

Instytut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Produkt leczniczy Ninlaro®  
(iksazomib) w leczeniu dorosłych  
pacjentów ze szpiczakiem mnogim,

- analiza problemu decyzyjnego

Kraków, sierpień 2018



## SPIS TREŚCI

|                                                                                                                                                                                              |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Spis Treści.....                                                                                                                                                                             | 2  |
| Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy.....                                                                                                                                         | 4  |
| Indeks skrótów .....                                                                                                                                                                         | 5  |
| 1. Cel i metodyka .....                                                                                                                                                                      | 9  |
| 2. Populacja .....                                                                                                                                                                           | 10 |
| 2.1. Wnioskowane wskazanie .....                                                                                                                                                             | 10 |
| 2.2. Niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych (ang. <i>unmet need</i> ) Uzasadnienie wyboru populacji docelowej..... | 10 |
| 2.3. Definicja i klasyfikacja problemu zdrowotnego.....                                                                                                                                      | 11 |
| 2.4. Kryteria odpowiedzi na leczenie w szpiczaku mnogim.....                                                                                                                                 | 11 |
| 2.5. Etiologia i patogenezę .....                                                                                                                                                            | 13 |
| 2.6. Rozpoznanie i obraz kliniczny.....                                                                                                                                                      | 14 |
| 2.7. Przebieg kliniczny i rokowanie .....                                                                                                                                                    | 16 |
| [REDACTED] .....                                                                                                                                                                             | 18 |
| 2.9. Jakość życia.....                                                                                                                                                                       | 20 |
| 2.10. Epidemiologia i obciążenie chorobą.....                                                                                                                                                | 21 |
| 2.10.1. Dane epidemiologiczne dotyczące szpiczaka mnogiego.....                                                                                                                              | 21 |
| 2.10.2. Liczebność populacji docelowej spełniającej kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego dla protokołu leczenia Ixa-RD. ....                                             | 22 |
| 2.11. Aktualne postępowanie medyczne .....                                                                                                                                                   | 23 |
| 3. Interwencja oceniana .....                                                                                                                                                                | 28 |
| 3.1. Informacje o interwencji ocenianej.....                                                                                                                                                 | 28 |
| 3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji .....                                                                                                                         | 35 |
| 4. Interwencje opcjonalne.....                                                                                                                                                               | 38 |
| 4.1. Wybór interwencji opcjonalnych – wstęp .....                                                                                                                                            | 38 |
| 4.2. Informacje o interwencji opcjonalnej .....                                                                                                                                              | 40 |
| 4.3. Wybór komparatora – podsumowanie .....                                                                                                                                                  | 40 |
| 5. Wyniki zdrowotne .....                                                                                                                                                                    | 41 |
| 6. Typ badania .....                                                                                                                                                                         | 43 |
| 7. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – schemat PICO(S) .....                                                                                                                         | 44 |
| 8. Kierunki i zakres dla analiz wchodzących w skład raportu HTA (analiza kliniczna, analiza ekonomiczna, analiza wpływu na system ochrony zdrowia).....                                      | 45 |
| 9. Załączniki .....                                                                                                                                                                          | 46 |
| 9.1. Opis proponowanego programu lekowego.....                                                                                                                                               | 46 |

Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [REDACTED]  
[REDACTED] – analiza problemu decyzyjnego

|                                                                                |    |
|--------------------------------------------------------------------------------|----|
| 9.2. Kwestionariusze oceny jakości życia pacjentów ze szpiczakiem mnogim ..... | 49 |
| 9.3. Charakterystyka leków skojarzonych z iksazomibem w schemacie Ixa-RD ..... | 50 |
| 9.3.1. Lenalidomid .....                                                       | 50 |
| 9.3.2. Deksametazon .....                                                      | 54 |
| 9.4. Informacje dotyczące finansowania technologii opcjonalnej w Polsce .....  | 57 |
| 10. Piśmiennictwo .....                                                        | 59 |
| 11. Spis tabel .....                                                           | 62 |
| 12. Spis schematów i wykresów .....                                            | 63 |

Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [REDACTED]  
[REDACTED] – analiza problemu decyzyjnego

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

**Autorzy – Instytut Arcana**

| Imię i nazwisko | Zakres prac                                                                                      |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [REDACTED]      | [REDACTED]<br>[REDACTED]<br>[REDACTED]<br>[REDACTED]<br>[REDACTED]<br>[REDACTED]<br>• [REDACTED] |
| [REDACTED]      | [REDACTED]<br>[REDACTED]<br>[REDACTED]                                                           |
| [REDACTED]      | [REDACTED]<br>[REDACTED]<br>[REDACTED]                                                           |
| [REDACTED]      | [REDACTED]                                                                                       |

Data zakończenia analizy: sierpień 2018.

© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

**Dane kontaktowe:**

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

**Raport wykonano na zlecenie firmy: Takeda Pharma sp. z o.o.**

## INDEKS SKRÓTÓW

|                        |                                                                                                                                                                       |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>AEs</b>             | zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i> )                                                                                                                   |
| <b>AIF</b>             | wł. <i>Agenzia Italiana del Farmaco</i>                                                                                                                               |
| <b>ANC</b>             | bezwzględna liczba neutrofili (ang. <i>absolute neutrophil count</i> )                                                                                                |
| <b>AOTMiT</b>          | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji                                                                                                                    |
| <b>AspAT</b>           | aminotransferaza asparaginowa                                                                                                                                         |
| <b>ATC</b>             | klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i> )                                                 |
| <b>AUC</b>             | pole pod krzywą (ang. <i>area under curve</i> )                                                                                                                       |
| <b>auto-HSCT</b>       | autologiczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych (ang. <i>autologous hematopoietic stemm cell transplant</i> )                                                     |
| <b>BCRP</b>            | białko oporności raka piersi (ang. <i>breast cancer resistance protein</i> )                                                                                          |
| <b>BEN</b>             | bendamustyna                                                                                                                                                          |
| <b>BIA</b>             | analiza wpływu na budżet (ang. <i>budget impact analysis</i> )                                                                                                        |
| <b>BIL</b>             | Biuletyn Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami                                                                                                             |
| <b>BOR</b>             | bortezomib                                                                                                                                                            |
| <b>CADTH</b>           | Kanadyjska Agencja Leków i Technologii Zdrowotnych (ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )                                                |
| <b>ChPL</b>            | charakterystyka produktu leczniczego                                                                                                                                  |
| <b>CGH</b>             | porównawcza hybrydyzacja genomowa (ang. <i>comparative genomic hybridization</i> )                                                                                    |
| <b>CL<sub>k</sub></b>  | klirens kreatyniny                                                                                                                                                    |
| <b>C<sub>max</sub></b> | maksymalne stężenie leku                                                                                                                                              |
| <b>CR</b>              | odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i> )                                                                                                                  |
| <b>CRAB</b>            | hiperkalcemia (ang. <i>calcium</i> ), niewydolność nerek (ang. <i>renal insufficiency</i> ), niedokrwistość (ang. <i>anemia</i> ), zmiany kostne (ang. <i>bones</i> ) |
| <b>CRP</b>             | białko C-reaktywne                                                                                                                                                    |
| <b>CTCAE</b>           | wspólne kryteria terminologiczne (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> )                                                                        |
| <b>CVZ</b>             | hol. <i>College voor Zorgverzekeringen</i>                                                                                                                            |
| <b>CYK</b>             | cyklofosfamid                                                                                                                                                         |
| <b>DAR</b>             | daratumumab                                                                                                                                                           |
| <b>DDB1</b>            | ang. <i>deoxyribonucleic acid damage-binding protein 1</i>                                                                                                            |
| <b>DEX</b>             | deksametazon                                                                                                                                                          |
| <b>DFS</b>             | przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i> )                                                                                                       |
| <b>DMA</b>             | Duńska Agencja Leków (ang. <i>Danish Medicines Agency</i> )                                                                                                           |

Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [REDACTED]  
 [REDACTED] – analiza problemu decyzyjnego

|               |                                                                                                                                                                         |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>DOX</b>    | doksorubicyna                                                                                                                                                           |
| <b>DRESS</b>  | wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (ang. <i>drug reaction with eosinophilia and systemic symprtons</i> )                                              |
| <b>EFS</b>    | przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i> )                                                                                                           |
| <b>ELO</b>    | elotuzumab                                                                                                                                                              |
| <b>EMA</b>    | Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )                                                                                                       |
| <b>EORTC</b>  | Europejska Organizacja na rzecz Badań i Leczenia Raka (ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i> )                                         |
| <b>ESMO</b>   | ang. <i>Eurorpean Society for Medical Oncology</i>                                                                                                                      |
| <b>FDA</b>    | Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i> )                                                                                 |
| <b>FISH</b>   | fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (ang. <i>fluorescent in situ hybridization</i> )                                                                                   |
| <b>G-CSF</b>  | czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów                                                                                                                      |
| <b>GEP</b>    | profil ekspresji genów (ang. <i>gene expression profile</i> )                                                                                                           |
| <b>GGN</b>    | górną granicę normy                                                                                                                                                     |
| <b>HAS</b>    | Wysoki Urząd ds. Zdrowia we Francji (fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> )                                                                                               |
| <b>Hb</b>     | hemoglobina                                                                                                                                                             |
| <b>HC</b>     | Kanadyjskie Ministerstwo Zdrowia (ang. <i>Health Canada</i> )                                                                                                           |
| <b>H-MM</b>   | hiperdiploidalna postać szpiczaka mnogiego (ang. <i>hyperdiploid multiple myeloma</i> )                                                                                 |
| <b>HRQoL</b>  | jakość życia związana ze stanem zdrowia (ang. <i>health-related quality of life</i> )                                                                                   |
| <b>HTA</b>    | ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )                                                                                                |
| <b>ICD-10</b> | Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> ) |
| <b>IFM</b>    | (fr. <i>Intergroupe Francophone du Myeloma</i> )                                                                                                                        |
| <b>IHIT</b>   | Instytut Hematologii i Transfuzjologii                                                                                                                                  |
| <b>IMWG</b>   | Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka (ang. <i>International Myeloma Working Group</i> )                                                                           |
| <b>IQWiG</b>  | Instytut Jakości i Skuteczności Ochrony Zdrowia (niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> )                                        |
| <b>ISS</b>    | Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna (ang. <i>International Staging System</i> )                                                                                   |
| <b>Ixa-RD</b> | schemat iksazomib + lenalidomid + deksametazon                                                                                                                          |
| <b>KAR</b>    | karfilzomib                                                                                                                                                             |
| <b>LDH</b>    | dehydrogenaza mleczanowa                                                                                                                                                |
| <b>LEN</b>    | lenalidomid                                                                                                                                                             |
| <b>MDS</b>    | zespoły mielodysplastyczne                                                                                                                                              |
| <b>MEL</b>    | melfalan                                                                                                                                                                |
| <b>MGUS</b>   | gammopatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu (ang. <i>monoclonal gammopathy of undetermined significance</i> )                                                      |

Produkt leczniczy Ninlaro® (ikszazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim,  
 – analiza problemu decyzyjnego

|                |                                                                                                                                                                                               |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MM</b>      | szpiczak mnogi (ang. <i>multiple myeloma</i> , łac. <i>myeloma plasmocytiom, myeloma multiplex</i> )                                                                                          |
| <b>MP</b>      | schemat melfalan + prednizon                                                                                                                                                                  |
| <b>MPD</b>     | ang. <i>Medical Product Database</i>                                                                                                                                                          |
| <b>MRD</b>     | choroba resztkowa (ang. <i>minimal residual disease</i> )                                                                                                                                     |
| <b>MRP2</b>    | białko oporności wielolekowej typu 2 (ang. <i>multidrug resistance protein 2</i> )                                                                                                            |
| <b>MSSI</b>    | hisz. <i>Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad</i>                                                                                                                             |
| <b>MY20</b>    | kwestionariusz do oceny jakości życia pacjentów ze szpiczakiem                                                                                                                                |
| <b>NCAM</b>    | nerwowa cząsteczka adhezyjna (ang. <i>neural cell adhesion molecule, CD56</i> )                                                                                                               |
| <b>NCCN</b>    | ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>                                                                                                                                             |
| <b>NGF</b>     | cytometria następnej generacji (ang. <i>next generation flow</i> )                                                                                                                            |
| <b>NGS</b>     | sekwencjonowanie następnej generacji (ang. <i>next generation sequencing</i> )                                                                                                                |
| <b>NH-MM</b>   | niehiperdiploidalna postać szpiczaka mnogiego (ang. <i>non-hyperdiploid multiple myeloma</i> )                                                                                                |
| <b>NICE</b>    | Narodowy Instytut Zdrowia i Kształcenia Klinicznego (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )                                                                      |
| <b>NK</b>      | grupa komórek układu odpornościowego odpowiedzialna za zjawisko naturalnej cytotoksyczności (ang. <i>natural killer</i> )                                                                     |
| <b>OATP</b>    | polipeptydy transportujące aniony organiczne (ang. <i>organic-anion-transporting polypeptide</i> )                                                                                            |
| <b>OB</b>      | odczyn Biernackiego                                                                                                                                                                           |
| <b>ODD</b>     | ang. <i>Open Drug Database</i>                                                                                                                                                                |
| <b>ORR</b>     | całkowity odsetek odpowiedzi (ang. <i>overall response rate</i> )                                                                                                                             |
| <b>OS</b>      | przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )                                                                                                                                           |
| <b>PAN</b>     | panobinostat                                                                                                                                                                                  |
| <b>PBAC</b>    | Australijska agencja HTA (ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> )                                                                                                            |
| <b>PCLI</b>    | indeks znakowania plazmocytów (ang. <i>plasma cel labeling index</i> )                                                                                                                        |
| <b>PD</b>      | progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i> )                                                                                                                                          |
| <b>PET</b>     | pozytonowa tomografia emisyjna (ang. <i>positron emission tomography</i> )                                                                                                                    |
| <b>PFS</b>     | przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i> )                                                                                                                         |
| <b>PGSz</b>    | Polska Grupa Szpiczakowa                                                                                                                                                                      |
| <b>PHARMAC</b> | Agencja Farmaceutyczna w Nowej Zelandii (ang. <i>Pharmaceutical Management Agency</i> )                                                                                                       |
| <b>PICOS</b>   | populacja (ang. <i>Population</i> ), interwencja (ang. <i>Intervention</i> ), komparator (ang. <i>Comparator</i> ), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outomes</i> ), typ badania (ang. <i>Study</i> ) |
| <b>POEMS</b>   | zespół Crow-Fukase, zespół Takatsuki – bardzo rzadka odmiana szpiczaka plazmocytowego (ang. <i>polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, myeloma protein, and skin changes</i> )          |
| <b>POM</b>     | pomalidomid                                                                                                                                                                                   |
| <b>PR</b>      | odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i> )                                                                                                                                           |
| <b>PRE</b>     | prednizon                                                                                                                                                                                     |

Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [REDACTED]  
 [REDACTED] – analiza problemu decyzyjnego

|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>PTAC</b>      | Nowozelandzki Komitet Doradczy Farmakologii i Terapii (ang. <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>PTOK</b>      | Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>QLQ-C30</b>   | kwestionariusz do oceny jakości życia pacjentów z chorobą nowotworową                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>RCT</b>       | badanie z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. <i>randomized clinical trial</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>RD</b>        | schemat lenalidomid + deksametazon                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>R-ISS</b>     | Zmodyfikowana Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna (ang. <i>Revised International Staging System</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Roc1</b>      | białko regulatorowe kuliny 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>RTG</b>       | rentgenogram                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>SBU</b>       | Szwedzka Agencja Oceny Technologii Medycznych (szw. <i>Statens beredning för medicinsk och social utvärdering</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>sCR</b>       | rygorystyczna odpowiedź całkowita (ang. <i>stringent complete response</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>sFLC</b>      | stężenie wolnych łańcuchów lekkich w surowicy (ang. <i>serum free light chains</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>SJS</b>       | zespołu Stevensa- Johnsona                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>SLIM CRAB</b> | Zmodyfikowane kryteria narządowego uszkodzenia związanego ze szpiczakiem plazmocytowym: 60 (ang. <i>sixty</i> ), łańcuchy lekkie (ang. <i>light chains</i> ), rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance</i> ) hiperkalcemia (ang. <i>calcium</i> ), niewydolność nerek (ang. <i>renal insufficiency</i> ), niedokrwistość (ang. <i>anemia</i> ), zmiany kostne (ang. <i>bones</i> ) |
| <b>SMC</b>       | Szkockie Konsorcjum Medyczne (ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>TAL</b>       | talidomid                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>TEN</b>       | toksyczna rozplywna martwica naskórka (ang. <i>toxic epiderma necrolysis</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>TK</b>        | tomografia komputerowa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>TLV</b>       | Szwedzka agencja HTA (szw. <i>Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>TTP</b>       | czas do progresji (ang. <i>time to progression</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>URPL</b>      | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>VAD</b>       | schemat winkrystyna + doksorubicyna + deksametazon                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>VGPR</b>      | bardzo dobra odpowiedź częściowa (ang. <i>very good partial response</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>VMP</b>       | schemat melfalan + prednizon + bortezomib                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>VTD</b>       | schemat bortezomib + deksametazon + talidomid                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>WHO</b>       | Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>WIN</b>       | winkrystyna                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [REDACTED]  
[REDACTED] – analiza problemu decyzyjnego

## 1. CEL I METODYKA

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analizy HTA, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Ninlaro® (iksazomib) stosowanego w terapii dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim [REDACTED]  
[REDACTED]

Wnioskowane warunki refundacji dla produktu leczniczego Ninlaro® (iksazomib): dostępny bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego „Iksazomib w leczeniu chorych [REDACTED] szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)”.

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

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

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

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Takeda Pharma sp. z o.o.

Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [REDACTED]  
[REDACTED] – analiza problemu decyzyjnego

## 2. POPULACJA

### 2.1. Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją, produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib), stosowany w schemacie z lenalidomidem i deksametazonem (Ixa-RD), dla którego zostaną opracowane analizy HTA, miałby być finansowany w ramach programu lekowego, w populacji dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [REDACTED].

Szczegółowy opis programu lekowego przedstawiono w załączniku 9.1.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Ninlaro®, lek ten wskazany jest do stosowania:

- w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej jeden schemat leczenia.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Ninlaro® [REDACTED]  
[REDACTED] [22].

### 2.2. Niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych (ang. *unmet need*) Uzasadnienie wyboru populacji docelowej.

Szpiczak mnogi pozostaje chorobą nieuleczalną o złym rokowaniu. Nawrotowy charakter choroby oraz oporność na wcześniejsze terapie powodują, że podstawową zasadą w leczeniu MM pozostaje jak najwcześniejsze zastosowanie skojarzeń leków o różnych mechanizmach działania. Pomimo ciągłej poprawy przeżycia pacjentów chorych na szpiczaka mnogiego, odsetek zgonów w tej grupie nadal jest wysoki. W dużym stopniu wpływa na to późna diagnostyka, ale przede wszystkim ograniczona dostępność do nowych terapii [53].

[REDACTED]

Iksazomib jest pierwszym doustnym inhibitorem proteasomu zarejestrowanym w leczeniu szpiczaka mnogiego., co oznacza również, że jest to obecnie jedyna zarejestrowana w pełni doustna terapia kombinacyjna w leczeniu szpiczaka mnogiego. W Polsce nie ma obecnie refundowanych terapii z doustnym inhibitorem proteasomu, co znacznie ogranicza możliwości terapeutyczne dla chorych ze szpiczakiem mnogim. Refundacja iksazomibu

Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [REDACTED]  
[REDACTED] – analiza problemu decyzyjnego

dałaby pacjentom i lekarzom dostęp do inhibitora proteasomu nowej generacji, a możliwość leczenia z zastosowaniem nowych, skutecznych opcji terapeutycznych jest szczególnie istotna dla chorych, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie [53].

Należy również podkreślić wygodny dla pacjenta schemat dawkowania iksazomibu, które przyczynia się do wzrostu *compliance*, tym samym zwiększając skuteczność i bezpieczeństwo terapii. Doustne podawanie leku zmniejsza częstotliwość i czas hospitalizacji oraz pozwala choremu lepiej funkcjonować w społeczeństwie [53].

### 2.3. Definicja i klasyfikacja problemu zdrowotnego

Szpiczak mnogi, inaczej plazmocytowy (łac. *myeloma plasmocytium*, *myeloma multiplex*; ang. *multiple myeloma*, MM) jest nowotworem układu krwiotwórczego, wywodzącym się z komórek B w końcowym etapie różnicowania, po dokonaniu rekombinacji klasy łańcucha ciężkiego immunoglobuliny, które w przypadkach typowych wydzielają białko monoklonalne [6].

W zależności od rodzaju immunoglobuliny (Ig) wytwarzanej przez komórki szpiczakowe rozróżnia się różne rodzaje szpiczaka. Najczęściej występuje typ IgG (z ciężkim łańcuchem immunoglobuliny gamma). Inne typy to: IgA, IgD, IgE i IgM. U około jednej trzeciej pacjentów występuje rodzaj szpiczaka, w którym wytwarzane są tylko łańcuchy lekkie. Jest to tak zwana choroba łańcuchów lekkich lub szpiczak *Bence Jones'a*. Rzadziej występuje tzw. szpiczak niewydzielający, w którym komórki szpiczakowe produkują bardzo mało immunoglobulin lub nie produkują ich wcale [7].

Oporny szpiczak jest definiowany jako choroba, która nie odpowiada na pierwszą, jak i kolejne linie terapii lub dochodzi do progresji w przeciągu 60 dni od ostatniej terapii. Choroba nieodpowiadająca definiowana jest jako niepowodzenie w osiągnięciu minimalnej odpowiedzi lub rozwinięcie choroby progresywnej w trakcie terapii. Wyróżnia się 2 kategorie opornego szpiczaka: szpiczak nawrotowy i oporny oraz szpiczak pierwotnie oporny [61].

Szpiczak nawrotowy i oporny definiowany jest jako choroba, która nie odpowiada na terapię ratunkową lub dochodzi do jej progresji w przeciągu 60 dni od ostatniej terapii u pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź minimalną lub lepszą w jakimś momencie wcześniej, a następnie dochodzi u nich do postępu choroby [61].

Szpiczak pierwotnie oporny to choroba nieodpowiadająca na leczenie u pacjentów, którzy nigdy nie osiągnęli odpowiedzi minimalnej lub lepszej za pomocą jakiejkolwiek terapii. Nawrót szpiczaka to wcześniej leczona choroba, która postępuje i wymaga rozpoczęcia terapii ratunkowej, jednak nie spełnia kryteriów dla szpiczaka pierwotnie opornego ani szpiczaka nawrotowego i opornego [61].

W klasyfikacji ICD-10 szpiczak mnogi znajduje się w rozdziale II „Nowotwory (C00-D48)”, w podrozdziale „Nowotwory złośliwe, o potwierdzonym lub przypuszczalnym pierwotnym charakterze, tkanki limfatycznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych (C81-C96)” z kodem C90 [23].

[REDACTED]

### 2.4. Kryteria odpowiedzi na leczenie w szpiczaku mnogim

Międzynarodowa Grupa Robocza ds. Szpiczaka (ang. *International Myeloma Working Group*, IMWG) opracowała kryteria odpowiedzi na leczenie u pacjentów ze szpiczakiem mnogim (Tabela 1). Ostatnia

Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [REDACTED]  
[REDACTED] – analiza problemu decyzyjnego

aktualizacja kryteriów miała miejsce w 2016 r. i jak podkreślają jej autorzy, konieczne było uzupełnienie dotychczas stosowanych kryteriów o nowe kategorie, które pozwolą określić głębszą odpowiedź niż ta definiowana jako odpowiedź całkowita. Wynika to z faktu, że obecnie wykorzystywane terapie charakteryzują się wysokimi wskaźnikami odpowiedzi na leczenie, co utrudnia wnioskowanie o skuteczności leczenia tylko na podstawie odpowiedzi całkowitej [24].

Tabela 1. Kryteria odpowiedzi na leczenie według IMWG [24]

| Odpowiedź                                                                                   | Kryteria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Rygorystyczna odpowiedź całkowita</b><br>(ang. <i>stringent complete response, sCR</i> ) | <ul style="list-style-type: none"> <li>całkowita remisja (zgodnie z definicją poniżej);</li> <li>nieobecność klonalnych komórek w szpiku badana immunohistochemicznie (proporcja komórek <math>\kappa/\lambda \leq 4:1</math> lub <math>\geq 1:2</math>, ocena min. 100 plazmocytów).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Odpowiedź całkowita</b><br>(ang. <i>complete response, CR</i> )                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>ujemna immunofiksacja w surowicy i moczu;</li> <li>&lt;5% plazmocytów w szpiku;</li> <li>całkowite zniknięcie guzów plazmocytoma w tkankach miękkich.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Bardzo dobra odpowiedź częściowa</b><br>(ang. <i>very good partial response, VGPR</i> )  | <ul style="list-style-type: none"> <li>białko M wykrywalne w surowicy i w moczu immunofiksacją, ale niewykrywalne w elektroforezie lub <math>\geq 90\%</math> redukcja białka M w surowicy;</li> <li>białko M w moczu &lt;100 mg/24h.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Odpowiedź częściowa</b><br>(ang. <i>partial response, PR</i> )                           | <ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq 50\%</math> redukcja białka M w surowicy oraz <math>\geq 90\%</math> redukcja białka M w moczu 24h lub do poziomu poniżej &lt;200 mg/24h;</li> <li>w przypadku braku mierzalnego białka M w surowicy i w moczu, <math>\geq 50\%</math> redukcja różnicy pomiędzy stężeniem klonalnych i nieklonalnych wolnych łańcuchów lekkich jest wymagana, zamiast kryteriów dla białka M;</li> <li>w przypadku braku mierzalnego białka M w surowicy i w moczu, jak również brak mierzalnych wolnych łańcuchów lekkich w surowicy, <math>\geq 50\%</math> redukcja plazmocytów jest wymagana zamiast kryteriów dla białka M, pod warunkiem, że wyjściowo odsetek plazmocytów w szpiku wynosił <math>\geq 30\%</math>. Dodatkowo do ww. kryteriów, jeśli przy rozpoznaniu były obecne guzy plazmocytoma w tkankach miękkich, wymagana jest <math>\geq 50\%</math> redukcja ich rozmiaru.</li> </ul>                                                                                  |
| <b>Minimalna odpowiedź</b><br>(ang. <i>minimal response</i> )                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>25-49% redukcja białka M w surowicy i o 50-89% w moczu 24h. Dodatkowo do ww. kryteriów, jeśli przy rozpoznaniu były obecne guzy plazmocytoma w tkankach miękkich, wymagana jest <math>\geq 50\%</math> redukcja ich rozmiaru.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Stabilizacja choroby</b><br>(ang. <i>stable disease</i> )                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>nie zaleca się jako wskaźnika odpowiedzi. Stabilizację choroby najlepiej opisuje czas do progresji (TTP);</li> <li>niespełnione kryteria odpowiedzi całkowitej, bardzo dobrej odpowiedzi częściowej, odpowiedzi częściowej, odpowiedzi minimalnej oraz progresji choroby.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Progresja choroby</b><br>(ang. <i>progressive disease, PD</i> )                          | <p>&gt;25% wzrostu od najniższej potwierdzonej wartości w zakresie jednego z parametrów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>stężenie białka M w surowicy (absolutny wzrost powinien wynosić <math>\geq 0,5\text{g/dl}</math>);</li> <li>jeżeli białko M nie spadło poniżej 5 g/dl, PD definiuje wzrost o &gt;1 g/dl;</li> <li>stężenie białka M w moczu (absolutny wzrost powinien wynosić <math>\geq 200\text{ mg/24h}</math>);</li> <li>w przypadku braku mierzalnego białka M w surowicy i w moczu – różnica pomiędzy stężeniem klonalnych i nieklonalnych wolnych łańcuchów lekkich (absolutny wzrost powinien wynosić &gt;10 mg/dl);</li> <li>w przypadku braku mierzalnego białka M w surowicy i w moczu i braku mierzalnych klonalnych wolnych łańcuchów lekkich - odsetek plazmocytów w szpiku, niezależnie od wartości wyjściowej (absolutny wzrost powinien wynosić <math>\geq 10\%</math>);</li> <li>pojawienie się nowej zmiany/zmian, <math>\geq 50\%</math> wzrost od wartości najniższej</li> </ul> |

Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, – analiza problemu decyzyjnego

| Odpowiedź                                                           | Kryteria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                     | w zakresie SPD >1 zmiany lub ≥50% wzrost najdłuższej średnicy poprzedniej zmiany >1cm w obrębie osi krótkiej; ≥50% wzrost liczby krążących komórek plazmatycznych (min. 200 komórek/ $\mu$ L), jeżeli jest to jedyna miara choroby.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Nawrót kliniczny</b><br>(ang. <i>clinical relapse</i> )          | Wymaga spełnienia jednego z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpośrednie wskaźniki postępującej choroby i/lub dysfunkcja narządów (klasyfikacja CRAB) spowodowana w wyniku zaburzeń proliferacyjnych klonalnych komórek plazmatycznych; nie jest wykorzystywany w kalkulacji czasu do progresji lub przeżycia wolnego od progresji, jednak może być raportowany opcjonalnie lub do zastosowania w praktyce klinicznej;</li> <li>• nowe zmiany kostne lub guzy plazmocytowe,</li> <li>• znamienne powiększenie rozmiarów istniejących plazmocytoz lub zmian kostnych, powiększenie o 50% (min. o 1 cm) łącznej sumy iloczynów przekątnych mierzalnych zmian;</li> <li>• hiperkalcemia (&gt;11 mg/dl);</li> <li>• obniżenie poziomu hemoglobiny o &gt;2 g/dl niezwiązane z włączonym leczeniem oraz innymi niż MM chorobami współistniejącymi;</li> <li>• zwiększenie poziomu kreatyniny o ≥2 mg/dl od momentu rozpoczęcia leczenia, związane z MM;</li> <li>• nadlepkosć krwi związana z występowaniem paraprotein w surowicy.</li> </ul> |
| <b>Nawrót z CR</b><br>(ang. <i>relapse from complete response</i> ) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ponowne pojawienie się białka M w surowicy lub moczu, w immunofiksacji lub elektroforezie;</li> <li>• zwiększenie plazmocytoz w szpiku ≥ 5%;</li> <li>• wystąpienie jakiegokolwiek innego objawu progresji (np. nowa plazmocytoza, nowe ognisko osteolizy, hiperkalcemia).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Nawrót z MRD (-)</b><br>(ang. <i>relapse from MRD negative</i> ) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• utrata MRD (-) (obecność klonalnych komórek plazmatycznych – NGF lub NGS, lub nawrót udokumentowany metodami obrazowania);</li> <li>• ponowne pojawienie się białka M w surowicy lub moczu w immunofiksacji lub elektroforezie;</li> <li>• zwiększenie plazmocytoz w szpiku ≥ 5%;</li> <li>• wystąpienie jakiegokolwiek innego objawu progresji (np. nowa plazmocytoza, nowe ognisko osteolizy, hiperkalcemia).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

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

## 2.5. Etiologia i patogeneza

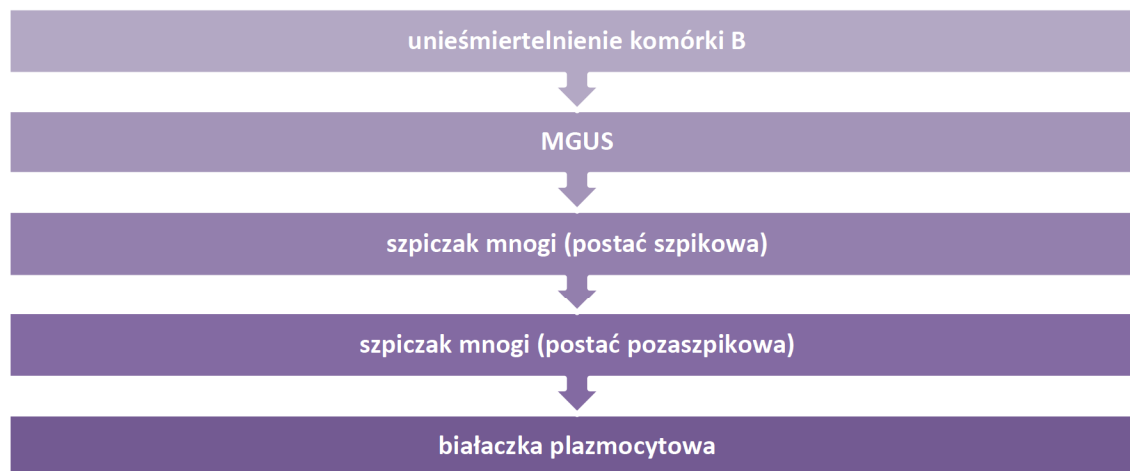
Etiologia szpiczaka mnogiego nie jest znana. Przyczyną rozwoju choroby mogą być czynniki genetyczne i długotrwała stymulacja antygenowa w przebiegu zakażenia bakteryjnego lub wirusowego. Znaczenie może mieć również długotrwała ekspozycja na promieniowanie jonizujące, benzen, azbest, środki ochrony roślin i inne substancje toksyczne stosowane w przemyśle chemicznym [8, 10].

Do czynników ryzyka występowania szpiczaka mnogiego zalicza się takie, jak:

- wiek – wzrost ryzyka zachorowania wraz z wiekiem;
- płeć – częstsze występowanie nowotworu u mężczyzn;
- rasa – dwa razy częstsze występowanie szpiczaka mnogiego w populacji afro-karaibskiej niż w populacji białej;
- wykonywana praca – wzrost ryzyka zachorowania przy długotrwałej ekspozycji na czynniki toksyczne;
- predyspozycje genetyczne – wyższe ryzyko zachorowania u osób z historią szpiczaka w rodzinie [25].

Pierwszym etapem w rozwoju szpiczaka jest unieśmiertelnienie komórki B i pojawienie się ograniczonej liczby monoklonalnych plazmocytozów, tzw. gammapatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu (ang. *monoclonal gammopathy of undetermined significance*, MGUS) w następstwie translokacji chromosomowych w obrębie genów łańcucha ciężkiego immunoglobulin i somatycznych hipermutacji powodujących zestawienie sekwencji wzmacniających geny kodujące immunoglobuliny z onkogenami. Przejściu MGUS w szpiczaka mnogiego sprzyjają niestabilność kariotypu i dodatkowe aberracje genetyczne w obrębie genów: *MYC*, *BRAF* i *RAS* (*KRAS*, *NRAS*) [8, 11].

Kolejne etapy rozwoju szpiczaka mnogiego przedstawiono na poniższym schemacie.



Schemat 1. Etapy rozwoju szpiczaka mnogiego [8]

## 2.6. Rozpoznanie i obraz kliniczny

Najczęstszym objawem szpiczaka mnogiego są bóle kostne, występujące u ok. 70% chorych. Bóle te zwykle dotyczą kręgosłupa lędźwiowego, miednicy, żeber, rzadziej czaszki i kości długich. Wywołane są przez zmiany osteolityczne i złamania patologiczne, m.in. kompresyjne złamania kręgów [8].

Do innych objawów należą: niedokrwistość, niewydolność nerek, hiperkalcemia i nawrotowe zakażenia bakteryjne i wirusowe, powiększenie wątroby, a także żółtaki na dłoniach i podeszwach stóp. Ze względu na niespecyficzność tych objawów, szpiczaka mnogiego rozpoznaje się przeważnie w bardzo zaawansowanym stadium. U chorych na szpiczaka może dochodzić do rozwoju zaburzeń neurologicznych, takich jak niedowłady i porażenia kończyn, a u niektórych chorych mogą rozwijać się objawy polineuropatii obwodowej czuciowej lub czuciowo-ruchowej. U mniej niż 10% pacjentów występuje zespół nadmiernej lepkości krwi (przy dużym stężeniu białka M). Chorzy na szpiczaka są także bardziej narażeni na występowanie infekcji układu oddechowego i moczowego, co jest wynikiem zmniejszenia liczby prawidłowych immunoglobulin oraz zaburzeń w subpopulacjach limfocytów T [8].

Rozpoznanie szpiczaka mnogiego opiera się na stwierdzeniu obecności białka M w surowicy i/lub moczu, potwierdzeniu klonalnego nacieku patologicznych plazmocytozów w szpiku kostnym oraz obecności lub braku objawów narządowych zależnych od choroby.

W celu rozpoznania szpiczaka plazmocytozowego konieczne jest wykazanie obecności klonalnych plazmocytozów za pomocą badania immunohistochemicznego trepanobiopsji lub badania immunofenotypowego szpiku bądź biopsji tkankowej pozaszpikowego guza plazmocytozowego. Oceny klonalności dokonuje się poprzez określenie stosunku plazmocytozów kappa dodatnich/lambda dodatnich. Cytometria nie stanowi preferowanej metody

Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [REDACTED]  
[REDACTED] – analiza problemu decyzyjnego

określenia odsetka plazmacytów, stosowana jest jedynie w celu oceny klonalności oraz aberentnego fenotypu plazmacytów szpiczakowych [6].

W Tabeli 2 przedstawiono zmodyfikowane kryteria objawów narządowych stanowiących podstawę rozpoznania objawowego szpiczaka mnogiego (tzw. SLiM CRAB: *sixty, light chains, magnetic resonance, calcium, renal insufficiency, anemia, bones*). Dotychczasowe zasady postępowania u chorych na MM zalecały wdrożenie leczenia w momencie pojawienia się zmian narządowych (kryteria CRAB). Obecnie uważa się jednak, że pewne cechy w badaniach laboratoryjnych stanowią wskazanie do wdrożenia terapii (zmodyfikowane kryteria – SLiM CRAB). Do rozpoznania szpiczaka plazmacytowego konieczne jest rozpoznanie co najmniej jednego z wymienionych objawów SLiM CRAB, będącego skutkiem klonalnego rozrostu plazmacytów, który nie może być tłumaczony innym zaburzeniem lub chorobą towarzyszącą. Zgodnie z zaleceniami PGSz z 2017 roku obecność białka monoklonalnego nie jest niezbędna do rozpoznania szpiczaka plazmacytowego, należy jednak zachować takie określenia jak szpiczak wydzielający i niewydzielający [6].

**Tabela 2. Kryteria objawów narządowych stanowiących podstawę rozpoznania objawowego szpiczaka mnogiego (objawy SLiMCRAB) [6]**

| Objaw                                                       | Charakterystyka                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Hiperkalcemia (C – <i>calcium</i>)</b>                   | Skorygowane stężenie wapnia w surowicy > 0,25 mmol/l (> 1 mg/dl) powyżej górnej granicy wartości referencyjnej lub > 2,75 mmol/l (> 11 mg/dl).                                                                                   |
| <b>Niewydolność nerek (R – <i>renal insufficiency</i>)</b>  | Stężenie kreatyniny w surowicy > 173 µmol/l (2 mg/dl) lub klirens kreatyniny <40 ml/min.                                                                                                                                         |
| <b>Niedokrwistość (A – <i>anemia</i>)</b>                   | Stężenie hemoglobiny 2 g/dl poniżej dolnej wartości referencyjnej lub < 10 g/dl.                                                                                                                                                 |
| <b>Zmiany kostne (B – <i>bones</i>)</b>                     | Jedno lub więcej ognisk osteolitycznych w klasycznym badaniu radiologicznym, tomografii komputerowej lub badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej.                                                                               |
| <b>60 (S – <i>sixty</i>)</b>                                | Odsetek klonalnych plazmacytów w szpiku lub biopsji tkankowej ≥ 60%.                                                                                                                                                             |
| <b>Łańcuchy lekkie (Li – <i>light chains</i>)</b>           | Stosunek stężenia klonalnych do nieklonalnych wolnych łańcuchów lekkich w surowicy ocenianego przy pomocy metody opartej o przeciwciała poliklonalne ≥ 100, przy czym stężenie łańcucha klonalnego w surowicy wynosi ≥ 100 mg/l. |
| <b>Rezonans magnetyczny (M – <i>magnetic resonance</i>)</b> | Obecność co najmniej dwóch ogniskowych nacieków w badaniu rezonansu kośćca o wymiarze ≥ 5 mm każdy.                                                                                                                              |

U pacjentów z podejrzeniem szpiczaka mnogiego należy w ramach diagnostyki przesiewowej ocenić morfologię krwi obwodowej, stężenie kreatyniny, wapnia i albuminy w surowicy, OB, a także elektroforezę białek surowicy i zagęszczonego moczu (z 24-godz. zbiórki), a w przypadku obecności zlokalizowanego bólu kostnego wykonać badanie rentgenowskie zajętej okolicy. U chorych na MM można się najczęściej spodziewać niedokrwistości normocytowej i normobarwliwej, hiperkalcemii, hipoalbuminemii, znacznie podwyższonego OB, obecności białka M oraz radiologicznych cech osteolizy. W sytuacji gdy niektóre wyniki wymienionych badań są nieprawidłowe lub gdy mimo ujemnych wyników istnieje uzasadnione podejrzenie MM, należy przeprowadzić czulsze badania w kierunku obecności białka M, to jest immunofiksację surowicy i moczu oraz ocenę stężenia wolnych łańcuchów lekkich w surowicy metodą nefelometryczną (ang. *serum free light chains*, sFLC) [12].

Na poniższym schemacie przedstawiono algorytm postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjenta z podejrzeniem szpiczaka mnogiego.

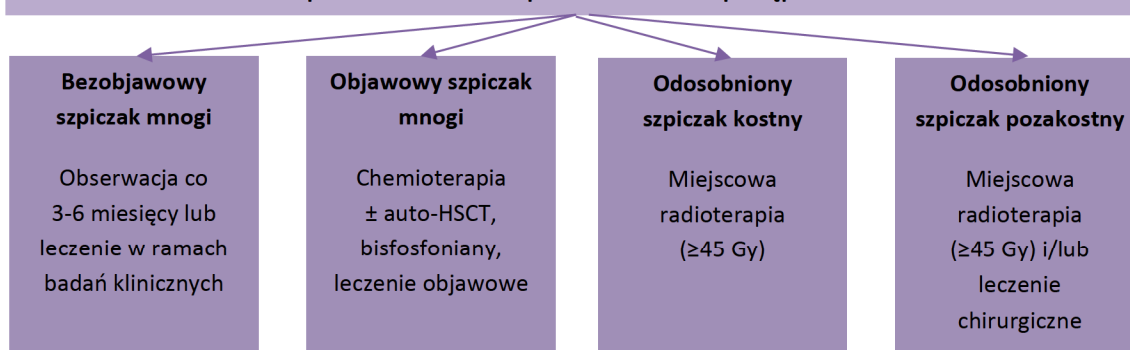
#### Badania zalecane do rozpoznania i oceny zaawansowania szpiczaka mnogiego:

- morfologia krwi z rozmazem;
- mocznik, kreatynina, elektrolity, wapń;
- albuminy, LDH,  $\beta_2$ -mikroglobulina;
- elektroforeza białek surowicy i immunofiksacja;
- ocena ilościowa białka M;
- ocena stosunku wolnych łańcuchów lekkich w surowicy krwi;
- dobowy zbiórka moczu do oceny białkomoczu, elektroforezy białek moczu i immunofiksacji;
- RTG układu kostnego;
- punkcja aspiracyjna i trepanobiopsja szpiku z badaniem immunohistochemicznym i/lub cytometrią przepływową;
- klasyczne badanie cytogenetyczne;
- fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (FISH)

#### Badania wskazane w niektórych sytuacjach klinicznych:

- rezonans magnetyczny;
- tomografia komputerowa;
- PET/TK;
- biopsja tkankowa w celu rozpoznania szpiczaka odosobnionego;
- densytometria;
- barwienie bioptatu szpiku na obecność amyloidu.

#### Rozpoznanie wariantu szpiczaka i ustalenie postępowania



Schemat 2. Algorytm postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjenta z podejrzeniem szpiczaka mnogiego [12]

## 2.7. Przebieg kliniczny i rokowanie

Czas między pojawieniem się pierwszych zmian genetycznych i unieśmiertelnieniem komórki B, a wystąpieniem pełnoobjawowej choroby wynosi od 20 do 30 lat (czasem dłużej). Stan poprzedzający wystąpienie szpiczaka (MGUS) rozpoznawany jest u ponad 3% osób powyżej 50. roku życia, z prawdopodobieństwem zmiany w szpiczaka wynoszącym 1%/rok. U ok. 8% chorych choroba przebiega łagodnie i często nie wymaga leczenia (tzw. postać tłąca). Ryzyko progresji ze szpiczaka bezobjawowego do postaci objawowej wynosi ok. 10%/rok w ciągu pierwszych 5 lat, 3%/rok w następnych 5 latach i 1%/rok w kolejnych latach. Skumulowane prawdopodobieństwo progresji do postaci objawowej wynosi 73% w ciągu 15 lat. Szpiczak mnogi jest nieuleczalną chorobą, w której ok. 1/3 pacjentów nie odpowiada na I linię leczenia, a nawrót choroby występuje u większości chorych, którzy uzyskali wstępną odpowiedź [8, 10].

Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [REDACTED]  
[REDACTED] – analiza problemu decyzyjnego

Objawowy szpiczak plazmocytowy jest nadal traktowany jako choroba nieuleczalna. Dzięki wprowadzeniu do terapii leków z grupy inhibitorów proteasomu i leków immunomodulujących w ostatniej dekadzie uzyskano podwojenie mediany czasu życia chorych, która obecnie kształtuje się na poziomie 5–7 lat. Należy jednak wziąć pod uwagę, że poprawa rokowania dotyczy przede wszystkim chorych z grupy standardowego ryzyka [12].

W ocenie rokowania w szpiczaku mnogim wykorzystuje się wiele wskaźników klinicznych i laboratoryjnych. Najważniejsze z nich zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 3. Niekorzystne czynniki rokownicze w szpiczaku mnogim [6]

| Grupa czynników | Czynniki                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ogólne          | <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek &gt;65 lat</li> <li>III stadium kliniczne wg Duriego-Salmona lub ISS</li> <li>zły stan ogólny przed leczeniem</li> <li>niewydolność nerek</li> <li>klasa IgA łańcucha ciężkiego</li> <li>łańcuch lekki lambda</li> </ul>                                                                                                                                                                              |
| Histologiczne   | <ul style="list-style-type: none"> <li>plazmoblastyczny i niedojrzały typ rozrostu</li> <li>zajęcie szpiku kostnego w postaci litego nacieku</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Biochemiczne    | <ul style="list-style-type: none"> <li>duże stężenie <math>\beta_2</math>-mikroglobuliny w surowicy (&gt;3 mg/l po uwzględnieniu niewydolności nerek)</li> <li>duże stężenie wolnych łańcuchów lekkich (sFLC)</li> <li>podwyższone stężenie LDH w surowicy</li> <li>podwyższone stężenie IL6 w surowicy</li> <li>podwyższone stężenie CRP w surowicy (&gt;6 mg/l)</li> <li>duże stężenie rozpuszczalnej postaci CD56 (NCAM) w surowicy</li> </ul> |
| Immunologiczne  | <ul style="list-style-type: none"> <li>mała ekspresja receptorów CD49e (VLA-5) i CD11a (ICAM-1) na powierzchni komórek szpiczakowych</li> <li>duża ekspresja antygenów CD40 i CD28 na powierzchni komórek szpiczakowych</li> <li>obniżenie liczby limfocytów CD4<sup>+</sup></li> <li>zwiększenie liczby subpopulacji CD8<sup>+</sup></li> <li>krążące plazmocyty we krwi</li> </ul>                                                              |

ISS – Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna, sFLC – stężenie w surowicy wolnych łańcuchów lekkich, LDH – dehydrogenaza mleczanowa, CRP – białko C-reaktywne, NCAM – nerwowa cząsteczka adhezyjna.

Stadium zaawansowania MM oceniane jest według dwóch systemów: zmodyfikowanej Międzynarodowej Klasyfikacji Prognostycznej (ang. Revised *International Staging System*, R-ISS [Tabela 4]) oraz klasyfikacji opracowanej przez Duriego i Salmona (Tabela 5), która jednak jest coraz rzadziej stosowana. W klasyfikacji R-ISS poza dotychczas stosowanymi parametrami wprowadzono ocenę ryzyka cytogenetycznego oraz stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH). [REDACTED]

Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [REDACTED]  
[REDACTED] – analiza problemu decyzyjnego

Tabela 4. Zmodyfikowana Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna dla szpiczaka mnogiego [6]

| Stadium | Parametr                                                                                                                                                                                                                            | Odsetek przeżycia 5-letniego |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| R-ISS 1 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• stężenie <math>\beta_2</math>-mikroglobuliny &lt;3,5 mg/l</li> <li>• stężenie albuminy &gt;3,5 g/dl</li> <li>• brak aberracji wysokiego ryzyka</li> <li>• stężenie LDH w normie</li> </ul> | 82%                          |
| R-ISS 2 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• niespełniający kryteriów R-ISS 1 lub R-ISS 3</li> </ul>                                                                                                                                    | 62%                          |
| R-ISS 3 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• stężenie <math>\beta_2</math>-mikroglobuliny &gt;5,5 mg/l</li> <li>• i del(17p) i/lub t(4; 14) i/lub t(14; 16)</li> <li>• lub/i LDH powyżej normy</li> </ul>                               | 40%                          |

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

Tabela 5. Klasyfikacja zaawansowania objawowego szpiczaka mnogiego według Duriego i Salmona [6]

| Stadium                                        | Definicja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Stadium I</b><br>(mała masa nowotworu)      | Spełnione wszystkie poniższe kryteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• stężenie Hb &gt;10 g/dl (6,205 mmol/l);</li> <li>• stężenie białka M: IgG &lt;50 g/l;</li> <li>• stężenie białka M: IgA &lt;30 g/l;</li> <li>• stężenie wapnia w surowicy &lt;11 mg/dl (2,75 mmol/l);</li> <li>• dobowe wydalanie wapnia z moczem &lt;150 mg (4 mmol/l);</li> <li>• dobowe wydalanie monoklonalnych łańcuchów lekkich &lt;4g;</li> <li>• brak zmian kostnych lub pojedyncze ogniska osteolityczne.</li> </ul> |
| <b>Stadium II</b><br>(średnia masa nowotworu)  | Parametry nieodpowiadające stadium I i III                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Stadium III</b><br>(duża masa nowotworu)    | Spełnione przynajmniej jedno z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>• stężenie Hb &lt;8,5 g/dl (5,27 mmol/l);</li> <li>• stężenie białka M: IgG &gt;70 g/l;</li> <li>• stężenie białka M: IgA &gt;50 g/l;</li> <li>• stężenie wapnia w surowicy &gt;11 mg/dl (2,75 mmol/l);</li> <li>• dobowe wydalanie wapnia z moczem &gt;150 mg (4 mmol/l);</li> <li>• dobowe wydalanie monoklonalnych łańcuchów lekkich &gt;12 g;</li> <li>• liczne zmiany osteolityczne.</li> </ul>              |
| <b>Wydolność nerek</b><br><b>A</b><br><b>B</b> | Stężenie kreatyniny w surowicy <2 mg/dl (176,9 mmol/l)<br>Stężenie kreatyniny w surowicy >2 mg/dl (176,9 mmol/l)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

Hb – hemoglobina

[REDACTED]

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

Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [REDACTED]  
[REDACTED] – analiza problemu decyzyjnego

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

| [REDACTED] |            |
|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

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

| [REDACTED] |            |            |
|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] |
|            | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [REDACTED]  
[REDACTED] – analiza problemu decyzyjnego

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

[REDACTED]

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

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

[REDACTED]

## 2.9. Jakość życia

Objawy szpiczaka mnogiego w znacznym stopniu obniżają jakość życia pacjentów. Choroba powoduje silne bóle kostne, złamania kości, nawracające infekcje bakteryjne i wirusowe, czy poważne zaburzenia pracy nerek. Szpiczak ogranicza chorym możliwość pracy zawodowej i pełnienia dotychczasowych ról społecznych. Chorzy często wymagają pomocy w wykonywaniu codziennych czynności i ciągłej opieki [26, 27, 28].

Średni wiek zachorowania na szpiczaka wynosi 67-70 lat, aczkolwiek z doniesień wiadomo, że w ostatnich latach nastąpił zauważalny wzrost zachorowań w młodszych grupach wiekowych. Dla tych chorych szczególnie ważny jest dostęp do coraz to nowszych terapii, bo oporny i nawrotowy charakter szpiczaka sprawia, że dotychczas stosowane opcje terapeutyczne stają się z czasem nieskuteczne [73].

Kluczowe znaczenie dla jakości życia pacjenta chorego na szpiczaka mnogiego ma wczesna diagnostyka i dostęp do optymalnego leczenia, które wydłuża znacznie czas życia pacjenta. Dzięki nowoczesnym terapiom, szpiczak mnogi z choroby nieuleczalnej staje się chorobą przewlekłą [26, 27, 28].

Na jakość życia chorych ze szpiczakiem mnogim wpływa wiele czynników. Wśród nich są także działania niepożądane terapii oraz sposób podawania leków. Leki doustne są preferowane przez chorych m.in. dlatego, że nie wymagają częstych hospitalizacji, które są konieczne przy lekach podawanych w iniekcjach. Dla osób młodych, jest to szansa na podejmowanie, jak również utrzymanie aktywności zawodowej. W przypadku osób starszych, mających problemy z poruszaniem się, takie rozwiązanie umożliwia uniknięcie częstych dojazdów do szpitala, stanowiących dla tych chorych dużą uciążliwość, jak również wiążących się z koniecznością zaangażowania do pomocy opiekuna oraz generujących dodatkowe koszty. Poza tym, pobyt w szpitalu zwiększa ryzyko zakażenia, szczególnie u pacjentów z obniżoną odpornością [26, 27, 28].

W ocenie jakości życia pacjentów ze szpiczakiem mnogim wykorzystuje się kwestionariusz EORTC (ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*). Składa się on z dwóch części: podstawowej QLQ-C30, która jest wspólna dla wszystkich nowotworów oraz dodatkowej, charakterystycznej dla danego typu nowotworu (dla szpiczaka jest to formularz z oznaczeniem MY20) [29, 30].

Wzór kwestionariusza EORTC dla szpiczaka zamieszczono w załączniku analizy (Rozdział 9.2).

## 2.10. Epidemiologia i obciążenie chorobą

### 2.10.1. Dane epidemiologiczne dotyczące szpiczaka mnogiego

Szpiczak mnogi stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych i ok. 14% nowotworów układu krwiotwórczego. Występuje nieco częściej u mężczyzn niż u kobiet (M/K = 1,21). Większość przypadków (90%) występuje powyżej 50. r.ż., a mediana wieku w czasie rozpoznania wynosi ok. 70 lat [6].

Na świecie odnotowuje się ok. 86 tys. nowych przypadków szpiczaka mnogiego rocznie, co stanowi ok. 0,8% nowych przypadków zachorowań na wszystkie nowotwory. Rocznie z powodu szpiczaka umiera ponad 60 tys. chorych, co stanowi ok. 0,9% wszystkich zgonów onkologicznych. Największa zapadalność na MM obserwowana jest w uprzemysłowionych regionach Australii, Nowej Zelandii, Europy i Ameryki Północnej, z kolei najniższa w zachodniej Afryce, Melanezji i wschodniej Azji [17].

W 2014 r. szpiczak mnogi był trzecią pod względem liczby nowych zarejestrowanych przypadków chorobą nowotworową układu krwiotwórczego u dorosłych Polaków, stanowiąc 19% wszystkich rozpoznanych w tej grupie nowotworów. W 2014 r. w Polsce zarejestrowano 1 489 nowych zachorowań, w tym 727 u mężczyzn i 771 u kobiet. W porównaniu do lat ubiegłych nie zauważono zwiększenia liczby nowych zarejestrowanych przypadków szpiczaka [6, 10].

Rozkład współczynników standaryzowanych zachorowań i zgonów w zależności od wieku i płci w 2014 r. w Polsce przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Współczynniki standaryzowane zachorowań i zgonów z powodu szpiczaka mnogiego w grupach wiekowych wg płci w 2014 r. w Polsce [6]**

| Parametr                    | Mężczyźni | Kobiety | Łącznie |
|-----------------------------|-----------|---------|---------|
| Liczba zachorowań           | 727       | 771     | 1 498   |
| Współczynnik standaryzowany | 3,46      | 2,67    | 3,00    |
| Liczba zgonów               | 606       | 676     | 1 282   |
| Współczynnik standaryzowany | 2,88      | 2,10    | 2,41    |

Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [REDACTED]  
[REDACTED] – analiza problemu decyzyjnego

### 2.10.2. Liczebność populacji docelowej spełniającej kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego dla protokołu leczenia Ixa-RD.

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia w programie lekowym dla lenalidomidu leczono w latach 2014-2017, odpowiednio 768, 1 078, 1 231 oraz 1 448 pacjentów [67, 68, 69, 70, 71]. Szacuje się, że około 50% pacjentów w skali roku to pacjenci nowo rozpoczynający leczenie protokołem RD [66].

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

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

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

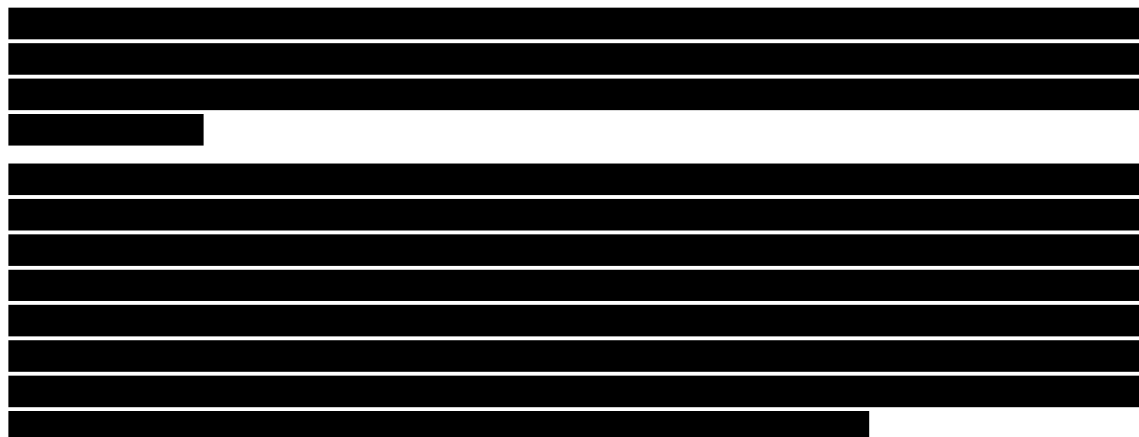
Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [REDACTED]  
[REDACTED] – analiza problemu decyzyjnego



## 2.11. Aktualne postępowanie medyczne

Analizę wytycznych praktyki klinicznej (polskich i zagranicznych) w niniejszym opracowaniu wykonano w oparciu o aktualne dokumenty opublikowane przez organizacje oraz towarzystwa naukowe.

Odnalezione wytyczne wskazują na wykorzystanie schematów 2-, 3- i 4-lekowych w leczeniu szpiczaka opornego lub nawrotu choroby. Na wybór metody leczenia mają wpływ stopień zaawansowania choroby, wcześniejsze leczenie, czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie, kondycja fizyczna pacjenta wraz z współistniejącymi chorobami oraz dostęp do nowych terapii. Zaleca się włączanie pacjentów do badań klinicznych.



Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [REDACTED]  
[REDACTED] – analiza problemu decyzyjnego

Tabela 9. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu pacjentów z opornym/nawrotowym szpiczakiem mnogim

| Organizacja/Rok [Referencja]                                  | Zalecenia postępowania klinicznego                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018 [19]</b> | <p><u>Oporny/nawrotowy szpiczak mnogi</u></p> <p><b>Iksazomib w skojarzeniu z LEN i DEX (schemat Ixa-RD)</b> lub LEN w skojarzeniu z DEX (RD) wymieniony jako jeden z preferowanych schematów leczenia.</p> <p>Pozostałe rekomendowane schematy leczenia obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• powtórzenie terapii indukcyjnej (jeśli nawrót nastąpił po min. 6 msc.);</li> <li>• schemat 2-lekowy KAR+DEX;</li> <li>• schematy 3-lekowe: BOR+LEN+DEX, KAR+LEN+DEX, DAR+BOR+DEX, DAR+LEN+DEX, ELO+LEN+DEX.</li> </ul> <p>Inne rekomendowane opcje terapeutyczne zawierające:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibitor proteasomu (BOR, KAR);</li> <li>• ciało monoklonalne (DAR, ELO);</li> <li>• lek immunomodulujący (LEN, POM);</li> <li>• inhibitor deacetylazy histonowej (PAN w skojarzeniu z BOR i DEX);</li> <li>• leki cytostatyczne (BEN, DOX, CYK).</li> </ul>                                                                                                 |
| <b>European Society for Medical Oncology (ESMO) 2017 [20]</b> | <p><u>Oporny/nawrotowy szpiczak mnogi</u></p> <p><b>Iksazomib w skojarzeniu z LEN i DEX (schemat Ixa-RD)</b> wymieniony jako jeden z rekomendowanych schematów leczenia.</p> <p>Pozostałe rekomendowane schematy leczenia obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• schemat 2-lekowy KAR+DEX;</li> <li>• schematy 3-lekowe: KAR+LEN+DEX, BOR+PAN+DEX, ELO+LEN+DEX, DAR+LEN+DEX.</li> </ul> <p>Inne rekomendowane opcje terapeutyczne zawierające:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibitor proteasomu (BOR, KAR);</li> <li>• ciało monoklonalne (DAR, ELO);</li> <li>• lek immunomodulujący (LEN);</li> <li>• inhibitor deacetylazy histonowej (PAN w skojarzeniu z BOR i DEX).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Polska Grupa Szpiczakowa (PGSz) 2017 [6]</b>               | <p><u>Oporny/nawrotowy szpiczak mnogi</u></p> <p><b>Iksazomib w skojarzeniu z LEN i DEX (schemat Ixa-RD)</b> wymieniony jako jeden z rekomendowanych schematów leczenia.</p> <p>Do leczenia nawrotu należy wybrać lek nowej generacji alternatywny w stosunku do uprzednich linii leczenia i co do zasady w schemacie wielolekowym z deksametazonem +/- cytostatyki o ile nie ma przeciwwskazań</p> <p><b>Wysoco skuteczne jest zwłaszcza skojarzenie inhibitora proteasomu z lekiem immunomodulującym i deksametazonem.</b> W pozostałych przypadkach należy je kojarzyć z kortykosteroidami (z reguły deksametazonem) oraz cytostatykami alkilującymi lub antracyklinowymi,</p> <p>Chorzy z nawrotem o przebiegu indolentnym mogą być początkowo leczeni schematami 2-lekowymi z bortezomibem czy lenalidomidem.</p> <p>Chorzy, u których stosowano w pierwszej linii bortezomib w nawrocie powinni otrzymywać schematy zawierające lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem lub/i bortezomibem.</p> |
| <b>International Myeloma Working Group (IMWG) 2016 [9]</b>    | <p><u>Oporny/nawrotowy szpiczak mnogi</u></p> <p><i>Pierwszy nawrót</i></p> <p>U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie i przerwa od leczenia wyniosła 6-9 msc. można ponownie podać wcześniej przyjmowaną terapię.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

| Organizacja/Rok [Referencja]                                              | Zalecenia postępowania klinicznego                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                           | <p>U pacjentów, którzy w 1. linii nie mieli auto-HSCT lub mieli długotrwałą odpowiedź po jego przeprowadzeniu, należy rozważyć auto-HSCT.</p> <p>U pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją stosowanego leczenia, należy wprowadzić schemat z co najmniej 1 nowym lekiem.</p> <p>Wybór leków do schematów opartych na LEN, BOR lub obu równocześnie jest dobrowolny, uzależniony od indywidualnych preferencji i stanu zdrowia pacjenta.</p> <p>Schematy 3- lub 4-lekowe są rekomendowane u pacjentów ze złymi cechami rokowniczymi w momencie nawrotu.</p> <p>U pacjentów z opornym szpiczakiem i/lub nietolerancją na BOR i LEN zaleca się stosowanie KAR i POM.</p> <p><i>Kolejne nawroty</i></p> <p>Rekomendowane jest podanie schematu ratunkowego z co najmniej jednym lekiem, dla którego nie wykazano oporności lub nietolerancji.</p> <p>U pacjentów z agresywną postacią choroby rekomenduje się schematy 3- 4-lekowe.</p> <p>Możliwe opcje terapeutyczne obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• monoterapię: BOR, KAR, TAL, LEN;</li> <li>• schemat 2-lekowy: BOR+DEX, BOR+DOX, TAL+DEX, LEN+DEX, POM+DEX, LEN+BOR;</li> <li>• schemat 3-lekowy: BOR+TAL+DEX, CYK+BOR+PRE, CYK+LEN+DEX, CYK+TAL+DEX, LEN+BOR+DEX, BEN+BOR+DEX, BEN+LEN+DEX, TAL+DOX+DEX, KAR+LEN+DEX;</li> <li>• schemat 4-lekowy: CYK+BOR+TAL+DEX, LEN+MEL+PRE+TAL.</li> </ul> <p>U pacjentów z opornością na LEN i BOR zaleca się schemat oparty na KAR lub POM.</p> <p>W momencie publikacji wytycznych lek iksazomib nie był jeszcze dopuszczony do obrotu na terenie Europy.</p> |
| <b>National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2016 [21]</b> | <p><u>Nawrotowy szpiczak mnogi</u></p> <p>U pacjentów z pierwszym nawrotem, którzy przeszli lub nie zakwalifikowali się do auto-HSCT, rekomendowaną terapią jest monoterapia BOR.</p> <p>Ponowny auto-HSCT jest zalecany u osób z zakończoną reindukcją terapii bez progresji i z odpowiedzią trwającą ponad 24 msc. po pierwszym przeszczepieniu.</p> <p>U pacjentów po auto-HSCT, u których odpowiedź na leczenie trwała od 12 do 24 msc. można rozważyć powtórne auto-HSCT jeśli ich stan zdrowia jest zadowalający.</p> <p>Terapią rekomendowaną w kolejnych liniach leczenia jest schemat LEN+DEX.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013 [12]</b>          | <p><u>Oporny/nawrotowy szpiczak mnogi</u></p> <p>Możliwe opcje terapeutyczne obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leki nowej generacji dostępne w badaniach klinicznych;</li> <li>• powtórne leczenie ostatnio stosowanym schematem (w przypadku odpowiedzi na leczenie);</li> <li>• zastosowanie innego schematu terapeutycznego lub rozszerzenie stosowanego poprzednio o kolejne leki o innym mechanizmie działania (w przypadku, gdy odpowiedź na poprzedni schemat trwała &lt;6 msc.);</li> <li>• leczenie wysokimi dawkami MEL i auto-HSCT (gdy remisja po poprzedniej procedurze trwała co najmniej 24 msc.);</li> <li>• allo-HSCT z pełnym lub zredukowanym kondycjonowaniem (zalecane u młodszych chorych z negatywnymi czynnikami rokowniczymi i złą odpowiedzią na wcześniejsze leczenie);</li> <li>• po wyczerpaniu innych opcji leczenia – terapia paliatywna CYK+DEX.</li> </ul> <p>Jeśli w leczeniu 1. nawrotu stosowano TAL, należy zastosować schemat z BOR,</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [REDACTED]  
[REDACTED] – analiza problemu decyzyjnego

| Organizacja/Rok [Referencja] | Zalecenia postępowania klinicznego                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                              | <p>a w przypadku kolejnego nawrotu – schemat z LEN.</p> <p>W leczeniu szpiczaka opornego/nawrotowego z polineuropatią należy stosować schemat LEN+DEX. Inne opcje stanowią schematy zawierające BEN.</p> <p><b>W przypadku oporności na BOR i LEN należy wprowadzić terapię inhibitorem proteasomu II generacji* oraz lekiem immunomodulującym – POM.</b></p> |
|                              | <p><b>Pacjenci z wysokim ryzykiem cytogenetycznym</b></p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>                                                                                                                                   |

\*w wytycznych wymieniono KAR, jednak IXA nie był wtedy jeszcze zarejestrowany (faza badań klinicznych)

LEN – lenalidomid, DEX – deksametazon, Ixa-RD – schemat iksazomib+lenalidomid+deksametazon, RD – schemat lenalidomid+deksametazon, KAR – karfilzomib, BOR – bortezomib, DAR – daratumumab, ELO – elotuzumab, POM – pomalidomid, DOX – doksorubicyna, CYK – cyklofosfamid, PAN – panobinostat, TAL – talidomid, auto-HSCT – autologiczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych, PRE – prednizon, MEL – melfalan, VTD – schemat bortezomib+deksametazon+talidomid, WIN – winkrystyna, VAD – schemat winkrystyna+doksorubicyna+deksametazon, MP – schemat melfalan+prednizon, CR – odpowiedź całkowita, PFS – przeżycie wolne od progresji, OS – przeżycie całkowite, VMP – schemat melfalan+prednizon+bortezomib

**Najnowsze polskie i zagraniczne wytyczne (NCCN 2018, ESMO 2017, PGSz 2017) rekomendują terapię iksazomibem w skojarzeniu z LEN i DEX (schemat Ixa-RD) lub LEN w skojarzeniu z DEX (schemat RD) w leczeniu pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem mnogim [19, 20, 6]. Iksazomib nie jest wymieniany w dokumentach sprzed 2017 r., jednak wynika to z faktu, że lek ten został zarejestrowany przez EMA w listopadzie 2016 r.**

Leczenie nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego powinno opierać się na zindywidualizowanym podejściu do pacjenta, niemożliwe jest sformułowanie jednolitego standardu postępowania. W doborze terapii należy wziąć pod uwagę czynniki takie jak stan biologiczny, wiek, przebyte leczenie, toksyczne następstwa leczenia, czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie, wydolność nerek czy choroby współistniejące.

Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [REDACTED]  
[REDACTED] – analiza problemu decyzyjnego

Zazwyczaj nowe leki stosowane są w różnych kombinacjach z tradycyjnymi czynnikami cytotoksycznymi, co pozwala na uzyskanie odpowiedzi i wydłużenie PFS u większości chorych z nawrotowym/opornym szpiczakiem, chociaż wciąż nie udaje się uzyskać istotnej poprawy OS. Zgodnie z zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej z 2017 roku podstawą doboru leczenia jest co najmniej jeden lek nowej generacji w skojarzeniu z kortykosteroidem i opcjonalnie cytostatykiem. Lekami nowej generacji rekomendowanymi przez PGSz są panobinostat (inhibitor deacetyazy), elotuzumab (przeciwciało monoklonalne), pomalidomid (lek immunomodulujący), karfilzomib (inhibitor proteasomu), daratumumab (przeciwciało monoklonalne) oraz iksazomib (inhibitor proteasomu). Eksperti wskazują na wysoką skuteczność terapii z wykorzystaniem inhibitora proteasomu z lekiem immunomodulującym oraz DEX [6].

Zgodnie z rekomendacjami PGSz 2017, IMWG 2016, PTOK 2013, w przypadku wytworzenia się oporności na BOR i LEN należy rozważyć terapię z wykorzystaniem inhibitora proteasomu II generacji i leku immunomodulującego [6, 9, 12].

[REDACTED]

[REDACTED]

Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [REDACTED]  
[REDACTED] – analiza problemu decyzyjnego

### 3. INTERWENCJA OCENIANA

#### 3.1. Informacje o interwencji ocenianej

Produkt leczniczy Ninlaro® w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej jeden schemat leczenia. Ninlaro® podawany jest doustnie, co wyróżnia go z pośród innych terapii, stosowany w schemacie razem z LEN i DEX tworzą, bowiem jedyny aktualnie dostępny doustny triplet wskazany w analizowanym problemie zdrowotnym.

Wszystkie informacje dotyczące ocenianej technologii przedstawiono w tym rozdziale na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Ninlaro® (iksazomib) [22]. Charakterystyki leków: lenalidomid i deksametazon przedstawiono w Rozdziale 9.3.

Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Ninlaro® (iksazomib) [22] została omówiona w tabeli poniżej.

Tabela 10. Podstawowe informacje w zakresie interwencji ocenianej [22]

| Dane                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nazwa handlowa, postać farmaceutyczna</b>       | Ninlaro, 2,3 mg, kapsułki twarde<br>Ninlaro, 3 mg, kapsułki twarde<br>Ninlaro, 4 mg, kapsułki twarde                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Kod ATC, grupa terapeutyczna</b>                | Kod ATC: L 01 XX 50<br>Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Substancja czynna</b>                           | Ninlaro 2,3 mg:<br>Każda kapsułka zawiera 2,3 mg iksazomibu (w postaci 3,3 mg cytrynianu iksazomibu).<br>Ninlaro 3 mg:<br>Każda kapsułka zawiera 3 mg iksazomibu (w postaci 4,3 mg cytrynianu iksazomibu).<br>Ninlaro 4 mg:<br>Każda kapsułka zawiera 4 mg iksazomibu (w postaci 5,7 mg cytrynianu iksazomibu).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Mechanizm działania</b>                         | Prekursor leku, cytrynian iksazomibu, to substancja ulegająca w warunkach fizjologicznych szybkiej hydrolizie do swojej biologicznie czynnej formy iksazomibu.<br><br>Iksazomib jest doustnym, wysoce selektywnym i odwracalnym inhibitorem proteasomów. Iksazomib wiąże się preferencyjnie z chymotrypsynopodobną aktywnością podjednostki beta 5 proteasomu 20S.<br><br>Badanie in vitro wykazało, że iksazomib pobudza aktywność szeregu komórek nowotworowych do apoptozy. Badanie in vitro wykazało właściwości cytotoksyczne iksazomibu w stosunku do komórek szpiczakowych u pacjentów, u których doszło do nawrotu po uprzednim zastosowaniu kilku schematów leczenia, w tym po zastosowaniu leczenia bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem. Skojarzone leczenie iksazomibem i lenalidomidem wykazało synergiczne działanie cytotoksyczne w liniach komórkowych szpiczaka mnogiego. Badanie in vivo wykazało działanie przeciwnowotworowe iksazomibu w różnych modelach nowotworowych ksenograftu, w tym w modelach szpiczaka mnogiego. Badanie in vitro wykazało, że iksazomib wpływa na aktywność komórek znajdujących się w mikrośrodowisku szpiku kostnego, w tym komórek śródbłonna naczyniowego, osteoklastów i osteoblastów. |
| <b>Wskazanie do stosowania (na podstawie ChPL)</b> | Produkt leczniczy Ninlaro w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej jeden schemat leczenia.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

Produkt leczniczy Ninlaro® (ikszazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [REDACTED]  
[REDACTED] – analiza problemu decyzyjnego

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |               |           |               |           |               |           |           |           |             |   |               |         |               |          |               |           |          |              |   |  |   |  |   |  |   |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-----------|---------------|-----------|---------------|-----------|-----------|-----------|-------------|---|---------------|---------|---------------|----------|---------------|-----------|----------|--------------|---|--|---|--|---|--|---|--|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |               |           |               |           |               |           |           |           |             |   |               |         |               |          |               |           |          |              |   |  |   |  |   |  |   |  |
| Pozostałe zarejestrowane wskazania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Nie dotyczy                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |               |           |               |           |               |           |           |           |             |   |               |         |               |          |               |           |          |              |   |  |   |  |   |  |   |  |
| Zalecane dawkowanie i sposób podania we wnioskowanym wskazaniu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Leczenie produktem Ninlaro powinno zostać rozpoczęte i być nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu szpiczaka mnogiego.                                                                                                                                                                                 |               |           |               |           |               |           |           |           |             |   |               |         |               |          |               |           |          |              |   |  |   |  |   |  |   |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Dawkowanie                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |               |           |               |           |               |           |           |           |             |   |               |         |               |          |               |           |          |              |   |  |   |  |   |  |   |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Zalecana dawka początkowa produktu Ninlaro wynosi 4 mg doustnie i jest podawana raz w tygodniu w dniach 1., 8. i 15. 28-dniowego cyklu leczenia.                                                                                                                                                                   |               |           |               |           |               |           |           |           |             |   |               |         |               |          |               |           |          |              |   |  |   |  |   |  |   |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg raz na dobę i jest podawana w dniach od 1. do 21. 28-dniowego cyklu leczenia.                                                                                                                                                                                  |               |           |               |           |               |           |           |           |             |   |               |         |               |          |               |           |          |              |   |  |   |  |   |  |   |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Zalecana dawka deksametazonu wynosi 40 mg i jest podawana w dniach 1., 8., 15. i 22. 28-dniowego cyklu leczenia.                                                                                                                                                                                                   |               |           |               |           |               |           |           |           |             |   |               |         |               |          |               |           |          |              |   |  |   |  |   |  |   |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Schemat dawkowania: Ninlaro w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem przedstawiono poniżej.                                                                                                                                                                                                                  |               |           |               |           |               |           |           |           |             |   |               |         |               |          |               |           |          |              |   |  |   |  |   |  |   |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 28-dniowy cykl (4-tygodniowy cykl)                                                                                                                                                                                                                                                                                 |               |           |               |           |               |           |           |           |             |   |               |         |               |          |               |           |          |              |   |  |   |  |   |  |   |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <table><tr><td></td><td colspan="2">Tydzień 1</td><td colspan="2">Tydzień 2</td><td colspan="2">Tydzień 3</td><td colspan="2">Tydzień 4</td></tr><tr><td></td><td>Dzień 1</td><td>Dni 2-7</td><td>Dzień 8</td><td>Dni 9-14</td><td>Dzień 15</td><td>Dni 16-21</td><td>Dzień 22</td><td>Dni 23-28</td></tr></table> |               | Tydzień 1 |               | Tydzień 2 |               | Tydzień 3 |           | Tydzień 4 |             |   | Dzień 1       | Dni 2-7 | Dzień 8       | Dni 9-14 | Dzień 15      | Dni 16-21 | Dzień 22 | Dni 23-28    |   |  |   |  |   |  |   |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Tydzień 1     |           | Tydzień 2     |           | Tydzień 3     |           | Tydzień 4 |           |             |   |               |         |               |          |               |           |          |              |   |  |   |  |   |  |   |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Dzień 1       | Dni 2-7   | Dzień 8       | Dni 9-14  | Dzień 15      | Dni 16-21 | Dzień 22  | Dni 23-28 |             |   |               |         |               |          |               |           |          |              |   |  |   |  |   |  |   |  |
| <table><tr><td>Ninlaro</td><td>✓</td><td></td><td>✓</td><td></td><td>✓</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Lenalidomid</td><td>✓</td><td>✓ raz na dobę</td><td>✓</td><td>✓ raz na dobę</td><td>✓</td><td>✓ raz na dobę</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Deksametazon</td><td>✓</td><td></td><td>✓</td><td></td><td>✓</td><td></td><td>✓</td><td></td></tr></table>                     | Ninlaro                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | ✓             |           | ✓             |           | ✓             |           |           |           | Lenalidomid | ✓ | ✓ raz na dobę | ✓       | ✓ raz na dobę | ✓        | ✓ raz na dobę |           |          | Deksametazon | ✓ |  | ✓ |  | ✓ |  | ✓ |  |
| Ninlaro                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | ✓                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |               | ✓         |               | ✓         |               |           |           |           |             |   |               |         |               |          |               |           |          |              |   |  |   |  |   |  |   |  |
| Lenalidomid                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | ✓                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | ✓ raz na dobę | ✓         | ✓ raz na dobę | ✓         | ✓ raz na dobę |           |           |           |             |   |               |         |               |          |               |           |          |              |   |  |   |  |   |  |   |  |
| Deksametazon                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | ✓                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |               | ✓         |               | ✓         |               | ✓         |           |           |             |   |               |         |               |          |               |           |          |              |   |  |   |  |   |  |   |  |
| ✓ - podanie produktu leczniczego                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |               |           |               |           |               |           |           |           |             |   |               |         |               |          |               |           |          |              |   |  |   |  |   |  |   |  |
| Aby uzyskać dodatkowe informacje dotyczące lenalidomidu i deksametazonu należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych (ChPL) tych leków.                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |               |           |               |           |               |           |           |           |             |   |               |         |               |          |               |           |          |              |   |  |   |  |   |  |   |  |
| Przed rozpoczęciem nowego cyklu leczenia:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |               |           |               |           |               |           |           |           |             |   |               |         |               |          |               |           |          |              |   |  |   |  |   |  |   |  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Bezwzględna liczba neutrofili powinna wynosić ≥ 1000/mm³</li><li>• Liczba płytek krwi powinna wynosić ≥ 75 000/mm³</li><li>• Według oceny lekarza, objawy toksyczności niehematologicznej powinny powrócić do stanu początkowego lub zmniejszyć się co najmniej do stopnia ≤1.</li></ul>                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |               |           |               |           |               |           |           |           |             |   |               |         |               |          |               |           |          |              |   |  |   |  |   |  |   |  |
| Leczenie należy kontynuować do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowanej toksyczności. Podstawą leczenia produktem leczniczym Ninlaro w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem dłuższego niż 24 cykle powinna być indywidualna ocena stosunku korzyści do ryzyka, ponieważ dane dotyczące tolerancji i toksyczności leku po upływie 24 cykli leczenia są ograniczone. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |               |           |               |           |               |           |           |           |             |   |               |         |               |          |               |           |          |              |   |  |   |  |   |  |   |  |
| Opóźnione podanie lub pominięcie dawki                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |               |           |               |           |               |           |           |           |             |   |               |         |               |          |               |           |          |              |   |  |   |  |   |  |   |  |
| W przypadku opóźnionego podania lub pominięcia dawki produktu leczniczego Ninlaro pacjent może zażyć tę dawkę, jeżeli do kolejnej planowanej dawki pozostają co najmniej 72 godziny. Nie należy uzupełniać pominiętej dawki, jeżeli do kolejnej planowanej dawki pozostaje mniej niż 72 godziny. Nie należy zażywać podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej dawki.                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |               |           |               |           |               |           |           |           |             |   |               |         |               |          |               |           |          |              |   |  |   |  |   |  |   |  |
| Jeżeli po zażyciu dawki u pacjenta wystąpią wymioty, nie należy powtarzać dawki, lecz wznowić                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |               |           |               |           |               |           |           |           |             |   |               |         |               |          |               |           |          |              |   |  |   |  |   |  |   |  |

dawkowanie w terminie kolejnej planowanej dawki.

#### Dostosowanie dawki

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Ninlaro wynosi 4 mg (w przypadku występowania umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń czynności wątroby, ciężkich zaburzeń czynności nerek lub schyłkowej niewydolności nerek wymagającej dializy, zalecana zmniejszona dawka wynosi 3 mg), pierwsze zmniejszenie dawki do 3 mg, drugie zmniejszenie dawki do 2,3 mg.

W przypadku współwystępujących objawów toksyczności w postaci trombocytopenii, neutropenii i wysypki zaleca się stosowanie schematu naprzemiennego dostosowywania dawek produktu Ninlaro i lenalidomidu. W przypadku wystąpienia wymienionych wyżej objawów toksyczności pierwszym krokiem do zmiany dawki jest ograniczenie lub przerwanie stosowania lenalidomidu. Zalecane dostosowanie dawki produktu leczniczego Ninlaro stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem przedstawiono w tabeli poniżej.

| Objawy toksyczności hematologicznej                | Zalecane postępowanie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Trombocytopenia (liczba płytek krwi)</b>        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Liczba płytek krwi <30 000/mm <sup>3</sup>         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Należy wstrzymać leczenie produktem Ninlaro i lenalidomidem dopóki liczba płytek krwi nie powróci do <math>\geq 30\ 000/\text{mm}^3</math>.</li> <li>W przypadku uzyskania poprawy należy wznowić leczenie lenalidomidem w kolejnej mniejszej dawce podanej w ChPL tego produktu oraz wznowić leczenie produktem Ninlaro w dawce ostatnio stosowanej.</li> <li>W przypadku ponownego zmniejszenia liczby płytek krwi &lt;30 000/mm<sup>3</sup> należy wstrzymać leczenie produktem Ninlaro i lenalidomidem dopóki liczba płytek krwi nie powróci do <math>\geq 30\ 000/\text{mm}^3</math>.</li> <li>W przypadku uzyskania poprawy należy wznowić leczenie produktem Ninlaro w kolejnej mniejszej dawce oraz wznowić leczenie lenalidomidem w dawce ostatnio stosowanej.*</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Neutropenia (bezwzględna liczba neutrofili)</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Bezwzględna liczba neutrofili <500/mm <sup>3</sup> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Należy wstrzymać leczenie produktem Ninlaro i lenalidomidem dopóki bezwzględna liczba neutrofili nie powróci do poziomu <math>\geq 500/\text{mm}^3</math>. Należy rozważyć uzupełnienie leczenia o czynniki stymulujące tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) zgodnie z wytycznymi klinicznymi.</li> <li>W przypadku uzyskania poprawy należy wznowić leczenie lenalidomidem w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z informacjami dotyczącymi stosowania tego produktu i wznowić leczenie produktem leczniczym Ninlaro w dawce ostatnio stosowanej.</li> <li>W przypadku ponownego spadku bezwzględnej liczby neutrofili do poziomu &lt;500/mm<sup>3</sup> należy wstrzymać leczeniem produktem Ninlaro i lenalidomidem dopóki bezwzględna liczba neutrofili nie powróci do poziomu <math>\geq 500/\text{mm}^3</math>.</li> <li>W przypadku uzyskania poprawy należy wznowić leczenie produktem leczniczym Ninlaro w kolejnej mniejszej dawce oraz wznowić leczenie lenalidomidem w dawce</li> </ul> |

Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [REDACTED]  
[REDACTED] – analiza problemu decyzyjnego

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | ostatnio stosowanej.*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Wysypka</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Stopień 2. lub 3.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Należy wstrzymać leczenie lenalidomidem dopóki nasilenie wysypki nie zmniejszy się co najmniej do stopnia 1.</li> <li>Po uzyskaniu poprawy należy wznowić leczenie lenalidomidem w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z ChPL tego produktu.</li> <li>W przypadku powtórnego wystąpienia wysypki w stopniu 2. lub 3. należy wstrzymać leczenie produktem leczniczym Ninlaro i lenalidomidem dopóki nasilenie wysypki nie zmniejszy się co najmniej do stopnia 1.</li> <li>W przypadku uzyskania poprawy należy wznowić leczenie produktem Ninlaro w kolejnej mniejszej dawce oraz wznowić leczenie.*</li> </ul> |
| Stopień 4.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Należy przerwać leczenie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Neuropatia obwodowa</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Neuropatia obwodowa stopnia 1. ze współwystępującym bólem lub neuropatia obwodowa stopnia 2.                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Należy wstrzymać leczenie produktem Ninlaro dopóki nasilenie neuropatii obwodowej nie zmniejszy się co najmniej do stopnia 1. bez współwystępującego bólu lub stan pacjenta nie powróci do stanu początkowego.</li> <li>W przypadku uzyskania poprawy należy wznowić leczenie produktem Ninlaro w dawce ostatnio stosowanej.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Neuropatia obwodowa stopnia 2. ze współwystępującym bólem lub neuropatia obwodowa stopnia 3.                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Należy wstrzymać leczenie produktem leczniczym Ninlaro. Należy wznowić leczenie produktem Ninlaro dopiero wtedy, gdy nasilenie objawów toksyczności zmniejszy się co najmniej do stopnia 1. lub stan pacjenta powróci do stanu początkowego, według oceny lekarza.</li> <li>W przypadku uzyskania poprawy należy wznowić leczenie produktem leczniczym Ninlaro w kolejnej mniejszej dawce.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                        |
| Neuropatia obwodowa stopnia 4.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Należy przerwać leczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Inne objawy toksyczności niehematologicznej</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Inne objawy toksyczności niehematologicznej stopnia 3. lub 4.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Należy wstrzymać leczenie produktem Ninlaro. Należy wznowić leczenie produktem Ninlaro dopiero wtedy, gdy nasilenie objawów toksyczności zmniejszy się co najmniej do stopnia 1. lub stan pacjenta powróci do stanu początkowego, według uznania lekarza.</li> <li>Jeżeli objawy mają związek z produktem leczniczym Ninlaro, w przypadku oceny poprawy należy wznowić leczenie tym produktem w kolejnej mniejszej dawce.</li> </ul>                                                                                                                                                                         |
| <p>*W przypadku wystąpienia dodatkowych objawów należy zastosować schemat naprzemiennego dostosowania dawki lenalidomidu i produktu leczniczego Ninlaro.</p> <p><u>Jednocześnie stosowane produkty lecznicze</u></p> <p>U pacjentów leczonych produktem Ninlaro należy rozważyć zastosowanie profilaktyki przeciwwirusowej w celu zmniejszenia ryzyka reaktywacji wirusa wywołującego półpaśca.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

|                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                 | <p>U pacjentów włączonych do badań klinicznych produktu Ninlaro, u których zastosowano profilaktykę przeciwwirusową, częstość występowania zakażeń wirusem półpaśca była niższa w porównaniu z pacjentami, u których nie zastosowano leczenia profilaktycznego.</p> <p>U pacjentów leczonych produktem Ninlaro w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem zaleca się stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej, a decyzję w tej kwestii należy podjąć na podstawie oceny czynników ryzyka występujących u pacjenta i jego stanu klinicznego.</p> <p>W razie konieczności jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych, należy zapoznać się z informacjami podanymi w aktualnych wersjach ChPL lenalidomidu i deksametazonu.</p> <p><u>Szczególne grupy pacjentów</u></p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku</i></p> <p>U pacjentów w wieku powyżej 65 lat nie jest konieczne dostosowywanie dawki produktu leczniczego Ninlaro.</p> <p>W grupie pacjentów w wieku powyżej 75 lat przerwanie leczenia zgłoszono u 13 pacjentów (28%) otrzymujących produkt Ninlaro i u 10 pacjentów (16%) otrzymujących placebo. W grupie pacjentów w wieku powyżej 75 lat zaburzenia rytmu serca zaobserwowano u 10 pacjentów (21%) otrzymujących produkt leczniczy Ninlaro i u 9 pacjentów (15%) otrzymujących placebo.</p> <p><i>Zaburzenia czynności wątroby</i></p> <p>U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita <math>\leq</math> górnej granicy normy [GGN] i aminotransferaza asparaginowa [AspAT] <math>&gt;</math>GGN lub bilirubina całkowita <math>&gt;1,5 \times</math> GGN i dowolna wartość AspAT) nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Ninlaro. U pacjentów z umiarkowanymi (bilirubina całkowita <math>&gt;1,53 \times</math> GGN) lub ciężkimi (bilirubina całkowita <math>&gt;3 \times</math> GGN) zaburzeniami czynności wątroby zaleca się stosowanie zmniejszonej dawki wynoszącej 3 mg.</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek</i></p> <p>U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <math>\geq 30</math> ml/min) nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Ninlaro. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <math>&lt;30</math> ml/min) lub schyłkową niewydolnością nerek wymagającą dializy zaleca się stosowanie zmniejszonej dawki wynoszącej 3 mg. Produkt leczniczy Ninlaro nie jest usuwany w procesie dializy, dlatego może być stosowany niezależnie od harmonogramu dializ.</p> <p>Zalecenia dotyczące dawkowania lenalidomidu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek opisano w ChPL lenalidomidu.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Ninlaro u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Produkt Ninlaro jest przeznaczony do podawania doustnego.</p> <p>Produkt Ninlaro należy zażywać mniej więcej o tej samej porze w 1., 8. i 15. dniu każdego cyklu leczenia, co najmniej na 1 godzinę przed posiłkiem lub co najmniej 2 godziny po posiłku. Kapsułkę należy połknąć w całości, popijając wodą. Nie należy jej łamać, rozgryzać ani otwierać.</p> |
| <p><b>Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania</b></p> | <p>Ponieważ produkt leczniczy Ninlaro jest stosowany w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem, należy zapoznać się z dodatkowymi specjalnymi ostrzeżeniami i środkami ostrożności dotyczącym stosowania wymienionymi w ChPL tych produktów leczniczych.</p> <p><u>Małopłytkowość</u></p> <p>U pacjentów leczonych produktem Ninlaro zgłaszano małopłytkowość, przy czym liczba płytek krwi była zwykle najmniejsza między 14. a 21. dniem każdego 28-dniowego cyklu leczenia, a przed rozpoczęciem kolejnego cyklu zwiększała się ponownie do wartości.</p> <p>W trakcie leczenia produktem Ninlaro należy monitorować liczbę płytek krwi co najmniej raz w miesiącu. Częstsze monitorowanie liczby płytek krwi należy rozważyć w pierwszych trzech cyklach zgodnie z ChPL lenalidomidu. Małopłytkowość można kontrolować przez dostosowywanie</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

|                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                           | <p>dawkowania i przetoczenia płytek krwi zgodnie ze standardowymi wskazaniami medycznymi.</p> <p><u>Objawy toksyczności ze strony układu pokarmowego</u></p> <p>U pacjentów leczonych produktem Ninlaro obserwowano biegunkę, zaparcie, nudności i wymioty, które sporadycznie wymagały zastosowania leków przeciwwymiotnych i przeciwbiegunkowych oraz leczenia podtrzymującego. W przypadku występowania ciężkich objawów toksyczności (stopnia 3. lub 4.) należy odpowiednio dostosować dawkę. W przypadku wystąpienia ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych zaleca się monitorowanie stężenia potasu w surowicy krwi.</p> <p><u>Neuropatia obwodowa</u></p> <p>U pacjentów leczonych produktem Ninlaro obserwowano objawy neuropatii. Należy monitorować stan pacjenta w celu wykrycia objawów neuropatii obwodowej. U pacjentów, u których doszło do wystąpienia lub nasilenia objawów neuropatii obwodowej, może być konieczna modyfikacja dawki.</p> <p><u>Obrzęk obwodowy</u></p> <p>U pacjentów leczonych produktem Ninlaro obserwowano objawy obrzęku obwodowego. Należy monitorować stan pacjenta w celu wykrycia przyczyn i, w razie konieczności, zastosować leczenie objawowe. Należy dostosować dawkę deksametazonu zgodnie z informacjami dotyczącymi stosowania lub według dawki produktu leczniczego Ninlaro zalecanej w przypadku występowania objawów stopnia 3. lub 4.</p> <p><u>Reakcje skórne</u></p> <p>U pacjentów leczonych produktem Ninlaro obserwowano występowanie wysypki. Należy wówczas zastosować leczenie objawowe lub zmodyfikować dawkę w przypadku wystąpienia objawów stopnia 2. lub wyższego.</p> <p><u>Hepatotoksyczność</u></p> <p>U pacjentów leczonych produktem Ninlaro rzadko obserwowano uszkodzenie wątroby wywołane lekami, uszkodzenie komórek wątroby, stłuszczenie wątroby, cholestatyczne zapalenie wątroby i hepatotoksyczność. Należy regularnie monitorować enzymy wątrobowe i dostosować dawkę w przypadku wystąpienia objawów stopnia 3. lub 4.</p> <p><u>Ciąża</u></p> <p>Należy unikać zaiscia w ciążę podczas leczenia produktem Ninlaro. Jeżeli produkt Ninlaro stosowany jest u kobiety w ciąży lub jeżeli podczas jego stosowania pacjentka zajdzie w ciążę, należy poinformować ją o możliwym zagrożeniu dla płodu.</p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem Ninlaro i w okresie 90 dni po zakończeniu leczenia. W przypadku stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych należy dodatkowo stosować mechaniczne metody antykoncepcji.</p> <p><u>Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii</u></p> <p>U pacjentów otrzymujących produkt Ninlaro wystąpiły przypadki zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii ( PRES, ang. <i>posterior reversible encephalopathy syndrome</i>). Zespół PRES jest rzadkim, odwracalnym zaburzeniem neurologicznym, który może objawiać się napadami drgawkowymi, nadciśnieniem, bólami głowy, zaburzeniami świadomości i zaburzeniami widzenia. Rozpoznanie zespołu PRES należy potwierdzić metodami obrazowania mózgu, najlepiej techniki obrazowania metodą rezonansu magnetycznego. U pacjentów, u których doszło do wystąpienia PRES, należy przerwać stosowanie produktu Ninlaro.</p> <p><u>Silne induktory CYP3A</u></p> <p>Silne induktory mogą zmniejszać skuteczność produktu leczniczego Ninlaro, dlatego należy unikać jednoczesnego stosowania produktu z silnymi induktorami CYP3A, takimi jak karbamazepina, fenytoina, ryfampicyna i ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>). Jeżeli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania produktu Ninlaro w skojarzeniu z silnym induktorem CYP3A, należy ściśle monitorować stan pacjenta w celu kontrolowania objawów choroby.</p> |
| Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje | <u>Inhibitory CYP</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

|                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>interakcji</b>                           | <p>Jednoczesne stosowanie iksazomibu z klarytromycyną, która jest silnym inhibitorem aktywności CYP3A, nie spowodowało żadnych klinicznie istotnych zmian w ogólnoustrojowej ekspozycji na iksazomib. Wartość C<sub>max</sub> iksazomibu zmniejszyła się o 4%, a wartość AUC wzrosła o 11%. Dostosowanie dawki iksazomibu podawanego jednocześnie z silnymi inhibitorami aktywności CYP3A nie jest zatem konieczne.</p> <p>Na podstawie wyników analizy farmakokinetyki (PK) populacyjnej jednoczesne stosowanie iksazomibu z silnymi inhibitorami aktywności CYP1A2 nie spowodowało żadnych klinicznie istotnych zmian w ogólnoustrojowej ekspozycji na iksazomib. Dostosowanie dawki iksazomibu podawanego jednocześnie z silnymi inhibitorami aktywności CYP1A2 nie jest zatem konieczne.</p> <p><u>Induktory CYP</u></p> <p>Jednoczesne stosowanie iksazomibu z ryfampicyną spowodowało zmniejszenie wartości C<sub>max</sub> o 54% i zmniejszenie wartości AUC o 74%. Nie zaleca się zatem jednoczesnego stosowania iksazomibu z silnymi induktorami aktywności CYP3A.</p> <p><u>Wpływ iksazomibu na inne produkty lecznicze</u></p> <p>Iksazomib nie jest ani odwracalnym, ani zależnym od czasu inhibitorem aktywności CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A4/5. Iksazomib nie pobudza aktywności CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4/5, ani też zależnych od nich poziomów białek immunoreaktywnych. Nie przewiduje się, aby iksazomib powodował interakcje z innymi lekami poprzez hamowanie lub pobudzanie aktywności CYP.</p> <p><u>Interakcje za pośrednictwem białek transportowych</u></p> <p>Iksazomib jest substratem glikoproteiny P (P-gp) o niskim powinowactwie. Iksazomib nie jest substratem białka oporności raka piersi (ang. <i>breast cancer resistance protein</i>, BCRP), ani białka oporności wielolekowej typu 2 (ang. <i>multidrug resistance protein 2</i>, MRP2), ani też białek transportowych OATP w wątrobie. Iksazomib nie jest inhibitorem aktywności P-gp, BCRP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, ani nośników wielolekowych i ekstruzji toksyn MATE1 i MATE2-K. Nie przewiduje się, aby iksazomib powodował interakcje z innymi lekami za pośrednictwem białek transportowych.</p> <p><u>Doustne środki antykoncepcyjne</u></p> <p>W przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Ninlaro z deksametazonem, o którym wiadomo, że jest słabym lub umiarkowanym induktorem aktywności CYP3A4 oraz innych enzymów i białek transportowych, należy uwzględnić ryzyko zmniejszenia skuteczności doustnych środków antykoncepcyjnych. W przypadku stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych należy dodatkowo stosować mechaniczne metody antykoncepcji.</p> |
| <b>Wpływ na płodności, ciążę i laktację</b> | <p>Ponieważ produkt Ninlaro jest podawany w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem, należy zapoznać się z dodatkowymi informacjami dotyczącymi wpływu na płodność, ciążę i laktację wymienionymi w ChPL tych produktów.</p> <p><u>Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet</u></p> <p>Pacjenci w wieku rozrodczym - zarówno mężczyźni, jak i kobiety - muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 90 dni po zakończeniu leczenia. Produkt Ninlaro nie jest zalecany do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.</p> <p>W przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Ninlaro z deksametazonem, który znany jest ze słabych lub umiarkowanych zdolności pobudzania aktywności CYP3A4 oraz innych enzymów i białek transportowych, należy uwzględnić ryzyko zmniejszenia skuteczności doustnych środków antykoncepcyjnych. Z tego względu, w przypadku stosowania doustnych, hormonalnych środków antykoncepcyjnych należy dodatkowo stosować mechaniczne metody antykoncepcji.</p> <p><u>Ciąża</u></p> <p>Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Ninlaro u kobiet w okresie ciąży, ponieważ może on powodować uszkodzenia płodu. Dlatego należy unikać zajścia w ciążę podczas leczenia produktem Ninlaro.</p> <p>Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Ninlaro u kobiet w okresie ciąży.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [REDACTED]  
[REDACTED] – analiza problemu decyzyjnego

|                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                     | <p>Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję.</p> <p>Produkt leczniczy Ninlaro jest stosowany w skojarzeniu z lenalidomidem. Lenalidomid jest strukturalnie powiązany z talidomidem, znaną substancją czynną o teratogennym wpływie na ludzki organizm, która powoduje ciężkie, zagrażające życiu wady płodu. Jeśli lenalidomid jest przyjmowany w okresie ciąży, należy spodziewać się wystąpienia skutków teratogennych dla organizmu ludzkiego. Wszyscy pacjenci muszą spełniać warunki określone w programie zapobiegania ciąży dla pacjentów stosujących lenalidomid, chyba że istnieje wiarygodny dowód na to, że dany pacjent nie jest zdolny do zapłodnienia. Szczegółowe informacje opisano w aktualnej ChPL dla lenalidomidu.</p> <p><u>Karmienie piersią</u></p> <p>Nie wiadomo, czy produkt leczniczy Ninlaro lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Brak danych z badań na zwierzętach. Ponieważ nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci, należy przerwać karmienie piersią.</p> <p>W przypadku przyjmowania produktu leczniczego Ninlaro w skojarzeniu z lenalidomidem należy przerwać karmienie piersią ze względu na stosowanie lenalidomidu.</p> <p><u>Płodność</u></p> <p>Nie przeprowadzono badań dotyczących płodności w odniesieniu do produktu leczniczego Ninlaro.</p> |
| <b>Przeciwwskazania</b>                                             | <p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną.</p> <p>Ponieważ produkt leczniczy Ninlaro jest stosowany w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem, należy zapoznać się z dodatkowymi przeciwwskazaniami wymienionymi w ChPL tych produktów leczniczych.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Podmiot odpowiedzialny</b>                                       | Takeda Pharma A/S, Dybendal Alle 10, 2630 Taastrup, Dania                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Numer(-y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>               | <p>EU/1/16/1094/001</p> <p>EU/1/16/1094/002</p> <p>EU/1/16/1094/003</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b> | 21.11.2016 r.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Szczególne warunki dopuszczenia</b>                              | Nie dotyczy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Status leku sierociego (TAK/NIE)</b>                             | Tak                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

### 3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji

Przegląd rekomendacji finansowych przeprowadzono dla ocenianej interwencji – iksazomibu (produkt leczniczy Ninlaro®) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim [REDACTED], biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej i jej postać farmakologiczną, jak i nazwę handlową preparatu ją zawierającego. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 9.04.2018 roku, i zaktualizowano 24.07.2018 r. w serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych.

Produkt leczniczy Ninlaro® (ikszazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [REDACTED]  
[REDACTED] – analiza problemu decyzyjnego

Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak: AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [31], PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [32], CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [33], NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [34], SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [35], HAS (*Haute Autorité de Santé*) [36], IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) [37], SBU (*Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*) [38] oraz PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*) [39].

Na chwilę obecną (stan na dzień 24.07.2018 roku) zidentyfikowano 4 dokumenty dotyczące rekomendacji finansowania ocenianej interwencji. Pozytywne rekomendacje w populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym, bez żadnych ograniczeń, wydały HAS oraz IQWiG. W lipcu 2018 roku NICE wydał pozytywną rekomendację finansową odnośnie stosowania iksazomibu w leczeniu pacjentów, u których stosowano wcześniej co najmniej 2 protokoły leczenia. W uzasadnieniu wskazano na obiecujące wyniki dla efektywności klinicznej (wydłużenie czasu PFS) oraz analizy efektywności kosztowej. [REDACTED]

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

Tabela 11. Wyniki wyszukiwania rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji wnioskowanej w Polsce i na świecie [data wyszukiwania: 24.07.2018 roku]

| Organizacja                                                         | Kraj            | Rekomendacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)         | Polska          | Nie zidentyfikowano                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> (PBAC)            | Australia       | Nie zidentyfikowano                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> (CADTH) | Kanada          | 29 czerwca 2017: CADTH <b>nie rekomenduje</b> stosowania iksazomibu w schemacie z lenalidomidem i deksametazonem w leczeniu pacjentów, którzy przebyli wcześniej $\geq 1$ terapię i mieli wysokie ryzyko cytogenetyczne <b>lub</b> którzy przebyli wcześniej $\geq 2$ linie leczenia. W uzasadnieniu wskazano na niepewne wyniki z zakresu analizy przeżycia, wynikające z ograniczeń danych klinicznych dla ocenianych subpopulacji pacjentów oraz wysokie wartości ICER [51]. |
| <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> (NICE) | Wielka Brytania | 7 lutego 2018: NICE <b>rekomenduje</b> stosowanie schematu iksazomib+lenalidomid+deksametazon w ramach <i>Cancer Drugs Fund</i> w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej 2 lub 3 linie leczenia. W uzasadnieniu wskazano na obiecujące wyniki dla efektywności klinicznej (wydłużenie czasu PFS)                                                                                                                                               |

Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [REDACTED]  
 [REDACTED] – analiza problemu decyzyjnego

| Organizacja                                                                     | Kraj          | Rekomendacja                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                 |               | oraz analizy efektywności kosztowej [52].                                                                                                                                                                                                                                        |
| <i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>                                      | Szkocja       | 9 lipca 2018: Negatywna rekomendacja z przyczyn formalnych (brak złożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny)                                                                                                                                                                  |
| <i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i>                                            | Francja       | 5 lipca 2017: HAS <b>rekomenduje</b> stosowanie schematu iksazomib+lenalidomid+deksametazon w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej 1 linię leczenia [76].                                                               |
| <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i> | Niemcy        | 6 lipca 2017: IQWiG <b>rekomenduje</b> stosowanie schematu iksazomib+lenalidomid+deksametazon w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej 1 linię leczenia. W rekomendacji podkreślono dodatkową korzyść dla pacjentów [77]. |
| <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)</i>            | Szwecja       | Nie zidentyfikowano                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)</i>                  | Nowa Zelandia |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

Produkt leczniczy Ninlaro® (ikszazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [REDACTED]  
[REDACTED] - analiza problemu decyzyjnego

## 4. INTERWENCJE OPCJONALNE

### 4.1. Wybór interwencji opcjonalnych – wstęp

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [3, 4] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne oceny technologii medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizy HTA opierają się na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [2]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [3, 4]. W Tabeli 12 przedstawiono substancje czynne refundowane w Polsce w analizowanym wskazaniu.

Tabela 12. Substancje czynne refundowane w Polsce w analizowanym wskazaniu [4]

| Kategoria refundacyjna | Substancja czynna                                                                                                                                                                                             | Wskazanie specyficzne dla szpiczaka mnogiego (jeśli dotyczy)                                        |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Program lekowy         | lenalidomid                                                                                                                                                                                                   | program lekowy B.54 „Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego” |
|                        | deksametazon                                                                                                                                                                                                  | stosowanie w skojarzeniu zgodnie z opisem programu lekowego                                         |
| Chemioterapia          | bortezomib                                                                                                                                                                                                    | zgodnie z aktualnymi zaleceniami Polskiej Grupy Szpiczakowej                                        |
|                        | bendamustyna                                                                                                                                                                                                  | w drugiej i następnych liniach leczenia                                                             |
|                        | bleomycyna, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, liposomalna pegylowana, epirubicyna, etopozyd, ifosfamid, interferon alfa-2b, melfalan, winkrystyna, pleryksafor | szpiczak mnogi (bez doprecyzowań)                                                                   |
| Import docelowy        | talidomid                                                                                                                                                                                                     | -                                                                                                   |
| wykaz otwarty (kat. A) | deksametazon, prednizon, melfalan                                                                                                                                                                             | -                                                                                                   |

[REDACTED]

Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [REDACTED]  
[REDACTED] - analiza problemu decyzyjnego

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W 2015 roku opublikowano wyniki badania dot. analizy leczenia nawrotowych i opornych postaci szpiczaka mnogiego wśród polskich pacjentów, przeprowadzonego w oparciu o analizę dokumentacji medycznej 400 pacjentów z 21 ośrodków w Polsce [54]. Do najczęściej stosowanych schematów leczenia należą:

- w leczeniu II linii (analiza 139 chorych): BOR+DEX (18%); BOR+DOX+DEX (16%); TAL (14%); MEL+PRE (13%);
- w leczeniu III linii (analiza 64 chorych): LEN+DEX (31%), TAL+DEX (13%) oraz BOR+DEX (9%).

Wyniki badania wskazują więc, że w II linii leczenia dominuje stosowanie schematów lekowych opartych na bortezomibie, podczas gdy w III linii leczenia największa grupa chorych otrzymuje leczenie oparte na lenalidomidzie.

Potwierdzeniem powyższej obserwacji, [REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

W oparciu o przedstawioną powyżej argumentację bazującą na wytycznych klinicznych oraz praktyce klinicznej w Polsce, schematem lekowym, który najpełniej adresuje oba kryteria wynikające z wnioskowanego wskazania [REDACTED]

jest skojarzenie lenalidomidu z deksametazonem.

Zgodnie z rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań, wymagane jest porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną stosowaną w analizowanym wskazaniu.

Mając na uwadze wszystkie wymienione powyżej czynniki jako komparator na potrzeby analiz przyjęto **lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (RD)**. Zasadność tego wyboru umacnia dodatkowo dostępność wiarygodnych dowodów na temat skuteczności klinicznej dla takiego porównania (randomizowane badanie rejestracyjne fazy III), jak również fakt, że wnioskowana interwencja jest terapią dodaną do schematu LEN+DEX, [REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]

Produkt leczniczy Ninlaro® (ikszomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [REDACTED]  
[REDACTED] - analiza problemu decyzyjnego

## 4.2. Informacje o interwencji opcjonalnej

Komparatorem dla ikksazomibu stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem będzie terapia skojarzona lenalidomid + deksametazon (schemat RD). Ponieważ poszczególne komponenty schematu RD takie jak: lenalidomid i deksametazon są wspólne dla schematu Ixa-RD, ich charakterystykę przedstawiono w Załączniku 9.3.

## 4.3. Wybór komparatora – podsumowanie

W tabeli poniżej przedstawiono informacje zbiorcze dotyczące uzasadnienia wyboru interwencji alternatywnej.

Tabela 13. Podsumowanie wyboru komparatora

| Wytypowany komparator | Wytyczne kliniczne polskie | Wytyczne kliniczne zagraniczne | Rejestracja URPL lub EMA | Aktualna praktyka | Refundacja w Polsce | Badanie RCT | Czy uwzględnić jako komparator? |
|-----------------------|----------------------------|--------------------------------|--------------------------|-------------------|---------------------|-------------|---------------------------------|
| Schemat RD (LEN+DEX)  | Tak                        | Tak                            | Tak                      | Tak               | Tak                 | Tak         | Tak                             |

## 5. WYNIKI ZDROWOTNE

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

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

Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie celów leczenia określonych w metodologicznych wytycznych EMA dla badań efektywności leków onkologicznych, zgromadzonych w opublikowanym w 2013 roku dokumencie wyznaczającym europejskie standardy w tej dziedzinie [55].

Zgodnie z zaleceniami, ocenie podlegać powinny: skuteczność terapii, przeżywalność pacjentów oraz progresja choroby. Rekomendowanymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi są odsetek wyleczeń (ang. *cure rate*), przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*) oraz czas przeżycia wolny od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*) lub przeżycie wolne od choroby (DFS, ang. *disease-free survival*). W literaturze podobna miara funkcjonuje też często jako przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, ang. *event-free survival*), gdzie do „zdarzeń” zalicza się brak pożądanej remisji, nawrót choroby na poziomie molekularnym, hematologicznym czy klinicznym, wreszcie – śmierć pacjenta. Wskaźniki te uzupełniają się wzajemnie, EMA zaleca więc raportowanie ich razem — przykładowo, jeśli OS używane jest jako wskaźnik pierwszorzędowy, to EFS powinien być użyty jako wskaźnik drugorzędowy i *vice versa*.

Dodatkowymi wskaźnikami mogą być również systematycznie zbierane od pacjentów dane odnośnie związanej ze stanem zdrowia jakości życia (HRQoL, ang. *health-related quality of life*). Częste jest też przedstawianie danych odnośnie działań niepożądanych i toksyczności, EMA prezentuje w tym względzie zalecenia odnośnie akceptowalnych zmian w toksyczności w odniesieniu do hierarchii celów terapeutycznych (przykładowo, istotny wzrost toksyczności terapii jest akceptowalny tylko w przypadku znacznego poprawienia ogólnej przeżywalności). Ocena toksyczności opiera się o ustandaryzowane metody i terminologię, przykładowo wspólne kryteria terminologiczne (CTCAE, ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) przedstawione przez amerykański Narodowy Instytut ds. Nowotworów [56].

Podsumowując powyższe, biorąc pod uwagę standardy badawcze i specyfikę choroby oraz dostępne dane kliniczne, zdecydowano o uwzględnieniu poniższych punktów końcowych:

- skuteczność kliniczna:
  - czas przeżycia wolny od progresji (PFS);
  - przeżycie całkowite (OS);
  - całkowity odsetek odpowiedzi (ORR);
  - czas do progresji (TTP);

Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [REDACTED]  
[REDACTED] - analiza problemu decyzyjnego

- czas do odpowiedzi;
- czas trwania odpowiedzi;
- odsetek odpowiedzi (odpowiedź kompletna, częściowa);
- profil bezpieczeństwa:
  - zgony ogółem oraz w podziale na przyczyny, wczesne zgony (ED);
  - zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, poważne AEs;
  - czas obserwacji;
  - liczba cykli;
  - utrata pacjentów z badania.

Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [REDACTED]  
[REDACTED] - analiza problemu decyzyjnego

## 6. TYP BADANIA

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

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

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

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

- dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego Ninlaro®;
- informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA i URPL;
- badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, zawierające informacje istotne dla oceny bezpieczeństwa;
- inne źródła danych, zawierające dodatkowe, wiarygodne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego, np. raporty z oceny przedrejestracyjnej.

Produkt leczniczy Ninlaro® (ikszazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [REDACTED]  
[REDACTED] - analiza problemu decyzyjnego

## 7. PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO – SCHEMAT PICO(S)

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

Tabela 14. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S)

| Kryteria włączenia    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Populacja (wskazanie) | Populacja dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [REDACTED]<br>[REDACTED]                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                       | [REDACTED]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                       | [REDACTED]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                       | [REDACTED]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                       | [REDACTED]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Interwencja           | Produkt leczniczy Ninlaro® (ikszazomib) stosowany w schemacie Ixa-RD (ikszazomib, lenalidomid, deksametazon)                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Komparator            | Schemat RD (lenalidomid, deksametazon)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Wyniki zdrowotne      | <u>Skuteczność kliniczna:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ czas przeżycia wolny od progresji (PFS);</li> <li>➤ przeżycie całkowite (OS);</li> <li>➤ całkowity odsetek odpowiedzi (ORR);</li> <li>➤ czas do progresji (TTP);</li> <li>➤ czas do odpowiedzi;</li> <li>➤ czas trwania odpowiedzi;</li> <li>➤ odsetek odpowiedzi (odpowiedź kompletna, częściowa).</li> </ul> |
|                       | <u>Profil bezpieczeństwa:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ zgony ogółem oraz w podziale na przyczyny, wczesne zgony (ED);</li> <li>➤ zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, poważne AEs;</li> <li>➤ czas obserwacji;</li> <li>➤ liczba cykli;</li> <li>➤ utrata pacjentów z badania.</li> </ul>                                                     |
| Typ badań             | Badania z randomizacją                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                       | Badania z grupą kontrolną bez randomizacji (w przypadku braku badań z randomizacją)                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Inne                  | Publikacje w języku angielskim lub polskim, a w uzasadnionych przypadkach – także w innych.<br>Badania opublikowane i niepublikowane (pod warunkiem dostępności opisu badania i wyników)*                                                                                                                                                                                             |

\* W analizie uwzględniono również badania w toku (możliwość publikacji wyników wstępnych lub końcowych w 2018 r.)

Produkt leczniczy Ninlaro® (ikszomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE] - analiza problemu decyzyjnego

## 8. KIERUNKI I ZAKRES DLA ANALIZ WCHODZĄCYCH W SKŁAD RAPORTU HTA (ANALIZA KLINICZNA, ANALIZA EKONOMICZNA, ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA)

Biorąc po uwagę informacje przedstawione w ramach analizy problemu decyzyjnego dla leku Ninlaro®, tj. wskazanie do stosowania leku, wytyczne postępowania terapeutycznego, opinie ekspertów klinicznych, dostępne dowody naukowe, jak również stan finansowania terapii ze środków publicznych w Polsce, w ramach analizy klinicznej dla leku Ninlaro® zostanie przeprowadzone porównanie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii Ixa-RD w porównaniu ze schematem RD w populacji dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim [REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]

Celem analizy ekonomicznej będzie ocena opłacalności leczenia z zastosowaniem iksazomibu w schemacie Ixa-RD w porównaniu ze schematem RD we wnioskowanej populacji.

W ramach analizy BIA przedstawione zostaną wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia w przypadku refundacji iksazomibu (Ninlaro®) w docelowej populacji pacjentów. W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównane zostaną skutki dla budżetu refundacyjnego NFZ dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusza „istniejącego”, zakładającego brak refundacji iksazomibu w leczeniu szpiczaka mnogiego [REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE], tzn. zostanie przyjęte, że w horyzoncie czasowym analizy zachowana zostanie obecna praktyka kliniczna;
- scenariusza „nowego”, w którym iksazomib zostanie objęty refundacją w leczeniu szpiczaka mnogiego i będzie stosowany w ramach schematu Ixa-RD (w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem).

Wnioskowane warunki refundacji Ninlaro® (ikszomib): program lekowy „Iksazomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)” opisany w załączniku 9.1.

\_\_\_\_\_

## 9. ZAŁĄCZNIKI

\_\_\_\_\_

Downloaded from <http://ajphaphysocpharm.sagepub.com/> at 11:06 11 November 2014

[illegible]

\_\_\_\_\_

4)

Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [REDACTED]  
[REDACTED] - analiza problemu decyzyjnego

## 9.2. Kwestionariusze oceny jakości życia pacjentów ze szpiczakiem mnogim

Tabela 15. Kwestionariusz oceny jakości życia pacjentów ze szpiczakiem mnogim (QLQ-C30 i MY20)

|                                                                                                                        | Nigdy        | Czasami        | Często        | Bardzo często        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------------|---------------|----------------------|
| 1. Czy ma Pan/i kłopoty przy wykonywaniu męczących czynności np. przy dźwiganiu ciężkiej torby z zakupami lub walizki? | 1            | 2              | 3             | 4                    |
| 2. Czy długi spacer męczy Pana/nią?                                                                                    | 1            | 2              | 3             | 4                    |
| 3. Czy krótki spacer poza domem sprawia Panu/i trudności?                                                              | 1            | 2              | 3             | 4                    |
| 4. Czy musi Pan/i leżeć w łóżku lub siedzieć w fotelu w ciągu dnia?                                                    | 1            | 2              | 3             | 4                    |
| 5. Czy potrzebuje Pan/i pomocy przy jedzeniu, ubieraniu się, myciu się lub korzystaniu z toalety?                      | 1            | 2              | 3             | 4                    |
| <b>Czy w ostatnim tygodniu:</b>                                                                                        | <b>Nigdy</b> | <b>Czasami</b> | <b>Często</b> | <b>Bardzo często</b> |
| 6. Był/a Pan/i ograniczony/a w wykonywaniu swej pracy lub innej codziennej czynności?                                  | 1            | 2              | 3             | 4                    |
| 7. Był Pan/i ograniczony/a w realizowaniu swoich hobby lub innych przyjemności?                                        | 1            | 2              | 3             | 4                    |
| 8. Odczuwał/a Pan/i duszności?                                                                                         | 1            | 2              | 3             | 4                    |
| 9. Miał/a Pan/i bóle?                                                                                                  | 1            | 2              | 3             | 4                    |
| 10. Potrzebował/a Pan/i odpoczynku?                                                                                    | 1            | 2              | 3             | 4                    |
| 11. Odczuwał/a Pan/i trudności ze snem?                                                                                | 1            | 2              | 3             | 4                    |
| 12. Odczuwał/a Pan/i osłabienie?                                                                                       | 1            | 2              | 3             | 4                    |
| 13. Odczuwał/a Pan/i brak apetytu?                                                                                     | 1            | 2              | 3             | 4                    |
| 14. Odczuwał/a Pan/i nudności?                                                                                         | 1            | 2              | 3             | 4                    |
| 15. Wymiotował/a Pan/i?                                                                                                | 1            | 2              | 3             | 4                    |
| 16. Miał/a Pan/i zaparcia?                                                                                             | 1            | 2              | 3             | 4                    |
| 17. Miał/a Pan/i biegunkę?                                                                                             | 1            | 2              | 3             | 4                    |
| 18. Był/a Pan/i zmęczony/a?                                                                                            | 1            | 2              | 3             | 4                    |
| 19. Ból ograniczał Pana/i codzienne aktywności?                                                                        | 1            | 2              | 3             | 4                    |
| 20. Miał/a Pan/i trudności w koncentracji przy takich czynnościach jak czytanie gazety lub                             | 1            | 2              | 3             | 4                    |

Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [REDACTED]  
[REDACTED] - analiza problemu decyzyjnego

|                                                                                      |   |   |   |   |   |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|---|---|-----------|
| ogłędanie telewizji?                                                                 |   |   |   |   |   |           |
| 21. Odczuwał/a Pan/i napięcie?                                                       | 1 | 2 | 3 | 4 |   |           |
| 22. Odczuwał/a Pan/i lęk?                                                            | 1 | 2 | 3 | 4 |   |           |
| 23. Odczuwał/a Pan/i zrytowanie?                                                     | 1 | 2 | 3 | 4 |   |           |
| 24. Odczuwał/a Pan/i depresję?                                                       | 1 | 2 | 3 | 4 |   |           |
| 25. Miał/a Pan/i trudności w zapamiętywaniu?                                         | 1 | 2 | 3 | 4 |   |           |
| 26. Pana/i stan zdrowia lub zastosowane leczenie kolidowały z życiem rodzinnym?      | 1 | 2 | 3 | 4 |   |           |
| 27. Pana/i stan zdrowia lub zastosowane leczenie kolidowały z aktywnością społeczną? | 1 | 2 | 3 | 4 |   |           |
| 28. Pana/i stan zdrowia lub zastosowane leczenie wpłynęły na problemy finansowe?     | 1 | 2 | 3 | 4 |   |           |
| 29. Jak ocenia Pan/i swój ogólny stan zdrowia w czasie ubiegłego tygodnia?           |   |   |   |   |   |           |
| 1                                                                                    | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7         |
| bardzo zły                                                                           |   |   |   |   |   | doskonały |
| 30. Jak ocenia Pan/i jakość swego życia w ubiegłym tygodniu?                         |   |   |   |   |   |           |
| 1                                                                                    | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7         |
| bardzo zła                                                                           |   |   |   |   |   | doskonała |

### 9.3. Charakterystyka leków skojarzonych z iksazomibem w schemacie Ixa-RD

Poniżej zaprezentowano szczegółowe charakterystyki interwencji stosowanych w skojarzeniu z ocenianą technologią medyczną.

#### 9.3.1. Lenalidomid

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo charakterystykę lenalidomidu na podstawie ChPL Revlimid®.

Tabela 16. Charakterystyka leków skojarzonych z iksazomibem (lenalidomid) [58]

| Substancja czynna/Nazwa/Skład | Lenalidomid/Revlimid®/kapsułki twarde                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grupa ATC                     | L04AX04 – inne leki o działaniu immunosupresyjnym                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Mechanizm działania           | Mechanizm działania lenalidomidu obejmuje działanie przeciwnowotworowe, przeciwiangiogenetyczne, proerytropoetyczne i immunomodulacyjne. W szczególności lenalidomid hamuje proliferację niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym komórek szpiczakowych i tych z delecjami w obrębie chromosomu 5), zwiększa odporność komórkową zależną od komórek T i komórek typu Natural Killer (NK) oraz zwiększa liczbę komórek NKT, hamuje angiogenezę przez hamowanie migracji i adhezji komórek śródbłónka i tworzenia mikronaczyń, zwiększa wytwarzanie hemoglobiny płodowej przez hematopoetyczne komórki macierzyste CD34+ oraz hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. TNF-α i IL-6) przez monocyty. |

Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [REDACTED]  
[REDACTED] - analiza problemu decyzyjnego

| Substancja czynna/Nazwa/Skład | Lenalidomid/Revlimid®/kapsułki twarde                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                               | <p>W przypadku zespołów mielodysplastycznych z delecją 5q, wykazano selektywną zdolność lenalidomidu do hamowania wzrostu nieprawidłowych klonów komórkowych przez wywołanie apoptozy w komórkach z delecją 5q.</p> <p>Lenalidomid wiąże się bezpośrednio do cereblonu, który jest częścią składową w kompleksu ligazy E3 kulina RING ubikwityna, który zawiera białko DDB1 (ang. <i>deoxyribonucleic acid damage-binding protein 1</i>), kulinę 4 (CUL4) oraz białko regulatorowe kuliny 1 (Roc1). W obecności lenalidomidu cereblon wiąże białka substratowe Aiolos i Ikaros, które są czynnikami transkrypcyjnymi w komórkach limfatycznych. Prowadzi to do ich ubikwitinacji i następnie degradacji, co skutkuje cytotoksycznością i działaniem immunomodulacyjnym.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Wskazanie                     | <p><u>Szpiczak mnogi</u></p> <p>Produkt Revlimid w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych.</p> <p>Produkt Revlimid w terapii skojarzonej jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu.</p> <p>Produkt Revlimid w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia.</p> <p><u>Zespoły mielodysplastyczne</u></p> <p>Produkt Revlimid w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych 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, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe.</p> <p><u>Chłoniak z komórek płaszczu</u></p> <p>Produkt Revlimid w monoterapii wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczu.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Dawkowanie i sposób podania   | <p>Leczenie produktem Revlimid powinno być nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych.</p> <p>We wszystkich, opisanych niżej wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawkowanie modyfikuje się na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych;</li> <li>• Dostosowania dawki, w trakcie leczenia i przy wznowianiu leczenia, zalecane są w przypadku wystąpienia neutropenii lub trombocytopenii 3. lub 4. stopnia, lub innych działań toksycznych 3. lub 4. stopnia uznanych za związane z leczeniem lenalidomidem;</li> <li>• W przypadku wystąpienia neutropenii, w postępowaniu terapeutycznym należy rozważyć zastosowanie czynników wzrostu;</li> <li>• Jeśli od wyznaczonej godziny przyjęcia pominiętej dawki leku upłynęło mniej niż 12 godzin, pacjent może zażyć tę dawkę. Jeśli od wyznaczonej godziny przyjęcia pominiętej dawki upłynęło ponad 12 godzin, pacjent nie powinien zażyć tej dawki, ale powinien przyjąć kolejną dawkę o zaplanowanej porze następnego dnia.</li> </ul> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p><b>Szpiczak mnogi u pacjentów, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia</b></p> <p>Nie wolno rozpoczynać leczenia lenalidomidem, jeśli wartość ANC wynosi <math>&lt;1,0 \times 10^9/l</math> i (lub) liczba płytek krwi wynosi <math>&lt;75 \times 10^9/l</math> lub <math>&lt;30 \times 10^9/l</math>, w zależności od nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne.</p> |

Produkt leczniczy Ninlaro® (ikszamib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [REDACTED]  
[REDACTED] - analiza problemu decyzyjnego

| Substancja czynna/Nazwa/Skład                                                                                     | Lenalidomid/Revlimid®/kapsułki twarde                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                          |  |                          |                       |                                       |                                   |                                                                                                   |                                                                   |                                                                                                                   |                                                                      |                                                |                                                                                                                          |                                     |                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--|--------------------------|-----------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                   | <p>Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1 do 21 powtarzanych 28-dniowych cykli. Zalecana dawka deksametazonu wynosi 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1 do 4, 9 do 12 i 17 do 20 każdego 28-dniowego cyklu przez pierwsze 4 cykle leczenia, a następnie 40 mg raz na dobę w dniach 1-4 co 28 dni. Lekarz przepisujący lek powinien dokładnie ocenić, jaką dawkę deksametazonu zastosować, biorąc pod uwagę stan pacjenta oraz nasilenie choroby.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                          |  |                          |                       |                                       |                                   |                                                                                                   |                                                                   |                                                                                                                   |                                                                      |                                                |                                                                                                                          |                                     |                                                                                                                          |
|                                                                                                                   | <table> <tr> <th colspan="2">Etapy zmniejszania dawki</th></tr> <tr> <td>Dawka początkowa</td><td>25 mg</td></tr> <tr> <td>Poziom dawki -1</td><td>15mg</td></tr> <tr> <td>Poziom dawki -2</td><td>10 mg</td></tr> <tr> <td>Poziom dawki -3</td><td>5 mg</td></tr> </table>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Etapy zmniejszania dawki |  | Dawka początkowa         | 25 mg                 | Poziom dawki -1                       | 15mg                              | Poziom dawki -2                                                                                   | 10 mg                                                             | Poziom dawki -3                                                                                                   | 5 mg                                                                 |                                                |                                                                                                                          |                                     |                                                                                                                          |
| Etapy zmniejszania dawki                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                          |  |                          |                       |                                       |                                   |                                                                                                   |                                                                   |                                                                                                                   |                                                                      |                                                |                                                                                                                          |                                     |                                                                                                                          |
| Dawka początkowa                                                                                                  | 25 mg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                          |  |                          |                       |                                       |                                   |                                                                                                   |                                                                   |                                                                                                                   |                                                                      |                                                |                                                                                                                          |                                     |                                                                                                                          |
| Poziom dawki -1                                                                                                   | 15mg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                          |  |                          |                       |                                       |                                   |                                                                                                   |                                                                   |                                                                                                                   |                                                                      |                                                |                                                                                                                          |                                     |                                                                                                                          |
| Poziom dawki -2                                                                                                   | 10 mg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                          |  |                          |                       |                                       |                                   |                                                                                                   |                                                                   |                                                                                                                   |                                                                      |                                                |                                                                                                                          |                                     |                                                                                                                          |
| Poziom dawki -3                                                                                                   | 5 mg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                          |  |                          |                       |                                       |                                   |                                                                                                   |                                                                   |                                                                                                                   |                                                                      |                                                |                                                                                                                          |                                     |                                                                                                                          |
|                                                                                                                   | <table> <tr> <th colspan="2">Trombocytopenia</th></tr> <tr> <th>Jeśli liczba płytek krwi</th><th>Zalecane postępowanie</th></tr> <tr> <td>zmniejszy się do <math>&lt;30 \times 10^9/l</math></td><td>przerwanie leczenia lenalidomidem</td></tr> <tr> <td>powróci do <math>\geq 30 \times 10^9/l</math></td><td>wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na poziomie -1</td></tr> <tr> <td>ponownie zmniejszy się do <math>&lt;30 \times 10^9/l</math></td><td>przerwanie leczenia lenalidomidem</td></tr> <tr> <td>powróci do <math>\geq 30 \times 10^9/l</math></td><td>wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie raz na dobę (nie stosować dawek <math>&lt;5</math> mg na dobę)</td></tr> </table>                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Trombocytopenia          |  | Jeśli liczba płytek krwi | Zalecane postępowanie | zmniejszy się do $<30 \times 10^9/l$  | przerwanie leczenia lenalidomidem | powróci do $\geq 30 \times 10^9/l$                                                                | wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na poziomie -1          | ponownie zmniejszy się do $<30 \times 10^9/l$                                                                     | przerwanie leczenia lenalidomidem                                    | powróci do $\geq 30 \times 10^9/l$             | wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie raz na dobę (nie stosować dawek $<5$ mg na dobę) |                                     |                                                                                                                          |
| Trombocytopenia                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                          |  |                          |                       |                                       |                                   |                                                                                                   |                                                                   |                                                                                                                   |                                                                      |                                                |                                                                                                                          |                                     |                                                                                                                          |
| Jeśli liczba płytek krwi                                                                                          | Zalecane postępowanie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                          |  |                          |                       |                                       |                                   |                                                                                                   |                                                                   |                                                                                                                   |                                                                      |                                                |                                                                                                                          |                                     |                                                                                                                          |
| zmniejszy się do $<30 \times 10^9/l$                                                                              | przerwanie leczenia lenalidomidem                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                          |  |                          |                       |                                       |                                   |                                                                                                   |                                                                   |                                                                                                                   |                                                                      |                                                |                                                                                                                          |                                     |                                                                                                                          |
| powróci do $\geq 30 \times 10^9/l$                                                                                | wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na poziomie -1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                          |  |                          |                       |                                       |                                   |                                                                                                   |                                                                   |                                                                                                                   |                                                                      |                                                |                                                                                                                          |                                     |                                                                                                                          |
| ponownie zmniejszy się do $<30 \times 10^9/l$                                                                     | przerwanie leczenia lenalidomidem                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                          |  |                          |                       |                                       |                                   |                                                                                                   |                                                                   |                                                                                                                   |                                                                      |                                                |                                                                                                                          |                                     |                                                                                                                          |
| powróci do $\geq 30 \times 10^9/l$                                                                                | wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie raz na dobę (nie stosować dawek $<5$ mg na dobę)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                          |  |                          |                       |                                       |                                   |                                                                                                   |                                                                   |                                                                                                                   |                                                                      |                                                |                                                                                                                          |                                     |                                                                                                                          |
|                                                                                                                   | <table> <tr> <th colspan="2">Neutropenia</th></tr> <tr> <th>Jeśli liczba neutrofili</th><th>Zalecane postępowanie</th></tr> <tr> <td>zmniejszy się do <math>&lt;0,5 \times 10^9/l</math></td><td>przerwanie leczenia lenalidomidem</td></tr> <tr> <td>powróci do <math>\geq 0,5 \times 10^9/l</math> i neutropenia jest jedynym obserwowanym działaniem toksycznym</td><td>wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce początkowej raz na dobę</td></tr> <tr> <td>powróci do <math>\geq 0,5 \times 10^9/l</math> i występują toksyczności hematologiczne zależne od dawki inne niż neutropenia</td><td>wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na poziomie -1 raz na dobę</td></tr> <tr> <td>ponownie zmniejszy się do <math>&lt;0,5 \times 10^9/l</math></td><td>przerwanie leczenia lenalidomidem</td></tr> <tr> <td>powróci do <math>\geq 0,5 \times 10^9/l</math></td><td>wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie raz na dobę (nie stosować dawek <math>&lt;5</math> mg na dobę)</td></tr> </table> | Neutropenia              |  | Jeśli liczba neutrofili  | Zalecane postępowanie | zmniejszy się do $<0,5 \times 10^9/l$ | przerwanie leczenia lenalidomidem | powróci do $\geq 0,5 \times 10^9/l$ i neutropenia jest jedynym obserwowanym działaniem toksycznym | wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce początkowej raz na dobę | powróci do $\geq 0,5 \times 10^9/l$ i występują toksyczności hematologiczne zależne od dawki inne niż neutropenia | wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na poziomie -1 raz na dobę | ponownie zmniejszy się do $<0,5 \times 10^9/l$ | przerwanie leczenia lenalidomidem                                                                                        | powróci do $\geq 0,5 \times 10^9/l$ | wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie raz na dobę (nie stosować dawek $<5$ mg na dobę) |
| Neutropenia                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                          |  |                          |                       |                                       |                                   |                                                                                                   |                                                                   |                                                                                                                   |                                                                      |                                                |                                                                                                                          |                                     |                                                                                                                          |
| Jeśli liczba neutrofili                                                                                           | Zalecane postępowanie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                          |  |                          |                       |                                       |                                   |                                                                                                   |                                                                   |                                                                                                                   |                                                                      |                                                |                                                                                                                          |                                     |                                                                                                                          |
| zmniejszy się do $<0,5 \times 10^9/l$                                                                             | przerwanie leczenia lenalidomidem                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                          |  |                          |                       |                                       |                                   |                                                                                                   |                                                                   |                                                                                                                   |                                                                      |                                                |                                                                                                                          |                                     |                                                                                                                          |
| powróci do $\geq 0,5 \times 10^9/l$ i neutropenia jest jedynym obserwowanym działaniem toksycznym                 | wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce początkowej raz na dobę                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                          |  |                          |                       |                                       |                                   |                                                                                                   |                                                                   |                                                                                                                   |                                                                      |                                                |                                                                                                                          |                                     |                                                                                                                          |
| powróci do $\geq 0,5 \times 10^9/l$ i występują toksyczności hematologiczne zależne od dawki inne niż neutropenia | wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na poziomie -1 raz na dobę                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                          |  |                          |                       |                                       |                                   |                                                                                                   |                                                                   |                                                                                                                   |                                                                      |                                                |                                                                                                                          |                                     |                                                                                                                          |
| ponownie zmniejszy się do $<0,5 \times 10^9/l$                                                                    | przerwanie leczenia lenalidomidem                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                          |  |                          |                       |                                       |                                   |                                                                                                   |                                                                   |                                                                                                                   |                                                                      |                                                |                                                                                                                          |                                     |                                                                                                                          |
| powróci do $\geq 0,5 \times 10^9/l$                                                                               | wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie raz na dobę (nie stosować dawek $<5$ mg na dobę)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                          |  |                          |                       |                                       |                                   |                                                                                                   |                                                                   |                                                                                                                   |                                                                      |                                                |                                                                                                                          |                                     |                                                                                                                          |
|                                                                                                                   | <p><b>Wszystkie wskazania</b></p> <p>Przy wystąpieniu działań toksycznych 3. lub 4. stopnia, których wystąpienie zostało uznane za związane ze stosowaniem lenalidomidu, należy przerwać leczenie i ponownie je rozpocząć w mniejszej dawce po ustąpieniu objawów toksyczności do poziomu <math>\leq 2</math>, według uznania lekarza.</p> <p>Przy wystąpieniu wysypki skórnej 2. lub 3. stopnia należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie stosowania lenalidomidu. Stosowanie lenalidomidu należy przerwać w przypadku wystąpienia</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                          |  |                          |                       |                                       |                                   |                                                                                                   |                                                                   |                                                                                                                   |                                                                      |                                                |                                                                                                                          |                                     |                                                                                                                          |

Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [REDACTED]  
[REDACTED] - analiza problemu decyzyjnego

| Substancja czynna/Nazwa/Skład                                                                       | Lenalidomid/Revlimid®/kapsułki twarde                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                |  |                                   |                                                                         |                                                                               |                   |                                                                                                     |                                               |                                      |                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------|
|                                                                                                     | <p>obrzęku naczynioworuchowego, wysypki 4. stopnia, wysypki związanej ze złuszczeniem się skóry, wysypki związanej z powstawaniem pęcherzy, lub w przypadku podejrzenia zespołu Stevensa-Johnsona (ang. SJS - <i>Stevens-Johnson Syndrome</i>), toksycznej rozplywnej martwicy naskórka (TEN, ang. <i>Toxic Epidermal Necrolysis</i>) lub wysypki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (ang. DRESS - <i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i>). Jeżeli leczenie zostało przerwane z powodu wystąpienia tych objawów, nie należy go wznowiać po ich ustąpieniu.</p> <p><b>Szczególne grupy pacjentów</b></p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Produktu leczniczego Revlimid nie należy stosować u dzieci w wieku od 0 do 18 lat, ze względu na bezpieczeństwo stosowania.</p> <p><i>Osoby w podeszłym wieku</i></p> <p>Lenalidomid był stosowany w badaniach klinicznych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim w wieku do 91 lat, u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi w wieku do 95 lat, oraz u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka w wieku do 88 lat.</p> <p>Ze względu na większe prawdopodobieństwo wystąpienia zmniejszonej rezerwy czynnościowej nerek u pacjentów w podeszłym wieku, należy zachować ostrożność podczas doboru dawki oraz kontrolować czynność nerek.</p> <p>U pacjentów w wieku powyżej 75 lat leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem, dawka początkowa deksametazonu to 20 mg/dobę w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego 28-dniowego cyklu.</p> <p><b><u>Szpiczak mnogi: pacjenci, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia</u></b> – odsetek pacjentów ze szpiczakiem mnogim w wieku 65 lub więcej lat nie różnił się istotnie pomiędzy grupami otrzymującymi lenalidomid z deksametazonem, a placebo i deksametazon. Nie obserwowano ogólnej różnicy w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności pomiędzy tymi pacjentami a pacjentami młodszymi, jednak nie można wykluczyć większej podatności osób starszych na działania niepożądane.</p> <p><i>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek</i></p> <p>Lenalidomid jest wydalany głównie przez nerki; u pacjentów z cięższym zaburzeniem czynności nerek może wystąpić obniżona tolerancja na leczenie. Należy zachować ostrożność podczas doboru dawki i wskazane jest kontrolowanie czynności nerek.</p> <p>U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek i szpiczakiem mnogim nie jest wymagane dostosowanie dawki. U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub krańcowym stadium niewydolności nerek, w początkowym okresie leczenia oraz w czasie leczenia zaleca się następujące dostosowanie dawki.</p> <p>Nie ma doświadczenia z pacjentami w krańcowym stadium niewydolności nerek (klirens kreatyniny &lt;30 ml/min, konieczna dializa) z III fazy badań klinicznych.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Szpiczak mnogi</th></tr> <tr> <th>Czynność nerek (Cl<sub>k</sub>)</th><th>Dostosowanie dawki<br/>(w dniach 1 do 21 powtarzanych 28-dniowych cykli)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Umiarkowane zaburzenie czynności nerek<br/>(30 ≤ Cl<sub>k</sub> &lt; 50 ml/min.)</td><td>10 mg raz na dobę</td></tr> <tr> <td>Ciężkie zaburzenie czynności nerek<br/>(Cl<sub>k</sub> &lt; 30 ml/min., bez konieczności dializowania)</td><td>7,5 mg raz na dobę (lub 15 mg co drugi dzień)</td></tr> <tr> <td>Krańcowe stadium niewydolności nerek</td><td>5 mg raz na dobę (w dniach dializowania dawkę</td></tr> </tbody> </table> | Szpiczak mnogi |  | Czynność nerek (Cl <sub>k</sub> ) | Dostosowanie dawki<br>(w dniach 1 do 21 powtarzanych 28-dniowych cykli) | Umiarkowane zaburzenie czynności nerek<br>(30 ≤ Cl <sub>k</sub> < 50 ml/min.) | 10 mg raz na dobę | Ciężkie zaburzenie czynności nerek<br>(Cl <sub>k</sub> < 30 ml/min., bez konieczności dializowania) | 7,5 mg raz na dobę (lub 15 mg co drugi dzień) | Krańcowe stadium niewydolności nerek | 5 mg raz na dobę (w dniach dializowania dawkę |
| Szpiczak mnogi                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                |  |                                   |                                                                         |                                                                               |                   |                                                                                                     |                                               |                                      |                                               |
| Czynność nerek (Cl <sub>k</sub> )                                                                   | Dostosowanie dawki<br>(w dniach 1 do 21 powtarzanych 28-dniowych cykli)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                |  |                                   |                                                                         |                                                                               |                   |                                                                                                     |                                               |                                      |                                               |
| Umiarkowane zaburzenie czynności nerek<br>(30 ≤ Cl <sub>k</sub> < 50 ml/min.)                       | 10 mg raz na dobę                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                |  |                                   |                                                                         |                                                                               |                   |                                                                                                     |                                               |                                      |                                               |
| Ciężkie zaburzenie czynności nerek<br>(Cl <sub>k</sub> < 30 ml/min., bez konieczności dializowania) | 7,5 mg raz na dobę (lub 15 mg co drugi dzień)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                |  |                                   |                                                                         |                                                                               |                   |                                                                                                     |                                               |                                      |                                               |
| Krańcowe stadium niewydolności nerek                                                                | 5 mg raz na dobę (w dniach dializowania dawkę                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                |  |                                   |                                                                         |                                                                               |                   |                                                                                                     |                                               |                                      |                                               |

Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [REDACTED]  
[REDACTED] - analiza problemu decyzyjnego

| Substancja czynna/Nazwa/Skład | Lenalidomid/Revlimid®/kapsułki twarde                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                               | (Cl <sub>k</sub> <30 ml/min., konieczność dializowania) należy podawać po dializie)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                               | <p><i>Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby</i></p> <p>Lenalidomid nie był oficjalnie badany u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nie ma szczególnych zaleceń dotyczących dawkowania.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Podanie doustne</p> <p>Lek Revlimid w kapsułkach należy zażywać doustnie, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, w którym zaplanowane zostało podanie produktu. Kapsułek nie wolno otwierać, łamać ani rozgryzać. Kapsułki należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą; można je przyjmować z posiłkiem lub bez.</p> <p>W celu wyjęcia kapsułki z blistra, kapsułkę należy nacisnąć wyłącznie z jednej strony, zmniejszając w ten sposób ryzyko jej zniekształcenia lub uszkodzenia.</p> |
| <b>Przeciwwskazania</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>• kobiety ciężarne;</li> <li>• kobiety mogące zajść w ciążę, jeśli nie zostały spełnione wszystkie warunki programu zapobiegania ciąży.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

### 9.3.2. Deksametazon

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

Tabela 17. Charakterystyka leków skojarzonych z iksazomibem (deksametazon) [59]

| Substancja czynna/Nazwa/Skład | Deksametazon/Dexamethasone Krka®/tabletki                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grupa ATC</b>              | <b>H02AB02</b> – kortykosteroidy do stosowania ogólnoustrojowego, glikokortykosteroidy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Mechanizm działania</b>    | <p>Deksametazon jest bardzo silnym glikokortykosteroidem o długim okresie działania i pomijalnym efekcie zatrzymywania sodu w organizmie, w związku z czym jest szczególnie użyteczny u pacjentów z niewydolnością serca i nadciśnieniem.</p> <p>Jego działanie przeciwzapalne jest 7 razy silniejsze niż prednizolonu, a ponadto, podobnie jak inne glikokortykosteroidy, deksametazon wykazuje działanie antyalergiczne, przeciwgorączkowe i immunosupresyjne.</p> <p>Deksametazon charakteryzuje się biologicznym okresem półtrwania wynoszącym 36–54 godzin i dlatego nadaje się do stosowania w leczeniu chorób, w przypadku których wymagane jest ciągłe działanie glikokortykosteroidu.</p> |
| <b>Wskazanie</b>              | <p><u>Choroby dermatologiczne</u></p> <p>Pęcherzyca zwykła.</p> <p><u>Zaburzenia autoimmunologiczne i choroby reumatyczne</u></p> <p>Zapalenie mięśni.</p> <p><u>Choroby hematologiczne</u></p> <p>Idiopatyczna plamica małopłytkowa u dorosłych.</p> <p><u>Choroby onkologiczne</u></p> <p>Przerzutowy ucisk rdzenia kręgowego.</p> <p>Profilaktyka i leczenie wymiotów wywołanych przez cytostatyki, chemioterapię emetogenną</p>                                                                                                                                                                                                                                                                |

Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [REDACTED]  
[REDACTED] - analiza problemu decyzyjnego

| Substancja czynna/Nazwa/Skład      | Deksametazon/Dexamethasone Krka®/tabletki                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                    | <p>wraz z innymi środkami przeciwwymiotnymi.</p> <p>Leczenie objawowego szpiczaka mnogiego, ostrej białaczki limfocytowej, ostrej białaczki limfoblastycznej, choroby Hodgkina i chłoniaka nieziarniczego, w połączeniu z innymi lekami.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Dawkowanie i sposób podania</b> | <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Deksametazon jest zwykle podawany w dawkach od 0,5 mg do 10 mg na dobę, w zależności od leczonej choroby. W poważniejszych stanach chorobowych konieczne może być stosowanie dawek powyżej 10 mg na dobę. Dawka powinna być ustalana w zależności od reakcji indywidualnych pacjentów oraz nasilenia choroby. W celu zminimalizowania skutków ubocznych należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.</p> <p>Wymienione poniżej zalecenia dotyczące dawkowania mają wyłącznie charakter informacyjny. Początkowe i dobowe dawki należy zawsze określić w oparciu o reakcję indywidualną pacjentów oraz nasilenie choroby.</p> <p>Jeżeli lekarz nie zaleci inaczej, wskazane jest stosowanie następujących dawek:</p> <p><u>Leczenie objawowego szpiczaka mnogiego w połączeniu z innymi lekami:</u> zazwyczaj stosowana dawka to 40 mg lub 20 mg raz na dobę.</p> <p>Dawka i częstość podawania różnią się w zależności od protokołu terapii i innych przyjmowanych leków. Podawanie deksametazonu powinno odbywać się zgodnie z wytycznymi dotyczącymi dawkowania deksametazonu opisanymi w charakterystyce produktu leczniczego innego przyjmowanego leku, jeżeli zostały tam umieszczone. Jeżeli nie, należy postępować zgodnie z krajowymi lub międzynarodowymi protokołami i wytycznymi dawkowania. Lekarz przepisujący lek powinien dokładnie ocenić właściwą dawkę w każdym przypadku, biorąc pod uwagę stan pacjenta i status jego choroby.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>Pacjenci poddawani regularnym hemodializom mogą wykazywać zwiększony klirens leku w procesie dializy i wobec tego wymagają odpowiedniego dostosowania dawki steroidu.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>U pacjentów z poważną chorobą wątroby konieczne może być odpowiednie dostosowanie dawki. U pacjentów z poważną niewydolnością wątroby biologiczne działanie deksametazonu może być spotęgowane przez wolniejszy metabolizm (wydłużony okres półtrwania w osoczu) oraz hipoalbuminemię (zwiększone stężenie niezwiązanego leku w osoczu), co może także prowadzić do nasilenia skutków ubocznych.</p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku</u></p> <p>Leczenie osób w podeszłym wieku, zwłaszcza długotrwałe, powinno być planowane z uwzględnieniem poważniejszych konsekwencji powszechnie spotykanych skutków ubocznych działania kortykosteroidów u osób w podeszłym wieku (osteoporoza, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, osłabienie odporności, zmiany psychologiczne). U tego typu pacjentów stężenie deksametazonu w osoczu może być wyższe, a jego wydalanie wolniejsze niż u osób młodszych, w związku z czym należy odpowiednio obniżyć dawkę.</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Wydalanie deksametazonu jest równoważne u dzieci i dorosłych, jeżeli dawka jest dostosowana do powierzchni ich ciała. Dawkę należy planować, mając na uwadze potencjalny wpływ na wzrost i rozwój dziecka oraz zwracając uwagę na oznaki zahamowania czynności kory nadnerczy.</p> <p><u>Leczenie długotrwałe</u></p> <p>W przypadku długotrwałego leczenia kilku chorób, po terapii początkowej należy dokonać zmiany glikokortykosteroidu z deksametazonu na prednizon lub prednizolon, w celu ograniczenia hamującego wpływu na korę nadnerczy.</p> <p><u>Wstrzymanie leczenia</u></p> |

Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [REDACTED]  
[REDACTED] - analiza problemu decyzyjnego

| Substancja czynna/Nazwa/Skład | Deksametazon/Dexamethasone Krka®/tabletki                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                               | <p>W przypadku nagłego zakończenia długotrwałej terapii z użyciem dużych dawek glikokortykosteroidów może dojść do ostrej niedoczynności kory nadnerczy. Wobec tego dawkę glikokortykosteroidów należy stopniowo zmniejszać ku końcowi terapii, a leczenia nie należy przerywać gwałtownie, lecz – w razie konieczności – również stopniowo.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Deksametazon należy przyjmować z posiłkiem lub po posiłku w celu zminimalizowania podrażnienia przewodu pokarmowego. Należy unikać spożywania napojów zawierających alkohol lub kofeinę.</p> <p>Dexamethasone Krka występuje w postaci tabletek 4 mg, 8 mg, 20 mg i 40 mg. Tabletki można podzielić na połowy co pozwala pacjentowi łatwiej połknąć tabletkę oraz umożliwia bardziej precyzyjne dostosowanie wielkości dawki.</p> <p>Gdy schemat leczenia co drugi dzień nie jest możliwy, całą dawkę dobową glikokortykosteroidu zazwyczaj można podać rano jako dawkę pojedynczą; Jednakże, niektórzy pacjenci wymagają podzielenia dobowej dawki glikokortykosteroidów.</p> |
| <b>Przeciwwskazania</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>• zakażenie układowe, chyba że zostanie zastosowana specyficzna terapia przeciwinfekcyjna;</li> <li>• owrzodzenie żołądka lub dwunastnicy;</li> <li>• wykonywanie szczepień z użyciem szczepionek żywych jest przeciwwskazane w trakcie leczenia dużymi terapeutycznymi dawkami deksametazonu (i innych kortykosteroidów) ze względu na możliwość wystąpienia infekcji wirusowej.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

Produkt leczniczy Ninlaro® (ikszazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim,  
- analiza problemu decyzyjnego

#### 9.4. Informacje dotyczące finansowania technologii opcjonalnej w Polsce

Tabela 18. Informacje dotyczące finansowania technologii opcjonalnej w Polsce [4]: lenalidomid w wykazie leków dostępnych w ramach programu lekowego

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku oraz zawartość opakowania | Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN | Ilość substancji czynnej w opakowaniu [mg] | Urzędowa cena zbytu [PLN] | Cena hurtowa brutto [PLN] | Wysokość limitu finansowania [PLN] | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10 | Poziom odpłatności |
|-------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Lenalidomidum     | Revlimid, kaps. twarde, 10 mg, 21 kaps.              | 5909990086702                                 | 210                                        | 14 276,96                 | 14 990,81                 | 14 990,81                          | <1>B.54.; <2>B.84.                                                               |                    |
|                   | Revlimid, kaps. twarde, 15 mg, 21 kaps.              | 5909990086764                                 | 315                                        | 15 059,12                 | 15 812,08                 | 15 812,08                          | B.54.                                                                            |                    |
|                   | Revlimid, kaps. twarde, 25 mg, 21 kaps.              | 5909990086771                                 | 525                                        | 16 564,76                 | 17 393,00                 | 17 393,00                          | B.54.                                                                            | bezpłatny          |
|                   | Revlimid, kaps. twarde, 5 mg, 21 kaps.               | 5909990086696                                 | 105                                        | 13 616,86                 | 14 297,70                 | 14 297,70                          | <1>B.54.; <2>B.84.                                                               |                    |

Tabela 19. Informacje dotyczące finansowania technologii opcjonalnej w Polsce [4]: deksametazon w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym.

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku oraz zawartość opakowania | Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN | Ilość substancji czynnej w opakowaniu [mg] | Urzędowa cena zbytu [PLN] | Cena detaliczna [PLN] | Wysokość limitu finansowania [PLN] | Zakres wskazań objętych refundacją                                  | Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją                                                                                                                       | Poziom odpłatności |
|-------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------|-----------------------|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Dexamethasolum    | Dexamethasone Krka, tabl., 0,5 mg, 20 szt.           | 5909991353735                                 | 10                                         | 6,37                      | 9,20                  | 7,56                               | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL       | ryczałt            |
|                   | Dexamethasone KRKA, tabl., 20 mg, 20 szt.            | 5909991297763                                 | 400                                        | 254,88                    | 286,81                | 286,81                             | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | <1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL; <2>nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL |                    |

Produkt leczniczy Ninlaro® (ikszazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim,  
- analiza problemu decyzyjnego

| Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku oraz zawartość opakowania | Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN | Ilość substancji czynnej w opakowaniu [mg] | Urzędowa cena zbytu [PLN] | Cena detaliczna [PLN] | Wysokość limitu finansowania [PLN] | Zakres wskazań objętych refundacją                                  | Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją                                                                                                                          | Poziom odpłatności |
|-------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------|-----------------------|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
|                   | Dexamethasone<br>KRKA, tabl., 4 mg, 20 szt.          | 5909991297480                                 | 80                                         | 50,98                     | 63,37                 | 60,450                             | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | <1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL;<br><2>nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL |                    |
|                   | Dexamethasone<br>KRKA, tabl., 8 mg, 20 szt.          | 5909991297633                                 | 160                                        | 101,95                    | 120,90                | 120,90                             | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | <1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające - w przypadkach innych niż określone w ChPL;<br><2>nowotwory złośliwe - premedykacja - w przypadkach innych niż określone w ChPL |                    |
|                   | Pabi-Dexamethason,<br>tabl., 1 mg, 20 szt.           | 5909990170517                                 | 20                                         | 17,06                     | 22,09                 | 15,11                              | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | <1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające; <2>nowotwory złośliwe - premedykacja                                                                                            |                    |
|                   | Pabi-Dexamethason,<br>tabl., 500 µg, 20 szt.         | 5909990170418                                 | 10                                         | 8,53                      | 11,47                 | 7,56                               | We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | <1>nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające; <2>nowotwory złośliwe - premedykacja                                                                                            |                    |

## 10. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.51).
5. Projekt programu lekowego dla terapii iksazomibem, „Iksazomib w połączeniu z lenalidomidem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)”.
6. Dmoszyńska A, et al. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytozowego oraz innych dyskracji plazmocytozowych na rok 2017. *Acta Haematologica Polonica*, 2017, 48.2: 55-103..
7. Jamrozik K., Czyż J., Warzocha K. Szpiczak plazmocytozowy – zasady postępowania w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii. *Hematologia* 2013; 4(4):339-357.
8. Interna Szczeklika 2016. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2016.
9. Laubach J., Garderet L., Mahindra A., et al. Management of relapsed multiple myeloma: Recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia* 2016; 30(5):1005-1017.
10. Krajowy Rejestr Nowotworów <http://onkologia.org.pl/> (dostęp: lipiec 2018 r.)
11. Dmoszyńska A. Postępy w rozpoznawaniu szpiczaka plazmocytozowego oraz rekomendacje dotyczące leczenia. *Postępy Nauk Medycznych* 2011; 24(7):592-600.
12. Krzakowski M, Warzocha K (red). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 Tom II, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, VM Medica, 2013.
13. Dytfeld D., Pińkowska B., Zaucha JM. Rola badań cytogenetycznych w indywidualizacji leczenia szpiczaka mnogiego. *Acta Haematologica Polonica* 2011; 42(3):473-482.
14. Cornell RF., Kassim AA. Evolving paradigms in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: increased options and increased complexity. *Bone Marrow Transplantation* 2016; 51:479-491.
15. Charliński G., Wiater E. Szpiczak plazmocytozowy – praktyczne aspekty dotyczące diagnostyki i leczenia. *Hematologia* 2014; 5(4):317-331.
16. Jurczyszyn A., Olszewska-Szopa M. Szpiczak plazmocytozowy. *Gazeta dla Lekarzy* 2017; 6:11-15.
17. Becker N. Epidemiology of multiple myeloma. *Recent Results Cancer Res* 2011; 183:25-35.
18. Sonneveld P., Avet-Loiseau H., Lonial S., et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood* 2016; 127(24):2955-2962.
19. Kumar SK., Callander NS., Alsina M., et al. NCCN Guidelines Insights Multiple Myeloma, Version 3.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2018; 16(1):11-20.
20. Moreau P., San Miguel J., Sonneveld P., et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2017; 0:1-11.
21. Myeloma: diagnosis and management. NICE guideline, February 2016.
22. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Ninlaro® [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161121136234/anx\\_136234\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161121136234/anx_136234_pl.pdf) (dostęp: lipiec 2018 r.)
23. ICD-10 Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, rewizja dziesiąta. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en> (dostęp: lipiec 2018 r.)
24. Kumar S., Paiva B., Anderson KC., et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma, *Lancet Oncol* 2016; 17:e328-346.
25. <http://www.ihit.waw.pl/przyczyny-i-czynniki-ryzyka-szpiczaka-plazmocytozowego.html> (dostęp: lipiec 2018 r.)

Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [REDACTED]  
[REDACTED] - analiza problemu decyzyjnego

26. Jakość życia pacjentów ze szpiczakiem mnogim jako chorobą przewlekłą, Warszawa 2018 r.  
<http://www.rynekzdrowia.pl/Serwis-Onkologia/Eksperci-lezczac-chorych-na-szpiczaka-musimy-dbac-o-jakosc-ich-zycia,181519,1013.html> (dostęp: lipiec 2018 r.)
27. <https://pulsmedycyny.pl/jak-poprawic-jakosc-zycia-chorych-na-szpiczaka-885806> (dostęp: lipiec 2018 r.)
28. Jakość życia pacjenta ze szpiczakiem mnogim w Polsce, Materiały prasowe, Warszawa 2011 r.
29. <http://groups.eortc.be/qol/eortc-qlq-c30> (dostęp: lipiec 2018 r.)
30. [http://groups.eortc.be/qol/sites/default/files/img/specimen\\_my20\\_english.pdf](http://groups.eortc.be/qol/sites/default/files/img/specimen_my20_english.pdf) (dostęp: lipiec 2018 r.)
31. AOTMiT (Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji): <http://www.aotm.gov.pl> (dostęp: lipiec 2018 r.)
32. PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee): <http://www.health.gov.au> (dostęp: lipiec 2018 r.)
33. CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health): <http://www.cadth.ca/> (dostęp: lipiec 2018 r.)
34. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence): <http://www.nice.org.uk/> (dostęp: lipiec 2018 r.)
35. SMC (Scottish Medicines Consortium): <http://www.scottishmedicines.org.uk/> (dostęp: lipiec 2018 r.)
36. HAS (Haute Autorité de Santé): <http://www.has-sante.fr> (dostęp: lipiec 2018 r.)
37. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen): <https://www.iqwig.de/> (dostęp: lipiec 2018 r.)
38. SBU (Swedish Council on Technology Assessment in Health Care): <http://www.sbu.se/en/> (dostęp: lipiec 2018 r.)
39. PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee): <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC> (dostęp: lipiec 2018 r.)
40. BIL (Biuletynu Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami): <http://www.bil.aptek.pl> (dostęp: lipiec 2018 r.)
41. PHARMAC (Pharmaceutical Management Agency) <http://pharmac.govt.nz/> (dostęp: lipiec 2018 r.)
42. PBS (Pharmaceutical Benefits Scheme) <http://www.pbs.gov.au/> (dostęp: lipiec 2018 r.)
43. TLV (Dental and Pharmaceutical Benefits Board) <http://www.tlv.se> (dostęp: lipiec 2018 r.)
44. DMA (Danish Medicines Agency) <http://www.medicinpriser.dk/> (dostęp: lipiec 2018 r.)
45. CVZ (College voor zorgverzekeringen) <http://www.medicijnkosten.nl/> (dostęp: lipiec 2018 r.)
46. AIF (Agenzia Italiana del Farmacia) <http://www.agenziafarmaco.it/en/> (dostęp: lipiec 2018 r.)
47. MSPS (Ministerio de Sanidad y Política Social) <http://www.msssi.gob.es/> (dostęp: lipiec 2018 r.)
48. MPD (Medical Product Database) [http://asiointi.kela.fi/laakekys\\_app/LaakekysApplication?kieli=en](http://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication?kieli=en) (dostęp: lipiec 2018 r.)
49. ODD (Open Drug Database) <http://ch.oddb.org/en/gcc/home/> (dostęp: lipiec 2018 r.)
50. HC (Health Canada) [www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php) (dostęp: lipiec 2018 r.)
51. pCODR Expert Review Committee (pERC) Final Recommendation, Ixazomib (Ninlaro), Pan-Canadian Oncology Drug Review 2017.
52. Ixazomib with lenalidomide and dexamethasone for treating relapsed or refractory multiple myeloma, Technology appraisal guidance, NICE 2018.
53. Giannopoulos K., Jędrzejczak WW., Jamrozik K., et al. Iksazomib u chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym. Acta Haematologica Polonica 2017; 48:160-164.
54. Subocz E., Hałka J. Analiza leczenia nawrotowych i opornych postaci szpiczaka plazmocytoowego wśród polskich pacjentów, Acta Haematologica Polonica 2015; 46:385-392.
55. Oncology Working Party EMA. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/01/WC500137128.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf). 2013
56. National Cancer Institute NIH. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) – Version 4.0. [https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf). 2009
57. Moreau P., Masszi T., Grzasko N., et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. The New England Journal of Medicine 2016, 374:1621-34.
58. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Revlimid [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170918138636/anx\\_138636\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170918138636/anx_138636_pl.pdf) (dostęp: lipiec 2018 r.)
59. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Dexamethasone Krka [http://leki.urpl.gov.pl/files/31\\_DexamethasoneKrka\\_20\\_40.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/31_DexamethasoneKrka_20_40.pdf) (dostęp: lipiec 2018 r.)
60. Analiza potencjału refundacyjnego „Ninlaro (iksazomib) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim”. Instytut Arcana, Kraków 2017.

Produkt leczniczy Ninlaro® (ixazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [REDACTED]  
[REDACTED] - analiza problemu decyzyjnego

61. Rajkumar SV, et al. International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Blood. 2011. 5;117(18):4691-5.
62. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący produktów leczniczych zawierających substancję czynną chlorowodorek bendamustyny - zwiększona śmiertelność obserwowana w ostatnich badaniach klinicznych bendamustyny. 30 lipca 2017 <http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Bendamustyna%20DHP%20Letter.pdf> (dostęp: lipiec 2018)
63. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ixazomib-ninlaro-non-submission-smc2099/> (dostęp: lipiec 2018)
64. Wawrzyniak W., Urbańska-Ryś H. Prognostyczne i terapeutyczne znaczenie badań cytogenetycznych u chorych na szpiczaka mnogiego. Acta Haematologica Polonica 2009, 40(1):67-80.
65. Pięrkowska-Grela B., Zaucha JM. Zaburzenia cytogenetyczne i molekularne w szpiczaku plazmocytowym. Acta Haematologica Polonica 2010, 41(4):513-525.
66. [REDACTED]
67. AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Imnovid (pomalidomid) w ramach programu lekowego: „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)” Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4351.8.2017. Data ukończenia: 17.05.2017 r. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/038/AWA/038\\_AWA%20\\_OT\\_4351\\_8\\_Imnovid\\_2017.05.17.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/038/AWA/038_AWA%20_OT_4351_8_Imnovid_2017.05.17.pdf),
68. UCHWAŁA Nr 2/2018/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-22018iii,6438.html>, data dostępu
69. UCHWAŁA Nr 18/2017/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 14 września 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2017 r. <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-182017iii,6424.html>,
70. UCHWAŁA Nr 2/2018/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. Załącznik IV.3.2. <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-22018iii,6438.html>
71. UCHWAŁA Nr 23/2016/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 12 września 2016 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2016 r. <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-232016iii,6399.html>.
72. Palumbo A. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. 2015 J Clin Oncol.10;33(26):2863-9.
73. Hematoonkologia w Polsce. Raport instytutu ochrony zdrowia [http://docs.wixstatic.com/ugd/065e7f\\_03c004c6c6884023b6cbc3137bc650b6.pdf](http://docs.wixstatic.com/ugd/065e7f_03c004c6c6884023b6cbc3137bc650b6.pdf)
74. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/020/UW/020\\_UW\\_7\\_JCzyz\\_18.06.01.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/020/UW/020_UW_7_JCzyz_18.06.01.pdf)
75. Avet-Loiseau H, Bahlis NJ, et al. Ixazomib significantly prolongs progression-free survival in high-risk relapsed/refractory myeloma patients. Blood. 2017 14;130(24):2610-2618.
76. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15988\\_NINLARO\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT15988.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15988_NINLARO_PIC_INS_Avis3_CT15988.pdf)
77. [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-275/2017-07-06\\_Geltende-Fassung\\_Ixazomib\\_D-272.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-275/2017-07-06_Geltende-Fassung_Ixazomib_D-272.pdf)
78. Mateos MV, Masszi T, et al. Impact of prior therapy on the efficacy and safety of oral ixazomib-lenalidomide-dexamethasone vs. placebo-lenalidomide-dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma in TOURMALINE-MM1. Haematologica. 2017;102(10):1767-1775.

Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [REDACTED]  
[REDACTED] - analiza problemu decyzyjnego

## 11. SPIS TABEL

|                                                                                                                                                                                                                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1. Kryteria odpowiedzi na leczenie według IMWG [24] .....                                                                                                                                                                                             | 12 |
| Tabela 2. Kryteria objawów narządowych stanowiących podstawę rozpoznania objawowego szpiczaka mnogiego (objawy SLiMCRAB) [6] .....                                                                                                                           | 15 |
| Tabela 3. Niekorzystne czynniki rokownicze w szpiczaku mnogim [6] .....                                                                                                                                                                                      | 17 |
| Tabela 4. Zmodyfikowana Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna dla szpiczaka mnogiego [6] .....                                                                                                                                                           | 18 |
| Tabela 5. Klasyfikacja zaawansowania objawowego szpiczaka mnogiego według Duriego i Salmona [6] .....                                                                                                                                                        | 18 |
| Tabela 6. Najczęstsze aberracje chromosomowe występujące w szpiczaku mnogim [65] .....                                                                                                                                                                       | 19 |
| [REDACTED] .....                                                                                                                                                                                                                                             | 19 |
| Tabela 8. Współczynniki standaryzowane zachorowań i zgonów z powodu szpiczaka mnogiego w grupach wiekowych wg płci w 2014 r. w Polsce [6] .....                                                                                                              | 21 |
| Tabela 9. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu pacjentów z opornym/nawrotowym szpiczakiem mnogim .....                                                                                                                                                    | 24 |
| Tabela 10. Podstawowe informacje w zakresie interwencji ocenianej [22] .....                                                                                                                                                                                 | 28 |
| Tabela 11. Wyniki wyszukiwania rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji wnioskowanej w Polsce i na świecie [data wyszukiwania: 24.07.2018 roku] .....                                                                                     | 36 |
| Tabela 12. Substancje czynne refundowane w Polsce w analizowanym wskazaniu [4] .....                                                                                                                                                                         | 38 |
| Tabela 13. Podsumowanie wyboru komparatora .....                                                                                                                                                                                                             | 40 |
| Tabela 14. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S) .....                                                                                                                             | 44 |
| Tabela 15. Kwestionariusz oceny jakości życia pacjentów ze szpiczakiem mnogim (QLQ-C30 i MY20) .....                                                                                                                                                         | 49 |
| Tabela 16. Charakterystyka leków skojarzonych z iksazomibem (lenalidomid) [58] .....                                                                                                                                                                         | 50 |
| Tabela 17. Charakterystyka leków skojarzonych z iksazomibem (deksametazon) [59] .....                                                                                                                                                                        | 54 |
| Tabela 18. Informacje dotyczące finansowania technologii opcjonalnej w Polsce [4]; lenalidomid w wykazie leków dostępnych w ramach programu lekowego .....                                                                                                   | 57 |
| Tabela 19. Informacje dotyczące finansowania technologii opcjonalnej w Polsce [4]; deksametazon w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym. .... | 57 |

Produkt leczniczy Ninlaro® (iksazomib) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, [REDACTED]  
[REDACTED] - analiza problemu decyzyjnego

## 12. SPIS SCHEMATÓW I WYKRESÓW

|                                                                                                                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Schemat 1. Etapy rozwoju szpiczaka mnogiego [8] .....                                                                                                                           | 14 |
| Schemat 2. Algorytm postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjenta z podejrzeniem szpiczaka mnogiego [12] .                                                              | 16 |
| Wykres 1. Prognozowana roczna liczba nowych pacjentów kwalifikujących się do leczenia Ixa-RD w latach 2019-2023, według wariantu podstawowego, maksymalnego i minimalnego. .... | 23 |