



FUNDACJA
CARITA

im. Wiesławy Adamiec

DOSTĘP DO NOWOCZESNYCH TERAPII LEKOWYCH W SZPICZAKU PLAZMOCYTOWYM

Polska vs Europa

Raport prezentujący zestawienie leków dostępnych w Polsce i porównanie ze standardami europejskimi, co pozwala na obiektywny przegląd dostępności do terapii.

Maj 2020

AUTORZY - ZESPÓŁ REDAKCYJNY

Beata Białkowska – Cybula

Łukasz Rokicki

Emilia Demczur

REDAKCJA NAUKOWA

Dr hab. Dominik Dytfeld

OPRACOWANIE GRAFICZNE

Karolina Stankiewicz

PROJEKT BADAWCZY ZREALIZOWANY DZIĘKI WSPARCIU:



Spis treści

<u>Wstęp</u>	3
<u>Cel Raportu</u>	3
<u>Komentarz eksperta</u>	4
<u>Szpiczak Plazmocytowy</u>	5
<u>Definicja</u>	5
<u>Epidemiologia</u>	5
<u>Rokowanie</u>	6
<u>Przewidywanie leków dostępnych w Europie i nowych potencjalnie skutecznych terapii</u>	7
<u>Leki aktywujące i modulujące system odpornościowy</u>	7
<u>Inhibitory proteasomu</u>	9
<u>Inhibitor deacetylazy histonowej (HDAC)</u>	11
<u>Przeciwciała monoklonalne</u>	11
<u>Nowoczesne terapie</u>	13
<u>Analiza sytuacji w Polsce - leki refundowane i schematy w poszczególnych liniach leczenia</u>	14
<u>Porównanie sytuacji w Polsce na tle innych krajów Europy</u>	19
<u>Podsumowanie</u>	27
<u>Bibliografia</u>	28
<u>Słowniczek wybranych skrótów</u>	30

Wstęp

Fundacja Carita im. Wiesławy Adamiec od ponad 10 lat wspiera pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym. Na przestrzeni tego czasu zmieniały się możliwości terapeutyczne, a dzięki naszym szerokim działaniom edukacyjnym rosła świadomość pacjentów. Dziś wiemy, że przy dobrze dobranej terapii lekowej i odpowiednim leczeniu wspomagającym szpiczak może być chorobą przewlekłą, a jakość życia pod warunkiem kompleksowego podejścia do choroby staje się coraz lepsza. Do naszej Fundacji zgłaszają się coraz młodsze, aktywne zawodowo i społecznie osoby, podczas gdy dostępność do nowoczesnych terapii, które pozwoliłyby na powrót do pracy zawodowej i normalnej życiowej rutyny jest bardzo ograniczona.

Mimo refundacji dwóch nowych leków w 2019 roku – karfilzomib i daratumumab możliwości terapeutyczne dla polskich pacjentów znacznie odbiegają od standardów europejskich. Leki te są ponadto dostępne jedynie w dalszych liniach leczenia i w skojarzeniu jedynie z wybranymi lekami, co wpływa na brak możliwości ich stosowania u szerokiej grupy pacjentów. Na ten moment jedynym rozwiązaniem, w walce o zdrowie i życie, jest dla wielu pacjentów ze szpiczakiem przystąpienie do badań klinicznych, chociaż i te mają oczywiście liczne ograniczenia.

Opierając się na wynikach badań klinicznych i doświadczeniach innych krajów jesteśmy przekonani, że zastosowanie nowoczesnych leków jest konieczne dla zoptymalizowania terapii dla pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym. Optymalna terapia pozwala na szybszy powrót do aktywności zawodowej i społecznej, skrócenie czasu hospitalizacji, jak i znaczne obniżenie jej kosztów.

Cel Raportu

Nadrzędnym celem Raportu jest obiektywna ocena możliwości terapeutycznych polskich pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym. Opracowanie zostało przedstawione w formie kompleksowego przeglądu według poszczególnych rodzajów terapii w zależności od sposobu ich działania. Prezentuje również zestawienie leków dostępnych w Polsce i porównanie ze standardami europejskimi, co pozwala na obiektywny przegląd dostępności do terapii.

Komentarz eksperta

Raport dotyczący szpiczaka plazmocytoowego przygotowany przez Fundację Carita stanowi zwięzłe i kompleksowe podsumowanie sytuacji chorych ze szpiczakiem w Polsce. Autorzy raportu w sposób przeglądowy przedstawili dane epidemiologiczne oraz opcje terapii szpiczaka w kontekście zarejestrowanych leków oraz ograniczenia wynikające z niedostępności refundacyjnej wielu cząsteczek.

W raporcie zasygnalizowano niedoskonałość danych dotyczących zachorowalności oraz skuteczności poszczególnych terapii przeciwszpiczakowych, którymi dysponujemy. Jest to ważny głos, który powinien mobilizować do tworzenia nowoczesnych rejestrów szpiczaka plazmocytoowego i innych schorzeń onkologicznych, których w Polsce brakuje.

Głównym elementem raportu jest porównanie refundacji nowoczesnych leków przeciwszpiczakowych w Polsce do innych krajów europejskich. Różnica w dostępności wynika nie tylko z faktu, że część leków nie jest refundowana w ogóle, jak na przykład icksazomib, który ze względu na doustną drogę podania miałby szczególną wartość w erze epidemii, ale także z powodu znacznie ograniczonej, w porównaniu do wskazań rejestracyjnych, konstrukcji programów lekowych. W raporcie zasygnalizowano, które leki powinny zostać zrefundowane, bądź których dostępność powinna być zwiększona jak najszybciej. Są to m.in. daratumumab i lenalidomid, czy karfilzomib w schemacie KD, który wg. badania Arrow podawany jest o połowę rzadziej, co jest szczególnie ważne w obliczu epidemii. Wynika to w głównej mierze z analizy sytuacji poszczególnych populacji chorych, którzy najmniej skorzystali na zwiększeniu dostępności do nowoczesnych terapii przeciwszpiczakowych, która miała miejsce w 2019 roku. Autorzy raportu zasygnalizowali przyszłość terapii przeciwszpiczakowej jaką są zaawansowane terapie komórkowe, czyli CART.

Raport powinien być ważnym głosem w dyskusji o dalszych kierunkach strategii refundacyjnej szpiczaka plazmocytoowego w Polsce.

dr hab. Dominik Dytfeld

Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Prezes zarządu Polskiego Konsorcjum Szpiczakowego

Szpiczak Plazmocytowy

Definicja

Szpiczak plazmocytowy rozwija się wskutek nieprawidłowości w procesie przemian limfocytów B do komórki plazmatycznej. Przemiana nowotworowa plazmocytów skutkuje ich niekontrolowanym rozrostem oraz wydzielaniem dużej ilości nieprawidłowych immunoglobulin (przeciwciał). Nadmierne stężenie tych przeciwciał związane jest z występowaniem objawów szpiczaka.

Epidemiologia

Szpiczak plazmocytowy stanowi wśród wszystkich zachorowań na nowotwory 1-2% przypadków, a 10-15% wśród nowotworów hematologicznych. Jest trzecim pod względem częstości występowania nowotworem limfoidalnym po przewlekłej białaczce limfocytowej i chłoniaku z dużych komórek B.

Zgodnie z *Raportem NFZ: szpiczak plazmocytowy* w 2016 r. w systemie płatnika publicznego odnotowano blisko **2,6 tys.** nowych zachorowań na szpiczaka plazmocytoowego. Była to wartość nieznacznie wyższa niż w latach 2014–2015. Najczęstszymi pacjentami były **kobiety powyżej 65. roku życia**, jednak w odniesieniu do wielkości populacji najwyższe odsetki osób chorych występowały w przypadku **mężczyzn powyżej 75. roku życia**. Szczegółowe dane przedstawia poniższa tabela.

Rok	Liczba rozpoznanych pacjentów (w tys.)	Udział kobiet	Mediana wieku pacjentów	Udział pacjentów poniżej 65 r.ż.	Udział pacjentów w wieku 65–74	Udział pacjentów w wieku 75+
2016	2,58	54,5%	67	40,1%	30,7%	29,2%
2015	2,57	54,6%	67	40,0%	30,8%	29,2%
2014	2,34	53,1%	66	41,3%	30,0%	28,7%

Zgodnie z *Raportem NFZ: szpiczak plazmocytowy* spośród nowo rozpoznanych pacjentów blisko **60% (około 1,5 tys.)** było leczonych chemioterapią dedykowaną szpiczakowi. Ponad tysiąc pacjentów (71%) było leczonych w latach 2016 – 2018 jednym schematem chemioterapii. Dwoma schematami chemioterapii było leczonych 314 pacjentów (21%). Pozostali pacjenci (8%) byli leczeni trzema lub więcej schematami chemioterapii. Najczęściej stosowanym schematem był VTD: *Bortezomibum, Thalidomidum, Dexamethasonum*. Spośród ok. 2,6 tys. rozpoznanych w 2016 r. pacjentów ze szpiczakiem, 388 pacjentów miało w latach 2016 – 2018 sprawozdane co najmniej jedno świadczenie w ramach programu lekowego dedykowanemu szpiczakowi.

Liczba ta jednak wydaje się znacząco zaniżona, gdyż zgodnie z innymi danymi NFZ chorych leczonych w programie lekowym lenalidomidem było znacznie więcej. Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Rok	Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C90.0	Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C90.0 leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego	liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C90.0 leczonych substancją czynną BORTEZOMIBUM
2014	8 560	768 lenalidomid	
2015	9 153	1 078 lenalidomid	
2016	9 546	1 230 lenalidomid	
2017	10 027	1 449 lenalidomid	2 589
2018	10 452	1655 łącznie w tym, 1 627 lenalidomid 67 pomalidomid	2 702
2019*	-	-	-

*Brak danych za 2019;

źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/166/AWA/166_awa_ot.4331.41.2019_kyprolis_bip.pdf

Rokowanie

Na świecie istnieją już skuteczne terapie pozwalające przedłużyć życie pacjentom ze szpiczakiem nawet o kilkanaście lat. W Polsce można przedłużyć życie pacjentowi zaledwie o 3 – 6 lat. Tymczasem w Stanach Zjednoczonych ten sam pacjent może przeżyć nawet 20 lat. W Polsce dostęp do leków nowej generacji w leczeniu szpiczaka jest ograniczony, ze względu m.in. na kryteria włączenia do programu lekowego. Ponadto warto podkreślić, że wskazywane przeżycie polskich pacjentów, nawet do 6 lat, nie dotyczy chorych z nawrotem choroby. W tej populacji mediana czasu przeżycia wynosi 1,5 roku.

Z kolei zgodnie z najnowszym raportem NFZ dotyczącym szpiczaka plazmocytoowego spośród 1,5 tys. rozpoznanych w latach 2016 - 2018 pacjentów leczonych chemioterapią dedykowaną szpiczakowi plazmocytoowemu, ok. 20% zmarło w ciągu roku od daty pierwszego świadczenia udzielonego z powodu szpiczaka plazmocytoowego, a okresu dwóch lat nie przeżyło 32% pacjentów. Szczegółowe dane przedstawiono na poniższej tabeli.

pacjentów (w tys.)	% pacjentów, którzy zmarli w ciągu :			
	0,5 roku	1 roku	1,5 roku	2 lat
1,5	13,1%	20,1%	26,5%	31,9%

Prawdopodobieństwo przeżycia roku (liczonego od daty początku pierwszego świadczenia z powodu szpiczaka) dla pacjentów leczonych

chemioterapią dedykowaną szpiczakowi wynosi 88% dla osób w wieku poniżej 65 lat, 77% dla osób z grupy wiekowej 65 – 74 i 66% dla pacjentów powyżej 75. roku życia.

Przystawienie leków dostępnych w Europie i nowych potencjalnie skutecznych terapii

Leki aktywujące i modulujące system odpornościowy

Thalidomid jest najdłużej stosowanym w Europie lekiem w leczeniu szpiczaka plazmocytozy. Podaje się go w następujących przypadkach:

- ✓ w pierwszej linii leczenia jako standard postępowania wobec pacjentów, którzy nie mogą być poddani autologicznemu przeszczepieniu komórek macierzystych (ASCT) jest podawany w kombinacjach z melphalanem i prednisonem lub bortezomibem i melphalanem i prednisonem
- ✓ jako terapia indukcyjna w stosowana w triplecie z bortezomibem i deksametazonem mająca zwiększyć odpowiedź przed planowanym ASCT
- ✓ jako leczenie podtrzymujące po ASCT podawane w kombinacji z bortezomibem i deksametazonem
- ✓ w kolejnych liniach leczenia, gdy poprzednie terapie nie dały odpowiedzi

Lenalidomid (Revlimid) został zatwierdzony przez European Medicines Agency (EMA) w 2007, w następujących liniach terapeutycznych:

- ✓ dla pacjentów, którzy przeszli przynajmniej jedną linię leczenia; podawany z deksametazonem (schemat RD)
- ✓ pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem, którzy nie mogą być poddani ASCT; podawany z deksametazonem (schemat RD)
- ✓ jako monoterapia dla pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem, którzy przeszli ASCT stosowana jako leczenie podtrzymujące

W maju 2019 lenalidomid w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem (RVD) został zarejestrowany przez EMA do stosowania w pierwszej linii leczenia pacjentów, którzy nie kwalifikują się do ASCT.

Pomalidomid (Imnovid) uzyskał zgodę EMA w 2013 roku do stosowania w leczeniu osób dorosłych, które przeszły przynajmniej dwie linie leczenia

z zastosowaniem lenalidomidu i bortezomibu, u których nastąpiła progresja choroby.

Pomalidomid jest skuteczną terapią w leczeniu szpiczaka nawrotowego. *Międzynarodowe badanie kliniczne the Phase III MM-003 wykazało, iż pacjenci przyjmujący pomalidomid wraz niską dawką deksametazonu mieli znacząco dłuższy czas remisji, niż pacjenci leczeni monoterapią w postaci wysokiej dawki deksametazonu. Całkowite przeżycia (Overall survival OS) były także znacznie dłuższe.*

W maju 2019 pomalidomid w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem (PVD) został zarejestrowany w Europie do leczenia pacjentów ze szpiczakiem, którzy otrzymywali co najmniej jedną linię leczenia.

Rejestracja trzylekowego schematu opartego na lenalidomidzie (RVD) została oparta na wynikach badania 3 fazy SWOG S07773 służącego ocenie skuteczności tej terapii w pierwszej linii leczenia szpiczaka. Do tego badania włączono 525 dorosłych pacjentów ze szpiczakiem, którzy zostali w sposób losowy przyporządkowani do grup otrzymujących RVD lub RD (lenalidomid z deksametazonem). Wyniki tego badania wykazały, że mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) jest znacząco dłuższa u chorych leczonych wg schematu trzylekowego (RVD), niż chorych leczonych schematem dwulekowym (Rd, 42 vs 30 miesięcy). Czas trwania odpowiedzi i odsetek odpowiedzi były odpowiednio wyższe w grupie leczonej wg schematu trzylekowego, niż dwulekowego (odpowiednio 52 miesiące vs. 38 miesięcy oraz 82% vs. 72% odpowiedzi całkowitych).

Rejestracja trzylekowego schematu opartego na pomalidomidzie (PVD) została poparta wynikami badania OPTIMISMM4, pierwszego prospektywnego badania 3 fazy służącego ocenie schematu trzylekowego u pacjentów uprzednio leczonych lenalidomidem, z których większość (70%) była oporna na ten lek. Wyniki tego badania, obejmującego obserwacją 559 pacjentów poddawanych kolejnej linii leczenia po niepowodzeniu terapii lenalidomidem (mediana – dwie linie leczenia) wykazały, że schemat trzylekowy oparty na pomalidomidzie (PVD) ma dłuższy PFS niż schemat VD (11,2 miesięcy vs 7,1 miesiąca), mniejsze ryzyko progresji lub zgonu (o 39%).

Inhibitory proteasomu

Bortezomib (Velcade) jest stosowany w leczeniu szpiczaka w Europie od 2012 roku. Podaje się go w postaci wlewów dożylnych lub iniekcji podskórnych w następujących przypadkach:

- ✓ w pierwszej linii leczenia pacjentom, którzy nie mogą być poddani autologicznemu przeszczepieniu komórek macierzystych (ASCT), w kombinacji z melphalanem i prednisonem
- ✓ w pierwszej linii leczenia pacjentom przed planowanym ASCT w kombinacji z deksametazonem lub jako triplet z deksametazonem i thalidomidem
- ✓ w kolejnych liniach leczenia w sytuacji progresji choroby w kombinacji z deksametazonem lub monoterapii

Karfilzomib (Kyprolis) w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem został zatwierdzony przez EMA w listopadzie 2015 roku do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia. Następnie w czerwcu 2016 roku został zatwierdzony w schemacie tylko z deksametazonem, tzw. KD również u chorych ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia.

W randomizowanym, otwartym badaniu III fazy w ocenie badaczy leczenie schematem KRD prowadziło do wydłużenia mediany PFS (progression-free survival) względem standardowego schematu leczenia (lenalidomide + deksametazon), odpowiednio: 26,1 mies. vs. 16,6 mies. (HR=0,66; 95% CI: 0,55-0,78; jednostronne p=0,001). 5-letni odsetek przeżycia bez progresji choroby lub zgonu wyniósł odpowiednio: 25,6% vs. 17,3%. Leczenie schematem KRD prowadziło także do istotnego wydłużenia mediany OS (overall survival) w porównaniu do leczenia lenalidomidem z deksametazonem, odpowiednio: 48,3 mies. vs. 40,4 mies. (HR= 0,79; 95% CI: 0,67-0,95; jednostronne p=0,0045). U chorych, którzy otrzymali tylko jedną wcześniejszą linię leczenia mediana OS była o 11,4 mies. większa niż w grupie kontrolnej badania

W badaniu ENDEAVOR wykazano istotne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego (OS) u chorych leczonych karfilzomibem w schemacie KD (karfilzomib, deksametazon) z medianą wynoszącą 47,8 miesiąca vs. 38,8 miesiąca (HR=0,76 (95% CI: 0,633-0,915)). Co niezmiernie istotne korzyść w odniesieniu do przeżycia całkowitego (OS) obserwowana była we wszystkich analizowanych podgrupach badania. W porównaniu do standardowego leczenia schematem VD (bortezomib,

deksametazon) osiągnięto blisko dwukrotne wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby (mediana PFS 18,7 vs 9,4 miesiąca, HR=0,53 $p<0,0001$). Badanie potwierdziło również wysoką skuteczność schematu KD (karfilzomib, deksametazon) w porównaniu do schematu VD (bortezomib, deksametazon) w odniesieniu do odsetka bardzo dobrej odpowiedzi częściowej (VGPR 54% vs. 29%) przy zachowaniu lepszej tolerancji leczenia (5-krotnie mniejszy odsetek neuropatii niż w przypadku leczenia z zastosowaniem bortezomibu). Ponadto bardzo ważne jest to, że schemat KD jest tak samo skuteczny zarówno wśród chorych, którzy wcześniej nie otrzymywali bortezomibu, jak i u tych, którzy otrzymali poprzednio takie leczenie.

Lek podawany jest w warunkach szpitalnych w postaci wlewów dożylnych.

Iksazomib (Ninlaro) jest pierwszym inhibitorem proteasomu podawanym doustnie. Lek wykazuje skuteczność zwłaszcza u pacjentów obarczonych ryzykiem cytogenetycznym, w której to grupie wykazano zniesienie niekorzystnych rokowań.

W listopadzie 2016 roku EMA warunkowo zatwierdziła schemat trójlekowy z lenalidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych na nawrotowego/opornego szpiczaka plazmocytozowego, którzy przeszli przynajmniej jedną linię leczenia.

Podstawą akceptacji było randomizowane badanie Tourmaline-MM1.

W randomizowanym badaniu III fazy TOURMALINE-MM1 u 722 chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytozowym stwierdzono wydłużenie przeżycia wolnego od progresji (PFS; progression free survival) do 20,6 miesiąca wobec 14,7 miesiąca w grupie kontrolnej ($p = 0,01$) co wyrażało się zmniejszeniem ryzyka zgonu lub progresji o 26% (HR = 0,74, 95%CI 0,59-0,94; $p = 0,01$). Szczególną poprawę zaobserwowano u chorych z grupy wysokiego ryzyka cytogenetycznego (del(17p); t(4:14), t(14:16)), mediana PFS w grupie z iksazomibem wyniosła 21,4 miesiąca wobec 9,7 miesiąca w grupie otrzymującej lenalidomid z deksametazonem, przy jednoczesnej redukcji ryzyka progresji lub zgonu o 46% (HR = 0,54, 95%CI 0,32-0,92; $p = 0,002$). Odsetek odpowiedzi na leczenie dla mediany okresu obserwacji 14,7 miesiąca wyniósł w obu grupach odpowiednio 78% oraz 72%. Do uzyskania odpowiedzi na leczenie skojarzone iksazomibem dochodziło szybko, mediana czasu wyniosła 1,1 miesiąca wobec 1,9 miesiąca w grupie kontrolnej ($p = 0,009$). Z uwagi na krótki czas obserwacji w pracy nie oceniono całkowitego przeżycia chorych. Nie stwierdzono

dotkającej toksyczności związanej z dodaniem iksazomibu do schematu RD, zarówno w odniesieniu do wszystkich działań niepożądanych, jak i ciężkich działań niepożądanych.

Badanie C16010 China Continuation Study stanowiło uzupełnienie dossier rejestracyjnego iksazomibu wymaganego przez władze europejskie (EMA). W porównaniu z głównym badaniem rejestracyjnym fazy 3 TOURMALINE-MM1 dotyczyło ono populacji dalekowschodniej (n = 115) i obejmowało chorych w bardziej zaawansowanych i gorszych prognostycznie stadiach szpiczaka plazmocytoowego (więcej chorych z opornym szpiczakiem, w tym na talidomid, więcej chorych w stadium ISS3, po od 2 do 3 linii wcześniejszego leczenia oraz z wcześniejszą ekspozycją na lek immunomodulujący). W badaniu stwierdzono poprawę w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS 6,7 vs 4,0 mies., HR = 0,598 [0,367–0,972], p = 0,035), a w dłuższym okresie obserwacji znaczną i znamioną poprawę w zakresie przeżycia całkowitego (25,8 vs 15,8 mies., HR = 0,419 [0,242–0,726], p = 0,001). Jednocześnie odsetek przerwania terapii z powodu działań niepożądanych był niski i wynosił 11% w porównaniu do 14% w grupie kontrolnej (RD).

Inhibitor deacetylazy histonowej (HDAC)

Panobinostat (Farydak)

Zatwierdzony przez Komisję Europejską w 2015 roku, w połączeniu z bortezomibem (Velcade) i deksametazonem, do stosowania w trzeciej linii leczenia dorosłych chorych na nawrotowego/opornego szpiczaka, będących po wcześniejszej terapii bortezomibem i lekami immunomodulującymi. Lek podawany jest w tabletkach.

Przeciwciała monoklonalne

Daratumumab (Darzalex) to pierwsze przeciwciało monoklonalne, stosowane w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego. Lek uzyskał warunkową akceptację EMA w 2016 roku, jako monoterapia dla dorosłych pacjentów u, których nastąpiła progresja choroby w trakcie leczenia inhibitorami proteasomu i lekami immunomodulującymi. Obecnie jest dopuszczony do obrotu bezwarunkowo.

Daratumumab jest zarejestrowany w następujących wskazaniach:

- ✓ w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem, melfalanem i prednizonem w leczeniu dorosłych

pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych

- ✓ w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem, w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię
- ✓ w monoterapii u dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w trakcie ostatniego leczenia
- ✓ w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych.

W Polsce daratumumab jest refundowany w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem.

W randomizowanym, otwartym badaniu III fazy (CASTOR), analiza z długoterminowego okresu obserwacji po medianie czasu obserwacji 50 miesięcy, leczenie schematem daratumumab + bortezomib + deksametazon (DVD) istotnie wydłużało medianę PFS w porównaniu do schematu bortezomib + deksametazon, odpowiednio: 16,7 mies. vs 7,1 mies. dla populacji ITT (HR = 0,31; 95% CI:0.25-0.40; p <0,0001).

Za szczególnie istotne z punktu widzenia polskich pacjentów należy uznać dwa z ww. wskazań:

Daratumumab z lenalidomidem i deksametazonem (DRD) w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię

W randomizowanym, otwartym, wieloośrodkowym badaniu III fazy POLLUX wśród pacjentów stosujących schemat DRD osiągnięto medianę przeżycia wolnego od progresji (PFS) wynoszącą 44,5 miesiąca. W badaniu nie osiągnięto jeszcze mediany przeżycia całkowitego (OS). Biorąc pod uwagę, że najaktualniejsze dane obejmują okres 60 miesięcy, przeżycie całkowite (OS) przekroczy dla tego schematu ten okres czasu.

Daratumumab w skojarzeniu z bortezomibem, talidomidem i deksametazonem (D-VTD) w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo

rozpoznanym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych.

W randomizowanym, otwartym, wielośrodkowym badaniu III fazy CASSIOPEIA udowodniono wyższą skuteczność schematu D-VTD w porównaniu z obecnym standardem leczenia pacjentów kwalifikujących się do przeszczepienia komórek macierzystych – schematem VTD. Ze względu na wysoką skuteczność terapii, w najnowszych opublikowanych danych, obejmujących 30-miesięczne obserwacje nie osiągnięto jeszcze mediany przeżycia wolnego od progresji (PFS), ani przeżycia całkowitego (OS). 85% pacjentów stosujących schemat D-VTD w 30 miesiącu po rozpoczęciu terapii było wolne od progresji choroby."

Obydwa wskazanie nie są na ten moment refundowane w Polsce.

Daratumumab jest podawany w warunkach szpitalnych w postaci wlewów dożylnych. W czerwcu tego roku zarejestrowana przez EMA zostanie postać podskórna leku, która wydatnie poprawia komfort podania i ogranicza powikłania okołoinfuzyjne, związane z podaniem wlewów.

Elotuzumab (Empliciti) - zatwierdzony przez EMA w 2016 w drugiej linii leczenia schemacie trójlekowym z lenalidomidem i deksametazonem.

Nowoczesne terapie

Chimeric Antigen Receptor T-cell therapy (CAR-T) - nowoczesna immunoterapia

Europa ma jeden z najwyższych wskaźników częstości występowania szpiczaka plazmocytozy, a pacjenci u których zastosowano już kilka linii leczenia, potrzebują nowych opcji terapeutycznych.

Wśród obiecujących opcji leczenia nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytozy, które w przyszłości mogą zmienić naturalny przebieg tej nadal nieuleczalnej choroby nowotworowej, są modyfikowane genetycznie limfocyty T skierowane przeciwko antygenom obecnym na komórkach szpiczaka plazmocytozy np. antygen dojrzewania limfocytów B (BCMA). Modyfikowane genetycznie limfocyty T zwane CAR-T (ang. chimeric antigen receptor T-cell based therapy) rozpoznają i wiążą się z antygenem BCMA na powierzchni komórek szpiczaka plazmocytozy. Prowadzi to do zniszczenia komórek nowotworowych.

Projekt Horizon 2020 "Caramba" wystartował w Europie w 2018 roku jako badanie kliniczne I/II stopnia nastawione na ocenę efektywności i bezpieczeństwa CAR-T SLAMF7. Komisja Europejska przeznaczyła 6.1 milionów EUR na rozwój tej technologii.

Oczekiwany efekt, to opracowanie algorytmu leczenia szpiczaka plazmocytozowego pozwalającego uczynić tę chorobę całkowicie wyleczalną. Badania kliniczne mają miejsce w czterech centrach leczenia nowotworów: University Hospital Würzburg (UKW), Ospedale San Raffaele (Milan), Universidad de Navarra (Pamplona) and the Centre Hospitalier Regional et Universitaire de Lille (Lille).

Wielkie nadzieje pokładane w projektach badań oceniających skuteczność CAR-T z wykorzystaniem BCMA, urzeczywistniają się w Projekcie CARTiTUTE. Obecnie trwają badania 1 / 2 fazy. Na świecie, w tym w kilku krajach Europy, również w Polsce, rozpoczynają się badania 3 fazy, wykorzystujące tę terapię.

Wśród terapii CAR-T, które wykazały się skutecznością w badaniach in vivo znajdują się min: Ide-cel (bb2121), bb21217, JCARH125.

W ramach szerokiego programu badań klinicznych firmy Bristol Myers Squibb i bluebird bio, prowadzone są badania mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania modyfikowanych limfocytów CAR-T u chorych na nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytozowego (np. KarMMa, KarMMa-2, KarMMa-3, KarMMa-4, CRB-402b, EVOLVE.)

Nowe leki immunomodulujące.

W ostatnich latach toczą się również prace nad nowymi analogami leków immunomodulujących. Jednym z nich jest CC-220 (iberdomide), który wszedł w fazę 1/2 badań klinicznych w celu oceny skuteczności m.in. w szpiczaku plazmocytozowym. Pierwsze doniesienia pokazały wysoką aktywność kliniczną i korzystny profil bezpieczeństwa tej terapii.

Analiza sytuacji w Polsce - leki refundowane i schematy w poszczególnych liniach leczenia

Jak pokazuje Raport NFZ, w latach 2016-2018, najczęściej wykorzystywanym jako pierwszy schematem chemioterapii w leczeniu

nowo rozpoznanych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym był schemat (VTD) *bortezomibum, thalidomidum, dexamethasonum*.

W przypadku schematu chemioterapii, wykorzystywanego jako drugi występowało znacznie większe zróżnicowanie co do zastosowanego schematu leczenia, przy czym dominował schemat (CTD) *cyclophosphamidum, thalidomidum, dexamethasonum*. Kolejnymi najczęściej wykorzystywanymi schematami były schematy (VCD) *bortezomibum, cyclophosphamidum, dexamethasonum* i (MPV), *melphalanum, prednisolonum, bortezomibum*.

W Polsce, bez ograniczeń, mamy dostęp jedynie do leku immunomodulującego starej generacji, czyli talidomidu. To skuteczny lek, ale wystarczająco toksyczny, aby w Unii Europejskiej i Stanach Zjednoczonych praktycznie przestano go stosować. Oprócz powodowania wad wrodzonych płodu, powoduje nieodwracalną neuropatię, dlatego nie może być przyjmowany długo.

Lenalidomid, lek immunomodulujący drugiej generacji, o mniejszej zdolności powodowania powikłań neurologicznych i skuteczniejszy od talidomidu **jest dostępny dla polskich pacjentów dopiero w drugiej linii leczenia.** Nie mogą go otrzymać nawet pacjenci, którzy nie kwalifikują się do ASCT, podczas gdy w Europie od 2019 roku terapia w schemacie trójlekowym z bortezomibem i deksametazonem została uznana za standard leczenia tych pacjentów.

Zdaniem ekspertów, wybór pierwszej linii leczenia jest bardzo ważny, ponieważ z czasem pacjenci coraz gorzej odpowiadają na leczenie i w dalszych liniach leczenia mają krótsze okresy remisji. Zastosowanie schematu RVD w pierwszej linii leczenia umożliwia znaczące wydłużenie pierwszej remisji u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu.

W ramach obowiązującego programu lekowego B.54. LECZENIE CHORYCH NA OPORNEGO LUB NAWROTOWEGO SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO (ICD10 C90.0) do leczenia lenalidomidem kwalifikowani są pacjenci w wieku 18 lat i powyżej, u których spełniony jest co najmniej jeden z warunków:

- 1) stosowano co najmniej dwa poprzedzające protokoły leczenia;
- 2) stosowano uprzednio co najmniej jeden protokół leczenia i wystąpiła po nim polineuropatia obwodowa co najmniej 2 stopnia, jeśli ten protokół obejmował talidomid lub co najmniej 3 stopnia, jeśli ten protokół obejmował bortezomib;

3) u chorego nie jest planowane przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i w pierwszym rzucie leczenia stosowano bortezomib.

Lenalidomid nie może być zastosowany w leczeniu podtrzymującym, co jest standardem w większości krajów europejskich.

Pomalidomid jest najnowszym lekiem immunomodulującym. W Polsce w ramach programu lekowego B.54. został udostępniony dopiero od listopada 2018 roku. Jest podawany w skojarzeniu z deksametazonem.

Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym w wieku 18 lat i powyżej, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.

Ponadto do programu lekowego, w celu zapewnienia kontynuacji terapii, mogą być włączeni pacjenci leczeni pomalidomidem w ramach innego sposobu finansowania do czasu objęcia refundacją leku w programie lekowym, o ile na dzień rozpoczęcia terapii spełniali kryteria kwalifikacji wskazane powyżej oraz jednocześnie nie spełniali kryteriów niepozwalających na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo.

W lipcu 2019 roku program lekowy B.54. LECZENIE CHORYCH NA OPORNEGO LUB NAWROTOWEGO SZPICZAKA PLAZMOCYTOWEGO (ICD10 C90.0) został rozszerzony o dwa nowe leki: Karfilzomib i Daratumumab. **W obydwu przypadkach kryteria refundacyjne i kryteria kwalifikacji do programu zostały znacząco ograniczone.**

Karfilzomib w Polsce jest dostępny dla pacjentów, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia. Podawany jest wyłącznie w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (KRD) i tylko pacjentom kwalifikującym się do ASCT.

Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym w wieku 18 lat i powyżej, którzy spełniają wszystkie poniższe warunki:

- 1) stosowano jeden, dwa lub trzy poprzedzające protokoły leczenia;

- 2) w którymkolwiek z poprzedzających protokołów leczenia zastosowano bortezomib i/lub lek immunomodulujący (talidomid, lenalidomid lub pomalidomid);
- 3) nie uzyskano remisji częściowej po 4 cyklach wg protokołu zawierającego bortezomib lub stwierdzono progresję choroby po co najmniej 3 cyklach leczenia lenalidomidem i deksametazonem, jeśli był to ostatni stosowany przez pacjenta protokół leczenia;
- 4) pacjent kwalifikuje się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i przeszczepieniem komórek krwiotwórczych

Leczenie karfilzomibem jest kontynuowane przez maksymalnie 8 cykli.

Tak zawężone wskazania refundacyjne, jak i bardzo rygorystyczne kryteria kwalifikacji do programu w drastyczny sposób ograniczają polskim pacjentom możliwość skorzystania z leku o potwierdzonej skuteczności.

O tym zawężeniu najlepiej świadczy liczba pacjentów leczonych poszczególnymi lekami w programie lekowym B.54 w 2019 roku:

- lenalidomid – 1950 pacjentów
- pomalidomid – 411 pacjentów
- daratumumab – 97 pacjentów
- karfilzomib – 59 pacjentów

zgodnie z uchwałą Nr 6/2020/III Rady NFZ z dnia 20.3.2020 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r.

We wrześniu 2019 roku Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zaopiniował pozytywnie finansowanie ze środków publicznych leku Kyprolis w terapii skojarzonej z deksametazonem we wskazaniu szpiczak plazmocytowy w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, co świadczy o szerszym zapotrzebowaniu niż to wynikające z opisu obecnego programu lekowego oraz wskazuje na zasadność takiego leczenia.

Karfilzomib ma udowodniony wpływ na istotne wydłużenie przeżycia chorych, także w schemacie dwulekowym (KD) nie refundowanym obecnie w ramach programu lekowego, natomiast takie wykorzystanie leku jest standardem w większości krajów europejskich.

Zgodnie z przedstawionymi wynikami badania ENDEAVOR, przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 44,3 msc w grupie KD oraz 43,7 msc w grupie VD, wykazano wydłużenie przeżycia całkowitego o 9 msc (47,8 msc vs 38,8 msc).

Zgodnie z przedstawionym zestawieniem mediana przeżycia całkowitego dla schematu KD wynosiła 47,6 miesiąca, natomiast dla populacji pacjentów stosujących schemat RD, wynosiła 40,4 miesiąca.

Daratumumab w Polsce w ramach programu lekowego B.54 dostępny jest w drugiej oraz kolejnych liniach leczenia, tylko w schemacie trójlekowym z bortezomibem i deksametazonem (DVD).

Do programu kwalifikowani są dorośli (≥ 18 lat) chorzy na nawrotowego i/lub opornego szpiczaka plazmocytozy, którzy spełniają jedno z poniższych kryteriów:

- 1) Pacjenci u których zastosowano jedną linię leczenia, obejmującą bortezomib oraz przeszczepienie komórek macierzystych szpiku i celowe jest ponowne leczenie bortezomibem zgodnie z zaleceniami klinicznymi pod warunkiem niewystępowania polineuropatii obwodowej lub bólu neuropatycznego ≥ 2 stopnia;
- 2) Pacjenci u których zastosowano 2 lub 3 poprzedzające linie leczenia, obejmujące bortezomib i lenalidomid.

W lutym br. Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zaopiniował pozytywnie finansowanie ze środków publicznych leku Darzalex (Daratumumab) w terapii skojarzonej z deksametazonem we wskazaniu nawracający i oporny szpiczak mnogi w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Istnieje duża potrzeba umożliwienia polskim pacjentom terapii bardzo skuteczną w szpiczaku schematem DRD (daratumumab w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem), który, zastosowany u pacjentów w nawrocie choroby, wydłuża czas wolny od progresji choroby, do prawie 4 lat.

Daratumumab jest także zarejestrowany w trzech schematach (DRD, DVMP, D-VTD) w 1szej linii leczenia szpiczaka plazmocytozy i staje się tu standardem terapii na świecie. Ważne będzie więc wprowadzenie terapii z daratumumabem do leczenia pacjentów z chorobą nowo zdiagnozowaną.

Porównanie sytuacji w Polsce na tle innych krajów Europy

Meyloma Patients Europe, działająca od 2011 roku organizacja parasolowa zrzeszająca fundacje i stowarzyszenia pacjentów chorujących na szpiczaka plazmocytoowego z 30 krajów, prezentuje na stronie organizacji raport różnic w dostępie do leczenia w Europie the European Atlas on Access to Myeloma Treatment. <https://www.mpeurope.org/atlas/>

W zestawieniu pokazującym różnice w dostępności do przyjętych standardów leczenia w podziale na poszczególne linie leczenia, Polska na tle krajów byłego bloku wschodniego, nawet po wejściu na listę refundacyjną pomalidomidu w 2018 roku wypadła najgorzej. Wyprzedziły nas nie tylko kraje mające nieznacznie wyższy dochód na jednego mieszkańca: Estonia, Słowacja, Litwa, Czechy, ale i kraje o znacznie niższym wskaźniku GDP per capita takie jak: Rumunia, Węgry, Bułgaria.

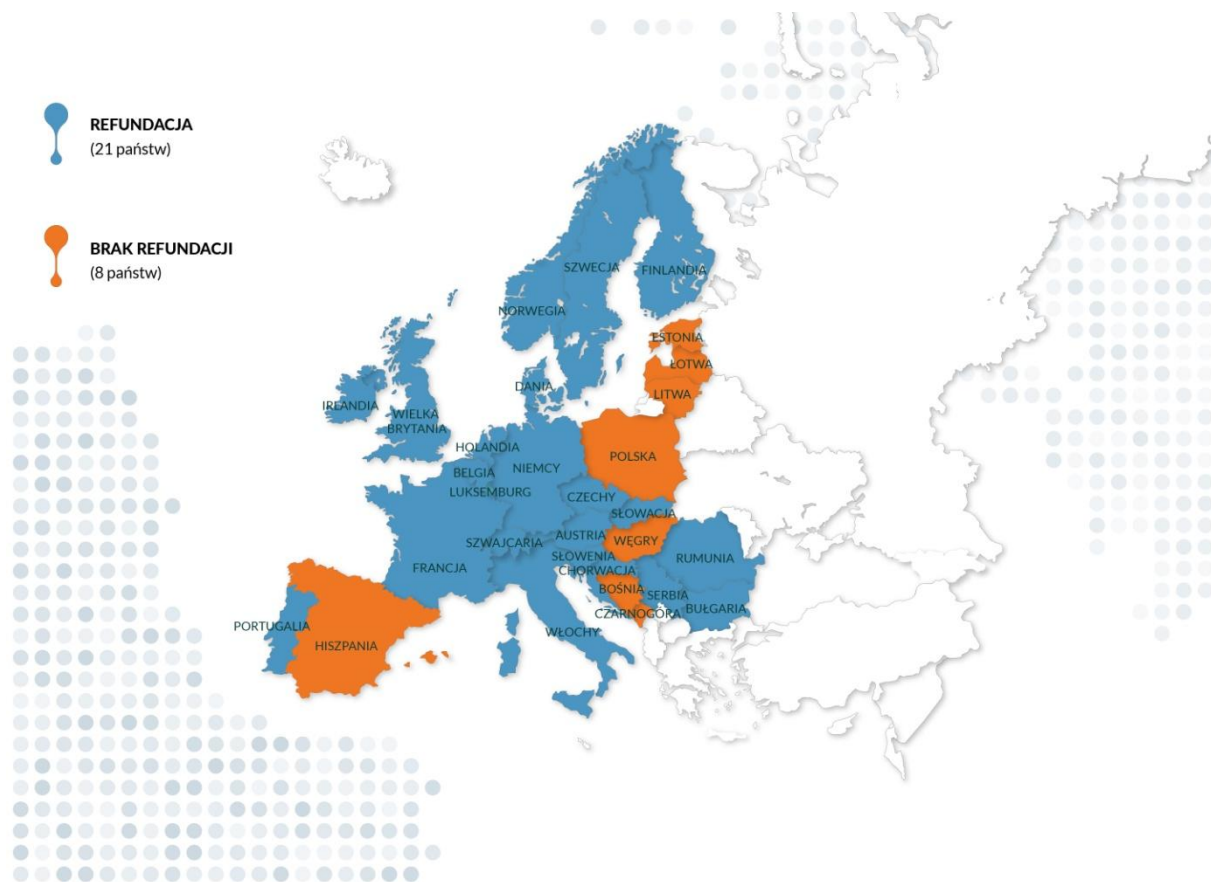
Dystans dzielący Polskę w stosunku do krajów Unii Europejskiej pokazuje tabela poniżej.

Nazwa cząsteczki	Wskazania w leczeniu szpiczaka plazmocytoowego	EU	Polska
Thalidomid	I lub kolejne linie leczenia	2008	2008/2012
Bendamustyna	I lub kolejne linie leczenia	2010	2014/2015
Lenalidomide	<ul style="list-style-type: none"> • Monoterapia dla pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem, którzy przeszli ASCT stosowana jako leczenie podtrzymujące. • Pacjenci z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem, którzy nie mogą być poddani ASCT - lek podawany w schemacie RD • Nawrót lub oporność po co najmniej jednej linii terapii - lek podawany w schemacie RD • I linia leczenia u chorych, którzy nie są kandydatami do ASCT, podawany w schemacie trójlekowym z bortezomibem i deksametazonem 	2007 2019	brak brak 2010/2014 brak
Pomalidomide	<ul style="list-style-type: none"> • Wcześniej co najmniej dwie linie leczenia w tym zawierające lenalidomid i bortezomib oraz z cechami progresji podczas ostatniej linii leczenia * • *W Polsce podawany tylko z deksametazonem • II linia leczenia w schemacie trójlekowym z bortezomibem i deksametazonem 	2013 2019	2018 brak
Bortezomib	<ul style="list-style-type: none"> • I linia leczenia podawany w schematach dwu- i trójlekowych z deksametazonem i thalidomidem • W kolejnych liniach leczenia w sytuacji progresji choroby w kombinacji z deksametazonem lub jako jedyny lek 	2012	2015

Karfilzomib	W skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (KRD) lub tylko z deksametazonem (KD) jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia* * W Polsce refundowany tylko w schemacie KRD u chorych kwalifikujących się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i przeszczepieniem komórek krwiotwórczych	2015 – schemat KRD 2016 – schemat KD	2019 – schemat KRD brak – schemat KD
Iksazomib	II i kolejne linie leczenia w schemacie trójlekowym z lenalidomidem i deksametazonem	2016	brak
Panobinostat	Wcześniej co najmniej dwie linie leczenia w, tym zawierające bortezomib i leki immunomodulujące, zalecany w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem	2015	brak
Daratumumab	<ul style="list-style-type: none"> • Monoterapia chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie inhibitorami proteasomu i lekami immunomodulującymi. • I linia leczenia w schemacie trójlekowym: lenalidomid albo bortezomib i melfalan plus deksametazon dla pacjentów, którzy nie są kandydatami do ASCT • I linia leczenia w schemacie trójlekowym z bortezomibem/thalidomid plus deksametazonem dla pacjentów kwalifikujących się do ASCT • II linia leczenia+ w schemacie trójlekowym: lenalidomid plus deksametazon • II linia leczenia+ w schemacie trójlekowym: bortezomib plus deksametazon* *W Polsce dla pacjentów po ASCT dla, których zasadne jest leczenie bortezomibem	2016	brak brak brak brak 2019
Elotuzumab	II linia leczenia schemacie trójlekowym z lenalidomidem i deksametazonem	2016	brak

Trzy z ośmiu nowoczesnych cząsteczek wskazanych w leczeniu szpiczaka są nadal niedostępne dla polskiego pacjenta: Panobinostat, Elotuzumab oraz Iksazomib.

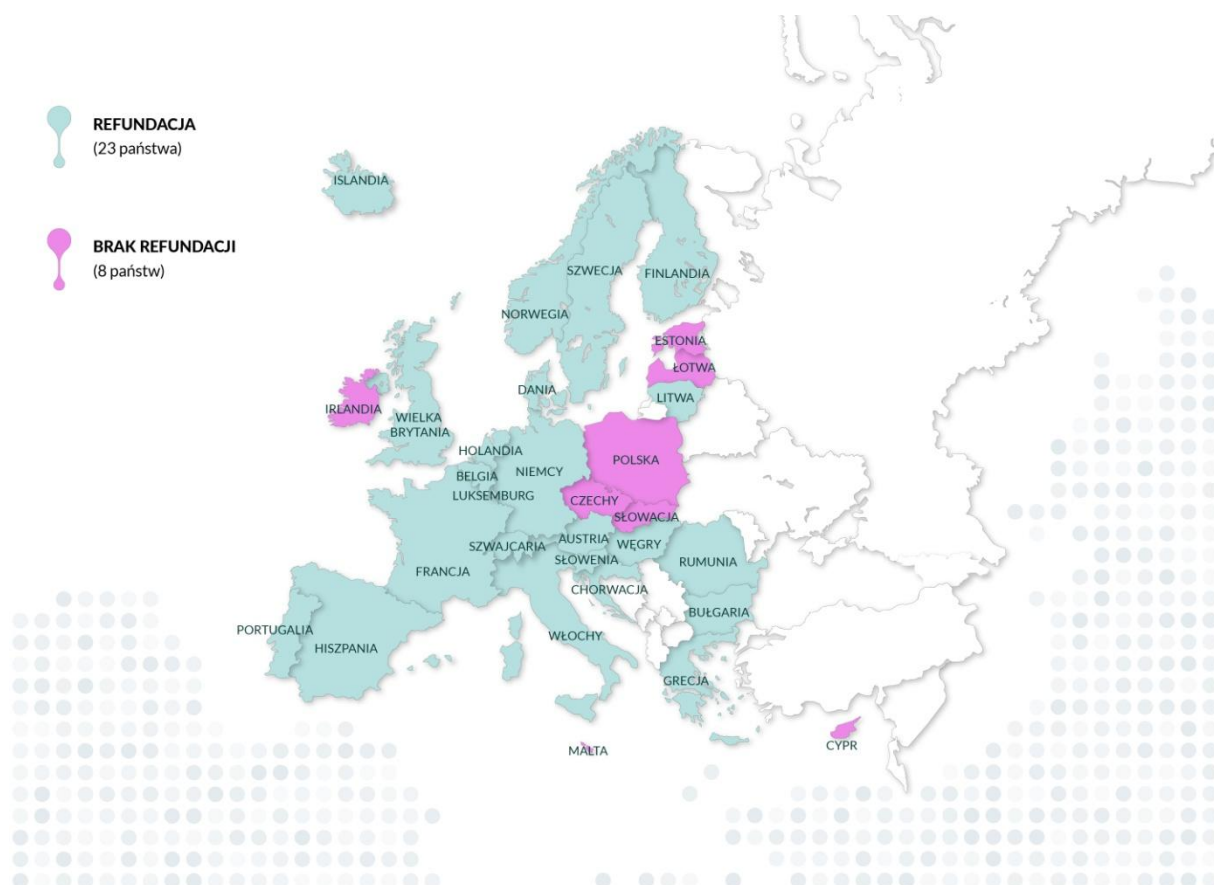
Iksazomib (Ninlaro) – w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów, u których stosowano wcześniej co najmniej jeden schemat leczenia. W oparciu o informacje przekazane przez producenta leku, lek Ninlaro refundowany jest w 21 krajach. Patrz rysunek poniżej.



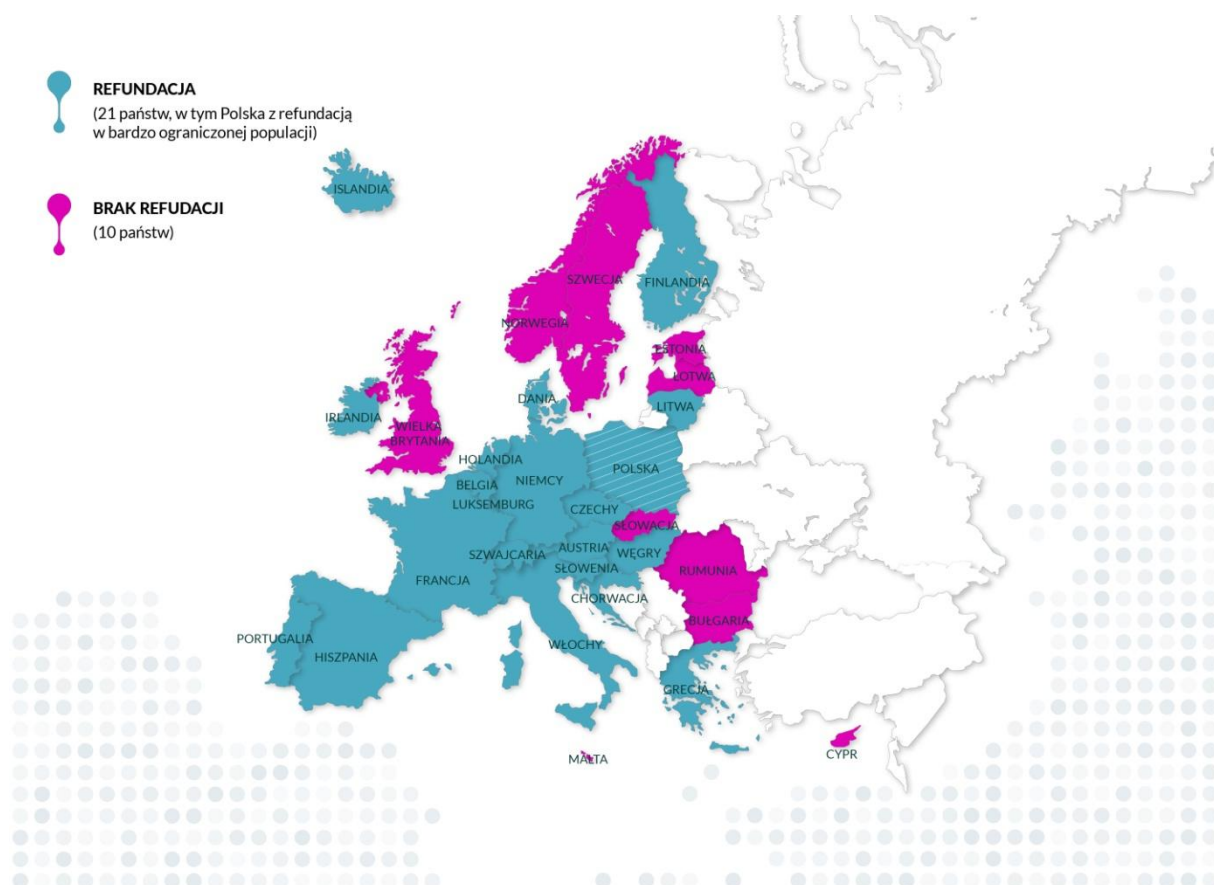
Z danych przedstawionych przez producenta leku Revlimid wynika, iż tylko cztery kraje europejskie, w tym Polska, nie mogą stosować lenalidomidu w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z noworozpoznanym szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych oraz w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do ASCT. Patrz rysunek poniżej.



Informacje dostarczone przez producenta leku Kyprolis pokazują, iż schemat KD niedostępny w Polsce, jest refundowany w 23 krajach europejskich. Patrz rysunek poniżej.



Natomiast wśród 21 państw europejskich, w których schemat KRД jest refundowany tylko Polska ma tak istotnie ograniczone kryteria kwalifikacyjne . Patrz rysunek poniżej.



W zdecydowanej większości krajów europejskich Darzalex jest refundowany we wszystkich podstawowych schematach: DVD, DRD i monoterapii. Patrz rysunek poniżej.



Podsumowując, kluczowym wnioskiem płynącym z przedstawionych danych, jest fakt, iż dostęp do innowacyjnych terapii stosowanych w leczeniu szpiczaka plazmocytozy jest w Polsce suboptymalny. Dostęp do leków odbiega nie tylko od standardów refundacji leków w krajach Europy Zachodniej (np. Niemcy, czy Francja), ale również polscy pacjenci mają węższy dostęp w porównaniu do państw regionu Europy środkowo-wschodniej. Pacjenci z takich państw jak Czechy, Węgry, Słowacja, ale również z krajów bałtyckich, mają zapewniony szerszy dostęp do farmakoterapii – co w oczywisty sposób przekłada się na dłuższe przeżycia pacjentów chorych na szpiczaka plazmocytozy. Sytuacja ta wymaga pilnej poprawy.

W tym miejscu należy dodatkowo podkreślić, iż raport przygotowany przez Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelni Łazarzkiego

zatytułowany "Koszty nowych technologii lekowych w leczeniu najczęściej diagnozowanych nowotworów Prognoza 2019-2021" w części dotyczącej szpiczaka plazmocytoowego wskazywał, poniższe schematy leczenia jako wymagające finansowania przez budżet Państwa.

Daratumumab (schemat trójlekowy DVD)	Leczenie dorosłych chorych na nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytoowego, których wcześniejsze leczenie obejmowało inhibitor proteasomu i lek immunomodulujący i zakończyło się niepowodzeniem
Daratumumab (schemat D-VMP lub DRD lub D-VTD)	Leczenie chorych z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytoowym.
Daratumumab (schemat trójlekowy DRD)	Leczenie dorosłych chorych ze szpiczakiem plazmocytoowym, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.
Karfilzomib (schemat trójlekowy KRD)	Leczenie chorych na nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytoowego
Karfilzomib (schemat dwulekowy KD)	Leczenie nawrotowego i opornego szpiczaka u chorych, u których stosowano co najmniej jeden schemat leczenia.
Iksazomib (schemat 3-lekowy IxaRD)	Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej jeden schemat leczenia.
Pomalidomid (schemat trójlekowy w skojarzeniu z bortezomibem)	Leczenie nawrotowego i opornego szpiczaka u chorych, u których stosowano wcześniej lenalidomid.
Panobinostat (schemat trójlekowy PanoVD)	Leczenie chorych na nawrotowego i opornego szpiczaka plazmocytoowego (trzecia i dalsze linie)
Elotuzumab (schemat 3-lekowy EloRD)	Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytoowego, u których stosowano wcześniej co najmniej jeden schemat leczenia.
Lenalidomid	Terapia podtrzymująca chorych na szpiczaka

	plazmocytopowego po przeszczepie autologicznych komórek macierzystych
--	---

Na dzień sporządzenia niniejszego Raportu w procesie objęcia refundacyjnym znajdują się następujące produkty lecznicze:

- Kyprolis (Karfilzomib) w programie lekowym: "Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego z zastosowaniem Karfilzomibu", w schemacie dwulekowym Kd
- Ninlaro (Iksazomib) w programie lekowym: "Iksazomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytopowego", w schemacie trójlekowym z lenalidomidem i deksametazonem.
- Revlimid (Lenalidomid) w programie lekowym: "Lenalidomid w leczeniu dorosłych chorych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytopowym".

Jednocześnie w związku z ustawą z dnia 31 marca 2020 r. o zmianie niektórych ustaw w zakresie systemu ochrony zdrowia związanych z zapobieganiem, przeciwdziałaniem i zwalczaniem COVID-19 bieg terminów w zakresie postępowań ulega zawieszeniu do dnia 31 sierpnia br. Minister właściwy do spraw zdrowia może jednak podejmować wszelkie czynności mające na celu wydanie decyzji administracyjnych o których mowa w ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Należy zatem dołożyć wszelkich starań, aby takie decyzje uwzględniające potrzeby pacjentów chorujących na szpiczaka były podejmowane.

Podsumowanie

Szpiczak jest chorobą, na którą my - pacjenci sobie nie zasłużyliśmy. Obserwując losy pacjentów z innych krajów Europy, jesteśmy przekonani, że szpiczak jest chorobą, która pod warunkiem dobrze dobranej terapii, nie przeszkadza w prowadzeniu aktywnego, dobrej jakości życia. Podejmujemy walkę, chcemy żyć jak najdłużej, jak najszybciej wracać do pracy i realizować swoje role społeczne. Możemy to osiągnąć tylko przy wsparciu Państwa Polskiego w dostępie do nowoczesnych terapii. Nasze życie ze szpiczakiem to też inwestycja i pragniemy, żeby tak było postrzegane.

Bibliografia

1. Analiza weryfikacyjna *Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90)”*, październik 2019
2. Lurka K.; O sekwencyjnym leczeniu szpiczaka plazmocytowego <https://www.termedia.pl/mz/O-sekwencyjnym-leczeniu-szpiczaka-plazmocytowego,34586.html>
3. Matuszewicz K.; Luka w programie lekowym dla chorych na szpiczaka; Puls Medycyny, wywiad z prof. dr hab. n. med. Krzysztof Giannopoulos. <https://pulsmedycyny.pl/luka-w-programie-lekowym-dla-chorych-na-szpiczaka-956305>
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2020 r.
5. Orłowski R.Z. Carfilzomib-Dexamethasone Versus Bortezomib-Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Updated Overall Survival, Safety, and Subgroups Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia, Vol. 19, No. 8, 522-30, 2019
6. Raport NFZ: szpiczakplazmocytowy, https://zdrowedane.nfz.gov.pl/pluginfile.php/260/mod_resource/content/1/191231_szpiczak_plazmocytowy.pdf
7. Rekomendacja nr 71/2019 z dnia 22 sierpnia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Ninlaro (iksazomib) w ramach programu lekowego „Iksazomib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90)” http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/126/REK/RP_71_2019_Ninlaro.pdf
8. Rekomendacja nr 99/2019 z dnia 5 listopada 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Kyprolis (karfilzomib) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90)” http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/166/REK/rp_99_2019_kyprolis_mkp_zaczerniona.pdf
9. Siegel DS, Dimopoulos MA, Ludwig H, Facon T, Goldschmidt H, Jakubowiak A, San-Miguel J, Obreja M, Blaedel J, Stewart AK. Improvement in Overall Survival With Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol.* 2018 Mar 10;36(8):728-734
10. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytowego oraz innych dyskrazji

- plazmocytowych na rok 2018/2019, 49(4) December 2018, 157-206, DOI: 10.2478/ahp-2018-0024
11. <https://hematoonkologia.pl/aktualnosci/news/id/3356-nowe-mozliwosci-w-leczeniu-szpiczaka-schematy-trzylekowe-oparte-na-lenalidomidzie-revlimid-i-pomalidomidzie-immovid-zostaly-zarejestrowane-przez-komisje-europejska>
 12. <https://ir.celgene.com/press-releases-archive/press-release-details/2019/Celgene-Receives-European-Commission-Approvals-for-REVLIMID-lenalidomide-and-IMNOVID-pomalidomide-based-Triplet-Combination-Regimens-for-Patients-with-Multiple-Myeloma/default.aspx>
 13. <https://www.mpeurope.org/what-we-do/publications/factsheets/>
 14. https://www.ema.europa.eu/en/search/search?search_api_views_fulltext=velcade
 15. <https://hematoonkologia.pl/aktualnosci/news/id/1859-panobinostat-zatwierdzony-w-europie-do-terapii-chorych-na-szpiczaka-plazmocykowego>
 16. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1817249?fbclid=IwAR3AxPFud89eF1BzqAnmntjLN_0CJgot4Y-c9Ji2_xqVqHldItPCH_PlpGA#.XPJbfwQy3SJ.facebook
 17. <https://www.darzalex.com/>
 18. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kyprolis>
 19. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ninlaro-epar-public-assessment-report_en.pdf
 20. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ninlaro>
 21. https://zdrowedane.nfz.gov.pl/pluginfile.php/260/mod_resource/content/1/191231_szpiczak_plazmocytowy.pdf
 22. https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/user_upload/Koszty_nowych_tehnologii_lekowych_w_leczeniu_najczesciej_diagnostowanych_nowotworow_Prognoza_2019-2021.pdf
 23. Tabela 19. Innowacyjne produkty lecznicze w 6 najczęściej diagnostowanych w Polsce chorobach hematologicznych, wyselekcjonowane w procesie przeglądu doniesień naukowych, które w okresie 2019-2021 będą wymagały dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego (szpiczak plazmocytowy)
 24. https://hematoonkologia.pl/aktualnosci/news/id/3342-dostep-do-lenalidomidu-i-pomalidomidu-w-nowym-programie-lekowym-wideo/?fbclid=IwAR1FvNe5_pyzoBFEQYJwTwyRQeVx4qIPy489ip1InnK3Xgp0bXL1hMJtpwc
 25. [Lancet Oncol.](#) 2016 Jan;17(1):27-38. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00464-7. Epub 2015 Dec 5.

26. Iksazomib u chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie szpiczakiem plazmocytowym, *Acta Haematologica Polonica* Volume 48, Issue 3, July–September 2017, Pages 160-164

Słowniczek wybranych skrótów

VTD: Bortezomibum, Thalidomidum, Dexamethasonum

RD: Lenalidomidum, Dexamethasonum

RVD: Lenalidomidum, Bortezomibum, Dexamethasonum

PVD: Pomalidomidum, Bortezomibum, Dexamethasonum

KD: Karfilzomib, Dexamethasonum

KRD: Karfilzomib, Lenalidomidum, Dexamethasonum

VCD: Bortezomibum, Cyclophosphamidum, Dexamethasonum,

CTD: Cyclophosphamidum, Thalidomidum, Dexamethasonum,

MPV: Melphalanum, Prednisolonum, Bortezomibum

VD: Bortezomibum, Dexamethasonum,

DVD: Daratumumab, Bortezomibum, Dexamethasonum,

D-VTD: Daratumumab, Bortezomibum, Thalidomidum, Dexamethasonum

ASCT: autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych,

EMA: European Medicines Agency,

IRD: Iksazomib, Lenalidomidum, Dexamethasonum