezomib Accord® (2,5 mg/ml roztwór do wstrzykiwań)
ChPL Darzalex®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Darzalex®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 21.11.2022 r.)
ChPL Dexamethasone Krka®	Charakterystyka Produktu Leczniczego ChPL Dexamethasone Krka® (20 mg i 40 mg, tabletki)
ChPL Endoxan®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Endoxan® (50mg, tabletki drażowane)
Cook 2020	Cook J., Muchtar E., Warsame R., Updates in the Diagnosis and Management of AL Amyloidosis, <i>Curr Hematol Malig Rep.</i> 2020, 15(3): 155–167
EMA 2020	EU/3/18/2020: Orphan designation for the treatment of AL amyloidosis, https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3182020 (data dostępu: 11.01.2022 r.)
EMA EPAR 2021	EMA/433036/2021, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Assessment report: Darzalex (daratumumab); Procedure No. EMEA/H/C/004077/II/0043
Gertz 2017	Gertz M.A., Dispenzieri A., Muchtar E., Importance of FISH genetics in light chain amyloidosis. <i>Oncotarget.</i> 2017 Sep 19;8(47):81735-81736
Gillmore 2015	Gillmore J.D., Wechalekar A., Bird J., i in., Guidelines on the diagnosis and investigation of AL amyloidosis. <i>Br J Haematol.</i> 2015 Jan;168(2):207-18
Guinault 2016	Guinault D., Canet E., Huart A. i in., Short- and long-term outcomes of AL amyloidosis patients admitted into intensive care units, <i>Br J Haematol.</i> 2016, 174(6): 868–75
Higgins 2021	Higgins J.P.T., Thomas J., Chandler J., i in., <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021 (data dostępu: 21.11.2022 r.)
IAF 2020	Inaugural Amyloidosis Forum Panelists, Lousada I. The Amyloidosis Forum: a public private partnership to advance drug development in AL amyloidosis. <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2020 Sep 29;15(1):268

Referencja	Opis bibliograficzny
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf (data dostępu: 21.11.2022 r)
Kobayashi 2019	Kobayashi H., Abe Y., Miura D., i in., Prevalence and clinical implications of t(11;14) in patients with amyloid light-chain amyloidosis with or without concurrent multiple myeloma. <i>Jpn J Clin Oncol.</i> 2019 Feb 1;49(2):195-198
Koh 2020	Koh Y., AL amyloidosis: advances in diagnosis and management, <i>Blood Res.</i> 2020, 55(S1): S54–S57
Kourelis 2017	Kourelis T.V., Kyle R.A., Dingli D. i in., Presentation and Outcomes of Localized Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis: The Mayo Clinic Experience, <i>Mayo Clin Proc.</i> 2017, 92(6): 908–917
Kumar 2012	Kumar S., Dispenzieri A. Lacy M.Q., i in., Revised Prognostic Staging System for Light Chain Amyloidosis Incorporating Cardiac Biomarkers and Serum Free Light Chain Measurements, <i>J Clin Oncol.</i> 2012, 30(9): 989–95
Law 2021	Law S., Fontana M., Gillmore J.D., Advances in Diagnosis and Treatment of Cardiac and Renal Amyloidosis, <i>Cardiol Clin.</i> 2021, 39(3): 389–402
McCausland 2019	McCausland K, Quock T., Rizio A. i in., Cardiac biomarkers and health-related quality of life in patients with light chain (AL) amyloidosis, <i>Br J Haematol.</i> 2019, 185: 940–1007
Merlini 2003	Merlini G., Bellotti V., Molecular mechanisms of amyloidosis, <i>N Engl J Med.</i> 2003, 349(6): 583-96
Merlini 2017	Merlini G., AL amyloidosis: from molecular mechanisms to targeted therapies, <i>Hematology Am Soc Hematol Educ Program.</i> 2017, 2017(1): 1–12
Milani 2020	Milani P., Basset M., Nuvolone M., i in., Indicators of profound hematologic response in AL amyloidosis: complete response remains the goal of therapy. <i>Blood Cancer J.</i> 2020 Sep 1;10(8):90. doi: 10.1038/s41408-020-00355-6. PMID: 32873771; PMCID: PMC7463008.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r.
Orphanet 2021	Orphanet, https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=11717 (data dostępu: 21.11.2022 r.)
Palladini 2012	Palladini G., Dispenzieri A., Gertz M.A., i in., New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. <i>J Clin Oncol.</i> 2012 Dec 20;30(36):4541-9
Palladini 2020	Palladini G., Schönland S., Merlini G., i in., First Glimpse on Real-World Efficacy Outcomes for 2000 Patients with Systemic Light Chain Amyloidosis in Europe: A Retrospective Observational Multicenter Study By the European Myeloma Network. <i>Blood</i> 2020; 136 (Supplement 1): 50–51
Quock 2018	Quock T.P., Yan T., Chang E. i in., Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data, <i>Blood Adv.</i> 2018, 2(10): 1046–1053
Roccatello 2020	Roccatello D., Fenoglio R., Sciascia S. i in., CD38 and Anti-CD38 Monoclonal Antibodies in AL Amyloidosis: Targeting Plasma Cells and beyond, <i>Int J Mol Sci.</i> 2020, 21(11): 4129
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Theodorakakou 2021	Theodorakakou F., Dimopoulos M.A., Kastritis E., Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed light chain (AL) amyloidosis, <i>Ther Adv Hematol.</i> 2021, 12: 1–10

Referencja	Opis bibliograficzny
Ustawa 2011	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
Vaxman 2019	Vaxman I., Gertz M., Recent Advances in the Diagnosis, Risk Stratification, and Management of Systemic Light-Chain Amyloidosis, Acta Haematol 2019, 141: 93–106
Wechalekar 2015	Wechalekar A.D., Gillmore J.D., Bird J., i in., Guidelines on the management of AL amyloidosis. Br J Haematol. 2015 Jan;168(2):186-206
Weiss 2014	Weiss B.M., Hebreo J., Cordaro D.V., i in., Increased serum free light chains precede the presentation of immunoglobulin light chain amyloidosis. J Clin Oncol. 2014 Sep 1;32(25):2699-704
Witteles 2019	Witteles R.M., Liedtke M., AL Amyloidosis for the Cardiologist and Oncologist, JACC CardioOncol. 2019, 1(1): 117–130
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
CADTH 2022	CADTH Reimbursement Recommendation: Daratumumab (Darzalex SC), Indication: In combination with bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone, for the treatment of adult patients with newly diagnosed light chain (AL) amyloidosis ; https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0257%20Darzalex%20-%20CADTH%20Final%20Rec%20Final.pdf (data dostępu : 22.11.2022 r.)
EMN 2018	Gavriatopoulou M., Musto P., Caers J., i in., European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias. Leukemia. 2018 Sep;32(9):1883-1898
ESH-ISA 2022	Wechalekar A. D., Cibeira M. T., Gibbs S. D., Guidelines for non-transplant chemotherapy for treatment of systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group, Amyloid 2022, 1-15.
G-BA 2022	G-BA Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive (AM-RL): Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Daratumumab (new therapeutic indication: systemic light chain amyloidosis, first-line, combination with Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone), https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/723/#english (data dostępu : 22.11.2022 r.)
HAS 2022	Haute Autorité de Santé, DARZALEX 1,800 mg solution for injection, New indication, https://www.has-sante.fr/jcms/p_3320599/fr/darzalex-daratumumab-amylose-systemique-a-chaines-legeres (data dostępu: 22.11.2022 r)
NCCN 2022	NCCN Guidelines for Systemic Light Chain Amyloidosis, Version 1.2023 — September 1, 2022
NICE 2022	National Institute for Health and Care Excellence, Appraisal consultation document, Daratumumab in combination for treating newly diagnosed systemic amyloid light-chain amyloidosis, https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10656/documents (data dostępu: 22.11.2022 r.)
OP daratumumab 2019b	Opinia nr 25/2019 z dnia 21 marca 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Darzalex (daratumumab), we wskazaniu: amyloidoza serca, nerek oraz szpiku, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej
PGS 2021_zalecenia	Giannopoulos K., Jamroziak K., Usnarska-Zubkiewicz L. i in., Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozowego oraz innych dyskrazji plazmocytozowych na rok 2021, Warszawa 2021
PTOK 2020	Jamroziak K., Dmoszyńska A., 2.10. Choroby depozytowe monoklonalnych immunoglobulin, Onkologia w Praktyce Klinicznej – Edukacja 2020, 6: 341-356
SMC 2022	Scottish Medicines Consortium, daratumumab 1,800mg solution for injection (Darzalex®), Janssen-Cilag Ltd, https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7045/daratumumab-darzalex-final-july-2022-for-website.pdf (data dostępu: 22.11.2022 r.)

